

Université
de Liège



FACULTE DE MEDECINE

Département des Sciences biomédicales et précliniques

Master 1 – Sciences Biomédicales

Histoire de la recherche biomédicale

MEDE0430-1

Vincent GEENEN

INTRODUCTION

Objectif et principes du cours

L'histoire de la recherche biomédicale, tout comme l'histoire des sciences en général, ne se résume pas à une contemplation passive ou nostalgique du passé. De plus en plus, elle devient une discipline très active qui sert à une meilleure connaissance des idées scientifiques, à leur avancement, à l'enrichissement de la réflexion philosophique, à l'élargissement de la sociologie et de l'histoire générale de l'humanité, à une meilleure maîtrise des techniques d'exploration, et à l'analyse critique des problèmes biomédicaux tels qu'ils se posent aujourd'hui. Connaître les théories biomédicales de notre époque est devenu une vraie nécessité intellectuelle. Et quelle meilleure voie que l'étude de leur histoire pour en appréhender intimement le contenu et le sens ? En ce début du XXI^e siècle qui connaît une croissance explosive des connaissances biomédicales et un impact socio-économique majeur de la médecine et des politiques de la santé, on tourne plus volontiers le regard vers l'avenir que vers le passé. La nouveauté des problèmes – notamment bioéthiques – qui surgissent chaque jour fait croire à l'inutilité des regards en arrière. C'est le rôle de l'histoire de la recherche biomédicale de montrer que, à côté des discontinuités apparentes et malgré le caractère parfois révolutionnaire des découvertes, existent aussi des continuités essentielles dans l'évolution des pensées qui ont mené à ces mêmes découvertes. En recherchant les racines de la pensée biomédicale actuelle pour mieux comprendre l'acte créatif du chercheur contemporain et mieux apprécier l'importance de sa tâche quotidienne, l'histoire de la recherche permet de vérifier sans cesse que c'est le passé qui engendre l'avenir.

Liège, septembre 2007

Vincent GEENEN
Directeur de Recherches au FRS-FNRS
Chef de clinique au CHU de Liège
Professeur à l'ULg

Etroitement lié à la culture et au développement des sociétés, l' « art de guérir » s'est confondu, pendant des millénaires, avec le merveilleux, les croyances dans le surnaturel, la magie, les religions et les pratiques rituelles. L'histoire de cette discipline est aussi celle des épidémies, des instruments, du diagnostic, de la santé publique, de la réflexion scientifique et des thérapeutiques.

La médecine moderne remonte au milieu du XIX^e siècle, période pendant laquelle les sciences fondamentales ont considérablement fait progresser la connaissance médicale grâce, notamment, au perfectionnement des moyens d'investigation du corps humain.

Avant d'aborder les grandes cultures médicales des mondes grec et romain, il convient de dire quelques mots des médecines qui les ont précédées mais qui, pour des raisons diverses impossibles à considérer ici, n'ont pas vraiment établi de connexion avec la médecine moderne telle que nous la connaissons et l'étudions aujourd'hui.

La médecine chinoise : le premier grand traité médical chinois, le *Neijing*, est attribué au souverain mythique Huangdi, surnommé l'Empereur jaune et né vers 2.700 avant J-C. Selon certaines indications qu'il porte lui-même, cet ouvrage, aussi appelé *Huangdi suwen*, aurait été compilé entre le V^e et le III^e siècle avant J-C. Les wou (sorciers) et les yi (médecins) recourent à l'acupuncture, aux plantes et aux moxas (moyens de réchauffer l'intérieur du corps en certains points d'acupuncture). Au cours des siècles, cette médecine s'est enrichie pour nous parvenir dans son intégralité au XX^e siècle.

La médecine indienne : contemporaine de la médecine chinoise, elle est dominée par deux médecins, Charaka (I^{er} siècle après J-C.) et Suçruta (IV^e siècle après J-C.), qui rédigent chacun un traité - les plus anciens recueils (samshita) conservés - de médecine traditionnelle, fondée sur l'analogie entre le macrocosme (l'Univers) et le microcosme (l'homme).

La médecine mésopotamienne : inspirée par la magie et empreinte d'empirisme, cette médecine est mentionnée dans le code d'Hammourabi (XVIII^e siècle avant J-C.), qui en règle la pratique, les barèmes d'invalidité et les honoraires. De nombreuses tablettes d'argile retrouvées à Ninive, à Babylone ou à Assur permettent de mieux comprendre la pratique médicale des médecins akkadiens; ceux-ci avaient le plus souvent recours à l'hépatoscopie (lecture des oracles dans le foie d'animaux sacrifiés) pour désigner le dieu, ou le mauvais esprit, responsable des diverses maladies. La thérapeutique associe offrandes, sacrifices,

incantations, mais aussi « médecine naturelle » comprenant l'art des pansements, la réduction de fractures, des prescriptions pharmacologiques et la confection de remèdes à partir de plantes et d'ingrédients divers.

La **médecine égyptienne** s'étend sur près de 3.000 ans. L'étude des papyrus médicaux et l'examen scientifique des momies ont permis de bien connaître la pratique médicale dans l'Égypte ancienne, mais aussi de déterminer la nature des maladies qui pouvaient affecter les Égyptiens (bilharziose, pathologies cardio-vasculaires, maladies rhumatologiques et endocrinopathies). Malgré l'omniprésence des divinités, comme Imhotep, le dieu guérisseur, les Égyptiens parviennent à rationaliser la médecine en classant les maladies par spécialités. Ainsi, le papyrus de Kahoun (2.000 avant J-C.) concerne la gynécologie et l'art vétérinaire; le papyrus Ebers (XVII^e dynastie) contient plusieurs centaines d'entités pathologiques et de prescriptions; le papyrus Edwin-Smith (XVIII^e dynastie), ancêtre des traités de traumatologie, comporte des notions d'anatomie et de chirurgie; le papyrus Chester-Beatty (époque ramesside) est consacré à la proctologie. Malgré la pratique de l'embaumement et de l'éviscération, les Égyptiens n'ont qu'une connaissance rudimentaire de l'anatomie et désignent d'un même terme tous les conduits creux. En revanche, ils excellent en ophtalmologie: ils opèrent des cataractes. Et ils savent soigner de nombreuses ophtalmies liées aux tempêtes de sable et aux parasitoses.

Chapitre I – La médecine hellénistique

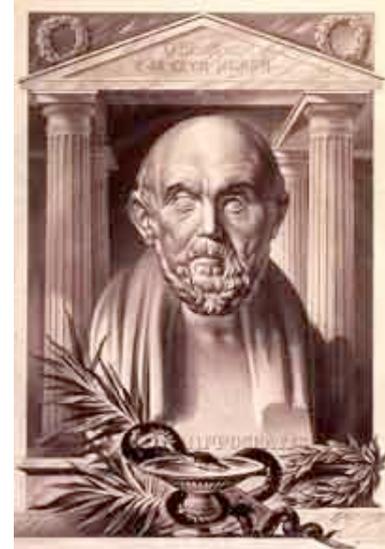
La seconde moitié du V^e siècle av. J-C constitue une étape décisive dans la pensée médicale occidentale. C'est en effet le moment où « naissent » pour nous à la fois la littérature médicale et l'art de la médecine. Bien que la communication orale ait continué à être pratiquée, cette naissance correspond au passage de l'oral à l'écrit. C'est la période où la médecine se constitue en une « *technè* », terme grec qui recouvre deux notions encore indissociables à cette époque, l'art et la science. Les médecins ne se contentent pas de décrire les maladies, de prévoir leur évolution et d'énumérer les remèdes possibles, mais ils s'interrogent sur la finalité de leur art et sur ses méthodes, sur sa place par rapport aux autres arts ou aux autres sciences. Les réponses peuvent être convergentes ou contradictoires. Concernant la finalité de l'art de la médecine, tous s'accordent pour dire que le médecin doit s'efforcer d'être utile au malade ou, à tout le moins, de ne pas lui nuire.

Concernant la place de la médecine par rapport aux autres « *technai* », les médecins ont conscience que la médecine appartient à la catégorie des arts qui ont l'homme pour objet ; mais ils se partagent quand il s'agit de savoir si la science de l'homme est préalable à la médecine ou si elle en est l'aboutissement. C'est alors que l'homme grec découvre la puissance de la raison, et la met en question au moment précis où il la découvre dans un climat d'enthousiasme intellectuel assez exceptionnel. C'est alors qu'il définit les règles d'un savoir scientifique. On voit se constituer ainsi, à partir de la seconde moitié du V^e siècle et au début du IV^e siècle, toute une série de « *technai* », c'est-à-dire d'ouvrages définissant les règles de l'art, et cela dans les domaines les plus divers : art oratoire, médecine, diététique, cuisine, gymnastique, lutte, équitation, architecture, sculpture, peinture et musique.

Hippocrate entre la légende et la réalité

Né en 460 av. J-C, dans l'île de Cos qui faisait alors partie de la confédération athénienne, **Hippocrate** appartenait à une famille aristocratique, réputée déjà pour son savoir médical, qui prétendait descendre d'Asclépios (Esculape). Hippocrate était déjà célèbre de son vivant. Selon Platon, son jeune contemporain, il passait déjà pour le médecin par excellence, comme Phidias d'Athènes ou Polyclète d'Argos passaient pour les sculpteurs par excellence. Il était déjà célèbre par son enseignement et aussi par certaines de ses théories. Aristote mentionne aussi Hippocrate, en disant qu'il était grand, non par la taille, mais par le talent. C'est dans les

traités d'Hippocrate intitulés les *Epidémies* que l'on trouve, pour la première fois dans l'histoire de la médecine, des fiches individuelles sur les malades retraçant, parfois au jour le jour, l'évolution de la maladie.



La question hippocratique et la composition de la *Collection hippocratique*

Sous le nom d'Hippocrate, la tradition a conservé une soixantaine d'écrits médicaux de langue ionienne que l'on peut lire dans la monumentale édition en dix volumes d'Emile Littré (texte grec avec traduction française), la *Collection hippocratique* ou *Corpus hippocraticum*. C'est dans ce traité qu'est exposée la fameuse théorie des quatre humeurs, sang, phlegme, bile jaune et bile noire, que toute la pensée occidentale, depuis Galien, a considérée comme la pierre angulaire de l'enseignement d'Hippocrate. Ce dernier ne fut pas le seul auteur de cette œuvre monumentale à laquelle participèrent de nombreux disciples de son école (comme Polybe, gendre d'Hippocrate, et Syennésis de Chypre).

Les sujets abordés dans ce Corpus sont très variés, d'autant plus que les médecins grecs étaient d'abord des généralistes et n'étaient pas divisés en spécialistes, comme c'était le cas de la médecine égyptienne dans le Moyen-Orient. Néanmoins, deux grands ensembles de la *Collection hippocratique* sont constitués par des traités chirurgicaux et des traités gynécologiques.

On présentera sommairement son contenu en commençant par l'ensemble de traités qui est traditionnellement rattaché à l'école d'Hippocrate. A cet ensemble appartient le groupe bien défini des traités chirurgicaux. Il comprend des traités parfaitement rédigés décrivant avec

maîtrise soit les différentes plaies de la tête, dues notamment aux armes de jet, et leur traitement avec une description très précise de la trépanation (*Plaies de la tête*), soit les différentes méthodes pour réduire et soigner les luxations ou les fractures en respectant la conformité naturelle des membres et en évitant les procédés inutilement spectaculaires (*Fractures et Articulations*). A côté de ces œuvres destinées à la publication, des traités rédigés en style lapidaire devaient servir surtout d'aide-mémoire : l'*Officine du médecin* édicte les règles générales relatives aux opérations ou aux pansements dans le local du médecin ; le *Mochlique* (dont le titre dérive du nom grec d'un instrument de chirurgie destiné à réduire les luxations, le « levier ») est un abrégé, avec remaniements, de *Fractures* et d'*Articulations*.

Un autre groupe cohérent attribué à l'école de Cos est le groupe des *Epidémies*, issu de l'expérience des médecins qui ont voyagé et exercé dans différentes cités. Ces traités consignent, année par année, en relation avec la constitution climatique, les maladies qui prédominèrent saison par saison dans un lieu donné ; ils ajoutent éventuellement des propositions générales nées de cette observation et des descriptions cliniques de malades particuliers dont l'évolution de la maladie est scrupuleusement notée. A ce groupe des *Epidémies* se rattachent plusieurs autres traités, notamment les *Humeurs*. C'est aussi dans le cadre de l'activité du médecin voyageur que se situe le traité des *Airs, Eaux et Lieux*, expressément destiné au médecin venant s'établir dans une ville inconnue de lui. Cette importance accordée au climat et le rejet de l'explication par l'intervention d'une force divine ou surnaturelle réapparaissent dans un traité bref mais remarquable, le traité de la *Maladie sacrée*. Ce traité dénonce d'abord dans une vive polémique les médecins qui attribuent les différentes formes de la maladie sacrée (l'épilepsie) à différents dieux et prétendent la soigner par des procédés magiques (interdits, purifications et incantations). Il montre ensuite que cette maladie n'est pas plus sacrée que les autres mais s'explique par des causes naturelles. C'est le premier texte où la médecine rationnelle s'oppose à une médecine religieuse et magique. L'auteur hippocratique dénie formellement toute intervention possible d'une divinité anthropomorphe dans la production des maladies, et par conséquent toute thérapeutique qui viserait à apaiser la colère de la divinité ou à purifier le malade. Ce sont des causes naturelles qu'il avance, un flux d'humeurs froides provoqué par le changement des vents, et c'est un traitement naturel par les contraires qu'il propose. Toutefois, le rationalisme des auteurs hippocratiques se garde bien d'entrer en conflit ouvert avec la médecine des sanctuaires et de rejeter en bloc la catégorie du divin. L'auteur de la *Maladie sacrée* s'est habilement gardé de l'accusation d'athéisme, qui menaçait les penseurs éclairés du siècle de

Périclès. D'une part, il renverse, avec une habileté sophistique, la position de ses adversaires en les accusant d'athéisme et en leur opposant une conception épurée du divin ; d'autre part, il maintient dans son explication de la maladie la notion de divin, mais l'assimile à celle de naturel. La maladie sacrée n'est pas plus divine que les autres maladies, mais toutes sont à la fois naturelles et divines. Ainsi, tout en récusant l'intervention d'une divinité particulière qui viendrait briser la causalité naturelle, ce traité conserve la notion de divin qui se manifeste dans la régularité même des lois naturelles. Mais cette récupération du divin n'est possible qu'à condition de vider la notion de tout contenu anthropomorphique. La médecine hippocratique propose une autre vision de l'homme dans la mesure où il est situé, non plus dans son opposition avec les dieux, mais dans ses rapports avec l'univers qui l'entoure. Ainsi, d'après le médecin hippocratique, ce n'est plus au rythme du caprice ou de la justice des dieux que les affaires humaines se réalisent, mais c'est au rythme des saisons que les humeurs dans le corps augmentent ou diminuent, selon une loi naturelle. Cette nouvelle vision de l'homme replacé dans son environnement est magistralement présentée dans le traité des *Airs, Eaux et Lieux*, dont on a pu dire qu'il est le premier traité de climatologie médicale de la littérature mondiale, et aussi le premier traité d'anthropologie. Il ne faut pas exiger une rigueur extrême de la part d'une science naissante. Ce qu'il convient plutôt de souligner, c'est l'effort sans précédent fait par le médecin hippocratique pour penser l'homme, qu'il s'agisse de l'individu ou des peuples, dans la perspective de facteurs rationnels s'appliquant à tous indistinctement. En ce sens, il dépasse le point de vue de l'hellénocentrisme et apparaît comme le vrai fondateur d'une science de l'homme.

Quelle que soit l'importance des facteurs climatiques pour un médecin itinérant, il reste que le praticien doit savoir interpréter les signes pour connaître la nature de la maladie et pour pronostiquer son évolution, afin de mieux la soigner. C'est l'objet du célèbre *Pronostic* : il traite des signes favorables ou défavorables à observer dans le cas des maladies aiguës ; c'est là qu'on lit la description, demeurée classique, du visage du malade altéré par la maladie et annonçant la mort (« faciès hippocratique »). Quant à la thérapeutique des maladies aiguës, elle est le sujet du traité intitulé justement *Régime dans les maladies aiguës*. L'auteur expose d'abord l'usage de la décoction d'orge (ptisane), ce qui explique que le traité ait été appelé anciennement *Sur la ptisane* ; il termine par l'usage des boissons et des bains. Tout au long du traité, le médecin met en garde contre les changements brusques de régime.

A l'ensemble des traités de Cos se rattachent enfin des œuvres dont la forme aphoristique a assuré une large diffusion au savoir hippocratique. Les *Aphorismes*, dont le début contient la maxime célèbre « La vie est courte, l'art est long, l'occasion fugitive, l'expérience trompeuse,

le jugement difficile », présentent, dans un ordre qui n'a rien de systématique, une foule de propositions très riches sur les divers aspects de l'art médical, sur le pronostic, sur l'influence des saisons et des âges, sur la thérapeutique (évacuations, régimes). C'est de loin le traité hippocratique qui fut le plus lu, cité, édité et commenté.

Une nouvelle vision de l'histoire de l'homme : la naissance de l'art de la médecine

Les médecins hippocratiques n'ont pas seulement défini la place de l'homme dans son environnement à l'occasion de la réflexion sur les causes des maladies. Ils ont aussi retracé l'histoire de l'homme dans le cadre de la réflexion sur l'art de la médecine. Le traité de *l'Ancienne Médecine* présente en effet une reconstruction de la naissance de la médecine, et par là même contribue à éclairer un moment décisif de l'histoire de l'humanité, celui où l'homme est passé d'un état sauvage à un état de civilisation grâce à la découverte de cette « *technè* ». Ce progrès s'effectue à partir d'un état de sauvagerie, qui est l'envers de l'âge d'or, vers un état de civilisation par l'apparition des différents arts. Or, parmi les arts qui ont permis cette naissance de la civilisation, figure en bonne place la médecine qui sauve les hommes des maladies et de la mort. *L'Ancienne Médecine* propose donc une reconstruction de la naissance et des progrès de l'art médical dans une fresque historique qui rappelle d'autres grands textes du V^e siècle célébrant les progrès apportés par les arts à l'humanité entière. La double découverte de la médecine et de la cuisine – pour employer un vocabulaire qui n'est pas celui de l'auteur, car il ne parle pas de cuisine, mais de régime des gens en bonne santé –, cette double découverte a été, pour les hommes, le point de départ marquant le passage d'une vie sauvage et malheureuse, où l'homme se nourrissait comme les bêtes, à une vie civilisée. La seconde découverte est celle du régime des gens malades, c'est-à-dire de la médecine proprement dite. D'une découverte à l'autre, il y a prolongement et perfectionnement. La seconde découverte prolonge la première dans la mesure où elle repose sur le même raisonnement et la même finalité : adapter le régime alimentaire à l'homme, qu'il soit en bonne santé ou qu'il soit malade. Mais elle la perfectionne, car elle est plus complexe. Alors qu'il n'y a qu'un seul régime pour les gens en bonne santé, il a fallu inventer plusieurs régimes pour les malades, car leur degré de faiblesse varie suivant la force de la maladie : régime solide pour les malades les moins atteints, régime liquide pour les malades les plus faibles, et régime des potages pour les malades intermédiaires. La médecine est donc une sorte de cuisine spécialisée et personnalisée.

Ce qui est caractéristique de cette reconstruction de l'évolution de l'humanité, c'est qu'elle allie une vision réaliste de la faiblesse physique de l'homme et une confiance enthousiaste

dans la puissance de sa raison. D'un côté, l'auteur de l'Ancienne Médecine insiste sur le rôle de la nécessité et du besoin dans la recherche et dans la découverte : c'est parce que le régime bestial causait souffrance, maladies et mort que le régime des gens en bonne santé fut recherché et découvert ; et c'est parce que le régime des gens en bonne santé ne convenait pas aux malades que les hommes furent contraints de chercher et de trouver les divers régimes appropriés aux divers malades. Paradoxalement, la faiblesse de l'homme a, en définitive, servi d'impulsion à sa grandeur. Mais, d'un autre côté, c'est grâce à sa raison, et non au hasard, que l'homme est sorti d'une profonde ignorance et a réalisé des découvertes que l'auteur juge lui-même « admirables ». Ces découvertes, dues à la raison, continuent dans le présent et se prolongeront dans l'avenir, qu'il s'agisse du régime des gens en bonne santé grâce aux entraîneurs d'athlètes ou du régime des malades grâce aux médecins. Une telle conception d'un progrès ouvert est évidente pour un esprit moderne, mais elle mérite d'être soulignée, car elle est totalement originale au V^e siècle. D'autres médecins hippocratiques affirment plus imprudemment que la médecine est alors totalement découverte.

La naissance de l'épistémologie : les critères de l'art

Le paradoxe de cette période de fermentation intellectuelle au V^e siècle av. J-C est que l'existence des arts est déjà radicalement contestée au moment même où les spécialistes essaient d'en définir les règles. Le traité intitulé justement *l'Art* est très éclairant à cet égard. L'auteur de l'école hippocratique commence par cette formule frappante : « Il est des gens qui se font un art [*technèn*] de décrier les arts [*technas*] ». Ce genre de détracteurs existe encore de nos jours ! Tout l'objet de ce traité est de montrer qu'il existe un art de la médecine, en répondant aux objections telles que la médecine n'existe pas puisque des malades guérissent sans faire appel aux médecins et que d'autres meurent malgré le secours de la médecine. Le traité donne une idée de ce qu'étaient les premières discussions sur la science, au moment où elle naissait de façon consciente et où elle s'affirmait contre les ennemis de l'extérieur. Il n'est pas exagéré de parler de premières considérations épistémologiques ; car la réfutation englobe en son début la défense de tous les arts. On est surpris par le caractère ardu de cette discussion d'épistémologie générale, qui suppose de la part du médecin une bonne connaissance des discussions contemporaines sur l'ontologie et la philosophie du langage. Ce développement revêt une grande importance dans l'histoire des idées, non seulement parce qu'il est le témoignage le plus ancien sur l'épistémologie en tant que discours sur la science, mais surtout parce que ce témoignage est écrit par un savant et non un philosophe. On sait que l'épistémologie restera longtemps l'apanage des philosophes et qu'on la fait commencer

traditionnellement avec Platon. En réalité, il faut faire remonter cette réflexion épistémologique à la période pré-platonicienne, où elle ne fut pas seulement le fait des sophistes et des philosophes, mais d'abord des hommes de science.

Les critères de l'art peuvent se définir à partir de son antonyme, le hasard. L'antithèse entre l'art et le hasard, ou, si l'on préfère, entre la science et la chance, structurait, dès le V^e siècle, les discussions sur les diverses activités qui prétendaient avoir le statut d'art. Elle apparaît même au théâtre. Euripide, dans son *Alceste*, dit joliment que « ce qui relève du hasard n'est pas pris par l'art ».

Déjà dans l'*Ancienne Médecine*, la mention du hasard vient sous la plume du médecin hippocratique pour repousser l'hypothèse absurde que l'art de la médecine n'existe pas : « Si l'art de la médecine n'existait absolument pas [...] c'est le hasard qui régirait en totalité le sort des malades. » Et lorsque l'auteur fait l'éloge des découvertes de la médecine, il précise qu'elles sont dues « à la science et non à la chance ». Cette antithèse offre aussi une réponse aux adversaires qui prétendent que les malades guéris « doivent au hasard d'en réchapper, et non à l'art ».

Etant l'antonyme d'un hasard indistinct, la science se définit d'abord par la possibilité d'établir des distinctions normatives. Savoir, c'est pouvoir discerner ce qui est correct et ce qui ne l'est pas. Ainsi, alors que le hasard est le règne de l'indifférencié, l'art se manifeste par une distinction des valeurs et une hiérarchie des compétences qui se révèlent dans les moments décisifs. Le règne de l'art, c'est le règne de la différence. « Un médecin vaut beaucoup d'autres hommes », est-il déjà écrit dans l'*Iliade*. Cette idée traditionnelle de la supériorité de l'homme de science est intégrée dans la définition même de l'art, dès le moment où elle se construit au V^e siècle. Plus tard, selon Platon, la phase de la découverte des arts, qui est celle de la différence, sera complétée par la phase de l'acquisition des vertus politiques, qui est celle de l'égalité répartie entre les hommes.

Le monde de la science n'est pas seulement celui de la différenciation des valeurs et des hommes, il est aussi celui de la perception de la cohérence des choses. Alors que le hasard est synonyme de désordre et de spontanéité apparente, la science, elle, découvre la régularité de l'ordre naturel des choses. L'un des plus grands mérites d'Hippocrate et de ses disciples est d'avoir énoncé, sous sa forme la plus universelle, ce que l'on appellera plus tard le principe du déterminisme. ***Tout ce qui se produit a une cause.***

Le spontané est manifestement convaincu de n'être rien ; car, pour tout ce qui se produit, on peut découvrir un pourquoi et, dans la mesure où il existe un pourquoi, le spontané n'a manifestement aucune réalité, si ce n'est en tant que nom. Au contraire, la médecine, elle, dans la mesure où elle est dans l'ordre du pourquoi et de la prévision, a et aura manifestement toujours une réalité. - Traité de l'*Art*.

Ainsi le texte du médecin hippocratique annonce, par sa formulation même, Aristote selon qui l'art se définit par la connaissance d'un « pourquoi ». Et ce que l'auteur apporte de nouveau et de remarquable, c'est que la notion de causalité est déjà liée à celle de prévision. Il devient clair que la méthode causale est la condition *sine qua non* d'une science médicale véritable. Le traité insiste aussi sur la nécessité pour l'homme de science de ne pas en rester à un énoncé descriptif ou prescriptif, mais de passer au stade de l'énoncé interprétatif par la prise en compte des causes. La science doit donc être causale ou elle n'est pas. Bien entendu, il reste un fossé entre les déclarations théoriques et leur application pratique. Malgré leurs belles déclarations sur l'exigence d'une connaissance causale, les médecins hippocratiques ne procéderont à aucune investigation expérimentale pour mettre en œuvre leur programme. Mais l'architecture conceptuelle est déjà là. En particulier, le domaine de la science, qui opère distinction, unification et prévision, exclut le domaine du hasard, où règnent l'indistinct, l'inexpliqué et l'imprévisible. Cela augure parfaitement le paradigme cognitif de l'ordre avec exclusion du désordre, qui sera le fondement même de la conception déterministe de la science.

Les relations de la médecine avec la philosophie

Selon les partisans de la médecine philosophique, il n'est pas possible de savoir la médecine sans connaître au préalable la nature de l'homme, c'est-à-dire les divers éléments dont il est formé. Or, dans cette perspective, les éléments constitutifs de l'homme dépendent des éléments qui composent l'univers. L'art de la médecine philosophique se fonde donc sur des principes extérieurs à cet art et puisés dans la cosmologie. Face à cette tendance, la médecine hippocratique réagit avec vigueur, en affirmant l'autonomie de l'art médical par rapport à la philosophie. Alors que les philosophes considèrent qu'il est nécessaire de partir d'une connaissance préalable de la nature humaine pour pratiquer correctement la médecine, l'auteur de l'*Ancienne Médecine* affirme inversement que c'est la connaissance de la médecine, correctement définie, qui est la source de la connaissance de la nature de l'homme. Par une simple inversion des termes, cet auteur opère une véritable révolution. L'homme de science doit se donner pour tâche d'observer les réactions du corps humain aux différentes actions du régime (aliments, boissons, exercices). Grâce à l'étude causale de ces actions et de ces réactions, le médecin déterminera les différentes catégories de la nature humaine. Le médecin substitue ainsi à la notion générale de nature humaine, qui relève d'un savoir philosophique (*physis* au singulier), les différentes catégories de nature humaine obtenues par l'observation raisonnée (*physeis* au pluriel). Dès lors, la médecine acquiert un statut nouveau :

elle n'est plus à la remorque de l'anthropologie philosophique, mais devient, elle-même, la science de l'Homme.

De l'observation du visible à la reconstruction de l'invisible

Parmi les caractéristiques de l'hippocratismes médical, outre le rationalisme, figure une remarquable faculté d'observer et de consigner ces observations avec la plus grande minutie.

L'observation clinique

Le diagnostic, comme le pronostic, ne peut résulter que d'un ensemble de signes. Il existait un véritable art de l'observation qui combinait l'action de l'intelligence et de tous les sens. La vue permet le plus grand nombre d'observations et est le premier sens sollicité lorsque le médecin parvient auprès du malade. L'œil exercé du médecin hippocratique a vu des détails que le médecin moderne ne voit plus, parce qu'il n'a plus besoin de les voir. Les instruments de l'analyse moderne y suppléent. Néanmoins, certaines observations visuelles des médecins hippocratiques restent un acquis de la science moderne et ont encore valeur de symptôme signifiant, par exemple la carphologie, l'hippocratismes digital. L'observation par l'ouïe a menés certains médecins à pratiquer l'auscultation immédiate dans le cas de pneumopathies, en collant directement leur oreille contre la poitrine du malade et en écoutant les bruits intérieurs (« bruit du vinaigre », « bruit du cuir neuf »). Ils ont parfois provoqué des bruits internes de fluctuation en secouant le malade pour déterminer l'endroit où pratiquer par une incision l'évacuation d'eau ou de pus. Ce procédé d'auscultation immédiate a été ensuite oublié ou négligé pendant fort longtemps et il a fallu attendre le début du XIX^e siècle avec Laennec pour que ce procédé soit à nouveau utilisé.

L'attention au moindre signe a conduit les médecins grecs à rédiger pour la première fois des fiches sur l'histoire des malades d'une extraordinaire précision. En Egypte, les ouvrages de médecine étaient composés d'une succession de courtes notices sur les maladies rangées dans l'ordre dit *capite ad calcem*, depuis la tête jusqu'au talon, et organisées suivant un plan fixe comprenant en gros trois parties : la description des symptômes, le pronostic et la thérapeutique. Les traités nosologiques grecs, à la différence des traités égyptiens, ne prescrivent pas de moyens magiques ou religieux tels que la prière ou l'incantation. C'est toutefois dans l'école d'Hippocrate qu'apparaissent les fiches de malades individuels. La description clinique des médecins hippocratiques a ainsi atteint un stade incontestable de perfection, tirant parti autant qu'il est possible de tout ce qui est perceptible par les sens et s'efforçant d'en déterminer par l'intelligence la valeur pronostique. Mais cet art de

l'observation externe était considérablement limitée par l'obstacle que constitue leur méconnaissance du monde invisible de l'intérieur du corps.



La reconstruction d'un monde invisible

Les médecins hippocratiques n'ont pas pratiqué la dissection sur l'homme ; ils ont dû reconstruire les structures internes du corps humain soit à partir de leurs observations en surface, soit à partir de dissections d'animaux. Ils connaissaient déjà les principaux organes tels que le cerveau, le cœur, le poumon, le foie, les reins, la rate, la vessie, qui se logaient dans deux grandes cavités séparées par le diaphragme, les cavités d'en haut et d'en bas. Mais ils ne les appelaient pas encore « organes » qui est un concept aristotélicien. Le mot « nerfs », bien qu'il vienne du terme grec *neura* couramment employé par les médecins hippocratiques, ne correspond plus à ce qu'ils désignaient par là : ils confondaient les tendons et les nerfs et ne connaissaient pas ce que nous appelons le système nerveux ; c'étaient pour eux uniquement des ligaments qui maintenaient l'ensemble et provoquaient le mouvement par

leur tension plus ou moins grande. Ils connaissaient les muscles, mais ignoraient leurs propriétés contractiles. Ils connaissaient les conduits qui transportent le sang, mais ils les appelaient *phlebes* (d'où vient le mot « phlébite ») et ne distinguaient pas les veines et les artères. Le pouls artériel n'était pas encore découvert et ne servait pas au diagnostic. Les battements, notamment aux tempes, étaient bien observés, mais seulement en tant que perturbations pathologiques. Pour l'époque d'Hippocrate, les « vaisseaux » ne transportaient pas que du sang mais aussi de l'air et d'autres humeurs. Les médecins hippocratiques n'avaient pas idée de la circulation du sang, découverte seulement au XVII^e siècle. La description de Polybe, un des plus célèbres disciples d'Hippocrate, met en scène quatre paires de vaisseaux descendant de la tête jusqu'aux pieds avec des ramifications dans les bras, mais ne mentionne même pas le cœur !

C'est à propos de l'appareil génital de la femme que les médecins ont déployé le plus d'imagination. La matrice, à laquelle ils attribuaient avec raison la cause des maladies féminines, se livre à d'étranges voyages à travers tout le corps. Il semble parfois qu'elle soit douée d'une vie propre. Ici on voit la matrice desséchée « courir » en montant vers l'humide et se jeter sur le foie gorgé d'humeur, causant une suffocation subite de la femme. Là on voit la matrice échauffée « s'élancer » vers la fraîcheur extérieure, provoquant ainsi une variété de prolapsus.

A l'inverse, la disposition et la forme des os était décrite et connue avec précision. L'auteur des *Articulations* décrit remarquablement la colonne vertébrale, dénonce avec pertinence et indignation l'ignorance de certains de ses collègues qui confondent la fracture bénigne de l'apophyse épineuse d'une vertèbre avec un déplacement grave d'un corps vertébral tout entier en avant.

Quand on passe de l'anatomie à la physiologie, les lacunes se révèlent plus graves et la construction imaginaire est encore plus évidente. Des fonctions vitales comme la respiration et la digestion n'ont pas donné lieu à des explications satisfaisantes. L'estomac n'était pas un viscère important. La digestion était connue comme une espèce de lutte entre l'homme et les aliments, qui aboutit, dans le cas d'une digestion normale, au triomphe de l'homme sur les aliments. Encore pour Aristote, la digestion est une cuisson.

L'éthique hippocratique

Une preuve tangible de l'humanisme hippocratique figure dans l'emploi même du vocabulaire. Le mot grec *anthropos* qui désigne l'« être humain » revient très souvent sous le stylet des médecins pour désigner le malade. C'est le signe que les autres distinctions, de

sexe, de statut social ou d'origine raciale, sont secondaires et que ce qui compte avant tout, c'est le malade auquel il faut rendre la santé. Le but de la médecine se cristallise dans une maxime restée célèbre : « *Avoir dans les maladies deux choses en vue : être utile ou du moins ne pas nuire.* » Le médecin hippocratique y affirme clairement, déjà avant Platon ou Aristote, que la finalité de la médecine n'est pas la réussite du médecin, mais le seul intérêt du malade. L'art médical, dit un médecin hippocratique, comprend trois termes : la maladie, le médecin et le malade. Et il définit les rapports entre ces trois termes de la façon suivante : « Le médecin est le serviteur de l'art ; le malade doit s'opposer à la maladie avec le médecin. » La relation malade/maladie est donc pensée en termes de lutte, il faut combattre la maladie. La lutte contre la maladie est menée par le malade. Le médecin, lui, est l'allié du malade, celui qui aide à combattre la maladie. On constatera ici la modestie du médecin et aussi sa profondeur humaine. Cette dimension humaine, dans les relations entre le médecin et le malade, constitue l'une des originalités de l'hippocratismes. Le médecin sait que le drame reste celui du malade en proie à sa maladie, et que lui, le médecin, ne peut apporter qu'une aide. Il le fera par son savoir sans doute, mais aussi par son dévouement plein d'abnégation, par son sens du dialogue et par sa compréhension à l'égard du malade (douceur, « gracieusetés »).

La réflexion du médecin hippocratique sur son propre art débouche ainsi sur une déontologie qui est restée un modèle ; c'est ce qui fait la valeur pérenne de la seconde partie du Serment d'Hippocrate, texte fondateur de la déontologie et du secret médical :

J'utiliserai le régime pour l'utilité des malades, suivant mon pouvoir et mon jugement ; mais si c'est pour leur perte ou pour une injustice à leur égard, je jure d'y faire obstacle. Je ne remettrai à personne une drogue mortelle si on me la demande, ni ne prendrai l'initiative d'une telle suggestion. De même, je ne remettrai pas non plus à une femme un pessaire abortif. C'est dans la pureté et la piété que je passerai ma vie et exercerai mon art. Je n'inciserai pas non plus les malades atteints de lithiase, mais je laisserai cela aux hommes spécialistes de cette intervention. Dans toutes les maisons où je dois entrer, je pénétrerai pour l'utilité des malades, me tenant à l'écart de toute injustice volontaire, de tout acte corrompueur en général, et en particulier des relations amoureuses avec les femmes ou les hommes, libres ou esclaves. Tout ce que je verrai ou entendrai au cours du traitement, ou même en dehors du traitement, concernant la vie des gens, si cela ne doit jamais être répété au-dehors, je le tairai, considérant que de telles choses sont secrètes.

Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

Ἐκίζομαι ἐπὶ τὸν ἀπολλῶνα τὸν ἰατροῦ καὶ ἐπὶ τὸν ἀσκληπιό καὶ ἐπὶ τὴν υἱεῖα καὶ ἐπὶ τὴν πανάκεια καὶ ἐ' ὄλοις τοὺς θεοὺς ἐπικαλούμενός τῆν μαρτυρία τοῦε, νὰ τῆρῃς πίστα κατὰ τὴ δύναμῃ καὶ τὴν κρῖεῃ μού αὐτοῦ τοῦ ὀρκῶ καὶ τὸ εὐμβολαῖο μού αὐτοῦ. νὰ θεώρῃς αὐτὸν πού μού δίδασκε αὐτὴ τὴν τέχνη ἰκὸ μὲ τοὺε γονεῖε μού καὶ νὰ μοιραστῶ μάζ τούε τὰ υπάρχοντα μού καὶ τὰ ψῆματα μού ἀν' ἐκεῖ ἀνὰ κῆ φροντιδάε. νὰ θεώρῃς τοὺε ἀπογομῶε τοὺε ἰεοὺε μὲ τ' ἀδελφῖα μού καὶ νὰ τοὺε διδάξῃς τὴν τέχνη αὐτὴ ἀν' θέλωμ νὰ τῆ μάθῶμ, χωρῖε ἀμοιβῆ καὶ εὐμβολαῖο καὶ νὰ μετὰδῶε μὲ γάρβι-τῆλεε, φάηκε καὶ συμβουλέε ὅλε τὴν υπόλοιπῃ γῆ-ση μού καὶ ἐτὰ παιδῖα μού καὶ ἐτὰ παιδῖα ἐκείνοῦ πού μὲ δίδασκε καὶ ἐτοὺε ἄλλοῦε μαθητέε πού ἐχοῦν κἀμὲ τράπτῃ συμφῶνῖα μάζ μού καὶ ἐ' αὐτοὺε πού ἐχοῦν ὀρκῖεθεῖ ἐπὶ τὸν ἰατρῖκο νόμο καὶ ἐε κἀκῆν ἀλλο καὶ νὰ φεραπέωῃ τοὺε πᾶεχόντεε κατὰ τὴ δύναμῃ μού καὶ τὴν κρῖεῃ μού χωρῖε ῖοτ'ε, ἐκοῦεῖε, νὰ τοὺε βλάψῃ ἢ νὰ τοὺε ἀδικῆε. καὶ νὰ μὴ δῶεῖς ποτ'ε ἐε κἀκῆν, ἐετῖ κ' ἀν' μού τὸ ζητῆεῖ, φάναθηφορο φάρμακο, οὔτε νὰ δῶεῖς ποτ'ε τέτοια συμβουλή. ὁμοῖε, νὰ μὴ δῶεῖς ποτ'ε ἐε γυναῖκα φάρμακο γιὰ ν' ἀποβάλλεῖ. νὰ διατῆρῃε δὲ τὴ ζωῃ μού καὶ τὴν τέχνη μού καθαρῃ καὶ ἀγῆν. καὶ νὰ μὴ χεῖροῦρῃε πᾶεχόντεε ἀπὸ νόθουε ἀλλὰ ν' ἀφῆεῖς τὴν πρᾶεῃ αὐτῇ γιὰ τοὺε ἐδικοῦε. καὶ ἐ' ὅποια ἐπιτῖα κ' ἀν' μῆε, νὰ μῆε γιὰ τὴν ὠφέλεια τῶν πᾶεχόντων ἀποφεύγονταε κᾶθε ἐκοῦεῖα ἀδικῖα καὶ βλάβῃ καὶ κᾶθε γενέθηῖα πρᾶεῃ καὶ μὲ γυνδικέε καὶ μὲ ἀνδρ'εε, ἐλεύθεροῦε καὶ δοῦλοῦε. καὶ ὅτ'ι δῶ ἢ ἀκοῦεῖς κατὰ τὴν δεκῆεῃ τού ἐπαγγελάματοε μού, ἢ κ' ἐκτοε, γιὰ τὴ ζωῃ τῶν ἀνθρώπων, πού δὲν πρέπ'ε ποτ'ε νὰ κοῖκοποιῆεῖ, νὰ εἰσπῆεῖ καὶ νὰ τὸ τῆρῃε μυστικό. ἀν' τὸν ὀρκῶ μού αὐτοῦ τῆρῃεῖς πίστα καὶ δὲν τὸν ἀφέθηε, εἴθε ν' ἀτολάξῃε γιὰ πάντα τὴν ἐκτιμῆεῃ ὄλων τῶν ἀνθρώπων γιὰ τὴ ζωῃ μού καὶ γιὰ τὴν τέχνη μού, ἀν' ὁμοῖε γάρβῶ καὶ ἀφέθηε. τὸν ὀρκῶ μού νὰ υπόετῖετᾶ ἀντιθέτᾶ ἀπὸ αὐτᾶ.

Texte original du serment d'Hippocrate

Hippocrate exercera sur la pensée médicale, au cours de plus de vingt siècles, une influence analogue à celle qu'a exercée Aristote sur la pensée philosophique. Parfois contestée, souvent admirée, et plus souvent encore déformée en fonction de ce qu'on voulait y chercher, l'œuvre hippocratique sera un modèle de référence constant pour la médecine occidentale depuis l'Antiquité jusqu'au début du XIX^e siècle. Bien que l'œuvre soit scientifiquement dépassée, sa dimension humaine demeure un modèle pour les médecins. De toute façon, cette œuvre reste l'un des monuments les plus riches de l'éveil scientifique en Grèce et dans le monde occidental tout entier.

Hérophile d'Alexandrie et son école (331 – 250 av. J-C)



Hérophile a sans aucun doute pratiqué les premières dissections de cadavres humains, et il n'y a guère de doute à propos de témoignages concordants sur la pratique de la vivisection humaine sur des criminels condamnés à mort.

Son apport majeur fut l'identification du système nerveux dont Hérophile situait l'origine dans le cervelet et la moelle épinière adjacente. Il répartissait les nerfs en deux classes : ceux qui étaient responsables du mouvement volontaire, dits « décisionnels » (d'après un terme aristotélicien), et ceux qui assuraient les fonctions sensorielles.

Il décrivit aussi un deuxième système qui reliait entre eux le cœur, les veines et les artères, ces vaisseaux étant différenciés pour la première fois aussi sur des bases anatomiques, grâce à la différence d'épaisseur de leurs parois respectives.

La liaison entre l'anatomophysiologie d'Hérophile et la pratique clinique fut établie par la théorie du pouls dont il fut le fondateur. A propos de ce moyen novateur de la sémiologie médicale, il fit preuve d'une sensibilité taxinomique presque musicale. La typologie des pulsations était différenciée selon l'âge du patient, mais aussi d'après le rythme, la fréquence, la magnitude, etc...

Hérophile se fit aussi construire une clepsydre portative, dûment étalonnée, et il s'en servit pour mesurer la fièvre chez ses patients. Plusieurs témoignages confirment qu'il se servait du pouls pour établir son pronostic, réalisant ainsi une innovation radicale par rapport à l'ancienne sémiologie hippocratique.

La thérapeutique d'Hérophile suivit toutefois la tradition d'Hippocrate. Les fondements de l'hygiène restaient le régime alimentaire et la gymnastique (dans le but de favoriser la bonne « coction » des aliments et d'assurer l'équilibre humoral). La phlébotomie était toujours pratiquée afin d'évacuer l'humeur sanguine en excès.

Erasistrate de Céos (vers 310 – 250 av. J-C)

Surnommé l' « Infaillible », il fut avec Hérophile le fondateur de l'école d'Alexandrie de médecine sous le règne des Ptolémées.

Erasistrate rédigea une thèse mémorable sur le rapport entre le développement de l'intelligence chez l'homme et la grande complexité de ses circonvolutions cérébrales en comparaison avec celles des autres animaux. Il établit le cerveau comme siège de la pensée et des facultés mentales, contrairement à Aristote qui situait ces fonctions dans le cœur.

Sur le plan de l'anatomie vasculaire, il donna les premières descriptions de la veine cave, des valvules cardiaques, des artères pulmonaires et rénales.



Erasistrate comprend pourquoi Antiochos est malade (David, 1774)

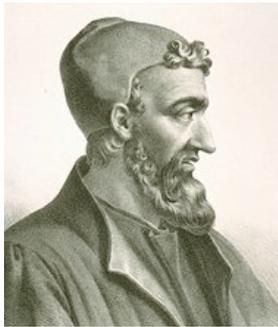
Les détails de la vie d'Erasistrate sont peu connus et la plupart de ses écrits nous ont été rapportés par les commentaires rédigés par ses successeurs (comme Galien qui fut son plus célèbre critique).

Une anecdote raconte qu'il fut appelé au chevet d'Antiochos, gravement malade, par son père, le roi syrien Seleucos Ier. Après avoir observé que le pouls du malade s'accélérait et que son visage rougissait lorsque sa belle-mère Stratonice, l'épouse du roi, pénétrait dans sa chambre, Erasistrate aurait déduit que le malade souffrait en fait d'un amour impossible. Pour certains, cela en fait un pionnier possible de la psychothérapie.

Chapitre II – La médecine dans le monde romain

Claude Galien de Pergame

Galien est le dernier des grands médecins créateurs de l'Antiquité, le deuxième « père fondateur » de la médecine occidentale après Hippocrate.



Biographie

Galien est né sous le régime de l'empereur Hadrien, en 129 ap. J-C, à Pergame, belle cité d'Asie mineure. En 144-145, il étudie la philosophie auprès de quatre maîtres appartenant à des écoles différentes. Ses premières études médicales, en 146-147, sont marquées au coin de l'ouverture d'esprit et de l'anti-sectarisme. A Pergame, il se risque à ses premiers écrits, avec notamment l'ouvrage *De la dissection de l'utérus* et les trois livres *Du mouvement du thorax et du poumon*. A la mort de son père, il complète ses études à Smyrne puis en Egypte, à Alexandrie, où il acquiert une remarquable compétence en médecine. En 157, il retourne à Pergame et est choisi comme médecin des gladiateurs. Sa tâche est terrible vu la gravité des blessures infligées à ces hommes, mais d'une exceptionnelle valeur didactique pour cette même raison. En 162, à l'avènement de Marc-Aurèle, Galien part tenter sa chance à Rome où il écrit ses premiers ouvrages d'anatomo-physiologie et d'histoire de la philosophie et de la médecine. Marc-Aurèle lui confiera la santé de son fils Commode qui devient empereur en 180 et qui se montre un détestable et brutal tyran. Septime Sévère, fondateur d'une autre dynastie, lui succède en 192, année terrible pour Galien puisqu'elle est marquée par l'incendie du temple et de la bibliothèque de la Paix où il entreposait ses livres. Entre 200 et 210, il se décide à rentrer dans son pays et, durant le voyage ou peu de temps après être arrivé en Asie, il meurt entre 210 et 216.

Anatomo-physiologie de Galien

Selon Galien, la santé est faite d'équilibres successifs imbriqués les uns dans les autres ; on devient malade quand on ne peut plus librement vaquer à ses occupations. Toujours selon lui et paradoxalement à première vue, la santé des athlètes est une santé dangereuse parce qu'elle est poussée à l'extrême et que « la disposition athlétique n'existe pas par nature ».

L'anatomie de Galien est fondée sur le savoir accumulé, la critique des découvertes antérieures, et sur la dissection, malheureusement pratiquée non sur les cadavres humains mais sur les animaux (surtout les macaques, les cochons, les petits mammifères et les éléphants impériaux). Ses grandes observations portent sur les os (os avec et sans cavité médullaire ; apophyses, épiphyses, diaphyses ; boîte crânienne) ; les muscles et les tendons (muscles du thorax ; tendon d'Achille) ; et les nerfs (sept paires de nerfs crâniens ; nerfs récurrents, nerfs rachidiens, nerfs cervicaux) et le système nerveux en général (ganglions nerveux ; système sympathique).

En physiologie, Galien conserve la vieille théorie des humeurs dérivée de la médecine hippocratique : le corps humain est composé de quatre humeurs, sang, phlegme, bile jaune et bile noire. Celles-ci sont en rapport avec un organe du corps, le sang avec le cœur, le phlegme avec le cerveau, la bile jaune avec le foie, et la bile noire avec la rate. Elles sont caractérisées par des qualités, à savoir respectivement le chaud, le froid, l'humidité et le sec, caractéristiques elles-mêmes des quatre éléments, le feu, l'air, l'eau et la terre. La santé idéale comporte l'équilibre des quatre humeurs. La prédominance relative d'une humeur explique que quatre tempéraments peuvent se distinguer : tempérament sanguin, tempérament phlegmatique, tempérament colérique (ou bilieux), tempérament mélancolique.

Galien ne renie pas non plus les héritages platonicien et aristotélien selon lesquels le *pneuma* règle la vie, ou plutôt trois sortes de *pneuma* : le psychique, qui a la charge du cerveau et du système nerveux ; le vital ou l'animal, qui règle le cœur et les artères ; le naturel ou végétatif, qui contrôle le foie et les veines.

Il s'y ajoute des forces particulières (*dynameis*), chargée d'assurer les grandes fonctions biologiques ; ces forces (répulsive, attractive, expulsive, sécrétive, altérative) sont en quelque sorte l'apparence concrète que prend l'intervention de la divinité dans le corps humain ; elles sont l'instrument du projet divin. Galien acceptera toujours une part d'inspiration divine dans l'art d'exercer la médecine.

L'expérimentation et la recherche

Malgré ces idées téléologiques, Galien observe et expérimente. Sa méthodologie

expérimentale est caractérisée par le recours alterné à l'expérience et à la raison, qu'il appelle ses « deux jambes ». Il a le grand mérite d'être sensible au fait que l'objet de l'expérience médicale est d'une fragilité et d'une importance incomparables.

Nul n'ignore que l'épreuve est dangereuse, cela à cause de l'objet sur lequel s'exerce l'art médical. En effet, à la différence des autres arts dans lesquels on peut expérimenter sans danger, ce ne sont pas des peaux ni des bûches ni des briques qui sont les matériaux de la médecine ; mais celle-ci expérimente sur le corps humain, sur lequel il n'est pas sans danger d'expérimenter l'inexpérimenté ; d'autant plus que l'expérience peut aboutir à la perte de l'être vivant tout entier. C'est pourquoi, en ce qui concerne les travaux de l'art, comme de bien préparer les remèdes et de juger ce qui a été écrit par nos prédécesseurs, il faut pratiquer la mise à l'épreuve, et cet examen est utile. En effet, la médecine possède deux jambes, l'expérience et le raisonnement. – Galien, *Commentaire au traité d'Hippocrate*.

Sont particulièrement remarquables ses vues sur les mouvements du sang et de la respiration, ainsi que le fonctionnement du système nerveux. C'est ainsi qu'il a pratiqué la section expérimentale de la moelle épinière à plusieurs niveaux, sur des singes et sur des cochons. Il a constaté aussi que la ligature d'un nerf paralyse un muscle lointain, ce que lui enseignait aussi son expérience clinique, quand tel de ses malades, tombé sur le dos, présentait une paralysie de certains doigts de la main.

Selon Galien aussi, il existe deux sortes de sang, le sang veineux et le sang artériel. Le premier est constamment renouvelé par l'apport alimentaire et, à partir du foie, nourrit l'ensemble du corps – y compris les poumons auxquels il parvient par la « veine artérielle » - et le cœur. Le second distribue la chaleur vitale à partir du cœur, ou plus précisément du ventricule gauche, où il s'est mêlé au pneuma apporté par l'« artère veineuse ». Arrivés à la périphérie, les deux sangs sont consommés, d'où la nécessité d'un renouvellement constant. Autrement dit, les deux sangs coulent parallèlement en vertu de la « force répulsive » du foie et du cœur et surtout des « forces attractives » des parties du corps qui en ont besoin. Ces conclusions de Galien seront soigneusement méditées par Harvey quand lui-même se livrera aux recherches qui aboutiront à sa découverte de la circulation du sang.

Selon Galien toujours, tandis que les excréments solides proviennent de la digestion gastro-intestinale, les reins, en vertu de leur faculté attractive, attirent les parties séreuses non pas du seul sang chargé de nourrir les reins mais de tout le sang élaboré par le foie, et les transforment en urine. Si l'on mesure la quantité d'urine éliminée chaque jour – et il y a là un remarquable effort de quantification raisonnée –, il est clair que cet excrément dérive de la quasi-totalité des liquides incorporés.

En matière de thérapeutique enfin, Galien n'hésitera pas à effectuer sur lui-même des expériences raisonnées : il essaie un remède à base de plantes pour les blessures des nerfs ; il

éprouve la terre de Lemnos ; il se brûle à la thapsie pour tester les différents remèdes possibles et observe que c'est le vinaigre qui adoucit le mieux la brûlure.

Le raisonnement diagnostique

On a répété à foison que le médecin ancien ne faisait pas de diagnostic, ce qui est à la fois vrai et faux. En effet, ce que le médecin fait au chevet du malade, il l'appelle *pronostic*, ce qui signifie l'observation des signes qui d'une part renseignent sur le cours passé de la maladie et sur sa situation présente, et d'autre part permettent de prévoir son évolution future. Ces signes seront alors rapportés à des causes.

Le legs de Galien et la fin de l'Antiquité

Avec Galien, nous sommes en présence d'un aboutissement du savoir antique car il a tout lu, presque tout compris, trié, critiqué, réorganisé. De ce fait il est devenu une source, et de plus en plus on a considéré qu'il pouvait à peu près remplacer toute la littérature médicale antérieure, la grande exception restant Hippocrate. D'autre part, il s'est lui-même présenté comme un modèle à suivre aussi dans le détail, dévoilant son amour passionné de la science et de la vérité, son désintéressement, ses astuces diagnostiques, ses problèmes de santé et les leçons qu'il en a tirées. Tout cela a contribué à faire régner le principe d'autorité et le dogmatisme ; en outre, le dieu galénique n'ayant pas paru incompatible avec le Dieu des chrétiens, cette scolastique médicale, malgré les découvertes de la Renaissance, durera jusqu'au XVII^e siècle. De son temps, Galien a connu dans tous les domaines une gloire extraordinaire, auprès de toutes les classes de la société, comme médecin praticien et théoricien, et comme philosophe. Son œuvre a couvert toutes les branches de la médecine, une grande part de la philosophie qu'il ne coupe pas de la religion, et la philologie, notamment dans ses rapports avec l'histoire littéraire et la critique de textes. Après Galien, la médecine et la pensée biomédicale antiques ne sont plus créatrices : elles traduisent, compilent, résument, emmagasinant le savoir scientifique et le savoir populaire. Ce sont des arts de simple conservation.

Le serment de Galien

Ce serment est encore prononcé de nos jours par les étudiants en pharmacie, à l'occasion de leur diplôme de fin d'études.

« Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque. »

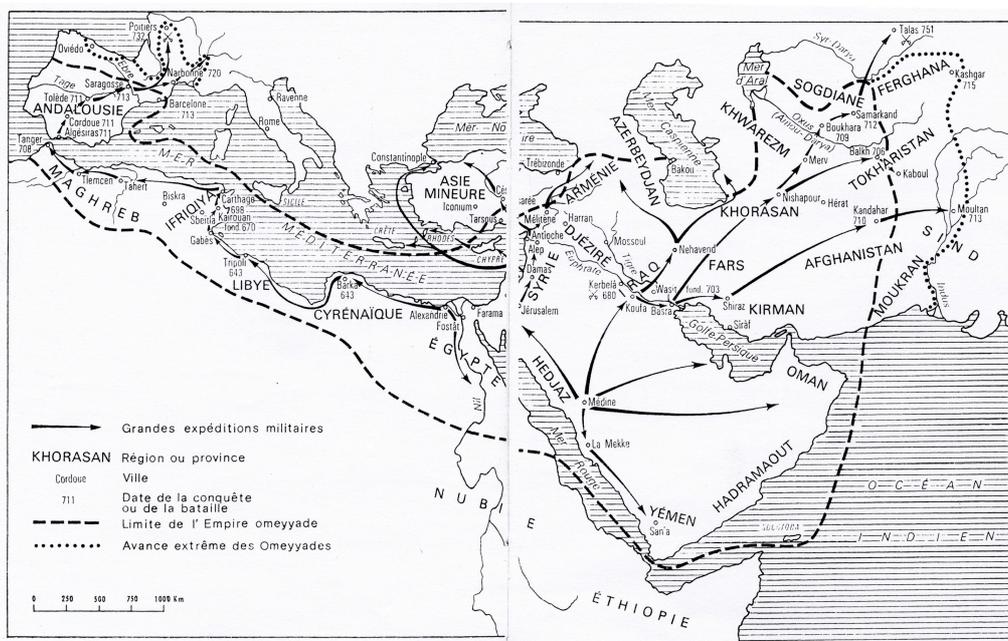
Chapitre III – La médecine en Occident au Moyen Age

(vers 500 - vers 1500)

Geneviève XHAYET

Université de Liège
Centre d'Histoire des sciences et des Techniques

L'histoire de la médecine au moyen âge ne peut s'envisager en dehors de cadres historiques plus larges, en particulier le cadre de l'histoire des sciences et de la culture d'une part, le contexte géopolitique de l'autre.



Le bassin méditerranéen et l'expansion musulmane aux VIIe et VIIIe siècles

À partir du IVe siècle de notre ère, la scission de l'empire romain divise le monde occidental en deux : un empire romain d'Orient (qui correspond à la partie orientale du bassin méditerranéen) centré sur Constantinople (l'actuelle Istanbul) et un monde romain d'Occident (partie occidentale du bassin méditerranéen) qui conserve Rome comme capitale. À partir du VIIe siècle, d'une bipartition on passe à une tripartition du monde avec l'avènement de l'Islam dans la péninsule arabique et sa diffusion dans un premier temps, vers le Proche Orient et l'Afrique du nord, ensuite vers le Maghreb et l'Europe du Sud (principalement l'Espagne, l'Italie du sud et la Sicile).

La scission du monde antique n'est pas seulement géopolitique, elle est aussi culturelle. L'Occident est de langue et de culture latines. L'Orient est de langue et de culture grecques. puis, après la conquête musulmane, sa civilisation devient partiellement gréco-arabe, ou arabe. Or, le savoir antique qui est essentiellement un savoir grec, ne se maintient que dans l'empire romain d'Orient. A partir du VIIe siècle, ce savoir est progressivement traduit en arabe par les musulmans et devient la base de leurs propres avancées scientifiques. C'est une première « réception » du savoir grec, par les Arabes. Elle se manifeste dans différents domaines, dont la médecine.

1. La médecine dans le haut moyen âge occidental (Ve-Xe siècles) : la médecine monastique

Au cours de cette même période, l'Occident, de langue et de culture latine, perd pratiquement tout contact avec le savoir grec, et donc avec le savoir médical. Il n'empêche qu'il faut continuer à se soigner. D'un point de vue politique et institutionnel, la période est marquée par la chute de l'empire romain d'Occident et de la plupart des structures de cet Etat. L'Église sera en réalité pour ainsi dire la seule institution d'origine romaine qui survivra aux bouleversements socio-économiques et politiques de la fin de l'Empire d'Occident, Durant le haut Moyen Âge, c'est elle qui recueille l'héritage romain, tant en matière de bienfaisance (ce qui est important pour l'accueil des malades), qu'en matière intellectuelle et culturelle, dans le cadre des monastères. Ceux-ci connaissent un important développement à partir du VIIe siècle et à l'époque carolingienne (VIII-IXe siècles). C'est alors que l'on y assiste à l'éclosion d'une activité de type médical, qui est reconnue comme la première forme de la médecine médiévale d'Occident : la « médecine monastique ». Elle connaît son plein essor jusqu'au XIIe siècle. Dans l'historiographie, la médecine monastique est indissociable du jardin de simples¹ et de la figure du « moine-médecin », praticien qui agit au sein du monastère comme médecin, chirurgien, et pharmacien, pour les moines et pour la population environnante. Dans les tout grands monastères (par exemple à Saint-Gall ou au Mont Cassin, ce religieux est secondé par divers assistants en charge d'actes techniques : un « inciseur »

¹ Le jardin des simples de Saint Gall comportait 16 variétés de plantes lys, rosiers, haricots grimpants, sarriette, tanaïse balsamite; trèfle, romarin, menthe, sauge, rue, glaïeul, pouliot, autre variété de menthe, cumin, livèche officinale, fenouil. Celui de Reichenau au milieu du IXe siècle en comptait 23 : sauge, rue, aurone, courge, melon, absinthe, marrube, fenouil, glaïeul, lybisticum (plante dont la sève rend aveugle), cerfeuil, lys, pavot, herbe à muscat (?), menthe, pouliot, ache, bétouine, aigremoine, tanaïse, herbe à chat, radis, rosiers.

pour pratiquer la saignée saisonnière ou thérapeutique, la réduction d'abcès etc., un barbier rase et tonsure les moines. Enfin un jardinier entretient le jardin de simples. Conformément aux termes de la Règle bénédictine, l'hébergement des patients est du ressort de l'infirmier. Les documents qui nous informent sur ces activités –principalement des chroniques rédigées dans les abbayes –montrent les moines soignant des lépreux, des paralytiques, des aveugles, soignent des blessés dont ils réduisent notamment des fractures. Pour poser son diagnostic, le moine Notker de Saint-Gall par exemple interroge un patient, s'enquiert des douleurs qu'il ressent, procède à l'examen de ses urines, détecte à l'odeur du sang d'un autre une prochaine éruption de pustules varioliques.

La pratique médicale des moines s'appuie sur un corpus de connaissances original, pour partie hérité et pour partie construit. Comme le montrent principalement des catalogues de bibliothèques ou de très anciens manuscrits de grandes abbayes. La documentation est de deux types :

1. Les moines disposent d'abord de quelques traités latins ou des textes grecs, qui ont été traduits en latin durant l'Antiquité. Ces traités donnent des informations sur les maladies et leurs traitements. Sans entrer dans le détail, une liste dressée par un notable italien du VIe siècle nommé Cassiodore, mentionne un herbier (L'herbier de Dioscoride), une *medicina* qui traite les maladies *a capite ad calcem* (de la tête au talon), une thérapeutique attribuée à Galien (la thérapeutique de Galien au philosophe Glaucôn), des conseils d'origine hippocratique sur les herbes et leurs usages curatifs, les *Étymologies* de l'évêque Isidore de Séville sont aussi une source importante de connaissances médicales (le livre 4 : *de medicina*, livre 11 : l'homme et les parties de son corps, livre 13 : les eaux minérales et leur influence, livre 20 : diététique) et reconnaissent à cette discipline un statut prééminent dans la hiérarchie des connaissances². Isidore distingue dans la médecine un rôle prophylactique (la *tuitio*) et un rôle thérapeutique (*restauratio*). Une autre source de connaissance est fournie par l'histoire naturelle de Pline l'Ancien, dont une part des contenus concerne les remèdes et leurs sources naturelles. L'histoire naturelle de Pline l'Ancien constituera la base de traités sur les vertus des animaux et des végétaux connus sous le nom de *medicina* et de *physica Plinii*).

²Pour Isidore de Séville, la supériorité de la médecine sur les autres disciplines provient de la nécessité pour le médecin de maîtriser chacun des autres *artes* pour exercer son propre art ; la médecine touchant à la substance de chacun d'eux, telle l'astronomie pour le rapport micro/macrocosome.

2. Une autre source d'information pour les médecins est constituée par les recueils de « remèdes faciles à se procurer », des recettes. Depuis l'époque romaine s'est développée une tradition de « médecine domestique », c'est-à-dire d'une médecine de la « maison » (*domus*) procurant aux voyageurs ou aux propriétaires de domaines des moyens simples de se soigner et de soigner leur entourage. Les recueils de recettes ou « réceptaires » proposent des thérapeutiques simples, pour des maux réduits à leurs symptômes. Le processus de fabrication des médicaments est également simple (séchage, infusion, cuisson, mélanges). Ces médicaments sont donnés comme potions, onguents, etc. À côté de remèdes médicamenteux, à base de simples (des végétaux pour la plupart, mais aussi des animaux ou des matières animales, et quelques minéraux), ces remèdes font appel à des procédés « magiques », tels que les charmes et les incantations.

Exemples extraits du manuscrit Darmstadt 815, f167, originaire de l'ancienne abbaye de Saint-Jacques à Liège. Edité par J. Haust, *Le Médecin liégeois du XIIIe siècle...*, Bruxelles, 1941.

A base de simples :

Ceci est bon pour les brûlures et les plaies. Pour les brûlures prends les lis et cuis-les bien dans l'eau et lave-en souvent les plaies. Broie la rouille du fer qui tombe de l'enclume avec du miel, du vinaigre et mets-la dans la plaie et encore avec <cela> boire le fragon (=petit houx)

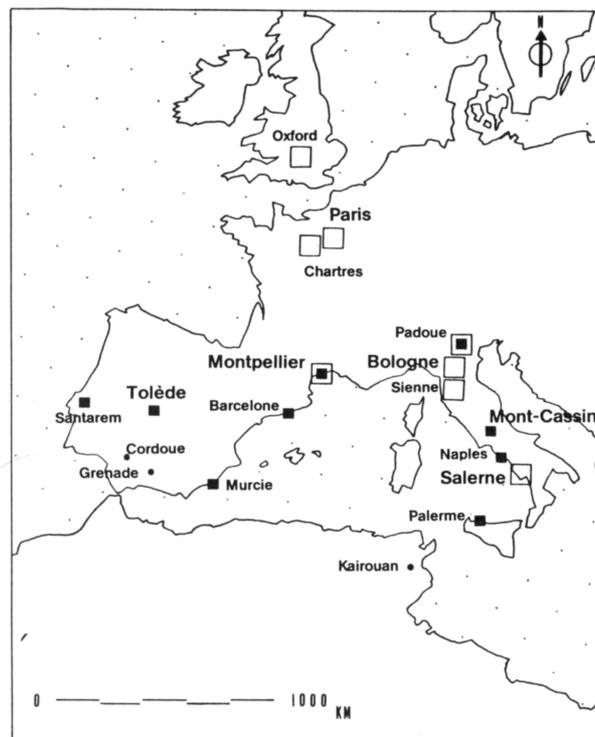
Charme :

C'est pour la fièvre. Pour la fièvre, prends une pomme, ainsi tu en fais trois morceaux et ainsi tu la fends transversalement et tu dis sur chaque morceau "*In nomine patris et filii et spiritus sancti. Amen.*" Et ainsi, tu traces une croix + et tu écris sur chaque morceau *poro. pota. vero zebera. Maraim baraym. paraclytus spiritus vincit. Christus regnat Christus inparat.* Et pendant trois jours, tu donnes à manger un morceau au fiévreux, à jeun, et ainsi, il guérira.

2. La réception de la médecine arabe par l'Occident médiéval

À partir des XI^e-XII^e siècles, certaines régions d'Europe (l'Espagne et l'Italie du sud, où existe aussi une communauté de langue grecque) qui sont des zones frontières entre les mondes chrétien et musulman ou abritent des populations appartenant aux cultures arabes, grecques, latines et judaïques, deviennent des lieux de contact et de communication entre les érudits latins, juifs et arabes. Ces échanges se concrétisent par une ouverture à la culture de l'autre et débouchent sur une entreprise de traductions des textes scientifiques arabes en latin. En réalité, il s'agit d'un second processus de réception de la science grecque, cette fois par l'Occident latin. En ce qui concerne la médecine, nous nous intéresserons à deux voies de transmission principales : en Italie du Sud, Constantin l'Africain et l'Ecole de Salerne ; en Espagne, les traductions de Gérard de Crémone, à Tolède.

Traduction et diffusion
de la médecine arabe (XI^e-XIII^e s.)



- Lieux de traduction.
- Lieux d'enseignement.
- ▣ Lieux de traduction et d'enseignement.

2.1 Constantin l'Africain et l'Ecole de Salerne

Une première phase de traductions de textes est en rapport étroit avec la médecine monastique et a pour cadre le Mont Cassin, célèbre abbaye proche de Naples. Le mont Cassin à cette époque dirigé par l'abbé Desiderius qui en fait un centre de la culture grecque. Vers 1050, un médecin originaire d'une communauté chrétienne tunisienne, Constantin l'Africain († 1087) est accueilli au Mont Cassin et y devient moine. Il y entreprend de traduire en latin diverses œuvres médicales arabes, appelées à devenir des classiques présents dans beaucoup de bibliothèques monastiques et, pour certains d'entre eux, enseignés dans les facultés.



**Examen des urines par
Constantin l'Africain.
Oxford, Bodleian
library, ms Rawl.**

C.328, f3. (XIV^e siècle).

Constantin traduit les traités d'un médecin et philosophe de Kairouan du Xe siècle Ishaq al Isra'ili, communément appelé Isaac : un traité sur les urines, sur les fièvres, et deux traités de

diététique. D'autres traités traduits par Constantin (connus comme étant « de » Constantin) approfondissent le savoir occidental en matière de diagnostic, de description des maladies et de pharmacologie :

- Un traité sur les degrés, relatif aux quatre niveaux d'intensité des qualités (chaud, froid, sec, humide) des médicaments.

Les dernières traductions mettent l'Occident au contact de l'Ecole d'Alexandrie et de son galénisme, mais revu par la science arabe :

- L'*Isagôgê* (= Introduction) de (version abrégée des *Questions sur la médecine* de Hunain ibn Ishaq) qui sera le manuel de base pour les étudiants en médecine jusqu'à la fin du Moyen Age ;

- la *Pantegni* (= Tout l'art) du médecin persan Ali ibn al 'Abbas al Magusi qui est subdivisée en deux parties : la *theorica* et la *practica*. La *Pantegni* est une encyclopédie médicale sensée rassembler toutes les connaissances nécessaires au médecin, avec notamment des notions d'anatomie qui faisaient défaut durant le haut Moyen Age en Occident.

- un ouvrage de pathologie : le *Viatique* dans lequel sont décrites les diverses maladies, suivant leurs causes, leurs signes et les traitements possibles ;

- Enfin, le *de coitu* replace l'acte sexuel dans le contexte de l'hygiène générale mais jettera un certain trouble sur l'œuvre de Constantin.

Le mouvement de traductions amorcé par Constantin en Italie ne s'éteint pas avec lui. Au siècle suivant, la cour cosmopolite de l'empereur Frédéric II est un important centre de traductions. C'est notamment dans ce cadre que sera traduit le *tacuinum sanitatis*. Le *tacuinum* est un « régime de santé », c'est-à-dire un ensemble de conseils d'hygiène, d'alimentation, etc., adressé à des personnes bien portantes afin de les aider à conserver la santé. Ce genre littéraire existe dès l'Antiquité. À la suite des traductions arabes il connaîtra, sous la plume de médecins occidentaux, une grande vogue à la fin du Moyen Age.

Les traductions de Constantin sont destinées aux médecins d'une école de médecine qui existe à Salerne depuis la fin du Xe siècle au plus tard. Sous l'impulsion de l'archevêque de Naples, Alphanus, l'Ecole de Salerne s'ouvre à partir du XIe siècle à la médecine arabo-grecque, en symbiose avec l'abbaye du Mont Cassin.

L'Ecole de Salerne a produit un certain nombre de traités entre les XIe et XIIe siècles. Plusieurs connaîtront une grande diffusion. Ils portent sur différents aspects de l'art médical

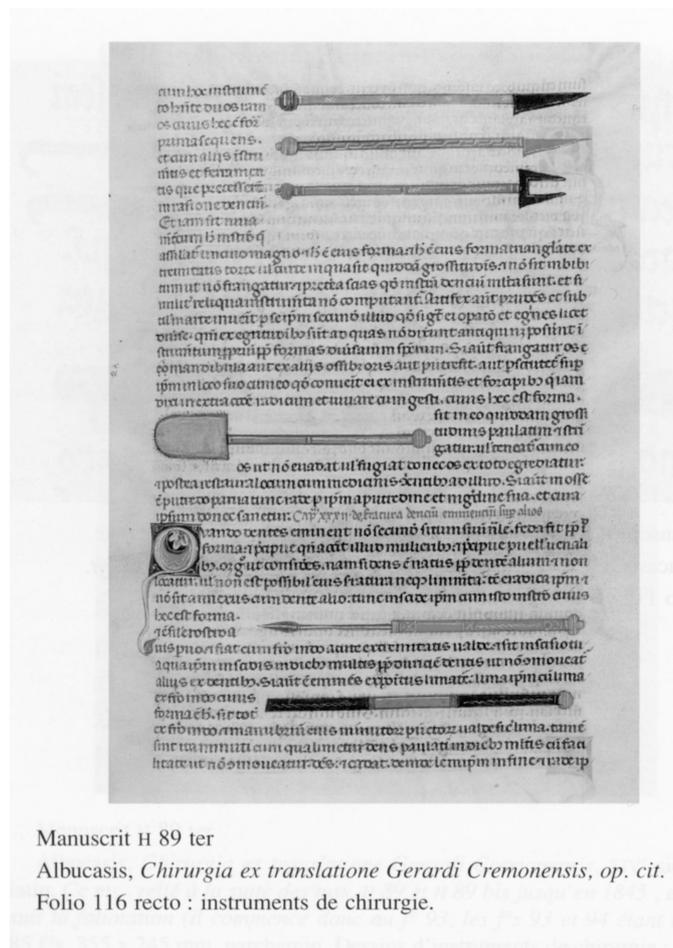
et reflètent l'activité de ses maîtres. On en retiendra diverses *Practicae* (manuels) décrivant les maladies et les traitements adéquats, des régimes de santé, des pharmacopées (en particulier un *Grand Antidotaire* (vers 1100) et son abrégé *L'Antidotaire de Nicolas*, rédigé vers 1160 qui connaît une diffusion très importante dans les siècles suivants. On y trouve aussi des traités d'anatomie. Ainsi, *l'anatomie du porc* du maître Cophon (vers 1080-1090) résulte des démonstrations de la dissection du porc devant les étudiants, et témoigne d'un certain retour vers les études d'anatomie en Occident. Un traité de gynécologie, qui circule sous le nom d'une mythique femme médecin appelée Trotula, est également d'origine salernitaine. Enfin on peut citer l'important herbier (ouvrage descriptif des simples végétaux avec mention de leur utilisation thérapeutique) de Matthæus Platearius. Cet ouvrage sera traduit dans diverses langues vernaculaires jusqu'au XVe siècle.

Les plus anciens traités de l'Ecole de Salerne, comme le *passionarius* (traité des maladies) de Gariopontus (mil. XIe siècle), ou la première version de *l'anatomie du porc* du maître Cophon n'ont pas de rapports particuliers avec les travaux de Constantin. Les traités suivants sont en revanche nettement influencés par la science arabe. Par exemple une grande part des recettes de *l'Antidotaire de Nicolas*, provient de la *practica pantegni*. Certaines appellations d'ingrédients qui y figurent sont translittérées du persan ou de l'arabe en latin. Elles sont ensuite passées dans les langues occidentales (gingembre, santal, camphre...). Un autre signe d'influence est la mention systématique des degrés de qualité des simples que l'on trouve dans l'herbier de Platearius.

2.2 L'Espagne et la médecine arabe.

On distinguera ici deux cas de figure : la médecine arabe en Espagne musulmane (ce que l'on appelle *Al Andalus*) d'une part et le travail de traductions. À partir du IXe siècle, Al Andalus participe à l'essor intellectuel arabe. La culture arabe fait l'objet d'une importation, mais aussi d'une production sur place. Parmi les intellectuels œuvrant sur place, nous retiendrons un nommé Al Zahrawi (personnage appelé dans l'Occident latin *Albucasis* ou *Alzahravius*). Al Zahrawi est un médecin, chirurgien et pharmacien de Cordoue, mort aux alentours de l'an 1010. Vers l'an mil, il rédige une grande encyclopédie médico-chirurgicale en 30 volumes dont le dernier traite de chirurgie. Il combine l'enseignement chirurgical du moyen âge islamique et des Grecs. Il offre une place importante à l'anatomie comme base nécessaire à la

pratique chirurgicale. Al Zahrawi s'appuie sur des écrits antérieurs et sur sa propre pratique médicale. Son traité est remarquable pour les descriptions d'instruments chirurgicaux qu'il utilise et dont il est parfois le concepteur (ex. un appareil pour l'ablation des amygdales, un trocart ou un spéculum vaginal). Son ouvrage est illustré de 150 à 200 figures selon les manuscrits.



Cet ouvrage offre un panorama assez précis des capacités d'intervention des chirurgiens arabes. Al Zahrawi décrit la cautérisation par le feu ou par l'application d'un agent caustique et ses usages (arrêter les hémorragies, supprimer une tumeur etc.) D'autres opérations sont également décrites (incision, ponction, opération des abcès, opérations des yeux, incision des tumeurs, extraction de calculs, opération de hernies, obstétrique et extraction du fœtus, traitement de blessures (notamment de guerre), amputations, réduction des fractures, etc.

Le chirurgien médiéval jouit d'un statut ambigu. Son travail est manuel et « salissant », -il ouvre les corps-, ce qui le dévalorise par rapport au médecin. En même temps, par ses connaissances en anatomie qui découlent de sa fonction même, il apparaît comme un personnage pivot pour l'évolution du savoir médical.

Le travail de traductions

En 1085, Tolède, l'ancienne capitale du royaume wisigothique (c'est à dire le royaume germanique qui s'est établi en Espagne entre la chute de l'Empire romain et l'arrivée des Musulmans) est reprise par les Chrétiens. Or, sous le régime musulman, Tolède était devenue un très important centre de la culture islamique. Dans la ville, se côtoyaient des populations musulmane, juive et chrétienne arabisée (mozarabes). La reconquête de Tolède ouvre aux Chrétiens venus d'un peu partout l'accès des différents textes scientifiques arabes. La ville et ses textes arabes attirent de fait de nombreux savants étrangers et traducteurs. Parmi eux, dans la seconde moitié du XIIe siècle, se trouve un Italien originaire de Lombardie, Gérard de Crémone. Ce personnage, qui devient chanoine à la cathédrale de Tolède, se lance dans un vaste travail de traductions de traités scientifiques arabes ou arabo-grecs de médecine, de philosophie, d'astronomie, de mathématiques, d'alchimie, etc. En médecine, Gérard de Crémone traduit notamment le 30^e livre de l'encyclopédie d'Al Zahrawi, Galien (notamment son *Des complexions*), il traduit aussi un traité de pédiatrie.

On doit surtout à Gérard de Crémone la traduction latine du *Canon de la médecine* d'Avicenne. Ibn Sina (Avicenne pour les latins) est un Persan né vers 980 et mort en 1037). Le *Canon* est une codification du savoir médical gréco-arabe. Il s'appuie sur Hippocrate, Aristote, Galien, Dioscoride et propose une vision très philosophique de la médecine. Le contenu est divisé en cinq livres eux mêmes divisés en parties (*fen*), chapitres et sous-chapitres, etc.

Livre 1 : général (définition de la médecine, théorie d'anatomie, de physiologie, nosologie, prophylaxie et hygiène, thérapeutique ;

Livre 2 : inventaire de 760 simples (médicaments simples) classés par ordre alphabétique, leur emploi et leurs effets ;

Livre 3 : les maladies affectant un membre ou une partie du corps, classées « de la tête aux pieds » (*a capite ad calcem*), description de la pathologie et thérapeutique ;

Livre 4 : maladies affectant tout le corps (fièvres, tumeurs, blessures, abcès, hémorragies, luxations et fractures, empoisonnements) ;

Livre 5 : appelé « formulaire ». Ensemble de recettes et méthode de préparation des composés.

L'originalité du *Canon* réside dans l'effort pour penser la médecine comme une science rationnelle (appel à la déduction logique dans l'établissement du diagnostic). Avicenne propose aussi une thérapeutique fondée sur une connaissance théorique des médicaments (relative notamment à leurs qualités) et sur l'expérience c'est-à-dire l'observation menée méthodiquement plutôt que l'expérience provoquée).

Le *Canon* aura une immense diffusion comme le prouve le grand nombre de manuscrits conservés. Il sera aussi abondamment cité, commenté, ou traduit dans différentes langues usuelles. Cette popularité s'observe au moyen âge et longtemps durant la période moderne. Il sert en effet de base à l'enseignement médical dans les universités européennes jusqu'au XVIIe siècle, et même jusqu'au début du XXe siècle en Inde.

Le travail de traductions effectué à partir de l'arabe se poursuit en Espagne jusqu'à la fin du XIIIe siècle.

3. La médecine dans les universités (XIIIe-XVe siècles)

Les universités, c'est-à-dire des communautés de maîtres et d'étudiants, se développent en Europe occidentale à partir des XIIe - XIIIe siècles. L'enseignement de la médecine y prend place aux côtés de la théologie et du droit, après un passage obligé par la faculté des Arts, qui dispense un enseignement général et peut être assimilé à notre enseignement secondaire. Trois facultés de médecine sont importantes aux XIIIe-XIVe siècles : Bologne, Montpellier et Paris. À partir de 1350, on note l'importance croissante de la faculté de Padoue, créée un siècle plus tôt. L'intégration à l'enseignement universitaire entraîne la mise en œuvre d'une méthodologie et la définition d'un corpus de savoirs.

3.1 La consécration de la médecine comme discipline intellectuelle

C'est l'enseignement des maîtres de Salerne qui ouvre la voie à une médecine professée par les universités. Ils permettent son intégration dans le corpus de la philosophie naturelle et

définissent le concept de médecine théorique. Dans le commentaire salernitain sur l'*Isagôgê*, manuel de médecine pour les débutants jusqu'à la fin du Moyen Âge, les médecins de Salerne s'attachent à intégrer leur discipline (considérée comme un « art mécanique », orienté vers l'utilité et réduite à une pratique) dans les savoirs « libéraux », fondés sur la raison. La découverte du galénisme, par le canal des premières traductions, qui introduit la recherche d'une causalité dans la démarche médicale, les y aide. Vers 1150, les Salernitains mettent au point une nouvelle répartition des sciences : ils subdivisent la « philosophie » c'est-à-dire l'ensemble du savoir humain basé sur la raison en trois branches : éthique, logique et « théorique ». La médecine s'intégrera dans le savoir théorique (qui comprend diverses disciplines comme les mathématiques ou l'astronomie) comme partie intégrante de la « physique » (appellation donnée aux sciences naturelles). La médecine, est elle-même subdivisée en *theorica* (étude des causes) et *practica* (étude des signes). La connaissance de la médecine théorique devient un préalable à sa pratique. La médecine est d'autre part considérée comme une science, c'est-à-dire comme une activité basée sur le raisonnement.

3.2. Contenu de l'enseignement et débats :

Galien ou Aristote ?

Parmi les sources qui nous informent du contenu de l'enseignement médical universitaire, figurent les statuts des facultés, les règlements. On connaît notamment celui de Paris pour les années 1270-1274 et un autre de Montpellier pour le début du XIV^e siècle. Ces statuts énoncent la liste des ouvrages à étudier. Parmi les ouvrages de base figurent l'*Isagôgê* de Johannitius, ainsi que d'autres traités : les diètes d'Isaac, le *De complexionibus* de Galien, le Canon d'Avicenne. La conception galénique des complexions, c'est-à-dire le résultat du mélange des qualités premières dans un corps naturel est au centre de l'enseignement.

Elle met en interaction les quatre qualités (chaud, froid, sec, humide), les quatre humeurs (sang, phlegme, bile jaune, bile noire) et les quatre éléments (feu, air, eau, terre). Les quatre humeurs (le sang qui a son siège dans le cœur, le phlegme qui a son siège dans le cerveau, la bile jaune avec le siège dans le foie, la bile noire (siège dans la rate).

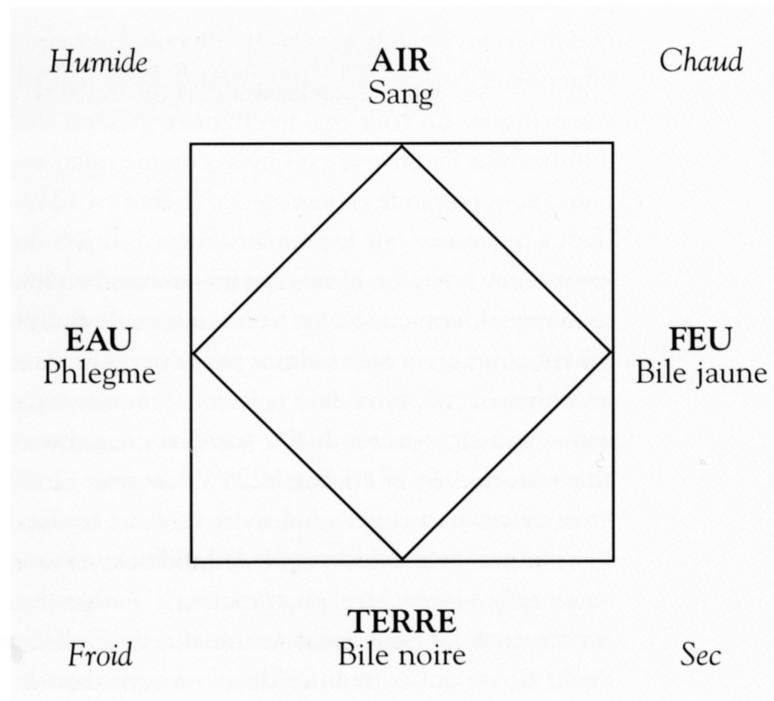
Chaque humeur possède, en proportions variables, deux des quatre qualités :

Le sang est chaud et humide

Le phlegme est humide et froid

La bile jaune est chaude et sèche

La bile noire est froide et sèche



Chaque individu est dominé par une humeur et donc par deux qualités. Il sera sanguin, bilieux, phlegmatique, mélancolique (bile noire).

La santé résulte de l'équilibre des humeurs, la douleur ou la maladie d'un déséquilibre. L'action du médecin sera de rétablir l'équilibre par l'administration de remèdes qui sont eux-mêmes pourvus de « qualités ».

Selon la théorisation effectuée par un maître de Salerne, chaque élément est subdivisé en trois « espèces » (supérieure, moyenne, inférieure) qui correspondent à des « degrés » d'intensité des qualités. C'est ainsi, par exemple, que d'après le *livre des simples medecines*, l'asperge cultivée est chaude et sèche au troisième degré, ou que la prune est froide et humide.

L'enseignement est essentiellement galénique. La recherche de l'œuvre authentique de Galien est au centre des préoccupations médiévales, notamment par le biais de la recherche de nouveaux manuscrits. Cette quête se poursuit jusqu'à la fin du XIII^e siècle – milieu XIV^e siècle. Vers 1350, le corpus galénique est reconstitué.

Parallèlement, les traducteurs ont ramené au jour le corpus zoologique d'Aristote. Or, plusieurs affirmations d'Aristote ne cadrent pas avec celles de Galien. Elles donnent lieu à une controverse qui s'étend entre 1270-1320 entre tenants du galénisme et de l'aristotélisme. Les points de désaccords touchent à la physiologie et à l'anatomie, principalement aux rôles respectifs du cœur et du cerveau, à l'origine du sperme et à l'existence d'une semence féminine intervenant dans la conception. Aristote estime que le cœur est la source de la chaleur naturelle et de la vie ; il donne l'impulsion au sang, à la sensation et au mouvement. Dans le *Tegni*, Galien estime qu'il y a quatre organes principaux :

« le cœur, le cerveau, le foie et les testicules. Du cerveau partent et sont commandés les nerfs et la moelle épinière, du cœur les artères, du foie les veines, des testicules les vaisseaux spermatiques ».

En matière de génération, Aristote fait de la femme un simple réceptacle de la semence. Galien prend en compte l'existence des ovaires mais ne bouleverse pas fondamentalement la théorie d'Aristote.

Cette controverse universitaire s'inscrit dans le cadre plus vaste d'une opposition entre philosophes (partisans d'Aristote) et médecins représentés par Galien. Des tentatives de conciliation des deux doctrines sont faites, notamment par un maître padouan, Pietro d'Abano, au début du XIV^e siècle. Ce maître qui est à la fois philosophe et médecin rédige un opuscule intitulé *Conciliateur des différences spécialement entre les philosophes et les médecins*. Pietro d'Abano présente 210 questions à propos desquelles les philosophes et les médecins donnent des réponses divergentes. Le Conciliateur servira ensuite de modèle à d'autres médecins.

C'est d'Avicenne, lui même à la fois médecin et philosophe, que viendra la médiation. Il recommande de suivre Aristote lorsqu'il est question de philosophie et Galien pour ce qui concerne l'art médical lui-même. Dans le *Canon*, il dit « Certes le discours du philosophe est plus vrai car il est prouvé avec subtilité, mais le discours du médecin est plus manifeste à première vue ». Ce qui signifie que le médecin doit se préoccuper des apparences, et non des causes lointaines. Il ne doit tenir compte que des causes proches de la maladie et de la santé. La médecine n'a pas de prise sur les causes lointaines. Un autre médecin, Bernard de Gordon, qui enseigne à Montpellier écrira (il est question du sperme dans la constitution du fœtus).

« Celui qui veut être utile suit la voie des médecins, mais celui qui veut s'adonner à la voie de la spéculation suit la voie des philosophes. Avicenne dit que dans ce cas l'ignorance de la philosophie ne nuit pas au médecin. Que l'on adopte l'une ou l'autre opinion, la génération se produit de toute façon ».

En général, les médecins se rangeront à cet avis et suivront Galien. Aristote sera toutefois utilisé lorsqu'il s'agira d'établir la définition de la médecine comme science ou comme art, c'est-à-dire comme activité résultant d'un savoir-faire. La position qui en résultera sera de dire que la médecine est une science en ce sens qu'elle s'appuie sur des principes universels (ceux de la philosophie naturelle) et recourt à la démonstration. Son objet est de l'ordre du contingent, du particulier ce qui la rapproche de l'art. D'où la division entre *théorica* et *practica* avec, au bas moyen âge, l'existence dans les facultés de médecine de maîtres *in practica*.

3.3 Méthodologie : scolastique et expérience

Au XIIe siècle, les maîtres salernitains proposent des méthodes d'enseignement qui constitueront la spécificité de la méthode d'enseignement des universités médiévales pour les différentes facultés : la scolastique universitaire. L'enseignement repose sur la lecture de traités inscrits au programme des études. C'est d'une part la *lectio*, c'est à dire la lecture et l'explication littérale du texte par les maîtres devant les étudiants. La *lectio* est suivie de la *questio* (la question) pour résoudre des points du texte qui posent des problèmes et l'on confronte avec les avis donnés par d'autres auteurs. Un troisième exercice, indépendant des deux premiers, est la *disputatio* la dispute au cours de laquelle maîtres et étudiants confrontent leurs arguments sur un problème donné.

Cette médecine scolastique suscite, à la fin du XIIIe siècle, l'hostilité d'un savant franciscain anglais, Roger Bacon. Il reproche à l'enseignement médical la trop grande importance donnée à l'argumentation logique. Dans une de ses œuvres, Il dénonce :

«La foule des médecins s'adonne aux disputes de questions infinies et d'arguments inutiles ; ils ne recourent pas comme il conviendrait à l'expérience (...). Ils multiplient les questions accidentelles infinies, les arguments dialectiques et sophistiques encore plus infinis (...) à tel point qu'ils cherchent toujours la vérité sans jamais la trouver. En effet la découverte (*inventio*) se fait grâce aux sens de l'expérience et de la mémoire, surtout dans les sciences pratiques, auxquelles la médecine appartient ».

L'expérience dont il est question ici, ce n'est ni la démarche purement empirique, ni l'expérimentation c'est l'expérience acquise, le savoir-faire né de plusieurs essais (ce qui vaudra surtout dans le domaine pharmacologique).

Tout cela restait en réalité fort abstrait, spéculatif et très éloigné de la réalité du métier.

3.4. L'enseignement de la médecine à la fin du Moyen Age

Les derniers siècles du Moyen Age sont marqués par deux nouveautés : le regain d'intérêt pour l'anatomie avec la reprise des dissections et une revalorisation de la pratique médicale.

Au moyen âge, la pratique de la dissection du corps humain n'était pas à proprement parler interdite par l'Eglise, comme on le prétend souvent. Ce qui était toutefois surtout pratiqué, c'était la dissection d'animaux, sur le modèle de l'*anatomia porci*, et plus lointainement de Galien.

Le renouveau des dissections

Vers 1300, les facultés de médecine commencent à pratiquer des dissections. On le sait pour Montpellier et pour Bologne, où en 1316-1317, le médecin Mondino de'Liuzzi rédige une *anathomia*, qui rend compte de la dissection d'un cadavre humain. Il n'est pas dit que des dissections n'étaient pas pratiquées à Bologne plus tôt mais sans donner lieu à un texte qui puisse le confirmer. À Paris, rien n'est attesté avant le début du XVe siècle. On ne sait pas exactement pourquoi, à ce moment on se remet à disséquer. Parmi les facteurs qui auraient joué, on pense au développement de la chirurgie, à de meilleures connaissances anatomiques liées au galénisme, enfin, aux pratiques des facultés de droit et à leur valorisation de la recherche de preuves. On voudra confirmer sur pièces les affirmations des livres. Mais, en cas de divergence entre l'auteur, Galien par exemple, et le corps, c'est Galien qui est cru.

La revalorisation de la pratique médicale

La revalorisation de la pratique est l'autre changement important dans l'enseignement médical. Parmi les facteurs qui favorisent cette évolution, nous citerons le nouveau rôle du médecin laïc, que l'on va trouver dans l'entourage des personnalités en vue, notamment dans les cours princières, et aussi dans le cadre urbain.

La fin du Moyen âge occidental est marquée par l'essor des villes, dont la population augmente et qui se trouvent confrontées à de nouveaux besoins sur le plan sanitaire (cf. l'épidémie de peste de 1348 qui ravage un tiers de la population européenne). Le médecin devient une figure urbaine incontournable sans doute pour les particuliers, parfois aussi, -c'est le cas en Italie ou en France, (plus tardivement dans nos régions) –pour les autorités civiles. Les autorités communales à recourir aux services de médecins pour les hôpitaux qui se médicalisent progressivement.

Ces nouveaux rôles attribués à la profession médicale se traduisent par des décisions concrètes au sein des universités. En 1335, la faculté de médecine de Paris instaure un stage pratique obligatoire pour ses licenciés. Des ouvrages destinés à l'information du médecin en matière de pratique voient le jour. A Bologne, dès la fin du XIIIe siècle, les médecins commencent à mettre par écrit des exemples tirés de leur pratique appelés des « Conseils ». Ils donnent des détails biographiques sur le patient : son âge, son sexe, son statut social, sa complexion, les symptômes de sa maladie et ses causes présumées, le traitement prescrit. L'habitude des *Consilia* se répand un peu partout au cours des siècles suivants. Elle se complète par la reprise d'un autre genre littéraire médical : les *practica*, les encyclopédies rassemblant l'essentiel des connaissances théoriques à maîtriser pour exercer la médecine et l'occasion d'exposer des cas concrets, avec la réussite (ou l'échec) des thérapeutiques appliquées, ce qui évidemment relativise beaucoup l'impact de cette médecine.

Quelques réflexions pour conclure

- Les processus décrits sont très lents : ces pages résument un millénaire d'histoire (et la médecine monastique représente à elle seule 500 ans), avec sur la fin il est quelques coups d'accélérateur.
- Les médiévaux sont, dit-on, des gens qui vont de l'avant en regardant vers l'arrière. Le cas de la médecine illustre bien ce constat. Non seulement à cause du respect des autorités, mais aussi parce qu'il n'y a pas de révolution, de revirement brutal. Les évolutions se font d'une manière hésitante (on le voit en ce qui concerne le recours à la dissection).
- D'autre part, il n'y a pas non plus beaucoup de progrès, au sens où nous entendons le mot, puisque (cette question n'est ici qu'amorcée) la fin du Moyen âge qui revalorise la pratique va aussi chercher des solutions aux problèmes médicaux des patients dans l'astrologie (c'est le début d'une grande vogue de l'astrologie).
- Enfin à côté de la médecine universitaire, il ne faut pas oublier que subsiste (et pour longtemps encore) une médecine qui est dans la droite ligne de la médecine des moines, médecine domestique, pratiquée par des gens qui ne sont pas passés par les facultés. Cette médecine continue à l'occasion de recourir aux vieilles recettes et parfois d'ailleurs les combine avec des données issues de la médecine plus récente salernitaine, ou gréco-arabe... dans un processus qui n'est pas exclusif mais plutôt cumulatif.

Orientation bibliographique :

- Hossam Elkhadem, *Sciences d'Occident, filles d'Islam*, Bruxelles, Ministère de la Communauté française, 2003 ;
Mirko D. Grmek (dir.), *Histoire de la pensée médicale en Occident*, t.1 Antiquité et Moyen Âge, Paris, 1993 ;
Danielle Jacquart et Françoise Micheau, *La médecine arabe et l'occident médiéval*, Paris, 1990 ;
Daniel Le Blévec (dir.), *L'université de médecine de Montpellier et son rayonnement (XIIIe-XVe siècles)*, Turnhout, 2004.

Chapitre IV – La Renaissance et la découverte de la machine corporelle

De nombreux historiens pensent que la médecine occidentale est surtout fondée sur l'anatomie et que la pensée anatomique, au sens moderne de cette expression, commence avec le *De humani corporis fabrica* d'André Vésale, publié en 1543. Cette même année voit la publication de l'ouvrage du polonais Copernic sur les orbites héliocentriques : un regard nouveau se pose ainsi à la fois sur l'univers et sur l'homme, sur le macrocosme et le microcosme. La pensée anatomique, tendant à réduire tous les phénomènes physiologiques et pathologiques à l'étude de la morphologie interne de l'organisme, occupe sans aucun doute une place centrale dans l'origine de la science biomédicale moderne mais, comme nous le verrons plus loin, l'anatomie, normale ou pathologique, est loin d'être l'unique fondement de la médecine scientifique. D'autres facteurs entreront en jeu et feront que le développement de la médecine expérimentale appartient à une période bien postérieure. La révolution vésalienne apparaît comme l'aboutissement d'un courant général de la pensée scientifique, né de la renaissance de l'anatomie dès le XIV^e siècle et des contradictions apparues entre les écrits de Galien et l'observation recueillie des dissections. Sur ces contradictions, plusieurs anatomistes du XV^e siècle avaient déjà attiré l'attention.

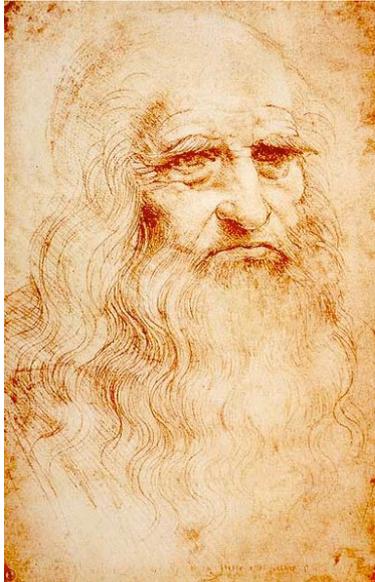
L'anatomie avant Vésale

La dissection didactique

La dissection anatomique entra en fait dans le cursus universitaire au XIV^e siècle, notamment en Italie. **Mondino**, professeur à Bologne, est l'exemple le plus spectaculaire de cette activité. Sous l'égide de l'humanisme de la Renaissance, on revint d'abord aux sources littéraires galéniques de l'Antiquité, puis on brisa ce cadre classique en recherchant l'accès direct à la nature comme source suprême du savoir et de la connaissance. Les premières discussions anatomiques de cette période portaient sur les contradictions relevées entre les observations anatomiques de l'Antiquité et celles de l'époque médiévale. C'est à cette époque aussi que l'école de Padoue gagna son importante réputation et installa le premier amphithéâtre anatomique permanent. Une opinion répandue veut que l'Eglise catholique ait entravé le développement de la recherche anatomique. Or, elle a plutôt joué un rôle en sa faveur. La bulle publiée en 1472 par Sixte VI reconnaît l'anatomie comme une discipline « utile à la pratique médicale et artistique ». Son enseignement, jusque-là seulement toléré,

sera formellement autorisé par Clément VII (pape de 1523 à 1534). Ce qui s'opposait au développement de l'anatomie, c'étaient en fait l'orientation de la médecine vers une physiologie et une pathologie des humeurs, les difficultés techniques de la dissection, et surtout l'immense respect pour le savoir classique. Ceci n'empêchera pas l'essor de découvertes importantes :

- **Alessandro Achillini**, professeur à Bologne et à Padoue, décrit le marteau et l'enclume de l'oreille moyenne ; on lui doit aussi la mise en évidence du canal qui porte aujourd'hui le nom de canal de Wharton, l'observation que le canal biliaire aboutit au duodénum, ainsi que des remarques originales sur le cerveau.
- **Jacopo Berengario**, professeur à Bologne, décrit pour la première fois l'appendice vermiculaire, le thymus et le tympan. Il sait que l'utérus présente une seule cavité et qu'il n'est pas divisé en sept ou deux compartiments. Tout en confirmant qu'un anatomiste doit préférer la dissection à la lecture des livres classiques, il contredit rarement Galien. Par exemple, à propos du « rete mirabile » (réseau de vaisseaux entrelacés à la base du cerveau de certains animaux mais absent chez l'homme), Berengario déclare : « Ce rete, je ne l'ai jamais vu. » Mais cela ne l'empêche pas de décrire cette formation imaginaire telle qu'on la trouve dans les ouvrages anatomiques traditionnels.
- Dans ce contexte aussi s'insère l'œuvre anatomique de **Léonard de Vinci** qui, selon ses propres dires, aurait disséqué trente cadavres environ, du fœtus au vieillard centenaire. Le traité d'anatomie qui devait résulter de ces recherches, resté à sa phase préparatoire, comprenait des milliers d'esquisses et des centaines de notes. Le dessin anatomique représentait pour Léonard un moyen d'étudier les fonctions vitales. La supériorité de sa technique est étonnante : sections en série et en plusieurs orientations, moulage en cire des cavités... La liste est impressionnante, mais les anatomistes des XVI^e et XVII^e siècles n'en eurent malheureusement aucune connaissance. Leur influence sur le développement historique de l'anatomie restera de ce fait marginale. Léonard de Vinci n'est pas le seul artiste à s'être intéressé à l'anatomie. On peut citer aussi Verrochio, Michel-Ange, Dürer, Mantegna et d'autres noms illustres. Leur activité, bien que n'étant pas en contact direct avec la recherche scientifique, exerça sur elle une profonde influence. Les rapports nouveaux entre la peinture et la nature, l'exactitude de l'observation et l'exigence de précision ont joué un rôle essentiel tant dans l'anatomie que dans l'histoire naturelle.



L'école anatomique de Paris

Si Montpellier fut le berceau des études anatomiques, Paris en devint le centre dans la première moitié du XVI^e siècle grâce à l'enseignement de Jacques Dubois, dit **Jacobus Sylvius**. Défenseur du galénisme, il eut de nombreux élèves comme Vésale, Estienne et Servet. Une violente critique de Sylvius contre Vésale après la publication de son principal ouvrage fut la source d'une profonde inimitié entre les deux hommes. Bien que fortement dépendant de Galien, le cours de Sylvius n'était pas livresque. A la simple démonstration passive des viscères, il a substitué la dissection active de tous les organes et de tous les membres. Sylvius a également contribué de façon décisive à la création d'une nomenclature anatomique claire et précise. On lui doit aussi l'étude des ventricules cérébraux, de l'aqueduc qui porte son nom, par des coupes sagittales et transversales, méthodes utilisées ensuite par Vésale.



André Vésale

Vésale naquit à Bruxelles le 31 décembre 1514 et mourut dans l'île de Zante le 15 octobre 1564, au retour d'un pèlerinage en Terre sainte. Sa famille était originaire de Wessel (petite ville de Rhénanie-Westphalie) dont plusieurs membres avaient été surnommés Van Wessel (d'où Vesalius). Il commença des études de lettres à Louvain, puis se rendit en 1533 à Montpellier et à Paris où il suivit des cours de médecine qu'il termina à Louvain. C'est dans cette ville qu'il découvre, vers 1536-1537, le corps jaune ovarien. Il le décrit comme un « mamelon » saillant sur la surface de l'ovaire mais ne comprend pas sa signification. Préférant l'atmosphère intellectuelle de l'Italie du Nord, il s'installa à Padoue où il obtint le titre de docteur en 1537. Dès lors il assura l'enseignement de la chirurgie qui comprenait aussi celui de l'anatomie.

Plus les années passaient, plus Vésale était persuadé que le renouveau des connaissances devait passer par une coopération approfondie entre la spéculation intellectuelle et l'observation *de visu*. Il décida donc d'étudier dans le détail chaque partie du corps humain et de consigner ses résultats dans un ouvrage de grande envergure. *De humani corporis fabrica libri septem* comprend plus de trois cents illustrations, la plupart réalisées par des peintres professionnels de l'école du Titien. Vésale dirigea tout le travail des illustrateurs et l'ouvrage fut achevé le 1^{er} août 1542. Les planches, gravées à Venise, furent portées pour impression à Bâle. La première édition de la *Fabrica* y vit le jour en 1543, et un résumé en latin, l'*Epitome*, fut publié quelques semaines plus tard.

Dès la préface, Vésale annonce son intention d'offrir une description détaillée des parties du corps en indiquant aussi leur « utilité, fonction et de nombreuses autres caractéristiques ». Tout cela accompagné d'une iconographie véridique voulant « mettre sous les yeux des savants l'ensemble de l'œuvre de la Nature, comme s'ils se trouvaient devant un corps disséqué ». Le premier livre présente les os et les articulations. Le deuxième livre propose une conception fonctionnelle de la musculature. Le troisième livre est consacré aux systèmes artériel et veineux, le quatrième à la moelle épinière et au système nerveux périphérique. Le cinquième traite du tube digestif, de l'appareil uro-génital et des organes de la reproduction, et se termine par une description détaillée des modalités à suivre lors d'une dissection. Le sixième livre étudie les organes endothoraciques, tandis que le septième, après une description sans précédent du cerveau et des organes sensoriels, rappelle les règles à respecter lors de la vivisection animale.

Vésale a failli découvrir la nature musculaire du cœur ainsi que sa fonction motrice. Au seuil de cette découverte, les idées préconçues sur les mouvements du sang et des esprits (« pneuma ») l'empêchent cependant d'y voir clair. Il remarque l'isochronisme du pouls et de la systole cardiaque mais, persuadé que la dilatation et la contraction du cœur sont des processus passifs, il n'en tire aucune conclusion utile. Pendant un temps, il croit à la porosité de la cloison interventriculaire mais il émet de fortes réserves sur ce point dans la deuxième édition de son ouvrage en 1555. Il reconnaît que son explication s'aligne sur celle de Galien : « non parce que je la crois exacte mais parce que j'hésite à tenter une description tout à fait nouvelle des fonctions du cœur » !

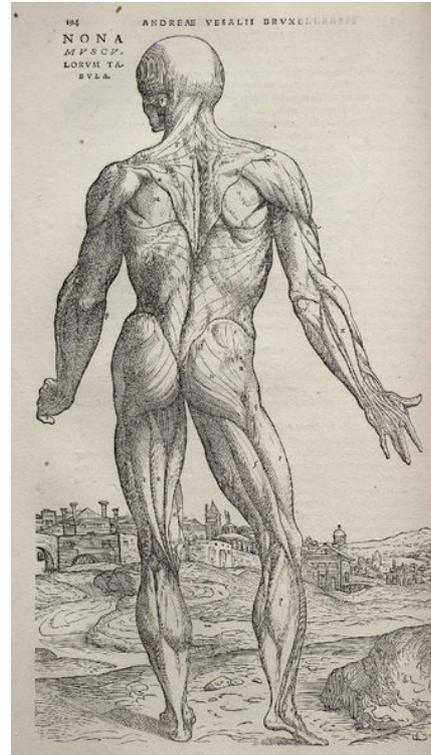
Vésale décrit avec un réalisme extraordinaire la morphologie du cerveau mais il admet ne pas être en mesure de comprendre comment cet organe accomplit ses fonctions. Ses recherches l'amènent à distinguer matière blanche et grise, à mettre en évidence des structures inconnues comme le corps calleux, le noyau caudé, les plexus choroïdes, le septum lucidum, le thalamus. Il admet aussi son erreur de départ lorsqu'il avait accepté l'existence chez l'homme du « rete mirabile » qu'il n'avait en fait observé que chez les ongulés. Il ne renie pas en revanche la doctrine galénique des humeurs et continue d'attribuer au cerveau la sécrétion du phlegme. Il observe aussi le classement galénique des nerfs crâniens en sept paires et, en dessinant le sixième nerf, il représente le tronc sympathique comme une branche du nerf vague.

Vésale accorde une attention particulière à l'œil où il reconnaît notamment l'orbiculaire des paupières mais il en parle comme s'il s'agissait de deux muscles différents du fait de l'orientation de leurs fibres. Au sujet du cristallin, il affirme que cette simple loupe ne peut pas être l'organe principal de la vue. Après avoir noté sa consistance particulière et la diversité de courbures de ses deux surfaces, il affirme que la capsule recouvre uniquement l'extérieur et que la partie postérieure est directement en contact avec le corps vitré. Il distingue trois tuniques de l'œil : la choroïde, la sclérotique et la rétine. Cette dernière, selon lui, est un prolongement du cerveau car elle est de la même substance que le nerf optique.

Ayant achevé son grand œuvre, Vésale abandonna la recherche et l'enseignement pour exercer la charge bien mieux rémunérée de médecin personnel de Charles-Quint, puis de Philippe II. Il accompagna l'empereur dans ses campagnes et acquit d'excellentes connaissances en chirurgie.

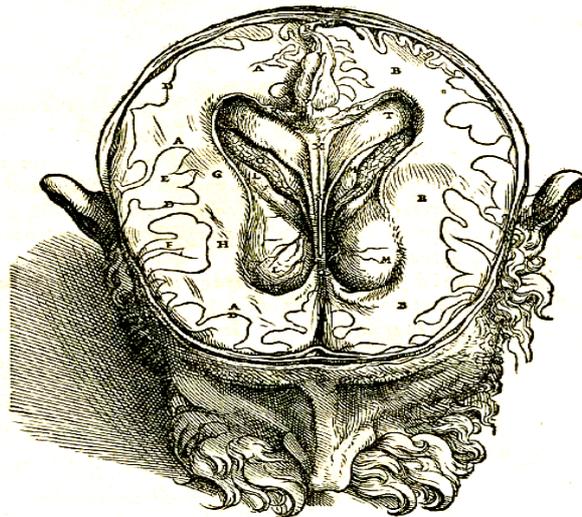
Si l'on peut parler d'un « miracle Vésale », il faut toutefois reconnaître que cette œuvre se rattache aux pratiques de l'école de Padoue et bénéficia de l'orientation naturaliste de la peinture italienne de l'époque. Il est néanmoins légitime de voir dans l'œuvre de Vésale le

début de la médecine scientifique. Ce début est marqué par la main exploratrice de l'anatomiste et par son œil scrutant, mesurant, comparant.

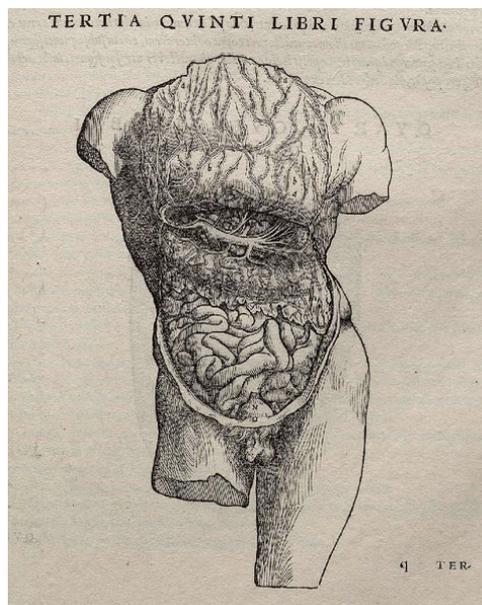
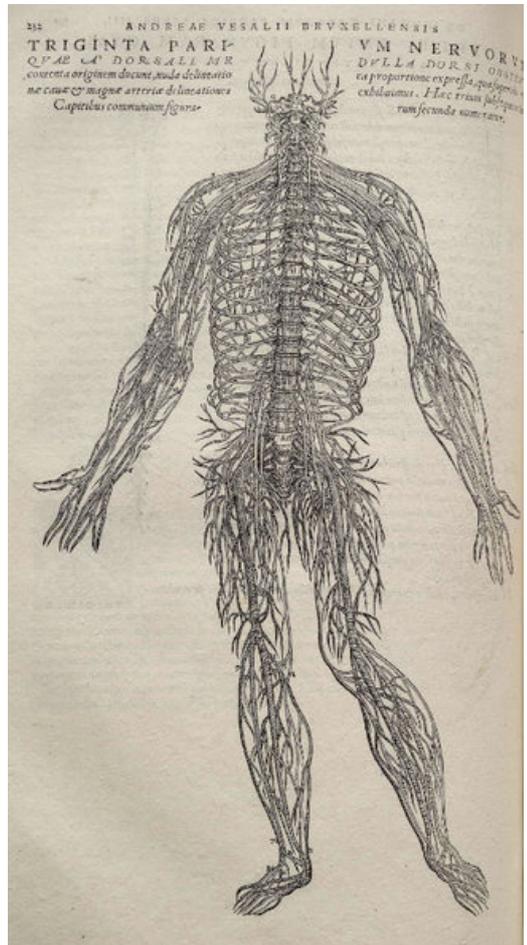


QVINTA SEPTIMI LIBRI FIGVRA.

PRÆSENS figura quod ad reliquam in calvaria cerebri portionē attinet, nulla ex parte uariat: atq; id solū habet propriū, quod callosum corpus hic anteriori sua sede à cerebro primū liberauimus, ac dein eleuatū in posteriora refleximus, septum dextri ac sinistri uentriculorum diuellentes, & corporis instar restudinis extructi superiorem superficiem ob oculos ponētes.
Ab A, A, A itaq; & B, B, B, ac dein D, D, D, & E & F, & G & H eadem hic indicant, quæ in quarta figura. Sic quoque & L, L, & M, M, & O & P & Q eadem insinuant.
R, R, R Notatur inferior callosi corporis superficies. est enim id à sua sede motum, atque in posteriora reflexum.



S, T, V Super-



Les successeurs de Vésale

- **Gabriele Falloppia** (Fallope) de Modène, d'abord professeur à Ferrare, ensuite à Pise et, à partir de 1551, à Padoue, fut après Vésale le plus illustre représentant de l'anatomie nouvelle. Il dépasse en fait Vésale par l'exactitude de ses observations et par le nombre de ses découvertes. Concernant le système nerveux, Fallope distingue le plexus cardiaque et expose correctement le trajet du nerf acoustique, du glosso-pharyngien et du trijumeau. Il reconnaît l'origine des nerfs optiques près des tubercules quadrijumeaux, observe les renflements cervical et lombaire de la moelle épinière, mais renforce l'opinion fautive selon laquelle le tronc sympathique serait lié au vague. Concernant l'appareil génital de la femme, Fallope souligne l'analogie structurelle entre le clitoris et la verge. Il sait que la verge ne pénètre pas dans l'utérus pendant le coït, forge le terme *vagina* en faisant la distinction entre ses *fores* et le « museau de tanche » (jusqu'alors confondus sous le terme de *cervix*). Il s'intéresse aux différentes périodes de la grossesse et démontre l'absence de vésicule allantoïdienne dans l'embryon humain.
- En dehors de l'Italie, Paris restera longtemps la citadelle du galénisme et c'est seulement un siècle plus tard qu'y prendra son essor la nouvelle orientation des recherches anatomiques. Si la Faculté de Médecine refusait toute innovation, les chirurgiens de leur côté se sentaient moins liés par la tradition écrite et préféraient se fier à leur bon sens et à ce qu'ils voyaient de leurs propres yeux. Cependant, le manque d'une bonne méthode les empêchait de réaliser des découvertes importantes. Néanmoins, les travaux d'**Ambroise Paré**, surtout son Anatomie universelle du corps humain (1561), répandirent les idées de Vésale auprès des praticiens français.



Portrait d'Ambroise Paré
« Je le panse et Dieu le guérit »

La découverte de Harvey

William Harvey (1578 – 1657) étudie la philosophie à Canterbury, puis la philosophie et la médecine à Cambridge. Attiré par la liberté d'enseignement de l'université de Padoue, il s'installe dans cette ville et y obtient en 1602 le titre de docteur en médecine.

Sous l'influence de la spéculation aristotélicienne selon laquelle les phénomènes de la vie sont soumis à un mouvement circulaire perpétuel « semblable à celui des sphères célestes », ses intérêts se focalisent sur deux problèmes liés entre eux : la génération et le maintien de la vie en relation avec le cœur et le sang. Constatant qu'au cours du développement embryonnaire apparaît très tôt un « point pulsatoire » rempli de sang autour duquel se développent le cœur, les gros vaisseaux, le foie, puis le reste du corps, Harvey soutient, s'opposant ainsi à la doctrine hépatocentrique, que le tissu embryonnaire primaire est le sang, siège de l'âme. L'intégrité du corps achevé est assurée par le mouvement cardio-circulatoire. A partir de ses premières idées sur le mouvement circulatoire du sang, conçu comme le paradigme de l'analogie entre macrocosme et microcosme, Harvey cherche à vérifier sur la table de dissection et *in vivo* sur divers animaux l'exactitude de ces notions nouvelles pour les intégrer ensuite dans une interprétation révolutionnaire. Les septante-deux pages de son traité publié en 1628 restent un exemple et un modèle essentiels de l'application de la méthode expérimentale et du raisonnement quantitatif dans les sciences de la vie.

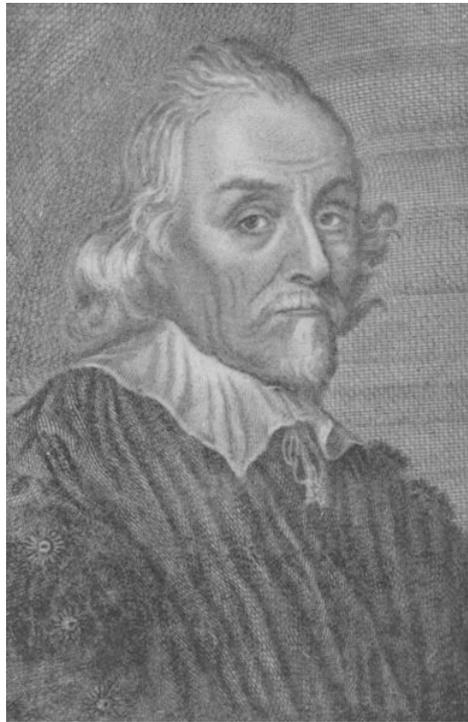
Harvey démontre que la phase de contraction cardiaque commence aux oreillettes pour se propager graduellement aux ventricules ; que le sang pénètre dans ces derniers par la systole des oreillettes et non par l'attraction provoquée par la relaxation (diastole) ventriculaire ; que les ventricules ne se contractent pas simultanément mais l'un après l'autre. Il compare le pouls artériel avec « la distension simultanée des doigts d'un gant lorsqu'on souffle dedans » et l'attribue à la systole ventriculaire provoquant une propulsion énergétique du sang dont le flux dilate les parois élastiques des artères. Il établit que les pores interventriculaires supposés par Galien n'existent pas et il formule ainsi sa « première hypothèse » :

Le sang sortant du cœur est lancé par la contraction du ventricule gauche dans les artères et dans toutes les parties du corps, comme par la contraction du ventricule droit dans l'artère pulmonaire et dans les poumons. De même, il revient dans la veine cave jusque dans l'oreillette droite et, passant par les veines pulmonaires, il revient dans l'oreillette gauche. On peut donc appeler ce mouvement du sang mouvement circulaire, comme Aristote avait appelé circulaire le mouvement de l'atmosphère et des pluies [...]. C'est ainsi vraisemblablement que, grâce au mouvement du sang, toutes les parties de notre corps sont alimentées, réchauffées, vivifiées par l'afflux d'un sang plus chaud, d'un sang complet, chargé de vapeurs et de vitalité, d'un sang pour ainsi dire nutritif. Arrivé aux différentes parties du corps, le sang se refroidit, se coagule, devient inactif. Il retourne alors à son principe, c'est-à-dire au cœur, comme au dieu créateur et protecteur du corps, pour y reprendre toute sa perfection [...] Ainsi le cœur est le principe de la vie et le soleil du microcosme, comme on pourrait en revanche appeler cœur du monde le soleil. C'est par lui que le sang se meut, se vivifie, résiste à la putréfaction et à la coagulation.

En étayant cette idée par une considération quantitative (le cœur transmet aux artères beaucoup plus de sang que les aliments ne pourraient en donner, il doit donc exister un retour), Harvey la complète par sa « seconde hypothèse » :

Le sang pénètre par les artères dans toutes les parties du corps et revient par les veines : les artères partent du cœur et les veines sont la voie de retour du sang dans le cœur lui-même. Ainsi aux extrémités du corps, le sang passe des artères dans les veines, soit par des anastomoses, soit en s'infiltrant dans les porosités des tissus [...]. Nous rendons donc évident ce fait que le sang accomplit ce circuit par lequel il va du centre à la périphérie et de la périphérie au centre.

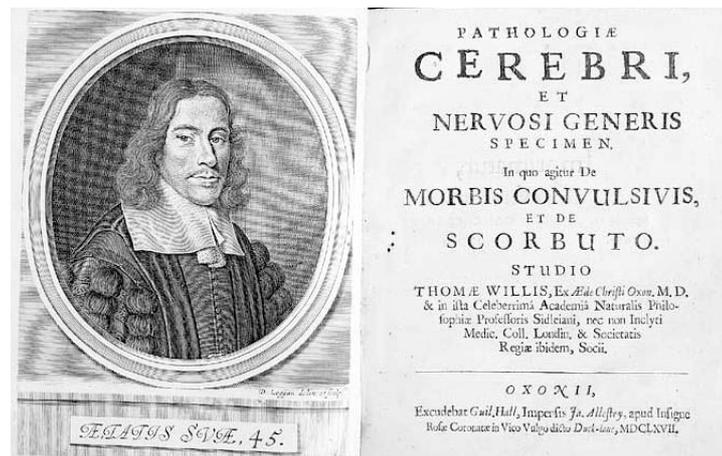
« Aucune expérience ne nous a jamais montré ni fait voir les anastomoses artério-veineuses. Je les ai cherchées le plus attentivement que j'ai pu et j'ai consacré des nuits et de longs efforts à cette recherche. Cependant, je n'ai jamais réussi à identifier un seul cas de jonction entre artères et veines ».



Il faudra attendre l'avènement de l'anatomie microscopique pour résoudre le problème des anastomoses artério-veineuses et identifier le système des capillaires. Ce sera l'œuvre majeure de *Marcello Malpighi* (Bologne, 1628 – 1694) qui les mettra en évidence en 1661 en axant ses recherches sur les poumons.

Autres découvertes anatomiques

Thomas Willis (1621 – 1675), professeur à Oxford, est le créateur du terme de « neurologie » et fournit un tableau détaillé de l'anatomie cérébrale humaine et comparée. Très importante aussi fut sa découverte de l'influence bradycardisante du nerf vague. C'est à Willis que l'on doit la réfutation définitive du fameux « rete mirabile » de Galien. Par des injections intra-carotidiennes d'encre noire, il identifie le polygone d'où naissent toutes les artères cérébrales. Après avoir nié que la « glande pinéale (épiphyse) » soit le siège de l'âme (comme Descartes le supposait), il fit remarquer que l'hypophyse est formée de deux lobes différents par leur aspect et distincts quant à leur fonction. L'un, antérieur et rougeâtre, est nourri par les vaisseaux qui l'irriguent, l'autre, postérieur et blanc, reçoit par l'infundibulum les sérosités provenant des ventricules cérébraux.



L'anatomie microscopique

Antony Van Leeuwenhoek (1632 – 1723) était drapier et non pas médecin. Son métier lui fit prendre l'habitude d'utiliser la loupe pour apprécier la trame des tissus. En 1668, il eut l'idée de construire des instruments optiques plus puissants et de s'en servir pour étudier les mondes organique et inorganique. En 1673, il signala à la Royal Society de Londres la présence, dans le sang des têtards et des anguilles, de « petits globules rouges en suspension dans une humidité cristalline semblable à de l'eau ». Ces corpuscules suivaient un mouvement du centre à la périphérie et de la périphérie vers le cœur ; ils changeaient de forme pour traverser l'étroite lumière des « petits vaisseaux capillaires situés entre les artères et les veines ». Leeuwenhoek constata ensuite que les globules rouges du sang étaient plus lourds que le liquide transparent (1674) et que celui-ci contenait aussi des « globules d'une couleur blanche » (1675).

Leeuwenhoek confirma la structure stratifiée du cristallin et ouvrit la discussion sur le problème de l'accommodation « due aux changements de forme ou de position du cristallin ou encore à des variations de longueur du bulbe grâce à l'action des muscles extrinsèques ».

Lorsque Jan Ham, alors étudiant à Leyden, lui dit avoir vu dès 1664, dans un échantillon de sperme d'un syphilitique, des « animalcules » avec une queue et incapables de vivre plus de vingt-quatre heures, Leeuwenhoek confirma la découverte du jeune homme treize années plus tard, en 1677 ! Au début, il assimile les spermatozoïdes aux infusoires qu'il avait étudiés dans les eaux stagnantes mais, dans une lettre à la Royal Society en mars 1678, il reconnaît que la « génération est liée à ces corpuscules particuliers, semblables à la semence du coq, pour qui toute la matière de l'œuf joue uniquement le rôle de nourriture pour former le futur poussin ».

Persuadé que les spermatozoïdes sont la partie active de la semence de l'homme, Leeuwenhoek établit leur origine dans les testicules d'animaux très différents. Il écrit alors : « Les testicules sont créés dans le seul but de produire les petits animaux qu'ils contiennent et de les conserver jusqu'à leur éjaculation. Je suis sûr que ces animalcules sont composés de la multitude des parties qui composent notre corps. »

Chapitre V – Mesure et expérimentation dans la science biomédicale des Lumières

La quantification caractérise la science biomédicale moderne. Seules des données précises, issues du fait de compter, de mesurer, de peser, permettent la comparaison des grandeurs, souvent variables de manière imprévisible. L'analyse fine des structures et des fonctions est la condition nécessaire d'une médecine scientifique, même si certaines de ses affirmations ne peuvent qu'être approximatives, c'est-à-dire d'une certitude pratique mais non absolue. Aujourd'hui, cette idée semble évidente et ce parcours allant d'une « médecine livresque », spéculative, construite sur des bases mal assurées, à l'actuelle « médecine de laboratoire » apparaît si contraignant qu'on le considère comme allant de soi, spontané et rapide, sans mesurer le bouleversement philosophique qui fut nécessaire pour tracer cette voie. Une véritable révolution biologique s'est produite au cours du XVII^e siècle en discutant les paradigmes hérités de l'Antiquité par l'introduction de nouveaux schémas de pensée. Cette fracture tenta de substituer aux idées d'Hippocrate et de Galien, considérées comme normatives depuis plus de deux millénaires, un attachement accru aux faits expérimentaux mesurés ou quantifiés. Depuis ces premiers pas, les progrès accomplis dans l'exploration de la nature humaine ont pris l'allure d'une fonction exponentielle toujours perceptible aujourd'hui.

Le rapport entre médecine et physique au début des Lumières

Les développements de la physique au cours du XVII^e siècle orientèrent de façon déterminante la recherche biomédicale. A partir de cette époque, la recherche des fonctions des organismes vivants (qualifiés de « machines ») est fondée sur la physique, désormais considérée comme une science « porteuse » et non simplement « auxiliaire ». Pour Descartes, selon son principe d'unité des sciences de la vie, toute matière animée et inanimée est sujette à des lois identiques ; ce principe vaut donc aussi pour « la médecine, les mécaniques et généralement tous les arts à quoi la connaissance de la physique peut servir ».

Le rapport entre la physiologie et la physique est caractérisé par le fait que la physiologie des sensations marque le début de toute connaissance. Les fonctions sensorielles ont créé la dénomination des différentes disciplines telles l'optique, l'acoustique, l'étude de la chaleur. Les perceptions tactiles de pression, de position, d'équilibre, de pesanteur, sont à l'origine de la mécanique. Ainsi, la « vision mécanistique du monde », caractéristique du XVII^e siècle, a donné aux sciences de la vie des impulsions décisives. Inversement, la physiologie a influencé

l'évolution de la physique en enrichissant sa méthodologie, par exemple par la mesure et l'enregistrement, au milieu du XIX^e siècle, de très faibles courants et tensions électriques à l'aide d'appareils hautement sensibles. Ce passage de la représentation aristotélicienne du monde à sa représentation moderne peut se résumer de la manière suivante :

En ce qui concerne la science, ce siècle est caractérisé par l'apparition de la méthode de recherche par excellence, à savoir le raisonnement inductif et déductif des résultats d'observations expérimentales rigoureuses (principe de l'induction). – **Francis Bacon**, *Novum Organum*, 1620, Oxford)

La physique classique, dont le développement aux XVII^e et XVIII^e siècles se fit sous l'égide de **Galilée** et de **Newton**, a été en quelque sorte le guide de la recherche biomédicale ; de là le raisonnement par analogie et la formulation des hypothèses. La thermodynamique, issue de la formulation du principe de conservation de l'énergie (1845), n'apparaîtra qu'au XIX^e siècle. Un titre comme celui de la revue dirigée par **Antoine François Fourcroy**, *La Médecine éclairée par les sciences physiques* (1791), illustre combien l'attitude acquise au XVII^e siècle restera présente dans les esprits à la fin du XVIII^e siècle et bien au-delà. L'expérience et sa quantification sont le fondement le plus sûr pour déceler des lois (corrélations régulières) dans tous les domaines de la recherche liés aux sciences naturelles. La mesure (métrologie) étant un instrument indispensable pour les sciences, il est d'autant plus étonnant que la quantification n'ait remplacé que très tardivement la simple description. C'est aux XVII^e et XVIII^e siècles que vont ainsi apparaître l'échelle thermométrique centigrade (**Anders Celsius**, Suède, 1742), la mesure précise du pouls, la mesure de la pression artérielle, les techniques d'optique et l'étude des phénomènes électriques (fin du XVIII^e siècle). Le phénomène de la secousse électrique, d'abord connu par les décharges de poissons électriques, intéresse les médecins qui le considèrent à la fois comme un outil permettant d'étudier les processus vitaux (fluide nerveux) et un remède médical facilement applicable, notamment dans le traitement de certaines paralysies.

Le concept d'*expérience* est défini dans l'*Encyclopédie* (de Diderot) par **César Chesneau du Marsais** :

En physique, le mot « expérience » se dit des épreuves que l'on fait pour découvrir les différentes opérations et le mécanisme de la Nature. On fait des épreuves sur la pesanteur de l'air, sur les phosphores, sur la pierre d'aimant, sur l'électricité. La pratique de faire des expériences est fort en usage en Europe depuis quelques années, ce qui a multiplié les connaissances philosophiques, et les a rendues plus communes ; mais ces épreuves doivent être réalisées avec beaucoup de précision et d'exactitude, si l'on veut en recueillir tout le fruit qu'on doit en attendre. Les spéculations les plus subtiles et les méditations les plus profondes ne sont que de vaines imaginations si elles ne sont pas fondées sur des expériences exactes.

Le médecin empirique est, de toute évidence, très mal considéré.

Empirique : ce terme, dans le sens propre, a été donné de tout temps aux médecins qui se font des règles de leur profession sur leur pratique et non point sur la recherche des causes naturelles, l'étude des bons ouvrages et la théorie de l'art.

L'expérience scientifique est une question ciblée adressée à la nature, une observation provoquée dans des conditions contrôlées. Dans le *Novum organum* (1620), **Francis Bacon** écrit : « Il reste l'expérience [*experientia*] pure et simple qui, si elle se produit toute seule, s'appelle le hasard, si on la recherche expressément, est appelée expérimentation [*experimentum*] (...) Seules des suites d'expériences méthodiquement ordonnées peuvent être à la base de la maîtrise systématique de la Nature. » Il soulignera aussi l'importance de la modification (*diversificatio*) programmée des conditions nécessaires pour qu'un phénomène déterminé se produise. Galilée a franchi le pas conduisant de l'observation formelle de la nature à son analyse mécaniste. La vraie question posée par la recherche n'est pas « pourquoi » mais « comment ».

En 1787, **Kant** écrit dans la deuxième préface à la *Critique de la raison pure* : « Il faut que la raison se présente à la Nature avec, dans une main, les principes, qui seuls peuvent donner aux phénomènes concordants la valeur de lois, et, dans l'autre main, l'expérimentation, qu'elle a imaginée d'après ces principes. La raison sera donc instruite par la Nature, non comme un écolier qui écoute tout ce qui plaît à son maître, mais comme un juge, qui oblige les témoins à répondre aux questions qu'il leur adresse ».

Là où elle ne s'associait pas méthodiquement à la physique, l'observation médicale resta longtemps liée à la simple description, au cas particulier, à la monstruosité. Avec la deuxième phase de la révolution scientifique en médecine, apparaissent des réflexions nouvelles sur l'observation, l'expérience et l'expérimentation. Ces réflexions seront clairement formulées par **Claude Bernard** et généralement admises au cours de la seconde moitié du XIX^e siècle. La prophétie de **François Magendie** (1812) allait bientôt se réaliser :

Encore quelques années, et la physiologie, liée intimement aux sciences physiques, ne pourra plus faire un pas sans leur secours ; elle acquerra la rigueur de leur méthode, la précision de leur langage, et la certitude de leurs résultats.

Les historiens ne considèrent pas la médecine du XVIII^e siècle comme particulièrement intéressante. Eclipsée d'une part par les grandes découvertes biomédicales du XVII^e siècle et d'autre part par les conquêtes, souvent thérapeutiques, du XIX^e siècle, la médecine du XVIII^e est longtemps apparue aux historiens comme un moment de stagnation, une longue pause. L'ironie féroce de *Molière* à l'égard des médecins de son époque, dont il ridiculise à la fois le langage ésotérique, la volonté acharnée d'affirmation sociale, l'impuissance pratique et même le danger que présentent leurs remèdes, suscite l'hilarité immédiate du public, pour qui le médecin appartient à une corporation visant à s'enrichir en exploitant la naïveté et le désespoir des malades. Cependant, cette satire sévère fut acceptée par ceux des médecins qui, portés par leur engagement, ne voyaient pas leur art comme une discipline statique et fermée, mais comme une activité perfectible, susceptible d'atteindre, par une lente recherche collective, un degré supérieur de certitude théorique et d'efficacité pratique.

Cette longue pause du XVIII^e siècle s'explique notamment par le conflit très aigu opposant les médecins modernes (ou novateurs) aux traditionalistes qui formaient la majorité de la corporation médicale et des enseignants universitaires. Les novateurs avaient rendu la médecine incertaine par la formulation de théories contradictoires, mais ils avaient aussi remis en question l'idée même de la constitution de l'homme en s'attaquant aux doctrines des quatre éléments, des quatre humeurs et des tempéraments correspondants, doctrines essentielles pour la pratique et l'enseignement médical. Un thème parcourt néanmoins le siècle, celui de sauver, en lui rendant sa cohérence et sa dignité, une discipline et une profession désorientées par la multiplicité et le caractère contradictoire des hypothèses, des observations et des spéculations énoncées au siècle précédent. C'est une époque où on se méfie des hypothèses et des systèmes audacieux, où on dénonce les erreurs de la médecine populaire et les fausses croyances, où on inventorie les connaissances utiles et où on organise, même parmi les gens les plus modestes, des campagnes d'information médicale. Ce qu'on demande à la médecine, c'est d'abord d'être utile !

Georg Ernest Stahl et l'animisme

« *Bonus theoreticus, malus practicus* » proclame en 1698 **Georg Ernest Stahl**, titulaire de médecine de l'université de Halle. Stahl, à la fois le plus encensé et le plus exécré des médecins du XVIII^e siècle, est l'une des figures les plus controversées de l'histoire de la pensée biomédicale. La finesse de son diagnostic restera longtemps proverbiale et la postérité verra en lui l'un des fondateurs du *vitalisme*. D'après Stahl, les études de physique,

d'anatomie et de microscopie étaient la cause principale de la déchéance de la médecine, puisqu'elles formaient de bons théoriciens mais d'exécrables praticiens. Ennemi farouche de toutes les doctrines cartésiennes réduisant les fonctions vitales à une simple action mécanique de la matière, Stahl formule une critique radicale du mécanicisme, dénie à la matière toute force innée et attribue à l'âme la production et le réglage de tout mouvement vital. A la notion de mécanisme, il substitue celle d'*organisme*, entité où toutes les parties sont réunies en vue d'atteindre un objectif commun. Le corps humain se présente comme une machine seulement à ceux qui étudient ses parties isolées les unes des autres et déconnectées du but commun qui les réunit. Le mouvement n'est pas, selon Stahl, une propriété de la matière, mais une faculté immatérielle, un acte de l'esprit. Ce qui empêche la décomposition des organismes est un principe vital immatériel qui les anime en leur donnant forme et mouvement. Stahl appelle ce principe « *anima* » et lui attribue des propriétés multiples, dont la capacité de diriger intelligemment les activités du corps, de contrôler sa croissance et de le préserver de la corruption. Le caractère mystique et l'emphase religieuse de son prosélytisme médical détermina ses choix cliniques et thérapeutiques, en particulier l'attention qu'il accorda à des maladies qu'on définirait aujourd'hui comme psychosomatiques. Cette approche thérapeutique douce fut très appréciée et considérée comme une référence par ceux qui s'insurgeaient à l'époque contre les excès interventionnistes de la médecine de l'époque.



La dualité des substances et la hiérarchie entre le corps et l'âme, idées issues de l'idéalisme platonicien puis développées par le christianisme, ont suscité des réponses contradictoires sur la possibilité même et sur la nature de la relation entre ces deux entités. La médecine, bien avant de se définir comme une science de l'homme au milieu du XVIII^e siècle, a été confrontée au problème des rapports entre les deux, à travers l'étude des passions de l'âme, de la maladie mentale et de l'interprétation des phénomènes de sorcellerie. Le partage des territoires entre médecine et religion, entre médecine et morale, a toujours été une entreprise conflictuelle. Le geste par lequel le médecin entend traiter le corps « à part » fut historiquement une affirmation d'autonomie de la médecine et d'émancipation à l'égard de la théologie, mais il conduisit à une vision réductrice de l'homme, qui ne pouvait être saisi dans son unité, « au physique et au moral ». Inversement, la démarche consistant à faire de l'âme la source de la vie et pas seulement la source de l'esprit, a abouti à une subordination de la physique à la métaphysique, et à une conception du corps comme instrument passif, « organe » finalisé d'une âme qui seule pouvait lui conférer les fonctions intellectuelles et vitales. Déjà à cette époque, les débats autour des questions de l'embryon ont durablement cristallisé les oppositions au point de faire de la « génération » la pierre d'achoppement de ce qui revenait à l'homme et de ce qui revenait à Dieu. Le vitalisme a ainsi essayé de définir une voie où, à la dichotomie du corps et de l'âme, il a substitué l'opposition du vivant et du mort. Le vitalisme a pris naissance du constat de crise du modèle alors dominant en médecine, le mécanisme.

Les nouvelles conceptions physiologiques

L'exigence, caractéristique des Lumières, de remplacer les qualités occultes des Anciens par des substances observables ou, du moins, susceptibles de subir une étude expérimentale apparaît clairement dans les recherches sur les nerfs réalisées au cours du XVIII^e siècle. La déclaration en 1791 de **Luigi Galvani** (1737-1798), découvreur de l'électricité animale, illustre bien cette situation :

Jamais je n'aurais cru que la chance me seconderait au point de me permettre, à moi peut-être le premier, de manipuler, pour ainsi dire, l'électricité cachée dans les nerfs et de l'en extraire pour la mettre presque sous les yeux de tout le monde.



L'œuvre la plus caractéristique de la physiologie du XVIII^e siècle est sans conteste celle d'**Albrecht von Haller**. Il a accompli une révision critique et expérimentale de tout le savoir physiologique accumulé depuis l'Antiquité. Ses *Elementa physiologiae corporis humani*, huit volumes publiés entre 1757 et 1766, en rendent compte de manière magistrale. Haller a su mettre à contribution plusieurs de ses élèves à l'université de Göttingen en exigeant, chose rare à cette époque, des thèses expérimentales demandant jusqu'à deux années de travail en laboratoire. Dans ses recherches sur les parties irritables et sensibles du corps humain, Haller pense que l'irritabilité est une force innée de la matière musculaire, indépendante de la force nerveuse, laquelle agit comme moyen de stimulation. L'aspect le plus sensationnel de ses recherches est d'avoir lié des propriétés physiologiques bien déterminées à des structures tout aussi déterminées des parties solides du corps animal.



Cette approche rencontra beaucoup d'adversaires comme **Robert Whytt**, qui postulait que le corps est réglé par un principe matériel et intelligent, source de vie, de sens et de mouvement. Whytt constate que, chez une grenouille décapitée, la stimulation de la moelle épinière provoque la flexion des membres inférieurs, que l'ablation complète de la moelle empêche l'excitation et que la stimulation d'un seul segment de la moelle intacte est suffisante pour provoquer un mouvement des membres. Des recherches analogues formeront la base théorique et expérimentale des doctrines du XIX^e siècle sur les réflexes.

Au cours de ce même XVIII^e siècle, les progrès de la chimie enlèvent à l'air son statut d'élément et en font un mélange de plusieurs gaz. Tombe ainsi l'un des piliers de la conception cosmologique des Anciens. Parmi les théories de la respiration les plus importantes, il faut évoquer celle de **Joseph Priestley**. D'après lui, la respiration est un processus phlogistique - littéralement « inflammable » - autrement dit une sorte de combustion. En 1774, il réussit à obtenir « un air dans lequel une bougie allumée brûle avec vigueur ». C'est, dit-il, un air « déphlogistique » semblable à celui fourni par l'inspiration à l'organisme et qui, dans les poumons entre en contact avec le sang veineux et le purifie par l'assimilation du phlogistique.

Au mois de mai 1770, **Antoine Lavoisier** (1743-1794) présente à l'Académie des Sciences de Paris un mémoire sur la respiration. C'est, selon lui, un processus chimique caractérisé par la consommation d'oxygène (l'air déphlogistique de Priestley) et la formation de gaz carbonique. De ses expériences, Lavoisier tire les conclusions suivantes :

- 1) La respiration agit uniquement sur la partie de l'air pur ou déphlogistique (oxygène) contenue dans l'atmosphère ; le résidu aérien (azote) n'est qu'une matière passive qui entre et sort des poumons sans changement sensible.
- 2) La calcination des métaux, dans une atmosphère confinée, se poursuit jusqu'au moment où tout l'air déphlogistique (oxygène) se combine au métal.
- 3) Un animal enfermé dans un espace contenant de l'air atmosphérique en quantité limitée meurt dès qu'il a absorbé ou converti en air fixe (gaz carbonique) la plus grande partie de la portion respirable d'air (oxygène).
- 4) L'air méphitique (azote) qui subsiste après la calcination des métaux est identique à celui qui demeure chimiquement passif lors de la respiration des animaux, à condition qu'on y soustraie l'air fixe (gaz carbonique).

Dans un mémoire rédigé plus tard, Lavoisier soutient que la respiration est une combustion lente, semblable à la combustion du charbon, et que la chaleur développée au cours de cette combustion est communiquée au sang dans les poumons et de là distribuée dans tout le corps. Pour Lavoisier, la respiration est un processus exclusivement pulmonaire.



Lavoisier et son épouse en 1788 (tableau de David)

Les bases de la pathologie organique : Morgagni (1682-1771)

Giovanni Battista Morgagni fut admis en 1699 à l'*Accademia degli Inquieti* de Bologne, association libre de savants qui encourageaient la médecine expérimentale. En 1715, il obtint la première chaire d'anatomie de l'université de Padoue et occupa ce poste jusqu'à sa mort en 1774. Le *De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis*, écrit par Morgagni et publié en 1761, est le fruit de soixante années d'observations cliniques et pathologiques et constitue une véritable somme de la médecine clinique. A cette époque, les autorités hospitalières commencent à permettre l'autopsie des dépouilles des personnes sans famille décédées dans leurs salles. Ainsi, Morgagni put non seulement faire des autopsies dans les hôpitaux de Bologne et de Padoue, mais se servir aussi des cadavres et des spécimens anatomopathologiques pour ses cours.

Le *De sedibus* est plus un traité de médecine clinique que d'anatomie pathologique. Le traité rapporte une masse extraordinaire d'informations, fondées en grande partie sur les résultats de dissection exécutées personnellement par Morgagni sur environ 700 cadavres. Il y consacre un grand nombre de pages à la description des plaintes du patient dont il enregistre l'âge, le sexe, l'activité professionnelle, ainsi que l'influence des saisons et du climat. L'anamnèse est le plus souvent complétée par les résultats de l'inspection de la surface corporelle et de ses orifices. Morgagni se sert de la palpation pour déterminer la localisation et les dimensions de certaines structures anormales. Il approchait aussi son oreille du corps du patient pour localiser la présence de liquide dans le thorax ou l'abdomen.

En revanche, ses interprétations physiologiques sont nettement spéculatives et suivent le schéma d'une pathologie humorale fondée sur le modèle de la circulation du sang. Il exprime un point de vue prémonitoire : l'étude des structures anormales facilitera la compréhension des actions responsables de ces altérations. Tout aussi importante était l'idée que l'autopsie pouvait mettre en évidence des erreurs d'interprétation clinique et servir ainsi d'instrument didactique utile pour affiner l'habileté diagnostique et thérapeutique du médecin.



La pathologie tissulaire de Bichat

En France, un des objectifs du gouvernement révolutionnaire (1794) fut l'unification de la médecine et de la chirurgie. Toutefois, si la médecine et la chirurgie devaient être vues comme les deux branches d'une même science, les cours de pathologie interne et de pathologie externe demeurèrent séparés et les deux communautés (médecins et chirurgiens) continuèrent à défendre la spécificité de leurs disciplines.

Dans une tentative de convergence conceptuelle entre les mentalités médicale et chirurgicale, **François-Xavier Bichat** (1771-1802) souligne que les organes sont des entités complexes et que leurs tissus appartiennent à des catégories anatomiques différentes : cellulaire, artérielle, veineuse, musculaire, muqueuse, séreuse, synoviale et glandulaire. En dépassant l'approche statique des chirurgiens, Bichat veut établir une relation entre les altérations des tissus et celles des fonctions. Selon son schéma, les lésions des tissus déterminent l'apparition des symptômes cliniques. C'est un renversement conceptuel radical, car il donne à l'anatomie pathologique une position prédominante par rapport à la clinique. Il utilise l'exemple spectaculaire de la tamponnade cardiaque pour montrer comment la connaissance du siège anatomique de la maladie et de sa pathogenèse peut, dans ce cas par la paracentèse, sauver la vie du patient.

Dans le *Traité des membranes* (1800), Bichat en distingue trois catégories : muqueuses, séreuses et fibreuses. Les membranes muqueuses du tractus gastro-intestinal et du système uro-génital forment une barrière protectrice contre les corps étrangers. Les séreuses restent humides et isolent les organes les uns des autres ; irritées ou enflammées, elles produisent des adhérences. Les membranes fibreuses se présentent comme un tissu dense, collagène, qui compose le périoste, la sclérotique de l'œil, les capsules fibreuses et les aponévroses.

L'ouvrage suivant, *Recherches physiologiques sur la vie et la mort*, fut écrit en cinq mois et aussi publié en 1800. A la suite de dissections et d'expériences de stimulation électrique du cœur après la mort, Bichat était fasciné par ce qu'il considérait comme les qualités vitales de cet organe. S'inspirant d'auteurs comme von Haller et Whytt, qui supposaient l'existence de propriétés vitales des tissus, Bichat a développé l'idée selon laquelle la santé serait le résultat du maintien de l'équilibre et de la vitalité des tissus, tandis que la maladie et la mort seraient dues à la défaillance de ces principes vitaux : « La vie est l'ensemble des fonctions qui résistent à la mort ». Il a autopsié un grand nombre de cadavres de patients décédés à l'Hôtel-Dieu de Paris en accordant une attention particulière aux maladies dites hydropiques, c'est à dire l'ascite, la pleurésie, la péricardite et la péritonite. Dans l'introduction de son dernier ouvrage, *Traité d'anatomie descriptive*, publié après sa mort accidentelle en 1802, Bichat

récapitule ses préceptes méthodologiques, sa « triple voie » : disséquer en anatomie, expérimenter en physiologie, suivre le cours de la maladie et pratiquer des autopsies en médecine.

En moins de deux ans, Bichat a accompli des synthèses jamais tentées auparavant, tant en physiologie qu'en anatomie pathologique. Ce qui rend son approche unique, c'est sa volonté d'aller au-delà de l'étude des lésions locales et de dépasser ainsi l'approche chirurgicale traditionnelle. Il sort de l'anatomie par sa théorie des actions pathologiques à distance qui fait appel à des propriétés vitales telles que la sensibilité et l'irritabilité.



La synthèse accomplie : Laennec (1781-1826)

En 1816, René Théophile Laennec est nommé à l'hôpital Necker. Il s'intéresse aux maladies pulmonaires et examine ses malades en utilisant largement la technique de percussion diffusée par Corvisart, dans laquelle le bruit rendu par la frappe des doigts au niveau de l'organe renseigne sur ce dernier. Un jour, il passe sous les guichets du Louvre. Des enfants jouent dans la cour parmi des décombres. Un gamin gratte l'extrémité d'une longue poutre avec la pointe d'une épingle. À l'autre extrémité, les enfants recueillent les sons, se bousculent pour entendre, et rient de la chose. Il s'arrête devant les enfants qui venaient de lui donner la réponse au problème qu'il se posait depuis longtemps. Parvenu au chevet d'une jeune cardiaque, il demande une feuille de papier à lettre, la roule en cylindre, appuie une extrémité contre la poitrine de la patiente et l'autre contre sa propre oreille. Et voici que le double bruit du cœur et celui de la respiration lui parvient avec netteté. L'auscultation est inventée. C'est ainsi qu'il crée le *pectoriloque* qu'il ne tarde pas à perfectionner. Il fonde ainsi une nouvelle pratique par laquelle les bruits corporels internes peuvent être analysés et reliés à des lésions anatomiques, ce qui se révélera particulièrement utile pour le diagnostic des

maladies respiratoires, dont la phtisie ou tuberculose. En 1819, il publie son *Traité d'auscultation* où il classe les bruits émis dans le thorax. En 1822, il est titulaire de la chaire de médecine pratique du Collège de France. L'observation clinique seule, disait-il, est souvent trompeuse, étant donné que des symptômes semblables peuvent avoir des causes différentes, tandis que des lésions analogues peuvent provoquer des symptômes différents.

En 22 mois, Laennec a découvert toute la sémiologie pulmonaire et a fait faire à la médecine un bond prodigieux. Dans le *Traité de l'auscultation* (1819), Laennec illustre sa manière de réaliser la synthèse entre l'anatomie et la clinique. L'ouvrage ne présente pas seulement les techniques d'examen physique comme des compléments importants de la nouvelle anatomie pathologique, mais justifie l'interpénétration de la façon de penser traditionnelle des médecins et des chirurgiens.

Cependant, il est lui-même atteint de tuberculose. Il se retire en son manoir de Kerlouarnec, proche de Douarnenez, où il s'éteint, le 13 août 1826 à l'âge de 45 ans.



Inoculation et vaccination

L'innovation majeure la plus surprenante de cette période est néanmoins la prévention de la variole par l'inoculation d'abord et par la vaccination ensuite. La variole était une maladie très virulente en Europe, responsable de près d'un dixième des décès de la population.



L'*inoculation intradermique* du pus variolique desséché était pratiquée depuis au moins le début du XVII^e siècle par la médecine populaire de divers pays. Elle fut introduite dans la médecine occidentale officielle grâce à Lady Mary Wortley Montagu, épouse du consul britannique à Constantinople (Istanbul). Ce procédé préventif était alors pratiqué en Turquie par quelques vieilles femmes grecques. Lady Mary fit inoculer son fils sur place en 1715, puis sa fille aussi, après son retour à Londres en 1721. On expérimenta ce procédé sur six délinquants condamnés à mort et sur cinq nourrissons d'un orphelinat anglais. De nombreux aristocrates et le roi Georges I^{er} lui-même firent ensuite inoculer leurs enfants.

L'inoculation de masse commence avec les travaux de la famille Sutton : Robert et son fils Daniel, pharmaciens et chirurgiens. Les Sutton utilisaient une méthode simple, sûre et économique, inoculant des villages entiers pour minimiser le risque de propager la maladie dans des groupes non inoculés. Vers la fin de sa vie, Daniel Sutton disait avoir inoculé quarante mille personnes et n'avoir provoqué que cinq décès.

L'inoculation antivariolique se répandit dans toute l'Angleterre. En Ecosse, elle se heurta à une certaine résistance de la part des calvinistes, chez lesquels l'idée de prédestination la rendait inutile, voire blasphématoire. En France, l'Académie royale des sciences approuva ce procédé et les philosophes ne lui ménageaient pas leurs louanges. En Allemagne, en Autriche et en Russie, les inoculations des membres des familles royales contribuèrent à faire de la publicité pour cette mesure préventive ; la Grande Catherine de Russie fit ainsi inoculer toute sa famille. Néanmoins, dans une bonne partie de l'Europe continentale, l'inoculation n'était acceptée qu'avec beaucoup de réticences. On ne pouvait la pratiquer de manière sûre dans les

grandes villes car on risquait de créer des foyers d'épidémie. Malgré les inoculations, le taux de mortalité due à la variole resta très élevé au cours de tout le XVIII^e siècle.

Mais le très grand événement en cette fin du XVIII^e fut l'*introduction de la vaccination en 1798* (du latin *vacca*, vache) par **Edward Jenner** (1749-1823). Ce dernier provoquait artificiellement non pas la variole atténuée, mais la *vaccine*, variole des vaches, maladie beaucoup moins virulente qui conférait la même protection. Jenner, médecin de campagne, constate que cette maladie animale immunise les vachères, et réussit à transformer cette observation en une technique médicale révolutionnaire.

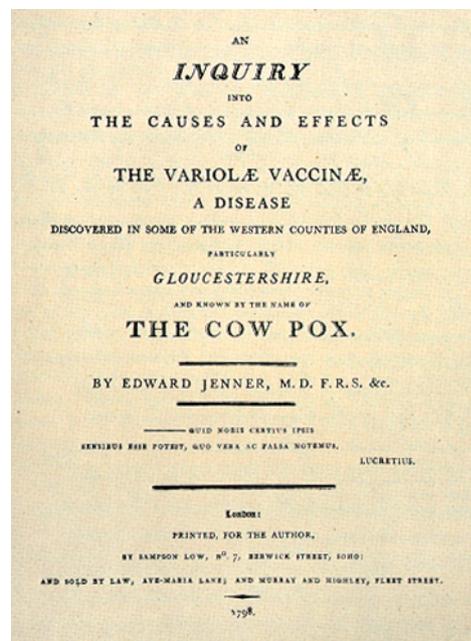


Image d'une lésion cutanée de vaccine (cowpox)

VI – Le bond en avant de la recherche biomédicale au XIX^e siècle

Le message d'Emmanuel Kant à la médecine

Vers la fin du XVIII^e siècle, les fondements de la médecine furent remis en question, notamment par la philosophie critique de Kant (1724-1804). Le message le plus important de cette philosophie pour la médecine et pour les sciences en général réside dans son appréciation de l'expérience comme source de la connaissance. L'expérience, toutefois, n'est pas seulement fournie par les données immédiates, mais elle est plutôt le fruit d'une synthèse de ces données et des apports de notre pensée. Ce message de Kant conduisit à une nouvelle manière d'évaluer les sciences. En fait, il modifie le critère de fiabilité de la connaissance, et influence donc le statut de chaque discipline scientifique. Ainsi furent considérablement valorisées les sciences de la nature tandis qu'au contraire, des sciences de longue tradition comme la théologie rationnelle, la cosmologie et la psychologie perdirent de leur prestige. De tous les concepts *a priori* ou catégories (causalité, substance, qualité et quantité) nécessaires à la construction de l'expérience, celui de **causalité** s'est avéré le plus fécond et le plus important ; c'est pourquoi Kant a pris la causalité comme critère premier de la scientificité. Et il fournit alors une définition plus rigoureuse de l'explication causale. Il ne suffit pas que B s'ensuive de A uniquement d'après une règle générale, il faut encore que cette règle puisse s'exprimer sous forme mathématique. De là vient la nouvelle exigence de Kant pour établir la scientificité de la connaissance telle qu'il l'exprime dans une règle bien connue : « J'affirme que, dans toute science naturelle, il ne se trouve de science au sens propre qu'autant qu'il y a de mathématique ».

Elaboration de la théorie cellulaire



En 1839 paraît le principal ouvrage de **Théodore Schwann** (1811-1882, professeur d'anatomie à l'université de Liège de 1838 à 1848) qui constitue la première présentation systématique de la théorie cellulaire, clé de voûte de la science biomédicale et de la médecine scientifique jusqu'à nos jours. Avant Schwann, il pouvait paraître légitime de douter que tous les organismes vivants, végétaux et animaux, répondent à un même type de structure élémentaire. La notion d'une structure élémentaire vivante susceptible d'expliquer la formation et l'intégration des architectures organiques les plus complexes et les plus diverses pouvait faire figure de pure spéculation gratuite sans fondement adéquat dans les faits observables. Après Schwann, on se servira de la notion de cellule comme d'un postulat de base pour interpréter les faits d'observation et surtout pour les unifier et en tirer un schéma d'interprétation des données anatomiques, physiologiques et pathologiques.

La « cellule » avait été décrite pour la première fois par Robert Hooke en 1665 qui lui avait donné son nom en raison de l'analogie de la structure délimitée par la paroi avec celle des cellules monastiques. Mais Hooke n'a examiné que des cellules mortes. Le premier à avoir observé une cellule vivante fut Anton van Leeuwenhoek (voir auparavant) qui décrivit aussi des algues unicellulaires et des bactéries. Toutefois, les observations en tant que telles ne suffirent pas à former une théorie de la structure élémentaire du monde vivant. Tout le crédit de la « théorie cellulaire » revient à Théodore Schwann, **Matthias Jacob Schleiden** (botaniste allemand, 1804-1881) et à **Rodolphe Virchow** (médecin allemand, 1821-1902). Ce dernier énoncera d'ailleurs l'axiome célèbre : « Toute cellule provient d'une cellule » (*Omnis cellula e cellula*, 1855). Et il faudra attendre un autre quart de siècle pour que les processus de la fécondation et de la division du noyau soient mis en évidence, et qu'apparaisse un nouvel axiome : « Tout noyau provient d'un autre noyau » (*Omnis nucleus e nucleo*). Selon la théorie cellulaire, la cellule est l'archétype véritable de l'organisme : celui-ci, quel que soit son degré de complexité, doit pouvoir s'analyser en interactions de cellules, tant du point de vue fonctionnel (physiologique) que morphologique.

Dès 1856, Virchow observe que les tumeurs cancéreuses proviennent de séquences de transformation morphologique de cellules au point de départ structurellement et fonctionnellement analogues aux cellules spécifiques des divers tissus. L'inflammation et les exsudations correspondantes, au lieu d'apparaître comme des causes formatrices de tumeurs, semblent signifier plutôt les effets résultant d'un métabolisme cellulaire altéré. Virchow établit aussi les analogies de séquences morphogénétiques entre cellules embryonnaires et cellules néoplasiques. L'originalité de la pathologie selon Virchow tient au fait que l'essence de toute maladie est ramenée aux caractéristiques morphologiques et fonctionnelles de la cellule : les affections pathologiques sont alors conçues comme des altérations des conditions de vie cellulaire affectant un nombre plus ou moins grand de cellules ou de territoires cellulaires. Le nouveau « principe cellulaire » implique une conception analytique de la maladie, qui apparaît d'abord rattachable à l'unité d'intégration anatomique, plutôt qu'elle n'est tenue pour une diathèse de l'organisme global en interrelation avec son environnement.

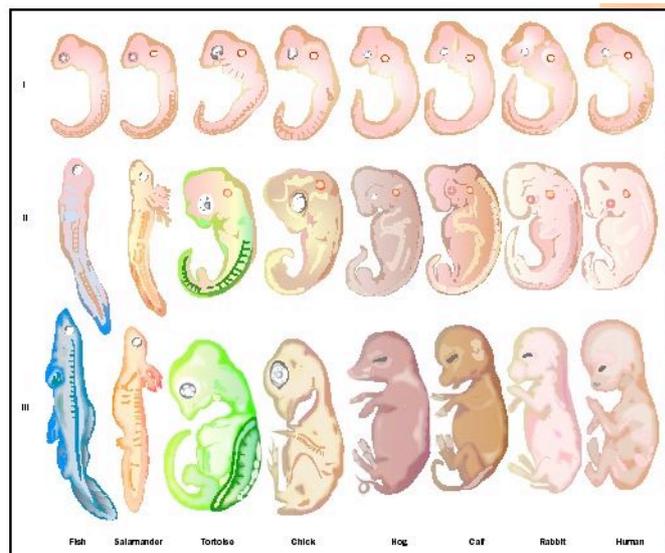
Développement de l'embryologie

L'embryologie comme science connaît des développements majeurs au cours du XIX^e siècle : ces développements encadrent en quelque sorte ceux de la théorie cellulaire. Dans un premier temps, les structures embryonnaires se trouvent annexées à la théorie cellulaire, avec comme conséquence majeure la confirmation d'une dérivation des cellules filles par division à partir des cellules mères. Dans un deuxième temps, domine une perspective théorique d'inspiration néodarwinienne, mise en scène par Haeckel lorsqu'il propose sa loi de la récapitulation ontogénique des formes phylogénétiques. Après 1885, les embryologistes s'intéresseront de plus en plus aux mécanismes de détermination causale de l'évolution individuelle et tenteront de développer des modèles analytiques pour les expliquer.

Depuis le XVII^e siècle, le développement de l'embryon avait fait l'objet de vives controverses entre les tenants de la préformation et ceux de l'épigenèse. Au début du XIX^e, l'épigenèse triomphe et l'on s'accorde à penser qu'une force spécifique organise la matière vivante à partir de la fécondation jusqu'à l'avènement de l'organisme en sa morphologie achevée. Les travaux les plus marquants sont ceux de *Karl Ernst von Baer* (Estonie, 1792-1876). Ayant décrit la formation de l'ovule avant la fécondation (1827), von Baer va concevoir une généralisation inductive des processus caractéristiques de l'embryogenèse et apporter des contributions majeures comme la théorie dite des « feuillets germinatifs », la loi de correspondance des stades dans le développement des embryons, la découverte de la

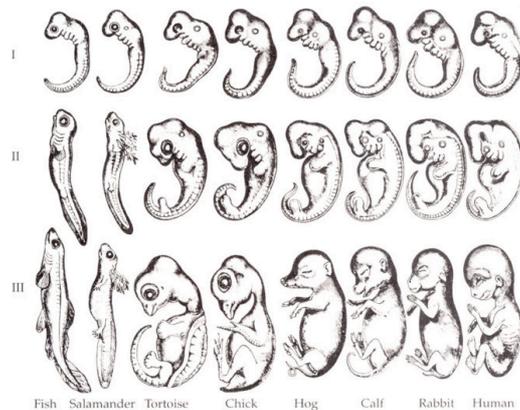
notocorde. Suivant son schéma, alors que la peau et le système nerveux proviennent de l'ectoderme, les membranes internes du canal digestif et les organes de la digestion tirent leur origine de l'endoderme ; le mésoderme engendre pour sa part les systèmes musculaire, vasculaire et osseux. Le principe fondamental du travail synthétique de von Baer s'exprime dans la « *loi biogénétique* » (1828) en quatre propositions :

- 1) Les caractères généraux d'un des grands groupes animaux se dessinent plus tôt dans l'embryon que les caractères particuliers.
- 2) Du plus général des rapports de forme se construit le moins général et ainsi de suite jusqu'à ce que, pour finir, le plus spécial se produise.
- 3) Chaque embryon d'une forme animale déterminée, au lieu de traverser les autres formes déterminées, s'en écarte bien plutôt.
- 4) A la base, l'embryon d'une forme animale plus élevée n'est jamais similaire à une autre forme animale, mais seulement à son embryon.



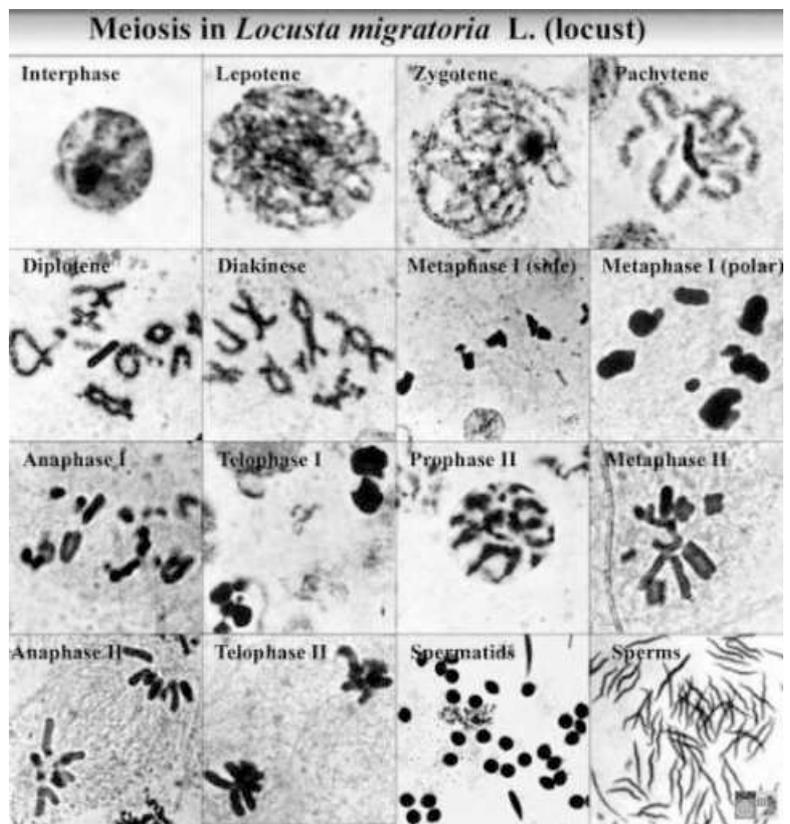
La loi de von Baer s'opposera en fait à la « *loi de la recapitulation* » énoncée plus tard (1866) par **Ernst Haeckel** (1834-1919) selon laquelle les embryons des animaux les plus évolués et les plus complexes traverseraient des stades de développement que l'on pourrait identifier à des formes actualisées chez des animaux moins évolués et moins complexes, en conformité avec une conception darwinienne plus ou moins linéaire de la chaîne des êtres vivants.

L'ontogenèse, ou l'évolution individuelle, est une courte et rapide recapitulation de la phylogenèse, ou du développement du groupe correspondant, c'est-à-dire de la chaîne ancestrale de l'individu, et cette ontogenèse s'effectue conformément aux lois de l'hérédité et de l'adaptation. Cette proposition fondamentale est la loi générale la plus capitale de l'évolution organique ; c'est la *loi biogénétique fondamentale*.



En 1877, **Oscar Hertwig** démontre que l'un des deux noyaux observés dans l'œuf avant leur fusion provient du spermatozoïde qui a pénétré dans l'ovule, ce dernier fournissant le second noyau. Le noyau initial de l'embryon serait le produit de la synthèse des deux *pronuclei* en provenance des cellules germinatives : ce noyau donnerait ensuite naissance à tous les noyaux des cellules de l'organisme, à commencer par ceux des blastomères de l'embryon. Par la suite, la théorie de la fusion des *pronuclei* mâle et femelle (amphimixie) proposée par Hertwig se trouvera complétée par la mise en évidence du processus de la méiose dans les cellules germinatives qui produisent les gamètes. **Edouard Van Beneden** (Louvain 1846 – Liège 1910) révèle que le *pronucleus* mâle et le *pronucleus* femelle fournissent chacun la moitié des anses chromatiques (chromosomes) du noyau de

segmentation. Au niveau des cellules germinatives se produisent la réduction et la ségrégation des paires d'éléments chromosomiques en sous-ensembles simples : cellules haploïdes, les gamètes ne possèdent qu'un élément de chaque paire chromosomique. Pour les organismes susceptibles de reproduction sexuée, ce mécanisme de la *méiose* permet l'appariement des jeux de chromosome fournis par les gamètes haploïdes de façon à produire un noyau de segmentation diploïde, représentant une combinaison du potentiel morphogénétique des deux parents.



La naissance de la génétique

En 1866, le moine tchèque **Gregor Mendel** (1822-1884) publie son mémoire où il décrit les relations qu'il a pu établir à partir de ses expériences sur l'hybridation de variétés de pois. Croisant des spécimens présentant deux modalités d'un même caractère, par exemple grande et petite taille, Mendel constate qu'à la première génération filiale (F1), tous les rejetons présentent l'une des modalités à l'exclusion de l'autre. En recroisant les organismes de la génération F1, il observe à la génération F2 un rapport de 3:1 entre la modalité exclusivement présente en F1 et l'autre. Pour expliquer ses résultats, Mendel suppose que les cellules de chaque organisme parent contenaient deux « facteurs » (les futurs *allèles*) pour chaque caractère. Lors de la production des gamètes, la paire est dissociée. Ensuite, l'œuf fécondé reconstitue (recombine) une paire à partir d'un facteur fourni par chacun des deux parents. A supposer que l'un des facteurs soit récessif (*a*) par rapport à l'autre dominant (*A*) qui en occulte l'expression, l'on obtient en F2 la répartition possible : $AA + Aa + aA + aa$, qui justifie le rapport 3:1 observé. Ainsi Mendel dévoile-t-il ce que l'on a désigné par la suite comme première loi de Mendel, à savoir la *loi de ségrégation* des facteurs dans la formation des gamètes. Une deuxième loi découle de l'analyse mendélienne, celle dite de l'*assortiment indépendant* : la recombinaison des allèles paternel et maternel pour reconstituer la paire correspondant à un caractère (phénotype) particulier s'opère indépendamment de la recombinaison de facteurs pour un autre caractère.



Graine		Fleur	Cosse		Tige	
Forme	Cotylédons	Couleur	Forme	Couleur	Emplacement	Taille
Gris & lisse	Jaune	Blanc	Plein	Jaune	Cosse axiale Fleur tout du long	Long (~3m)
Blanc & Ridé	Vert	Violet	Étroit	Vert	Cosse terminales Fleurs en haut	Court (~30 cm)
1	2	3	4	5	6	7

	♂ gametes			
	$RY \frac{1}{4}$	$Ry \frac{1}{4}$	$rY \frac{1}{4}$	$ry \frac{1}{4}$
$RY \frac{1}{4}$	$RRYY \frac{1}{16}$ 	$RRYy \frac{1}{16}$ 	$RrYY \frac{1}{16}$ 	$RryY \frac{1}{16}$
$Ry \frac{1}{4}$	$RRYy \frac{1}{16}$ 	$RRyy \frac{1}{16}$ 	$Rryy \frac{1}{16}$ 	$RryY \frac{1}{16}$
$rY \frac{1}{4}$	$RrYY \frac{1}{16}$ 	$Rryy \frac{1}{16}$ 	$rrYY \frac{1}{16}$ 	$rrYy \frac{1}{16}$
$ry \frac{1}{4}$	$RrYy \frac{1}{16}$ 	$Rryy \frac{1}{16}$ 	$rrYy \frac{1}{16}$ 	$rryy \frac{1}{16}$

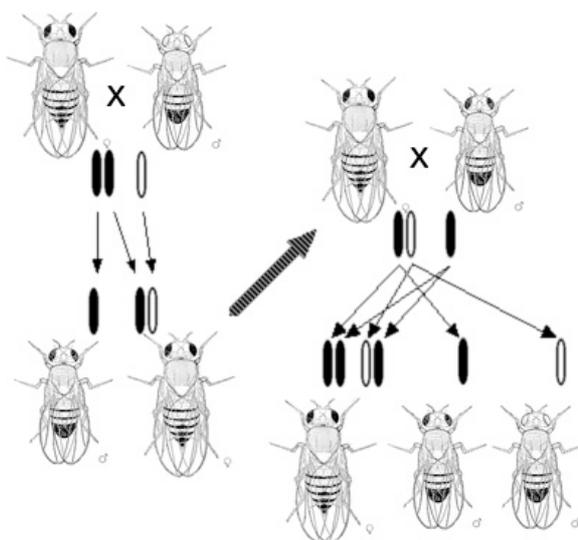
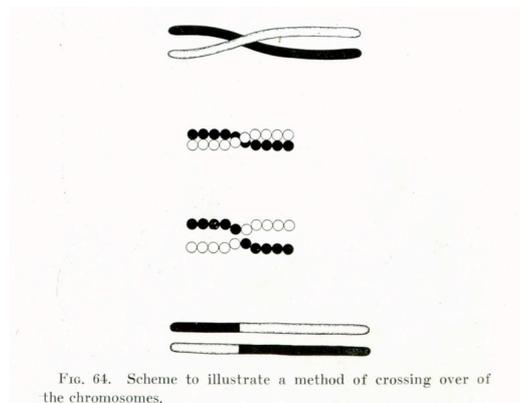
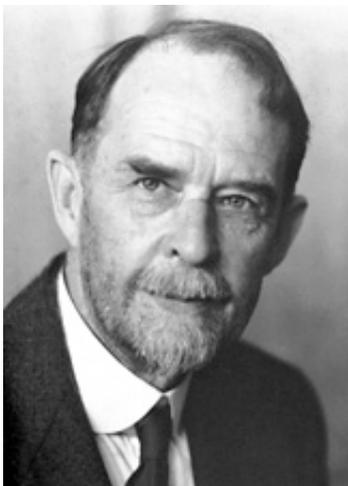
: 3 : : 3 : : 1 :

Round, yellow Winkled, yellow
 Round, green Winkled, green

Le terme « génétique » (du grec 'genno', γεννω, donner naissance) est introduit en 1905 par l'Anglais **William Bateson** qui défend les règles élaborées par Mendel contre les biométriciens darwiniens qui rejetaient le principe de variations discontinues sous forme de mutations et récusait toute conception particulière des facteurs héréditaires. Travaillant sur des œufs d'oursin, **Théodore Boveri** établit l'individualité des chromosomes et les considère comme des entités vivantes autonomes, qui interagissent avec le cytoplasme de façon à produire des structures fonctionnelles intégrées. Prenant acte de la découverte des acides nucléiques par **Friedrich Miescher**, Boveri conçoit la possibilité de recherches portant sur le support biochimique des mécanismes de l'hérédité : l'analyse des ingrédients chimiques de la combinatoire chromosomique lui semble marquer le but lointain de l'analyse morphogénétique. Dans ses recherches sur la fécondation, Boveri démontre que le rôle des noyaux des gamètes sexuels implique une combinaison définie de chromosomes issue de la première division méiotique. Lors de la reformulation des lois combinatoires dites de Mendel, Boveri propose en même temps que **Walter Sutton** le principe suivant lequel les chromosomes fourniraient le support physique de ces lois (*théorie de Sutton-Boveri*, 1903).

La décennie 1910-1920 marque un tournant décisif de la génétique mendélienne vers l'établissement de bases structurales. **Wilhelm Johannsen** établit le concept de *gène* en 1909, de même que la distinction entre *génotype* et *phénotype*. Après 1910, les thèses de Mendel font l'objet de reprises expérimentales par **Thomas Hunt Morgan** (1866-1945) à l'université de Columbia (New York) qui travaille sur des élevages de mouches du vinaigre (*Drosophila melanogaster*). Morgan décrit dès 1910 une forme mutante (mâle aux yeux blancs) dont le comportement (ségrégation conjointe) est lié aux facteurs sexuels qui reposent eux-mêmes sur une différenciation chromosomique. L'observation d'une autre mutation spontanée (ailes minuscules) également liée au sexe, mais qui s'exprimait parfois indépendamment de la mutation 'yeux blancs' conduit Morgan aux hypothèses de *linkage* et de *crossing-over* (entrecroisement) des gènes comme facteurs héréditaires suivant leur position « géographique » (exprimée en unités '*morgan*') sur les divers chromosomes. La *théorie chromosomique* de Morgan repose sur le principe suivant : les facteurs de l'hérédité, les « gènes », tiennent leur base matérielle de leur répartition sur les chromosomes dont le comportement à la méiose semble correspondre à la ségrégation mendélienne. La fréquence des *crossing-over* permet alors de dessiner le plan de répartition chromosomiques des gènes. Tel fut le commencement de la théorie des bases physiques de l'hérédité et ainsi se dévoilent divers caractères liés au sexe, l'exemple par excellence étant celui de l'hémophilie. Morgan et ses collaborateurs publient en 1915 un livre clé, *The Mechanism of Mendelian Heredity*, qui

établit le paradigme d'une corrélation physique des facteurs d'hérédité avec des éléments structuraux localisables sur les chromosomes. Pour de nombreux observateurs de l'époque, la théorie chromosomique de Morgan représente un immense saut de l'imagination comparable à ceux de Galilée et de Newton. Morgan reçoit en 1933 le premier prix Nobel de génétique pour avoir démontré les mécanismes de transmission héréditaire chez la drosophile. Le cadre morphologique des phénomènes génétiques est désormais bien établi et rend possible une discrimination analytique des éléments géniques de répllication normale et de mutation : ces « gènes » mendéliens paraissent en effet définir le système fondamental d'où découle la morphogenèse de l'organisme dans l'état de santé normal comme dans l'altération pathologique.



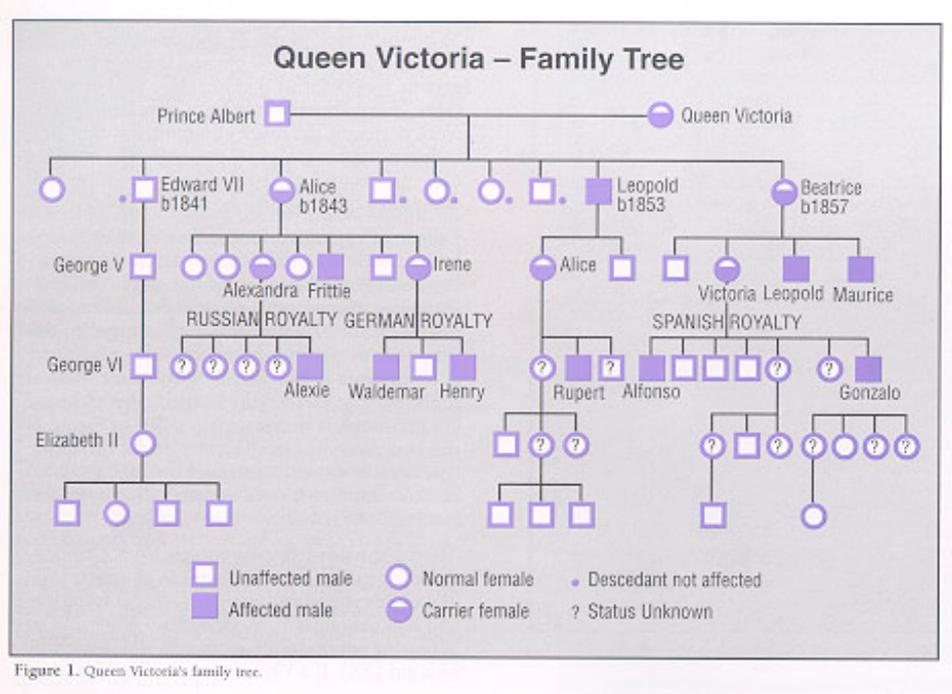


Figure 1. Queen Victoria's family tree.

Chapitre VII – L’essor de la physiologie et de la médecine expérimentales

En parallèle avec le bond prodigieux de la science biomédicale depuis la théorie cellulaire jusqu’à la théorie chromosomique de l’hérédité, la physiologie devint au XIX^e siècle une discipline puissante, fondée sur l’expérimentation, et l’une des sciences fondamentales considérées comme essentielles à la fois pour le progrès et l’exercice de la médecine. L’expérimentation physiologique n’est pas une nouveauté introduite à cette époque et, depuis l’Antiquité comme nous l’avons vu, on expérimentait sur les êtres vivants. La nouveauté du XIX^e siècle résidait moins dans les principes méthodologiques que dans les dimensions et les buts de la recherche, la puissance des procédés mis au point par les sciences physiques et l’institutionnalisation des lieux de recherche. Ce qui auparavant l’était qu’un effort intermittent de quelques individus de talent disposant de moyens limités devint un courant continu d’investigation, alimenté et soutenu par de nombreux participants. Si décisif qu’ait été le rôle joué par quelques grands physiologistes en particulier (Claude Bernard et François Magendie en France, Carl Ludwig et Hermann Helmholtz en Allemagne), la tendance à construire autour d’eux l’histoire de la physiologie au XIX^e siècle laisse dans l’ombre les éléments de continuité dont l’importance n’a pas été moindre dans l’évolution spectaculaire de cette discipline.

François Magendie (1783 – 1855)

Exclu de la Faculté de Médecine du fait d’animosités personnelles, Magendie exerça comme praticien tout en tenant un cours privé de physiologie. En 1816, il publia *Précis élémentaire de physiologie*, manuel qui fit autorité et, en 1821, il fonda la première revue spécialisée de physiologie. Ce n’est qu’en 1830, sa renommée internationale étant depuis longtemps établie, qu’il fut nommé à la chaire de médecine au Collège de France, ce qui lui assura une position académique officielle lui permettant

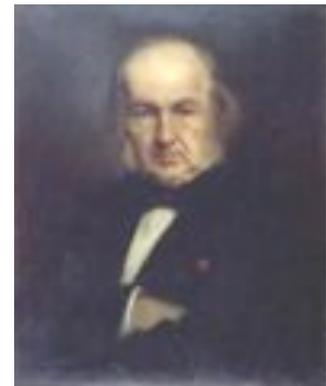


d’enseigner la physiologie, et un petit laboratoire où poursuivre ses expériences. François Magendie commença à s’intéresser au système nerveux en 1821, après s’être consacré pendant une dizaine d’années à l’étude de l’absorption et des effets des poisons sur les animaux. En 1822, il mit à nu plusieurs racines de nerfs spinaux dans le canal vertébral d’un

chiot, là où la branche postérieure et la postérieure de chaque paire avaient sur une courte distance un trajet séparé avant de se rejoindre en un nerf périphérique unique innervant les membres postérieurs. Par des techniques chirurgicales délicates, il réussit à réséquer soit la racine antérieure, soit la racine postérieure, sans léser l'autre. La résection des racines antérieures laissaient le membre inerte mais sensible, tandis que la résection des racines postérieures le laissait mobile mais insensible. Magendie en conclut que les racines antérieures et postérieures des nerfs spinaux ont des fonctions différentes ; la postérieure concerne plus spécifiquement les sensations, et l'antérieure le mouvement. Depuis l'Antiquité, on avait compris que le système nerveux possède des fonctions à la fois sensorielles et motrices mais, ce qui n'était pas apparu avec évidence, c'est qu'à ces fonctions respectives correspondaient des nerfs distincts. Grâce à cette distinction entre nerfs sensitifs et moteurs, Magendie et ses collaborateurs réussirent aussi à établir la carte des nerfs crâniens.

Les découvertes physiologiques et les règles méthodologiques de Claude Bernard

Claude Bernard naît en 1813 à Saint-Julien en Beaujolais et poursuit ses humanités classiques au collège jésuite de Thoissey. Arrivé à Paris en 1834, il abandonne son projet de carrière d'auteur dramatique et s'inscrit à la Faculté de Médecine. Interne à l'Hôtel-Dieu, il suit l'enseignement de François Magendie, qui l'encourage à se consacrer à la physiologie expérimentale et le prend comme son préparateur. Ses premières recherches, fidèles à l'approche méthodologique et aux intérêts de son maître, concernèrent le système nerveux et les aspects chimiques de la digestion.



CLAUDE BERNARD (1813-1878)

Au printemps 1848, Claude Bernard réalise la première d'une série de découvertes sensationnelles. Ayant réussi grâce à une fistule à prélever du suc pancréatique frais chez un chien, Bernard utilisa ce liquide pour vérifier sa théorie selon laquelle les sucs pancréatique et gastrique contiennent le même principe digestif. Au lieu de cela, il trouva que le suc pancréatique exerçait « une action particulière » sur le gras, provoquant son émulsion. Quelques mois plus tard, il fit une autre découverte en s'intéressant au sort du sucre après l'ingestion. S'attendant, selon la théorie courante, à ce que le sucre soit brûlé par le processus de la respiration, il se mit à chercher l'organe dans lequel il disparaissait du sang. Au cours de ce travail, il voulut savoir si du sucre se trouvait aussi dans le sang des animaux qui n'en avaient pas mangé et, à sa grande surprise, il s'aperçut que le sang de la veine porte contenait

une quantité énorme de sucre. Par une série d'ingénieuses expériences, il crut avoir démontré que le sucre entrainé dans le sang par le foie. La découverte de Claude Bernard de ce qu'on a appelé la fonction glycogénique du foie suscita un vif intérêt, tout comme la question de savoir de quelle substance venait ce sucre. En 1855, par l'expérience dite du « foie lavé », c'est-à-dire en nettoyant à l'eau les vaisseaux d'un foie isolé, puis en laissant reposer l'organe toute une nuit avant de le relaver à nouveau, il montra que le sucre dérivait d'une matière insoluble contenue dans le tissu du foie. Il isola cette matière en 1857, l'appela « glycogène », et démontra qu'elle était semblable à l'amidon. Sa troisième grande découverte est la démonstration des nerfs vasomoteurs, à la fois vasoconstricteurs et vasodilatateurs, qui contrôlent le flux sanguin dans les artères. Il identifia aussi les nerfs contrôlant les sécrétions des glandes salivaires sous-maxillaires. Il démontra aussi que le monoxyde de carbone bloque la respiration dans les érythrocytes. Pour les physiologistes de l'époque, surtout à l'étranger, toutes ces découvertes ont rendu célèbre le nom de Claude Bernard. En Allemagne, même Du Bois-Reymond dut reconnaître à contrecœur en 1860 que « ce découvreur, plus chanceux qu'aucun autre, oblige aujourd'hui tous les regards à se tourner vers la table de vivisection du Collège de France ».

En 1865, empêché par la maladie de poursuivre son enseignement et sa recherche, il rédige son *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*, dans laquelle il hausse au niveau de principes généraux ses idées sur l'expérimentation en physiologie et en médecine. Il y analyse le raisonnement expérimental et montre les rôles respectifs des idées et de l'observation, souligne l'importance du doute et la nécessité d'abandonner les hypothèses de travail quand des résultats expérimentaux contredisent les prévisions. L'apparente spontanéité des êtres vivants ne constitue pas, soutenait-il, un obstacle à l'expérimentation, car le principe du déterminisme s'applique aussi bien au monde inorganique qu'à l'organique :

Il faut admettre comme un axiome expérimental que, chez les êtres vivants aussi bien que dans les corps bruts, les conditions d'existence de tout phénomène sont déterminées d'une manière absolue. Ce qui veut dire en d'autres termes que, la condition d'un phénomène une fois connue et remplie, le phénomène doit se reproduire toujours et nécessairement, à la volonté de l'expérimentateur. La négation de cette proposition ne serait rien d'autre que la négation de la science même.

Autorité vs. Observation. Si un scientifique rencontre un fait qui contredit la théorie régnante, il doit accepter le fait et abandonner la théorie même si celle-ci est soutenue par de grands noms et qu'elle est généralement acceptée.

Induction et déduction. La science est un échange constant entre la théorie et le fait expérimental. L'induction, ou le raisonnement du particulier au général, et la déduction, ou le

raisonnement du général au particulier, ne sont jamais complètement séparées. Une théorie générale et les déductions théoriques qui en dérivent doivent être testées avec des expériences spécifiquement élaborées pour confirmer ou infirmer leur vérité. Et les résultats de ces expériences particulières peuvent déboucher sur l'élaboration de nouvelles théories.

Cause et effet. Le scientifique tente de déterminer la relation de la cause et de l'effet. Cela est vrai pour toutes les sciences : le but est de relier tout phénomène naturel à sa cause immédiate. Une hypothèse est formulée pour élucider la relation de la cause et de l'effet pour certains phénomènes. Les hypothèses sont soumises à l'expérimentation. Et lorsqu'une hypothèse est démontrée, elle devient une théorie scientifique. Avant cela, ce n'est que de l'empirisme. Les théories ne doivent être que des hypothèses vérifiées par des faits expérimentaux. Celles vérifiées par le plus de faits sont les meilleures mais même alors elles ne sont jamais finales et ne doivent être crues de manière absolue. Le vrai scientifique doit toujours essayer de détruire ses conclusions personnelles par des contre expériences. Le désir ardent de la connaissance est la seule raison qui puisse motiver les chercheurs dans leurs efforts et leur travail. La découverte des fragments de la vérité universelle, voilà ce qui constitue la vraie science.

L'homéostasie et le milieu intérieur

Dans l'histoire de la pensée médicale, l'un des mérites indéniables de Claude Bernard est d'avoir créé le concept de *milieu intérieur*. Enrichi progressivement au cours de ses recherches elles-mêmes, il trouva une nouvelle formulation dans le concept d'*homéostasie* énoncé par **Walter Cannon** en 1926 et popularisé depuis 1932 par son livre sur la « sagesse du corps ». Ce concept a influencé de manière profonde et durable la façon de penser des biologistes et des médecins. Claude Bernard était pleinement conscient de son importance et soutenait même que, avec le principe de déterminisme, il constitue la base de la nouvelle « médecine expérimentale » :

La fixité du milieu intérieur est la condition d'une vie libre et indépendante. (...) La médecine scientifique moderne est fondée sur la connaissance de la vie des éléments dans le milieu intérieur ; c'est donc une conception différente du corps humain. Ces idées sont de moi et c'est là le point de vue essentiel de la médecine expérimentale.

La grande majorité des conclusions de Claude Bernard sur les « fonctions normales » de l'organisme étaient fondées sur l'étude de leurs perturbations pathologiques, provoquées artificiellement ou non. Ses études sur le diabète sucré en offrent un bon exemple.

Si Bernard a fait progresser la physiologie plus qu'aucun autre avant ou après lui, c'est qu'il le doit précisément à un don particulier de généralisation intuitive. Le génie de Bernard, ce n'est pas seulement de savoir faire des découvertes, mais aussi de pouvoir en saisir d'emblée le sens et la portée générale. Les recherches sur le sort du sucre dans l'organisme animal l'amènent à la théorie de l'unité des êtres vivants, à la définition de la sécrétion interne et, avec le concours d'autres travaux, à la création du concept de milieu intérieur. Des expériences relativement simples sur le curare se répercutent immédiatement sur les idées générales concernant les muscles, les nerfs et l'essence même de la vie. Quelles que soient leurs limitations intrinsèques, ces généralisations ont prouvé leur valeur opérationnelle et pragmatique pour des dizaines d'années après leur formulation initiale.

Personne n'a défendu avec plus de ténacité et d'intelligence que Claude Bernard la nécessité d'une nouvelle médecine fondée sur la physiologie. Le protagoniste de la « médecine expérimentale », qu'il espérait voir supplanter rapidement la médecine empirique existante, devait rester un médecin observant ses patients le plus complètement possible, mais capable, grâce à la science expérimentale, d'analyser « chacun des symptômes en cherchant à les ramener à des explications et à des lois vitales qui comprendront le rapport de l'état pathologique avec l'état normal ou physiologique ». Il soutenait que la formation de tels médecins ne pouvait se réaliser que dans des laboratoires spécialisés, car « les préceptes utiles sont seulement ceux qui ressortent des détails d'une pratique expérimentale dans une science déterminée ». Mais la politique parcimonieuse du gouvernement français et le fait qu'il n'enseignait pas dans le cadre des institutions médicales firent que Bernard ne bénéficia pas des mêmes avantages que ses collègues étrangers pour réaliser ses objectifs. Même à ses heures de gloire, son propre laboratoire conserva toujours des dimensions modestes. Seul un petit groupe d'étudiants assidus purent apprendre la physiologie expérimentale sous la direction de ce maître.

Imaginant l'avenir, Bernard prédisait que « le médecin expérimentateur [...] veut comprendre ce qu'il fait ; il ne lui suffit pas d'observer ou d'agir empiriquement, mais il veut expérimenter scientifiquement et comprendre le mécanisme physiologique de la production de la maladie et le mécanisme d'action curative du médicament. »

Quand Claude Bernard meurt en 1878, il a droit à des funérailles nationales, un honneur qui n'avait été octroyé à aucun scientifique avant lui, et son tombeau se trouve au cimetière du Père Lachaise à Paris.

Les origines de l'endocrinologie

Le nouveau concept de « sécrétion interne » s'inspire d'une recherche, menée dans les années 1850, qui portait sur les effets chez les lapins de l'ablation des glandes surrénales. La découverte par le médecin anglais **Thomas Addison** que, chez l'homme, la maladie qui portera ensuite son nom provenait de la dégénérescence des glandes surrénales amena **Edouard Brown-Séquard** à étudier la fonction de ces glandes chez les animaux (bon exemple de l'étroite interaction entre la médecine et la physiologie de cette période). Ce dernier démontra que l'ablation, chez l'animal, des deux glandes surrénales entraîne des symptômes semblables à ceux de la maladie d'Addison, puis la mort. Il était déjà connu que, du point de vue anatomique, les surrénales sont des « glandes sanguines », c'est-à-dire « modificatrices du sang qui, à la différence des glandes pourvues de canaux excréteurs, n'éliminent rien ». Brown-Séquard en déduit donc que les surrénales sécrètent dans le sang quelque chose d'« essentiel pour la vie ».

La pratique de la thyroïdectomie totale pour des goitres compressifs ou malins s'était largement répandue en raison des progrès de l'antisepsie et de l'asepsie, d'autant que les chirurgiens « admettaient tacitement que la thyroïde ne remplissait aucune fonction vitale ». Un médecin de Genève, **Jacques Louis Reverdin**, rapporta deux cas où les capacités mentales des patients avaient nettement décliné après l'opération. Ce rapport conduisit **Theodor Kocher**, qui avait réalisé à Berne plus d'une centaine de thyroïdectomies, à surveiller ses patients après l'opération. Tous présentaient des troubles significatifs de leur état général et des symptômes semblables à ceux du syndrome connu comme crétinisme pour établir pour la première fois une relation indubitable entre le crétinisme et la thyroïde. En 1891, **George Murray** découvre que les injections d'extraits thyroïdiens peuvent alléger les symptômes du myxœdème (maladie adulte dont la symptomatologie est identique à celle du crétinisme). Des traitements prolongés chez de jeunes nains affligés de crétinisme leur permettaient de reprendre leur croissance et leur développement mental.

En 1899, **Oskar Minkowski** découvrit par hasard qu'un chien était devenu diabétique après avoir subi l'ablation du pancréas pour étudier les effets de cet organe sur la digestion. La conclusion s'imposa alors que dans le pancréas se forme une substance distincte de sa sécrétion digestive, et qui était essentielle au métabolisme du sucre. A peu près à la même époque, **Brown-Séquard** observe que les injections d'extraits testiculaires dans son propre corps vieillissant exercent une « influence dynamogène ». Sa conviction d'avoir ainsi obtenu un rajeunissement physique, jointe à son ancienne découverte des effets de l'ablation des surrénales, et aux découvertes récentes concernant la thyroïde et le pancréas, l'amènèrent à la

conclusion que tous les tissus, aussi bien ceux des glandes que ceux des autres organes, sécrètent dans le sang, outre les produits de leur décomposition métabolique, des substances particulières.

Ces produits solubles spéciaux pénètrent dans le sang et viennent influencer, par l'intermédiaire de ce liquide, les autres cellules des éléments anatomiques de l'organisme. Il en résulte que les diverses cellules de l'économie sont ainsi rendues solidaires les unes des autres et par un mécanisme autre que des actions du système nerveux.

Très vite, on s'intéressa aussi aux sécrétions d'autres organes tels que le thymus et l'hypophyse, et on tenta d'identifier les substances actives contenues dans les extraits tissulaires. Cette identification était intimement liée à l'étude de leur action physiologique. Ces recherches aboutirent au concept d'*hormone* (du grec *orman*, exciter) introduit par **Ernest Henry Starling** comme un « messenger chimique ». On dépassait ainsi le niveau fonctionnel des organes isolés pour construire une vision nouvelle de la régulation et de l'intégration de toutes les activités de l'organisme par des liens chimiques, parallèles aux voies nerveuses. Un organe assez négligé par les médecins, l'hypophyse, accéda vite à la dignité de centre régulateur et devint une sorte du pendant du cerveau.

L'action intégrante du système nerveux

Le réflexe, défini en 1833 par **Marshall Hall** comme « une fonction du système nerveux et musculaire distinct de la sensation, des mouvements volontaires et respiratoires » devint, à la fin du siècle, le « mécanisme élémentaire du système nerveux quand ce système est considéré et examiné dans sa fonction d'intégration. Hall définissait l'arc réflexe comme un processus dans lequel le stimulus périphérique se transmet le long des nerfs sensitifs à la moelle épinière puis, de là, le long des « nerfs musculaires (moteurs) » jusqu'aux muscles qu'il excite. Lorsque la moelle épinière était sectionnée, les parties du corps avant et après la section répondaient séparément les unes des autres, et tous ces mouvements cessaient lorsque la moelle était détruite. De telles observations avaient déjà été réalisées aux XVII^e et XVIII^e siècles, mais Hall les généralisa et surtout insista sur le fait que ces mouvements ne dépendent ni de la sensation, ni de la volonté.

Au cours des années 1870 et 1880, les physiologistes continuèrent à étudier les fonctions réflexes et à débattre de la nature de l'inhibition exercée par certains nerfs. Les plus importantes avancées concernent toutefois la localisation des aires du cortex cérébral. A partir de 1895 1881, **Charles Scott Sherrington** (1857-1952) commence à se consacrer à l'étude des fonctions réflexes où il dépassa rapidement tout ce qui s'était fait jusqu'alors. Il se consacra

d'abord sur la topographie des voies sensori-motrices. En 1897, il montra que les relations entre les fonctions sensibles et motrices peuvent être « comparées à un entonnoir » dans lequel un grand nombre de nerfs sensitifs commandent des mouvements réflexes dans un petit nombre de muscles. Dans la seconde phase « physiologique », il étudia les réflexes simples, la combinaison des réflexes, et les relations entre réflexes inhibiteurs et excitateurs. Il établit la loi d'innervation réciproque (dite de Sherrington) qui stipule qu'à chaque excitation d'un muscle agoniste correspond une inhibition de son antagoniste.

Dans le domaine de la physiologie du contrôle moteur, on lui doit la notion fondamentale que les neurones de la corne antérieure de la moelle épinière constituent la « voie finale commune » pour l'exécution de tous les mouvements, qu'ils soient d'origine volontaire, automatique ou réflexe. Il est aussi connu pour avoir introduit le mot *synapse* pour désigner le point de connexion jusqu'alors hypothétique entre deux neurones. C'est en fait la différence entre le temps nécessaire à un stimulus pour déclencher un mouvement musculaire réflexe et le



temps nécessaire pour la propagation de l'influx nerveux le long d'un seul nerf de même longueur qui lui permet de donner une définition fonctionnelle de la synapse comme temps d'arrêt dans la conduction entre les neurones. Parmi ses autres sujets d'étude, on retiendra aussi ses recherches sur la proprioception et le contrôle postural.

En 1932, il reçoit le Prix Nobel de Physiologie pour ses travaux sur les neurones. Un des ses élèves, l'Australien **John Eccles**, recevra à son tour en 1963 le Prix Nobel pour ses travaux consacrés précisément à la synapse.

A Saint-Petersbourg, **Ivan P. Pavlov** distingue les réflexes acquis des réflexes innés et les appelle « réflexes conditionnés ». Tandis que Sherrington analysait ce que Pavlov appelle les « réflexes inconditionnés » en les isolant de l'activité du cortex cérébral, le physiologiste russe étudiait les réflexes comportementaux beaucoup plus complexes impliquant les hémisphères cérébraux. Ainsi, croyait-il, on finirait par démontrer que la plus haute activité du système nerveux central est constituée de réactions réflexes aux signaux provenant des stimuli innombrables d'un monde dans lequel « ce système animal complexe qui est lui-même dans un flux vivant » se trouve en interaction permanente.

A la fin du XIX^e siècle, la physiologie a acquis la première place parmi les sciences de la vie. Cependant, elle commençait déjà à perdre une partie de son hégémonie. La chimie physiologique s'était suffisamment développée pour prétendre à une autonomie qu'elle obtiendra effectivement avec la naissance de la biochimie au XX^e siècle. L'étude des phénomènes fondamentaux de la vie communs aux animaux et aux végétaux, sur lesquels Claude Bernard avait espéré construire une « physiologie générale », aboutira à la biologie cellulaire et à la biologie moléculaire. La recherche sur l'action des médicaments et des substances toxiques devint le domaine de prédilection de la pharmacologie. C'est une des caractéristiques de la science qu'au moment où un champ atteint son plein développement et se constitue comme discipline autonome, il commence à se fragmenter en champs plus spécialisés. Toutefois, du fait de son importance dans la formation et la pratique médicales, la physiologie fut en mesure, au XX^e siècle, de céder du territoire aux nouvelles spécialisations montantes tout en conservant intacte l'identité qu'elle s'était acquise au cours du siècle de ses conquêtes les plus marquantes.

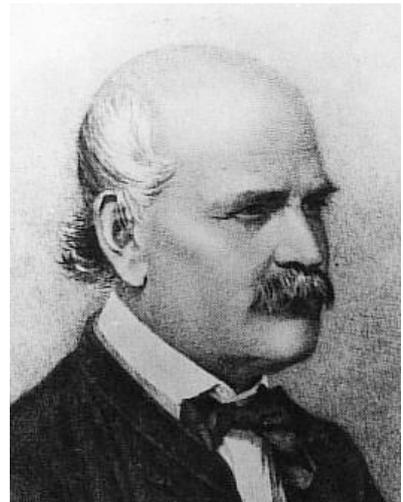
Chapitre VIII – La naissance de la microbiologie

Le remplacement des intuitions et hypothèses sur la nature des infections par une théorie scientifique unitaire et cohérente résulte de la naissance et du développement d'une nouvelle discipline que *Louis Pasteur*, en 1881, appelle *microbiologie* à l'occasion du Congrès international de médecine de Londres. Il est destiné à remplacer le terme *Bakteriologie* utilisé par les germanophones et considéré comme trop limitatif. Il consacre le triomphe de la théorie des germes dans l'explication de l'étiologie de quelques grandes maladies. Cette discipline intègre les concepts de germe et d'infection dans une définition générale de la vie, fondée non seulement sur la théorie cellulaire, et donc sur la continuité dans le temps et dans l'espace de l'organisation biologique, mais aussi sur l'évolution, entendue comme lutte entre différentes espèces (dans ce cas, entre le microbe et son hôte). Cette définition de la vie exige le respect absolu des lois physico-chimiques, mais elle suppose aussi la présence, dans les systèmes vivants, d'une « finalité », d'un « dessein ».

La structure théorique de la microbiologie et ses procédés expérimentaux conduisent à réduire les phénomènes de contagion et d'infection à celui du parasitisme – en abandonnant par conséquent les *théories miasmiques* (les substances en décomposition, même en petites quantités, sont capables de provoquer des modifications pathologiques « par contact ») – et à identifier contagion et infection, concepts autrefois distincts. Une maladie contagieuse ou infectieuse est due à la présence d'un germe (micro-organisme) spécifique qui se développe dans l'organisme hôte et qui est la cause spécifique et nécessaire de la maladie, même si d'autres facteurs (le terrain, la constitution) peuvent moduler le processus pathogène, en modifiant l'action du germe et les manifestations de la maladie, sans pour autant en modifier l'« espèce ». Dans l'hypothèse du *contagium vivum* comme cause d'une maladie épidémique, hypothèse régnante avant le XIX^e siècle, on distinguait trois aspects théoriques importants. Premièrement, l'idée de la présence de quelque chose de matériel ou d'immatériel, le *contagium*, qui passait d'un individu malade à un individu sain en provoquant la maladie chez ce dernier. Deuxièmement, ce *contagium* devait être *vivum* : ou bien c'est un organisme, une structure douée de vie, autonome et capable de se reproduire, ou bien c'est un « germe » ou une « semence » donnant naissance à un organisme parasite à l'intérieur de l'hôte. Cette partie de l'hypothèse dépend évidemment de la définition générale de la vie. Enfin, il y avait un troisième point : cette infection, ce contage est la cause spécifique et nécessaire d'une

maladie infectieuse particulière. Les maladies contagieuses semblent toutes caractérisées par une manifestation générale, la fièvre, et par d'autres manifestations spécifiques locales, comme les pustules dans le cas de la variole. Cela paraissait confirmer que la maladie est due à la réaction du corps qui essaie d'éliminer la matière infectieuse, expulsée à travers les pores du corps, en provoquant les éruptions cutanées caractéristiques. De nombreuses maladies infectieuses étaient définies comme *putrides* (maladies septiques, gangrène, diphtérie, fièvre puerpérale, etc.). Ce lien entre l'infection et la putréfaction permet d'expliquer le rôle causal attribué aux phénomènes sociaux, comme la saleté et la pollution. Mais ce modèle interprétatif favorise les théories miasmatiques contraires à l'idée du *contagium vivum* et explique, du moins en partie, leur succès dans la première moitié du XIX^e siècle.

Un cas célèbre montre la difficulté de faire accepter que les maladies infectieuses sont transmises par contagion : c'est la découverte en 1861 par **Ignaz Semmelweis** de la nature contagieuse de la fièvre puerpérale. Selon lui, cette maladie est causée par la transmission de « matière putréfiée » d'un cadavre ou d'une femme malade à une femme saine par l'intermédiaire du personnel médical et paramédical lors de l'accouchement. Pour expliquer la différence de mortalité entre deux cliniques obstétricales à Vienne, le médecin hongrois invoque la « nécessité » de la présence d'une « matière infectée », plus fréquente dans la clinique où la mortalité est plus élevée et où il se trouve que sont formés les étudiants en médecine. Il affirme que cette « matière » peut être éliminée en imposant aux intervenants de se laver les mains à l'eau chlorée. Dans cette théorie n'intervient pas l'idée d'une participation des bactéries ou des « germes » dans la contagion, ce qui remet en question le mythe du « précurseur incompris de Pasteur et Koch ». Au contraire, il maintient le concept classique d'infection, l'idée d'une substance toxique de nature cadavérique qui, entrant en contact avec la matière organique, la contamine en provoquant sa putréfaction. Semmelweis est opposé à la théorie du *contagium vivum* et, s'il propose comme prévention l'utilisation de l'eau chlorée, c'est parce qu'il la considère comme un antidote de la substance toxique.



Louis Pasteur et la « théorie des germes »

L'œuvre de Louis Pasteur (1822 – 1895) inaugure une nouvelle période dans l'histoire de la médecine. La biographie et l'œuvre de Pasteur sont devenues un modèle de rationalisme scientifique, un paradigme où s'entremêlent le mythe et la vérité historique. Ce mythe s'est construit autour de cinq événements :

- 1) le contrôle de la fermentation qui a permis l'« apprivoisement » de la vie microbienne et la maîtrise de son utilisation ;
- 2) la négation de la génération spontanée et l'affirmation de la cause microbienne des maladies infectieuses ;
- 3) la découverte du principe de vaccination ;
- 4) la démonstration publique de la valeur pratique de la vaccination dans la lutte contre la maladie du charbon (anthrax) ; et enfin
- 5) l'application chez l'homme de la vaccination contre la rage, événement sensationnel qui stimulera la souscription publique pour la fondation de l'Institut Pasteur.

La carrière de Pasteur est caractérisée par une « loi du déplacement horizontal », c'est-à-dire qu'il déplace chaque fois l'objet de ses recherches vers de nouveaux domaines inconnus, en appliquant les techniques et les résultats mis au point dans les phases précédentes. Dans cette carrière, on peut distinguer cinq phases :

1847-1857 Stéréochimie et chiralité des molécules organiques.

1858-1865 Fermentation et lutte contre la génération spontanée.

1865-1870 Nature parasitaire des maladies du ver à soie.

1871-1876 Fabrication de la bière.

A partir de 1876, étude des maladies infectieuses, mise au point et production de vaccins : études sur le charbon (1877), sur la fièvre puerpérale et la paralysie infantile (1880) ; recherches sur le choléra des poules et mise au point des premiers vaccins (1881), vaccination anticharbonneuse (1883), et enfin la première vaccination antirabique (1885).

Au cours de ses travaux sur la fermentation, Pasteur découvre un fait jusqu'alors insoupçonné : la possibilité de certains organismes de vivre en l'absence d'oxygène, en



empruntant l'oxygène nécessaire à des corps composés. Il appelle ces organismes « anaérobies ». Ainsi, dans le cas de la fermentation alcoolique, la levure tenue à l'abri de l'air vit en provoquant aux dépens du sucre une réaction chimique qui libère l'oxygène dont elle a besoin et provoque en même temps l'apparition d'alcool. En revanche, si la levure se trouve en présence d'oxygène, elle se développe facilement et la fermentation productrice d'alcool est très faible. Ces rendements contraires en levure et en alcool sont un cas particulier de ce que l'on appelle aujourd'hui « l'effet Pasteur ».

Les vaccins contre le choléra des poules, le charbon et la rage

Durant l'été 1879, Pasteur et ses collaborateurs, Emile Roux et Emile Duclaux, découvrent que les poules auxquelles on a inoculé des cultures vieilles du microbe du choléra des poules non seulement ne meurent pas mais résistent à de nouvelles infections. C'est la découverte d'un nouveau type de vaccin : contrairement à la vaccination contre la variole, on ne se sert pas, comme vaccin, d'un virus bénin fourni par la nature (virus de la vaccine) mais on provoque artificiellement l'atténuation d'une souche initialement très virulente et c'est le résultat de cette atténuation qui est utilisé comme vaccin.

Dans sa double communication en 1880 à l'Académie des Sciences et à l'Académie de Médecine, Pasteur attribue l'atténuation de la virulence au contact avec l'oxygène. Il reconnaît toutefois que l'oxygène ne joue pas toujours son rôle d'atténuation, ou pas toujours dans les mêmes délais.

En 1881, à Pouilly-le-Fort, un troupeau de moutons est vacciné contre la maladie du charbon à l'aide d'un vaccin mis au point par Pasteur et ses assistants. Cette expérience fut un succès complet, mais la nature exacte du vaccin utilisé ne fut pas communiquée au public scientifique.

La même année, Pasteur commence ses publications sur la rage. Il rappelle la « théorie nerveuse » de Duboué (1879) et l'incapacité de Galtier de confirmer cette théorie en inoculant de la substance cérébrale ou de la moelle épinière de chien enragé. Pasteur établit alors deux faits importants :

1. Le virus de la rage ne siège pas uniquement dans la salive mais aussi, et avec une virulence au moins égale, dans le cerveau.
2. L'inoculation directe de substance cérébrale rabique à la surface du cerveau du chien par trépanation communique la rage à coup sûr, avec une incubation beaucoup plus courte que dans les circonstances ordinaires.

En 1882, nouvelle note de Pasteur et de ses collaborateurs établissant que le système nerveux central est le siège principal du virus, où on le trouve à l'état plus pur que dans la salive, et signalant des cas d'immunisations d'animaux par inoculation du virus, autrement dit des cas de vaccination. Deux notes en 1884 sont consacrées à des méthodes de modification du degré de virulence par passages successifs à l'animal (exaltation chez le lapin, atténuation chez le singe). En 1885, Pasteur se dit capable d'obtenir une forme atténuée en exposant de la moelle de lapin enragé au contact de l'air gardé sec. Cela permet de vacciner par une série d'inoculations de plus en plus virulentes.

En juillet 1885, on amène à Pasteur un jeune berger alsacien âgé de 9 ans, Joseph Meister, mordu l'avant-veille par un chien qui a ensuite mordu son propriétaire. La morsure étant récente, il n'y a pas encore de rage déclarée. Cette incertitude du diagnostic rend le cas encore plus délicat et Roux refuse de participer à l'injection. Pasteur hésite mais deux éminents médecins estiment que le cas est suffisamment sérieux pour justifier la vaccination et la font pratiquer sous leur responsabilité. Joseph Meister reçoit 13 inoculations réparties sur 10 jours et ne développera jamais la rage. De plus, Pasteur recourt à une injection de « contrôle » qui ferait frémir nos comités d'éthique modernes : il injecte à l'enfant une souche de virus rabique qui lui serait fatale dans le cas où il ne serait pas vacciné ou le serait mal ! Pasteur lui-même a dit les choses clairement : « Joseph Meister a donc échappé, non seulement à la rage que ses morsures auraient pu développer, mais à celle que je lui ai inoculée pour contrôle de l'immunité due au traitement, rage plus violente que celle des rues ».

Malgré ses premiers succès, cette méthode de vaccination fut peu à peu abandonnée en raison d'échecs nombreux et retentissants. En 1908, Fermi proposa un vaccin antirabique avec virus traité au phénol qui supplanta les moelles de lapin de Pasteur et Roux. En France, où on en était resté aux moelles de lapin, Lépine et Sautter firent en 1937 des comparaisons rigoureuses : une version du vaccin phénolé protégeait les lapins dans la proportion de 77,7%, alors que les lapins vaccinés par la méthode des moelles desséchées n'étaient protégés que dans la proportion de 35%.

En 1888 toujours, l'Académie des Sciences propose la création d'un établissement destiné à traiter la rage et c'est ainsi que naît l'Institut Pasteur.

Le génie de Pasteur : mise en ordre plutôt que réelle innovation

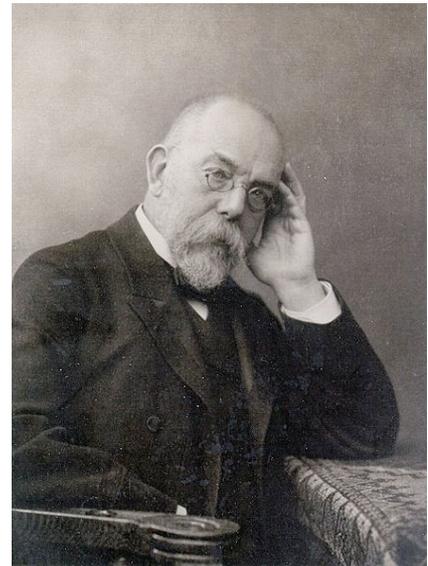
On peut citer ici l'immunologiste Patrice Debré, auteur d'une excellente biographie de Pasteur publiée en 1994 : « Pasteur donne parfois l'impression de se contenter de vérifier des résultats décrits par d'autres, puis de se les approprier. Cependant, c'est précisément quand il

reprend des démonstrations laissées, pour ainsi dire, en jachère, qu'il se montre le plus novateur : le propre de son génie, c'est son esprit de synthèse ».

Pasteur n'était en rien un chercheur isolé dans sa tour d'ivoire. Ses travaux étaient orientés vers les applications médicales, hygiéniques, agricoles ou industrielles. Il a toujours collaboré étroitement avec les professions concernées (même si, parmi les médecins, ses partisans étaient en minorité), et il a su obtenir le soutien des pouvoirs publics à la recherche scientifique. C'est sans doute à cela que Pasteur doit sa grande popularité. Il a lui-même sciemment contribué à l'édification de sa légende, par ses textes et par ses interventions publiques.

Robert Koch et la rigueur méthodologique

Robert Koch (1843-1910), médecin allemand, explore systématiquement les techniques de laboratoire dans le domaine de la bactériologie : il utilise de nouveaux microscopes à immersion, met au point de nouveaux colorants, et recourt à la photographie. Koch et son école ont contribué de façon décisive à l'extension de la théorie des germes aux maladies infectieuses grâce à la classification rigoureuse des parasites et grâce aussi à des techniques d'isolement sur les milieux solides (solidification par la gélatine) permettant l'identification exacte des espèces. Koch a repéré l'agent causal des deux maladies infectieuses les plus importantes du XIX^e siècle : le bacille de la tuberculose (bacille de Koch ou BK) en 1882, et le vibron du choléra en 1886. La découverte la plus importante dans le domaine reviendra ensuite à **Alexandre Yersin** qui isole en 1894 à Hong Kong le bacille de la peste (*Yersinia pestis*). Les écoles française et allemande semblent se partager les tâches dans la construction théorique et pratique de la nouvelle science microbiologique : la capacité novatrice de Pasteur trouve sa contrepartie dans la rigueur méthodologique et la conscience épistémologique de Koch, tandis que les contributions théoriques des deux laboratoires se complètent mutuellement. En 1905, Robert Koch reçoit le prix Nobel de Médecine et de Physiologie pour ses travaux sur la tuberculose.



Spécificité, causalité nécessaire et postulats de Koch

La spécificité d'une maladie infectieuse, autrefois définie par ses symptômes, est maintenant liée à la présence d'un parasite pathogène, constatable de façon certaine

uniquement dans les conditions contrôlées du laboratoire : cette présence devient la *cause nécessaire* de la maladie (même si elle ne suffit pas à déclencher l'apparition clinique de la maladie). Comme l'écrit Emile Roux, disciple de Pasteur et son successeur à la tête de l'Institut Pasteur : « La bactériologie définit la maladie par *sa cause*, et nous permet de différencier la diphtérie vraie des angines à fausses membranes dues à une tout autre cause ». La maladie n'est plus liée, comme dans la pathologie cellulaire de Virchow, à un désordre des processus physiologiques de la cellule, mais à un organisme externe, autonome, dont les caractéristiques biologiques expliquent les caractères essentiels de la maladie. L'introduction de la « causalité nécessaire », qui, selon K. Codell Carter, caractérise la médecine scientifique occidentale, représente l'innovation théorique majeure apportée par la microbiologie.

Selon les « postulats de Koch », pour qu'un micro-organisme soit considéré comme la cause nécessaire d'une maladie infectieuse, il faut remplir les conditions suivantes :

1. On doit pouvoir dans chaque cas isoler le micro-organisme en question à partir du tissu malade.
2. On doit pouvoir le cultiver pur, afin d'en établir la spécificité dans des conditions contrôlées, de façon à éviter toute contamination.
3. Il doit déclencher la même maladie quand on inocule cet isolat pur à un animal de laboratoire sain.
4. Le micro-organisme isolé de cet animal malade doit être identique à celui précédemment isolé.

Tandis que les critères précédents considéraient que l'agent causal est *suffisant* pour produire la maladie infectieuse, Koch opère un déplacement en voyant dans cet agent la cause *nécessaire* : la présence d'un microbe spécifique peut ne pas être suffisante pour causer la maladie, mais son absence implique dans tous les cas l'absence de la maladie. S'ensuit le concept important de « porteur sain », individu portant le germe mais ne présentant pas les symptômes de la maladie. Le concept de porteur sain est officiellement proposé par Robert Koch en 1893, dans ses études sur les convalescents du choléra. Toutes les maladies infectieuses sont donc des maladies parasitaires dues à des micro-organismes cellulaires, et la relation biologique générale entre microbes et organisme hôte est perçue comme symbiotique dans certains cas et comme antagoniste dans d'autres. Il existe une « concurrence vitale » entre microbes et hôtes, et parfois entre les microbes eux-mêmes, une « lutte pour la vie ». A la suite de Darwin, cette représentation des faits se diffuse dans l'ensemble de la biologie.

La comparaison des données expérimentales et des données épidémiologiques permet de distinguer clairement les facteurs causaux efficaces et les cofacteurs favorisants. On peut

établir une hiérarchie des causes, avec une seule discriminante et nécessaire (la présence du germe) et d'autres facteurs, accessoires ou secondaires, responsables de la variabilité de la réponse individuelle à la cause efficace (comme l'hérédité, l'alimentation, le comportement, le climat, l'environnement, etc.).

Quant à Pasteur, après avoir tenté en vain d'isoler le germe de la rage, il change de stratégie et montre que l'on peut cultiver des germes inconnus sur des tissus d'animaux réceptifs et obtenir un vaccin, sans connaître l'identité de l'agent pathogène ; ce qu'il considère lui-même comme une avancée scientifique capitale.

Chapitre IX – La naissance de l’immunologie

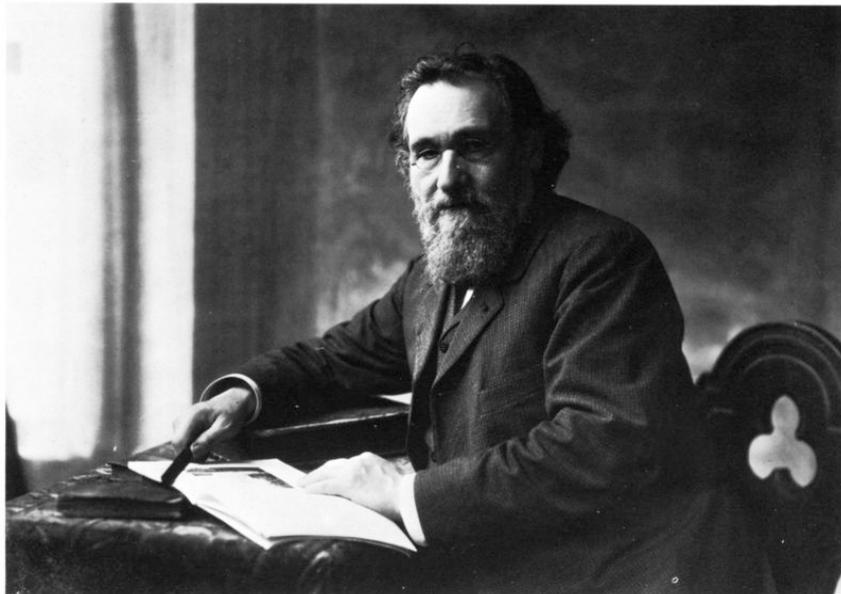
Le succès du modèle microbiologique avait fait passer au second plan l’importance du « terrain », le rôle de l’organisme infecté dans le développement clinique des maladies infectieuses. Les différences individuelles s’expliquaient, dans le modèle bactériologique, par la « vitalité du germe », la variabilité de la virulence qui est « en développement continu », la densité des parasites à l’intérieur de l’organisme, la durée de l’exposition, l’organe « frappé » et la « porte d’entrée » du germe. Même dans la lutte contre les maladies infectieuses, Pasteur met l’accent sur la préparation des vaccins au laboratoire, plutôt que sur la compréhension de la susceptibilité ou de la résistance de l’organisme. Ce sont surtout les pathologistes et les cliniciens fidèles à l’enseignement de Virchow sur la pathologie cellulaire qui insistent sur le rôle des réactions cellulaires et sur la constitution individuelle, sur le rôle des facteurs alimentaires, sociaux et environnementaux. Virchow lui-même considère le germe comme un facteur externe, capable de produire la maladie, mais seulement en modifiant, par les produits de son métabolisme, les fonctions physiologiques de la cellule. C’est pourquoi le germe, cause de la maladie, n’est pas la maladie elle-même : une maladie contagieuse peut avoir une origine bactérienne, « mais ne devrait pas être simplement appelée bactérienne ; en faisant cela, on empêche d’autres recherches et on endort la conscience (Virchow, 1898) ».

Vers la fin du XIX^e siècle, l’attention se porte alors vers la physiologie des mécanismes de défenses de l’organisme, ce qui donne une dimension nouvelle à l’idée traditionnelle de « constitution individuelle ». Cette constitution semble capable de réagir de façon particulière aux agents infectieux, et cette façon de réagir se modifie pendant la vie de l’individu à la suite de la rencontre avec ces agents, qui produisent alors une « immunité » totale ou partielle, se manifestant lors des infections successives par le même germe. Au début du XXe siècle, l’infection et les manifestations cliniques de la maladie seront considérées comme le résultat d’un équilibre dynamique entre les propriétés biologiques du germe et les caractéristiques biologiques de l’hôte.

Dans l’explication des défenses immunitaires, on voit réapparaître au début l’alternative entre une explication fondée sur des structures cellulaires et celle qui évoque la présence de produits chimiques. La première interprétation, proposée en 1884 par le biologiste russe *Elie Metchnikoff* sous le nom de « théorie phagocytaire », reprend l’idée pasteurienne et darwinienne de « lutte pour la vie » et envisage la présence dans le sang de cellules capables

de détruire les bactéries et les particules étrangères. Au cours d'une expérience réalisée en 1882 à Messine en Sicile, Metchnikoff, après avoir introduit des épines de rose sous la peau de larves transparentes d'oursins, observe que ces épines sont bientôt entourées par un type particulier de cellules mobiles qu'il avait déjà observées chez ces larves. Il en déduit que ces cellules, les *phagocytes*, sont présentes dans tous les organismes pour lutter, comme des cellules « guerrières », contre les intrus. La réaction phagocytaire est considérée comme analogue au processus inflammatoire par lequel du pus se forme dans les plaies, processus bien étudié par les pathologistes qui l'attribuaient aux globules blancs abandonnant le flux sanguin pour se concentrer sur la lésion.

Emile Roux et *Alexandre Yersin*, au cours de leurs recherches sur la diphtérie, découvrent la toxine produite par le bacille responsable de cette maladie. *Emil von Behring* (un élève de Robert Koch) et *Shibasaburo Kitasato* montrent que l'inoculation de cette toxine ou de celle produite par le germe du tétanos chez un animal de laboratoire provoque la formation dans le sérum d'une « antitoxine » neutralisant les effets de la toxine. A partir de là, deux concepts se forment, qui s'opposeront pendant très longtemps, puis qui deviendront complémentaires au début des années 1960 : l'immunité cellulaire et l'immunité humorale. Le débat qui en résulte est à l'origine d'une toute nouvelle discipline scientifique : l'immunologie.



Elie Metchnikoff (1845-1916)



Emile Roux (1853-1933)



Alexandre Yersin (1863-1943)



Emil von Behring (1854-1917)



Shibasaburo Kitasato (1853-1931)

Les sérums antitoxiques produits chez les animaux d'expérience furent rapidement testés chez les enfants infectés et les guérissaient rapidement surtout si ils étaient administrés au cours de la phase précoce de la maladie. Rapidement après la dénomination d'antitoxine, le terme plus général d'« anticorps » fut introduit, et le matériel responsable de la génération de ces anticorps fut baptisé « antigène ». Des toxines analogues furent recherchées dans d'autres maladies infectieuses, mais il apparut bientôt que cette nouvelle approche thérapeutique (« sérothérapie ») était limitée au tétanos et à la diphtérie. Robert Koch pensa un moment que la tuberculine, isolée du surnageant de cultures du bacille de la tuberculose, pourrait guérir ou

prévenir la tuberculose et, de fait, il annonça prématurément cette possibilité à un monde en attente. Mais les espoirs de Koch ne se concrétisèrent pas car non seulement la tuberculine n'était pas efficace mais, de plus, les essais de son utilisation chez des patients tuberculeux conduisirent souvent à de graves réactions allergiques systémiques ou à l'activation locale de granulomes tuberculeux quiescents.

La réaction antigène-anticorps : début de l'immunochimie

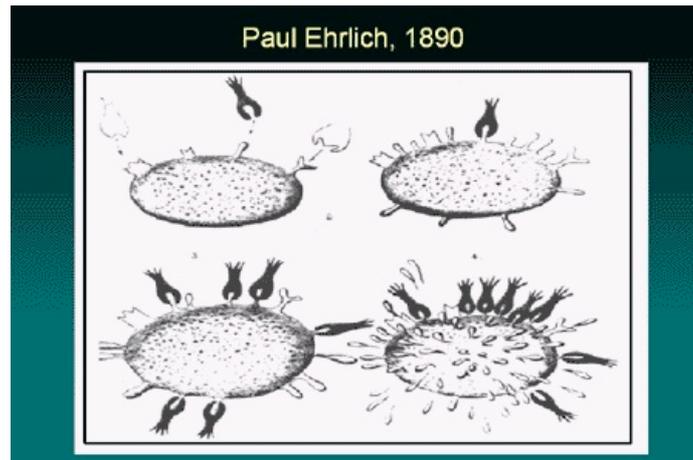
Il était évident que les sérums antitoxiques contenaient des facteurs capables de neutraliser l'antigène toxique qui avait stimulé leur formation. Avec la découverte que des substances non toxiques comme le lait et de nombreuses autres protéines pouvaient initier aussi la formation d'anticorps spécifiques, il devint manifeste que la « réponse immunitaire » était un phénomène qui dépassait largement le cadre de l'immunité anti-bactérienne. Les réactions de précipitation et d'agglutination permirent aussi la mise au point de tests permettant de quantifier cette réponse immunitaire. En 1897, **Paul Ehrlich** (1854-1915) publie un article

mémorable sur la quantification de la toxine diphtérique et de l'antitoxine. Cette publication est fondamentale de plusieurs points de vue. D'abord, il établissait la base de l'immuno-chimie et ouvrait la voie à plus de 50 ans d'études quantitatives de la réaction antigène-anticorps. Deuxièmement, il montrait que la spécificité et les



interactions des anticorps dépendaient des lois de la chimie structurale. Enfin, il introduisait une théorie de la formation des anticorps qui allait influencer la pensée immunologique pendant de très nombreuses années. Ainsi, Paul Ehrlich déclarait que l'anticorps était une entité moléculaire, initialement un « récepteur » en forme de chaîne latérale à la surface d'une cellule, qui possédait une conformation chimique telle qu'elle permettait une interaction spécifique avec une configuration complémentaire située sur la molécule antigénique. Il reconnaissait de plus l'existence de « domaines » fonctionnels complémentaires situés à la fois sur l'anticorps et l'antigène, les deux s'emboîtant à la manière d'une clé et une serrure (pour reprendre la métaphore célèbre qu'Emil Fisher avait appliquée à l'interaction enzyme-

substrat. Ehrlich définit les unités pour la mesure de la toxine et de l'antitoxine et suggéra que cette dernière avait une « valence » de ± 200 . Il imagina aussi que les préparations de toxine pouvaient contenir différentes substances présentant une « affinité » variable pour le récepteur anticorps. Selon lui toujours, l'anticorps devait posséder différents domaines, l'un pour la liaison à l'antigène, l'autre étant responsable des effets biologiques tels que agglutination et précipitation.



Dessin original de Paul Ehrlich montrant les interactions antigènes (en noir) et anticorps (en clair)

Quand **Jules Bordet** (1870-1961), ancien élève de Metchnikoff, démontre que l'effet bactéricide et hémolytique d'anticorps spécifiques acquis est considérablement augmenté par la présence d'un élément du sérum qu'il nommera « alexine » mais qui sera plus tard nommé « complément », il ouvre la voie à une nouvelle approche pour le diagnostic et le suivi sérologique des maladies infectieuses. Cette approche sera brillamment exploitée par August von Wassermann et ses collègues dans la mise au point d'un diagnostic sérologique de la syphilis basé sur la fixation du complément.



Allergie et immunopathologie

A la suite de sa découverte du bacille de la tuberculose, Robert Koch poursuivit des études intenses sur la pathogénie, le diagnostic et le traitement de la tuberculose. Une découverte allait avoir des répercussions importantes en immunologie. C'est le célèbre *phénomène de*

Koch : l'inoculation sous-cutanée de bacille tuberculeux ou de tuberculine ne produit qu'une petite réaction locale chez le chien sain, tandis que la même inoculation produit une grave inflammation locale chez le chien tuberculeux. L'explication de ce phénomène resta inconnue pendant longtemps et Koch lui-même pensait erronément qu'il s'agissait d'une réaction toxique. Il faudra encore plusieurs années pour comprendre ce premier phénomène d'une hypersensibilité retardée.

C'est alors qu'ils poursuivaient des études de biologie marine à bord du yacht du Prince de Monaco que **Charles Richet** et **Paul Portier** observèrent le phénomène de « choc anaphylactique ». Ce dernier avait été observé au départ avec des substances toxiques et était considéré comme étant la conséquence directe de l'intoxication. Il apparut bientôt que le choc anaphylactique pouvait être provoqué avec presque tout antigène quand ce dernier avait été utilisé de manière adéquate pour sensibiliser l'animal d'expérience, et qu'il obéissait aux règles générales de la spécificité immunologique. La relation entre choc anaphylactique et certaines maladies humaines comme l'asthme fut bientôt établie, et ces phénomènes pathologiques furent rassemblés sous le vocable d'« allergies » (du grec, relations altérées). De plus, si l'antigène suspecté était administré de manière sous-cutanée au lieu d'une administration systémique, alors il se produisait une réaction anaphylactique locale au site d'injection. Cette réaction cutanée fut très vite adoptée par les allergologues à des fins diagnostiques pour leur permettre l'identification des allergènes responsables de l'allergie de leurs patients.

Peu de temps après la découverte de l'anaphylaxie systémique, Maurice Arthus décrivit en 1903 une forme de réaction anaphylactique locale se manifestant après l'administration répétée d'un antigène au niveau d'un site de la peau. Les injections tardives produisent une réaction inflammatoire importante, caractérisée par une infiltration de polynucléaires et des réactions hémorragiques et/ou vasculo-nécrotiques (*réaction d'Arthus*). Plus tard, il fut montré que des complexes immuns contribuaient majoritairement à la réaction d'Arthus, ce qui donna un modèle pour explorer de nombreuses maladies causées par le développement de tels complexes.

Ces réactions allergiques possédaient deux caractères en commun : chacune pouvait être transférée passivement le sérum d'un donneur hypersensible à un receveur sain, et la réaction au stimulus antigénique se produisait rapidement, d'où le nom d'hypersensibilité « immédiate ». A l'inverse, les réactions allergiques locales et systémiques à des substances bactériennes impliquées dans des maladies infectieuses (comme la réaction à la tuberculine) ne pouvaient pas être transmises par le sérum et se développaient en plusieurs jours, d'où le

nom d'hypersensibilité « retardée ». Il faudra attendre plusieurs années encore pour comprendre que ces réactions retardées sont dues à l'immunité cellulaire et non à l'immunité humorale.

L'auto-immunité

Quand les scientifiques réalisèrent dès les années 1890 que même des substances non bactériennes comme des protéines végétales, du sérum, ou encore les globules rouges pouvaient stimuler la formation d'anticorps, ils se mirent à essayer d'immuniser des animaux contre leurs propres constituants. Les premières études avec du sérum ou d'autres fluides corporels étaient invariablement négatives chez l'hôte autologue, ce qui amena Ehrlich à formuler sa célèbre formule de l'« *horror autoxicus* » qui signifie que, pour des raisons inconnues à l'époque, un individu ne peut développer une réponse immune destructive contre ses propres composants. Il faudra encore bien des années pour que la « tolérance vis-à-vis du soi » du système immunitaire soit reconnue comme une propriété essentielle de ce dernier (au même titre que la diversité de sa réponse, de sa spécificité et de sa mémoire), et que les failles dans cette propriété jouent un rôle fondamental dans les maladies auto-immunes systémiques ou spécifiques d'organe dans lesquelles l'immunité à médiation cellulaire joue un rôle crucial.

L'immunohématologie

La démonstration dans les années 1890 encore que des anticorps dirigés contre les globules rouges peuvent être responsables de leur agglutination et de leur hémolyse orienta les recherches vers l'identification d'antigènes érythrocytaires. Il fut bientôt trouvé que de nombreux sérums animaux renferment des anticorps « naturels » capables d'agglutiner les globules rouges de certains membres de la même espèce animale. Dans ses travaux initiés en 1901 (pour lesquels il recevra le prix Nobel), Karl Landsteiner montra que les humains pouvaient être divisés en plusieurs groupes selon la présence dans leur sérum d'agglutinines spécifiques pour les globules rouges des autres humains. Plus tard, il sera démontré que le système ABO est déterminé par trois allèles génétiques différents. Les implications de ces recherches révolutionnèrent le champ de l'hématologie, du typage de groupe sanguin, et des transfusions sanguines modernes. En 1940, Landsteiner et Alexander Wiener découvrirent aussi l'existence du « facteur rhésus » impliqué dans l'érythroblastose fœtale ou anémie hémolytique fatale du fœtus. Depuis lors, beaucoup d'antigènes mineurs des globules rouges ont été identifiés, et l'immunohématologie a énormément contribué à l'immunologie

théorique, à la médecine légale, et aux études anthropologiques des relations raciales et des migrations de populations.

Transplantation et immunogénétique

Depuis le Moyen Âge, les chirurgiens ont rêvé de remplacer des organes ou des tissus défectueux, et les peintres de la Renaissance ont souvent représenté le miracle de la transplantation d'une jambe par les Saints Côme et Damien. Toutefois, les nombreuses tentatives ont échoué à travers les siècles, à l'exception de succès occasionnels pour les greffes de cornée. Même les greffes tumorales échouaient et de nombreux biologistes



du cancer voyaient en ce phénomène une solution au problème des cancers humains. S'il était possible de percer les mystères du rejet des greffes tumorales, alors peut-être serait-il possible d'induire les patients cancéreux à rejeter aussi leur tumeur.

En moins de dix ans, les règles générales du rejet de greffe furent déchiffrées et résumées en 1912 par **Georg Schöne**. Ces règles étaient les suivantes : (a) la transplantation d'organe chez les membres d'une espèce différente (« xénotransplantation ») échoue invariablement ; (b) les greffes chez les membres non apparentés d'une même espèce (« allogreffe ») échouent le plus souvent ; (c) les autogreffes fonctionnent presque toujours ; (d) chez un receveur allogénique, il existe une première prise de la greffe et un rejet différé de la première greffe ; (e) le rejet d'une seconde greffe à partir du même donneur est accélérée, comme l'est celle chez un receveur préimmunisé avec un autre matériel du même donneur ; (f) plus proche est la « relation sanguine » entre le donneur et le receveur, plus grande est la chance de réussite d'une transplantation ; et (g) ces règles s'appliquent tant au tissus normaux qu'aux tissus tumoraux. Sans aucun doute, Schöne considérait le rejet de greffe comme une réponse active de la part du système immunitaire du receveur et il utilisait de fait le terme d'« immunité de transplantation ».

Dans les années 1930 et 1940, **George Snell** « inventa » la souris syngénique et commença à définir le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), basé au départ sur la démonstration par **Peter Gorer** que le rejet de greffe chez la souris est accompagné par la production d'anticorps spécifique d'un antigène érythrocytaire (H-2). Cependant, alors que les connaissances progressaient beaucoup à propos de l'immunologie du rejet de greffe, il

apparut de plus en plus que ces connaissances n'étaient guère utiles pour apporter une solution au problème du cancer.

C'est la Seconde Guerre Mondiale qui raviva l'intérêt pour la transplantation de peau chez les blessés et les grands brûlés. *Peter Medawar*, un zoologiste anglais, s'intéressa à la greffe cutanée dans une unité de brûlés et travailla en collaboration avec un chirurgien plastique, Thomas Gibson. Dans une série d'articles initiés en 1944, Medawar reprit l'étude du phénomène du rejet de greffe en décrivant minutieusement le minutage, la spécificité, et les changements histologiques qui accompagnaient le processus du rejet de greffe. Si Medawar a « redécouvert » les lois de la transplantation résumées auparavant par Schöne, il l'a fait avec une série d'expériences soigneusement préparées et contrôlées, et à l'aide d'une masse de résultats expérimentaux qui mirent leurs conclusions au-delà du moindre doute. De plus, leur force de conviction était accrue par leur présentation par Medawar dans une prose claire et concise. Mais même alors, la transplantation n'intéressait toujours pas les immunologistes jusqu'au moment où apparurent des résultats spectaculaires en matière de tolérance immunitaire (Rupert Billingham, Leslie Brent et Peter Medawar), de la réaction « greffe contre hôte », de transfert cellulaire passif, et du rôle important joué par les cellules dans les théories de Frank Macfarlane Burnet sur la formation des anticorps. Dans le contexte d'un intérêt croissant pour les maladies auto-immunes et d'autres conditions immunopathologiques, c'est à ce moment-là (années 1950-1960) que renaît l'intérêt pour l'immunité à médiation cellulaire, parallèlement à la découverte du rôle fondamental joué par le thymus dans les déficiences immunitaires.



Théories de la formation des anticorps

Au début du XX^e siècle, la préférence était donnée au modèle « instructeur » par lequel la fonction de l'antigène était capable d'instruire la construction d'un anticorps spécifique de sa conformation. Plusieurs auteurs, dont l'Australien Burnet suggéraient que l'antigène était capable de stimuler une modification adaptative des enzymes nécessaires à la construction des globulines de telle manière qu'une seule protéine possédant la spécificité requise était produite. La découverte de la tolérance immunitaire acquise allait modifier radicalement ce mode de pensée car toute théorie de la formation des anticorps devait maintenant expliquer non seulement comment la formation d'un anticorps était stimulée mais aussi les mécanismes par lesquels cette formation pouvait être inhibée.

La première théorie de « sélection naturelle » des anticorps fut formulée en 1955 par Niels Jerne. Ce dernier proposait, comme Paul Ehrlich avant lui, que l'organisme hôte pouvait synthétiser de petites quantités de chaque anticorps spécifique au sein du répertoire entier, ces derniers apparaissant dans le sang comme des « anticorps naturels ». La fonction de ces anticorps naturels serait d'interagir sélectivement avec leur antigène respectif et de transporter celui-ci vers des cellules quelque part dans le corps où l'anticorps donnerait le signal pour la reproduction de molécules identiques à lui-même. Ce faisant, il initierait ainsi la formation en grandes quantités d'un anticorps spécifique donné. L'antigène sélectionnerait aussi les anticorps possédant l'affinité la plus élevée. `

Dans les trois années qui suivirent, Burnet, David Talmage et Joshua Lederberg élaborèrent la théorie de la « sélection clonale » pour la formation des anticorps. Au centre de ce concept se situe le postulat selon lequel les anticorps sont des produits naturels qui apparaissent comme des récepteurs à la surface des cellules, avec lesquels un antigène peut réagir sélectivement. L'interaction antigène-anticorps donnerait un signal de prolifération clonale à une population de cellules phénotypiquement restreintes pour une spécificité d'anticorps particulière, certaines cellules filles du clone se différenciant en cellules productrices d'anticorps, les autres demeurant comme cellules mémoire capable de participer dans le développement de réponses immunitaires ultérieures vis-à-vis de l'antigène de départ. Enfin, cette théorie suggérait que la tolérance immunitaire résultait d'une « délétion clonale », médiée spécifiquement par des antigènes du soi ou par des antigènes introduits de l'extérieur à une période critique du développement embryonnaire des précurseurs clonaux.

En quelques années seulement, la théorie de la sélection clonale fut largement acceptée bien qu'il faudra attendre les années 1980 avant qu'elle ne soit complètement démontrée. Par ailleurs, cette théorie engendra sa propre controverse de répertoire et un très long débat entre ceux qui pensaient que l'entière spécificité du répertoire des anticorps était encodée dans la lignée germinale d'une part, et ceux qui argumentaient que la diversité immunologique était générée par la mutation ou la recombinaison somatiques d'un nombre restreint de gènes. La résolution de ce problème, en termes d'une combinaison variable d'un nombre limité de segments de gènes pour former les chaînes lourde et légère des anticorps, est un des triomphes de la biologie moléculaire du XX^e siècle.

Liste des prix Nobel en Immunologie

1901

Le premier prix Nobel de Médecine fut attribué à **Emil von Behring** (1854-1917) pour sa découverte que l'immunité à la diphtérie et au tétanos est due à la formation d'antitoxines circulantes. La citation dit aussi : « Pour ses travaux sur la sérothérapie, en particulier son application contre la diphtérie, grâce auxquels il a ouvert une nouvelle voie dans le domaine de la science médicale et placé dans les mains du médecin une arme victorieuse contre la maladie et la mort ».

1905

Le prix fut attribué à **Robert Koch** (1843-1910) « pour ses recherches et ses découvertes à propos de la tuberculose ».

1908

Le prix fut partagé par **Elie Metchnikoff** (1845-1916) et **Paul Ehrlich** (1854-1915) « en reconnaissance de leurs travaux sur l'immunité ».

1913

Le prix fut octroyé à **Charles Richet** (1850-1930) « pour ses travaux sur l'anaphylaxie ».

1919

Le prix fut remis à **Jules Bordet** (1870-1971) « pour ses études relatives à l'immunité ».

1930

Le prix récompensa **Karl Landsteiner** (1868-1943) « pour sa découverte des groupes sanguins ».

1951

Le prix alla à **Max Theiler** (1899-1972) « pour ses travaux sur le développement d'un vaccin contre la fièvre jaune ».

1957

Le prix Nobel récompensa **Daniel Bovet** (1907-1992) « pour le développement d'anti-histaminiques dans le traitement des allergies ».

1960

Le prix fut attribué à **Frank Macfarlane Burnet** (1899-1985) et à **Peter Medawar** (1915-1987) « pour leur découverte de la tolérance immunitaire acquise ».

1972

Le prix fut décerné à **Rodney R. Porter** (1917-1985) et à **Gerald M. Edelman** (1929-) pour « leurs travaux sur la structure chimique des immunoglobulines ».

1977

Le prix récompensa **Rosalyn Yalow** (1921-) « pour le développement du dosage radioimmunologique des hormones peptidiques ».

1980

Le prix Nobel fut partagé entre **Baruj Benacerraf** (1920-), **Jean Dausset** (1916-), et **Georges Snell** (1903-) « pour leurs travaux sur des structures génétiquement déterminées à la surface cellulaire qui contrôlent les réactions immunitaires ».

1984

Le prix Nobel cette année-là fut partagé entre **César Milstein** (1927-) et **Georges F. Köhler** (1946-) « pour le développement de la technique des anticorps monoclonaux », et **Niels K. Jerne** (1912-) « pour ses contributions théoriques qui ont façonné notre conception du système immunitaire ».

1987

Le prix fut décerné à **Susumu Tonegawa** (1939-) « pour ses recherches sur la biologie moléculaire des gènes des immunoglobulines, démontrant comment est générée la diversité du répertoire des anticorps ».

1996

Le prix récompensa **Rolf Zinkernagel** et **Peter C. Doherty** « pour leur découverte concernant la spécificité de la défense immunitaire à médiation cellulaire ».

Chapitre X – L’envol de la biologie moléculaire

La science intitulée « biologie moléculaire » n’est pas la description du vivant en termes de molécules. Si c’était le cas, il faudrait y inclure non seulement la biochimie, mais aussi tous les travaux réalisés au XIX^e siècle, tant en chimie qu’en physiologie, qui ont permis de caractériser les molécules fondatrices du vivant. La biologie moléculaire est l’ensemble des techniques et des découvertes qui ont permis l’analyse moléculaire des processus les plus intimes du vivant, de ceux qui en assurent la pérennité et la reproduction. En termes de disciplines, la biologie moléculaire est le fruit de la rencontre entre deux branches de la biologie qui s’étaient développées au début du XX^e siècle, la génétique et la biochimie. Ces deux disciplines avaient chacune défini l’objet privilégié de leurs recherches : le gène pour la génétique, les protéines et les enzymes pour la biochimie. La biologie moléculaire n’est cependant pas une nouvelle discipline *stricto-sensu*, mais plutôt une nouvelle manière de percevoir le vivant comme réservoir et transmetteur d’information. Cette nouvelle vision ouvre des possibilités d’action qui se révéleront lors de l’essor du « génie génétique » entre les années 1972 et 1980. Biologie moléculaire et génie génétique sont ainsi trop intimement liés pour que l’on puisse séparer leurs histoires respectives. Le génie génétique ne peut se comprendre sans la connaissance des principes de biologie moléculaire, mais c’est lui qui va révéler l’ampleur des changements conceptuels apportés par cette dernière.

Les racines scientifiques de la biologie moléculaire

La biochimie

La biochimie prend, au début du XX^e siècle, le relais de la chimie physiologique. L’expérience fondatrice est réalisée par le chimiste allemand **Eduard Büchner** en 1897. Il parvient à reproduire *in vitro*, avec un extrait acellulaire de levure, la fermentation des sucres, c’est-à-dire l’ensemble des réactions dont, quarante ans plus tôt, Pasteur avait créé la « marque », le « signe » de la présence d’êtres vivants. La première moitié du XX^e siècle est une période importante pour la biochimie avec le décryptage des grandes voies et cycles métaboliques, voie de la glycolyse, cycle de l’urée, cycle de Krebs, etc., et l’ensemble des travaux réalisés sur la respiration cellulaire. Les premières enzymes sont purifiées et cristallisées, leur étude structurale fine peut commencer.

Un concept important pour comprendre l’apport de la biologie moléculaire est celui de « *spécificité* ». Cette notion est omniprésente dans la biologie de la première moitié du XX^e

siècle. Le chimiste allemand **Emil Fisher**, spécialiste des protéines, désigne dès 1890, par *l'image de la clé et de la serrure*, la propriété que possèdent les enzymes de reconnaître spécifiquement la structure chimique de leurs substrats. Cette notion sera reprise par son élève **Paul Ehrlich** pour caractériser la spécificité de la reconnaissance anticorps-antigène, marquant l'avènement de l'immunochimie comme nous l'avons vu au chapitre précédent. *Ainsi, la spécificité de la reconnaissance immunologique illustre la spécificité des constituants du vivant.*

La rencontre entre l'immunologiste **Karl Landsteiner** et le chimiste américain **Linus Pauling** va bouleverser le concept de spécificité : de biologique, il devient chimique. Linus Pauling avait adapté les concepts de la mécanique quantique à l'étude des molécules. La formation de la liaison chimique était explicable par la mécanique quantique et pouvait être prédite à partir de la structure électronique des atomes qui y participaient. Linus Pauling a combiné les données expérimentales sur la longueur et les angles de liaison au sein des molécules chimiques fournies par l'étude cristallographique et les principes de base de la mécanique quantique, et a édicté un certain nombre de règles permettant de « deviner » la structure spatiale des molécules. La même approche lui permet de distinguer les liaisons fortes, covalentes, et les liaisons dites faibles. Les liaisons fortes sont ce qu'on appelle classiquement les liaisons chimiques qui résultent de la mise en commun, par deux atomes, de leurs électrons. Les liaisons faibles – liaisons hydrogènes, liaisons ioniques – résultent d'une mise en commun seulement partielle des électrons. D'énergie plus faible, elles jouent cependant un rôle essentiel en biologie, notamment dans la liaison anticorps-antigène. Le concept de spécificité acquit avec Pauling ses lettres de noblesse chimiques. Il devint « *stéréospécificité* », complémentarité de structure, ensemble de liaisons faibles. La dénaturation des protéines par la chaleur ne correspond pas à la rupture d'une liaison covalente au sein de la molécule, mais à la perte d'un ensemble de liaisons hydrogènes nécessaires à la stabilisation de la structure tridimensionnelle de la protéine. Linus Pauling joua un rôle fondamental dans la réduction des propriétés de spécificité du vivant à la physique et à la chimie. Les notions de liaisons faibles, de complémentarité structurale, sont aujourd'hui encore fondamentales pour comprendre les interactions entre macromolécules. Ce sont les principes sur lesquels reposent la structure et le fonctionnement du vivant.

La génétique

Après la distinction entre génotype (ensemble des gènes) et phénotype (ensemble des caractères) par **Wilhelm Johannsen** en 1909, l'expansion de la génétique est liée au choix,

par le biologiste **Thomas Hunt Morgan**, d'un organisme modèle, la mouche du vinaigre (*Drosophila melanogaster*). Comme nous l'avons vu, la « théorie chromosomique de l'hérédité » est née dans le laboratoire de ce dernier à Columbia (New York). Les cellules des glandes salivaires de la drosophile contiennent des chromosomes géants dont l'observation microscopique est aisée. Elle révéla une alternance de bandes claires et de bandes sombres. La modification de ces bandes lorsque certains gènes sont mutés permit de dessiner une carte physique du génome, superposable en tout point à la carte génétique établie à partir des fréquences de recombinaison. Eclatant succès, qui confirma la réalité du concept de « gènes » et de leur localisation sur les chromosomes.

Il fut rapidement montré aussi que les chromosomes étaient formés d'acide désoxyribonucléique (ADN) et de protéines. C'est aux protéines qu'était attribuée la spécificité génétique, les acides nucléiques servant de simples supports, ou de réserve énergétique. Le problème de la nature chimique des gènes ne semblait pas important. Pour les généticiens, une propriété fondamentale était cependant associée aux gènes : c'était le pouvoir de *s'auto-répliquer*. Ils mettaient ainsi bien plus l'accent sur la fonction autorépliquative du gène que sur son action au sein de la cellule. Cette fonction suscita beaucoup de réflexions et donna naissance à de nombreux modèles. En 1940, **Linus Pauling** et **Max Delbrück** proposèrent que le moyen de se reproduire le plus simple et le plus compatible avec les principes de la mécanique quantique est de passer par une structure complémentaire, une réplique de la structure initiale. La réplication de cette réplique est identique à la molécule de départ. Ces considérations théoriques sur la vertu autorépliquative des gènes ne constituaient cependant pas un vrai programme de recherche.

Il faut attendre les travaux de **George Beadle** et d'**Edward Tatum** (1941) sur une moisissure (*Neurospora*) et ses réactions métaboliques conduisant à la synthèse du tryptophane pour que soit démontrée la notion de « un gène, une enzyme » et ensuite « un gène, une protéine » (démonstration couronnée par le prix Nobel de 1958). Ce sont ces travaux qui permirent enfin la réunion des deux disciplines à la base de la biologie moléculaire, la biochimie et la génétique. Il faut souligner néanmoins que la notion de codage, de détermination de la structure précise des protéines et des enzymes par les gènes, était totalement absente de l'esprit de leurs travaux.

La nature chimique des gènes

La première expérience qui démontra que les gènes étaient formés d'ADN fut réalisée par l'Américain **Oswald T. Avery** et ses collaborateurs à l'Institut Rockefeller de New York, et fut

publiée en 1944 dans le *Journal of Experimental Medicine*. Toutefois, si l'information apportée par Avery fut connue de tous, elle ne fut pas pour autant convertie en connaissance. L'équipe d'Avery travaillait sur la *transformation de pneumocoques* non infectieux dits R (pour *rough*), dépourvus de leur capsule glycosaccharidique, en pneumocoques S (pour *smooth*) très virulents. Cette transformation avait été découverte en 1928 par **Fred Griffith**, médecin du service de santé britannique. Si on co-injectait à une souris des pneumocoques R non pathogènes et des pneumocoques S virulents, tués préalablement, l'animal mourait d'une infection foudroyante et on récupérait dans son sang des pneumocoques de type S, virulents. *Les pneumocoques S, virulents mais morts, avaient donc transformé les pneumocoques de type R non pathogènes.* Dès 1935 et pendant près de dix années, Avery se lança dans l'identification et la purification de ce « facteur transformant ». Toutes les techniques utilisées conduisaient au même résultat : le facteur transformant n'était pas une protéine, mais de l'ADN. Le facteur transformant résistait à des températures auxquelles les protéines sont dénaturées. Les tests colorimétriques prouvaient qu'il n'y avait ni protéines, ni ARN. L'analyse chimique confirmait que les protéines représentaient moins de 1% du matériel purifié. Les tests enzymatiques montraient que le facteur transformant était insensible aux enzymes qui découpent les protéines et aux phosphatases qui dégradent les ARNs, mais pouvait être détruit par le sérum non chauffé. Or, on savait que le sérum contenait une activité enzymatique capable de dégrader l'ADN. On explique aujourd'hui que la découverte d'Avery n'a pas eu d'impact parce que son article n'a pas été lu, du moins par les généticiens. Le *Journal of Experimental Medicine* est plus destiné en effet aux physiologistes et aux pathologistes qu'aux biochimistes des protéines ou aux généticiens. Enfin, la discussion de l'article par Avery était d'une prudence extrême, en accord avec sa personnalité très réservée d'homme de laboratoire. Plus que les difficultés posées par l'ADN, plus que les objections avancées par les partisans de la nature protéique des gènes, c'est l'impossibilité d'interpréter le résultat obtenu qui fut le principal obstacle empêchant la reconnaissance de la découverte d'Avery. Les lettres de ce dernier à son frère, les témoignages de ses collaborateurs confirment que les conclusions prudentes de l'article de 1944 ne reflétaient pas la conviction profonde d'Avery que le matériel isolé, c'est-à-dire le facteur transformant, était un gène pur. Le plus difficile était de comprendre comment un acide nucléique était capable de contrôler la structure d'une capsule formée de sucres. Dans ce modèle, Avery ne pouvait se passer d'une étape impliquant la présence d'une enzyme ou d'une protéine. Il lui aurait fallu comprendre en quoi l'acide nucléique, considéré alors comme un composé sans spécificité, pouvait contrôler l'activité des enzymes responsables de la synthèse de la capsule du

pneumocoque. Le changement conceptuel nécessaire était la séparation du problème de la nature du gène de celui de son mécanisme d'action. Néanmoins, l'expérience d'Avery et de ses collaborateurs fut la première qui ébranla la conviction que les gènes étaient des protéines. Sans convaincre définitivement les biochimistes et les généticiens, elle entrouvrait une porte et traçait une nouvelle piste de recherche que l'avenir se devait de creuser.

Le « groupe du phage »

Né en 1906 dans une famille de la haute société allemande de Berlin, *Max Delbrück* soutint en 1930 une thèse en physique théorique. Grâce à une bourse Rockefeller, il rejoint le laboratoire de Niels Bohr à Copenhague. Selon ce dernier, l'étude des molécules constituant les êtres vivants pouvait être poursuivie aussi loin que possible, elle ne mènerait malgré tout jamais à la compréhension du phénomène de la vie. La vie ne pourrait être comprise que grâce à un point de vue totalement nouveau, complémentaire des approches déjà existantes. L'idée qui anima alors Delbrück était que, pour découvrir le secret de la vie, il fallait étudier le système biologique le plus simple. Le bactériophage, ou virus de bactérie, lui apparut tout de suite comme le système idéal pour étudier les propriétés autorépliquatives, caractéristiques du vivant et des gènes : les bactériophages sont capables d'infecter les bactéries et de s'y multiplier rapidement. Pour les visualiser, il existait une technique simple : on observait, sur une boîte de Petri couvertes de bactéries, les plages de lyse, claires, correspondant aux bactéries tuées et lysées par l'addition des bactériophages. Le mérite de Delbrück est d'avoir montré qu'une approche originale, révolutionnaire, des phénomènes vivants était possible. Les nouvelles voies de recherches s'attaquaient à la spécificité même du vivant, au phénomène d'autoreproduction. Le credo de Max Delbrück et de ses collègues était que des principes identiques devaient être capables d'expliquer le fonctionnement et la reproduction des êtres vivants, depuis le virus jusqu'à l'homme.

L'expérience de Max Delbrück et de Salvador Luria (1943)

Les deux chercheurs montrèrent un phénomène d'interférence si on ajoutait simultanément à des bactéries deux phages différents : l'un des phages empêchait le développement de l'autre. Pour réaliser cette expérience, Luria devait déterminer la nature des phages qui se développaient dans les bactéries co-infectées. Il se servait pour cela de bactéries qui étaient devenues résistantes à l'un ou l'autre phage. Les bactéries devenaient-elles résistantes à la suite de leur rencontre avec le phage ? Ou bien étaient-elles déjà résistantes avant tout contact avec celui-ci, et n'étaient-elles que sélectionnées lors de ce contact ?

L'idée de cette expérience vint à Luria alors qu'il regardait des machines à sous. Quand on met une pièce de monnaie, on ne récupère rien ; de temps en temps, le joueur gagne une masse de pièces de monnaie, le jackpot. Tout compte fait, le nombre maximal de pièces récupérées par le joueur n'excède jamais celui qui y est mis. Il transposa ce raisonnement à l'obtention de bactéries résistantes à un phage : considérons vingt cultures indépendantes de bactéries ; ajoutons des phages à ces bactéries. Si ce sont les phages qui induisent la résistance, le nombre de bactéries variera d'une culture à l'autre, mais dans des limites « raisonnables », selon une loi statistique. Si, au contraire, les phages sélectionnent les bactéries résistantes, le nombre de ces dernières variera considérablement. Il sera très grand si la mutation conduisant à la résistance s'est produite lors des premières étapes de réplication bactérienne. Luria écrivit à Delbrück pour décrire le principe de l'expérience et commença sans tarder celle-ci. Delbrück lui envoya une semaine plus tard l'interprétation mathématique des résultats de l'expérience et montra que les résultats permettaient de calculer le *taux de mutation*. C'était la première fois qu'un taux de mutation génétique pouvait être déterminé de manière aussi précise. L'expérience de Luria et Delbrück réussit parfaitement et démontra l'origine mutationnelle de la résistance bactérienne aux phages. Cette expérience est souvent considérée comme l'acte de naissance de la « *génétique bactérienne* ». Ce qui comptait ici, c'était d'avoir fait rentrer les bactéries dans le schéma général d'évolution des êtres vivants, élaboré quelques années auparavant dans la théorie synthétique de l'évolution : existence de variations génétiques chez les êtres vivants, sélection de ces variants au cours des générations en fonction de l'avantage prodigué par ces mutations.

L'expérience d'Alfred Hershey et Martha Chase (1952)

Il s'agit en fait d'un ensemble de plusieurs expériences, concourant toutes à montrer que c'est l'ADN du bactériophage qui est important pour la reproduction de celui-ci (1952, *Journal of General Physiology*), et que l'ADN est donc bien le support biochimique du matériel génétique. Les premiers récits de l'histoire de la biologie moléculaire attribuaient à Hershey et Chase la découverte du rôle génétique de l'ADN. Seules les protestations des collègues d'Avery firent réintroduire son expérience au panthéon de la discipline. Ces expériences sont souvent placées sur un pied d'égalité alors que huit années les séparent dans la réalité. Toujours est-il que les résultats d'Hershey et Chase furent très vite acceptés par la communauté scientifique ! Cette disparité de traitement par rapport aux résultats d'Avery montre qu'une expérience scientifique n'a pas de valeur en soi. Elle ne compte qu'en tant qu'élément d'un vaste réseau théorique, expérimental et social. Etant donné que le

bactériophage n'est formé que de deux constituants seulement, ADN et protéines, Hershey et Chase posaient une question très simple et très précise : lequel de ces deux constituants était important pour la reproduction ? La technique de marquage radioactif (au ^{35}S pour les protéines et au ^{32}P pour l'ADN) leur permit de répondre clairement et de manière non-ambiguë à cette question.

Le rôle des physiciens

Dans les conférences qu'il prononça à Dublin en 1942 et dans le livre intitulé '*Qu'est-ce que la vie ?*' qu'il publia à partir de celles-ci en 1944, **Erwin Schrödinger** montra aux jeunes physiciens l'intérêt des résultats de la génétique et leur suggéra que la mécanique quantique était à même de les expliquer. Cet ouvrage eut un succès considérable et beaucoup des fondateurs de la biologie moléculaire ont admis qu'il avait joué un rôle important dans leur décision de se tourner vers la biologie. Même aujourd'hui, le livre n'a rien perdu de sa séduction : sa clarté, sa simplicité en rendent toujours la lecture particulièrement agréable.

L'originalité de Schrödinger réside dans la vision distante du physicien, ne considérant les gènes que comme un réceptacle d'informations, comme le *code* déterminant la formation de l'individu. Il ose écrire ce qu'aucun généticien n'aurait osé dire, que les chromosomes « contiennent, sous la forme d'une espèce de code, le modèle original du développement futur de l'individu et de son fonctionnement dans l'état adulte ». Les gènes ne sont plus les simples garants de l'ordre au sein des êtres vivants, de mystérieux chefs d'orchestre qui assurent le fonctionnement harmonieux des organismes, ils sont pour Schrödinger les partitions qui, dans le moindre détail, déterminent le fonctionnement et le devenir des êtres vivants. Déchiffrer l'information contenue dans les chromosomes, c'est connaître le vivant. Schrödinger pousse jusqu'à l'extrême le mouvement amorcé par les généticiens, qui a fait des gènes le cœur, l'âme des êtres vivants. Il anticipe ainsi les résultats de la biologie moléculaire qui montreront comment les gènes déterminent la position et la nature de tous les acides aminés, constituants des protéines de la cellule.

En fait, l'ouvrage de Schrödinger n'est pas un ouvrage scientifique. Il ne s'agit ni d'un traité de biologie, ni d'un recueil d'articles. Ce livre n'avait pas pour objectif de susciter de nouvelles expériences. Il ne présentait pas de nouveaux modèles de fonctionnement du vivant, mais une *nouvelle vision du vivant*. Or, une nouvelle vision ne s'impose pas comme une nouvelle théorie. Elle passe d'abord inaperçue. Elle n'est jamais l'œuvre d'un seul. Et Schrödinger en est autant le représentant que l'auteur. L'auteur et ses nouveaux concepts d'information, de code, de programme, n'ont pas été à l'origine de la jeune biologie

moléculaire. Mais ils ont fourni le cadre de pensée dans lequel les expériences ont pu se mouler, être interprétées, susciter de nouvelles expériences et de nouveaux programmes de recherche. Pour Schrödinger, adepte de la philosophie hindouiste des *Upanishads*, les êtres vivants se distinguent de la matière inanimée par l'existence d'une *mémoire* : mémoire des faits passés qu'ils ont vécus, mais aussi mémoire des générations antérieures. Les instincts sont la trace mnémonique du comportement des êtres vivants qui nous ont précédés. Le développement embryonnaire est lui aussi la mémoire de l'évolution du monde vivant. Bien qu'il n'utilise pas le terme, c'est bien l'existence d'une mémoire génétique qui, pour Schrödinger, constitue la spécificité des êtres vivants.

Ces deux thèmes, la mémoire et la recherche d'un ordre profond, caché, sont au cœur de la pensée viennoise du début du XX^e siècle. La biologie moléculaire est donc, grâce à lui, un fleuron tardif de l'effervescence intellectuelle que connut Vienne au début de ce siècle.

Il convient aussi de relever l'introduction de techniques physiques sophistiquées qui s'avèrent cruciales pour le développement de la biologie moléculaire : l'*ultracentrifugation* par Theodor Svedberg (prix Nobel en 1926) ; l'*électrophorèse* par Arne Tiselius (prix Nobel de chimie en 1948) ; le marquage des macromolécules par des traceurs radioactifs (utilisation des *radioisotopes*) ; la *spectroscopie* ; et, enfin, la *microscopie électronique*. Aujourd'hui, c'est un pan entier de l'*informatique* (bioinformatique) qui épaulé le mieux les avancées dans ces domaines de pointe que sont la biologie et la génétique moléculaires.

La découverte de la double hélice

Elle est d'abord le fruit de la rencontre de deux personnalités extraordinaires, aux parcours scientifiques et aux compétences complémentaires. L'Anglais **Francis Crick** était physicien de formation et s'intéressait à l'université de Cambridge aux analyses complexes des clichés de diffraction des rayons X par les macromolécules. L'Américain **James D. Watson** était biologiste et avait été le premier étudiant en thèse de Salvador Luria ; la fin de sa thèse précéda de deux ans la publication de l'article de Hershey et Chase. Indirectement, Linus Pauling joua un rôle important, à la fois direct et indirect, dans l'avancement des travaux de Crick et Watson en montrant que la structure d'*hélice* est très importante au sein du monde des macromolécules. Mais la contribution la plus importante fut celle de **Rosalind Franklin**, expérimentatrice hors pair et assistante de **Maurice Wilkins** au King's Collge de Londres, qui obtint rapidement des clichés de diffraction des rayons X par l'ADN, d'une qualité très supérieure à tous ceux existant auparavant. A partir des données expérimentales fournies par Franklin, Watson et Crick eurent l'idée d'apparier entre elles des bases différentes. Ils

découvrirent que les paires de base A-T et G-C avaient la même structure spatiale, ce qui permettait de construire une double hélice parfaitement régulière. Ils réalisèrent que les appariements A-T et G-C expliquaient l'existence de concentrations égales de A et de T, de G et de C, découvertes par Edwin Chargaff, et restées jusqu'alors mystérieuses.

Watson et Crick rédigèrent très rapidement un article qu'ils envoyèrent à la revue *Nature*. Il fut publié le 25 avril 1953, en même temps qu'un article de Maurice Wilkins, et qu'un article de Rosalind Franklin. Ces deux derniers articles contenaient les données obtenues par diffraction des rayons X, qui confirmaient la validité du modèle théorique proposé par Watson et Crick. Ils envoyèrent un deuxième article à *Nature*, sur les implications génétiques de la structure en double hélice, qui fut publié le 30 mai 1953. Ils montraient comment, à partir de cette structure simple, on pouvait proposer un modèle très simple de réplication de l'ADN, et donc « expliquer » le pouvoir autorépliatif des gènes. Les deux chaînes de l'ADN pouvaient se séparer : les bases formant chacune des deux chaînes s'associaient avec les bases complémentaires présentes dans le milieu sous forme de nucléotides libres. Il « suffisait » alors de lier entre eux ces nucléotides pour reformer deux molécules d'ADN filles, identiques à la molécule parentale. Watson et Crick suggéraient aussi que les mutations provenaient de l'existence transitoire de formes rares des bases qui étaient responsables d'un appariement incorrect lors de la réplication. Malgré quelques critiques adressées au modèle lors de sa présentation au XVIII^e symposium de Cold Spring Harbour à l'été 1953, la structure de la double hélice de l'ADN fut rapidement acceptée par la communauté scientifique, et les visiteurs se succédaient au laboratoire de Cambridge pour admirer le modèle en double hélice. Une page de la jeune biologie moléculaire était tournée. La structure de l'ADN, du gène, était déterminée, et cette structure expliquait les propriétés autorépliatives qui avaient tant fasciné les biologistes depuis le début du XX^e siècle. S'il est vrai que Watson et Crick déterminèrent la structure en double hélice de l'ADN sans avoir fait une seule expérience, ils proposèrent une structure dont la beauté convainquit ceux qui la découvrirent. Le généticien et historien Gunther Stent assimila leur découverte à une œuvre d'art, et en profita pour rapprocher activité scientifique et artistique. On peut aussi penser, avec Francis Crick lui-même, que l'importance de la découverte vient d'abord de l'objet découvert et de la remarquable simplicité de sa structure.

On ne peut raconter cette découverte sans mentionner le destin tragique de Rosalind Franklin. Quelques années après la découverte de la double hélice, elle mourut d'un cancer peut-être lié aux irradiations qui l'avaient frappée au cours de ses expériences. Aux historiens de la science, il apparaît cependant que R. Franklin n'avait pas une conscience aussi nette que

Watson et Crick de l'importance de la structure de l'ADN, ni du besoin d'expliquer, grâce à cette structure, la « vertu » autorépliquative des gènes.

Par ailleurs, c'est la découverte de la double hélice, et non les expériences d'Avery et même d'Hershey, qui convainquit l'ensemble des biologistes que l'ADN était le constituant des gènes, le support biochimique de l'hérédité. De même, c'est à travers la structure de la double hélice que le rôle génétique de l'ADN fut introduit dans les manuels d'enseignement du monde entier.

Autres étapes importantes de la biologie moléculaire

- *Décryptage du code génétique* : Francis Crick et Sydney Brenner (1958) ; Marshall Nirenberg et Har Gobind Khorana (1961)
- *Dogme central du code génétique* (Francis Crick, 1957) : l'information peut passer d'un acide nucléique à un acide nucléique, d'un acide nucléique à une protéine, mais ne peut aller ni d'une protéine à une protéine, ni d'une protéine à un acide nucléique.
- *Découverte de l'ARN messager* (François Jacob et Jacques Monod, 1960).
- *Modèle du contrôle de la transcription d'un gène et notion de gène régulateur* (François Jacob, Jacques Monod et André Lwoff, prix Nobel 1965). A partir de ces travaux, il existe une distinction entre gènes régulateurs et gènes structuraux. Cette séparation fonctionnelle a aussi une importance historique et philosophique. Elle rapprochait génétique et embryologie et laissait espérer que leur réunion n'était affaire que de temps et de travail. François Jacob et Jacques Monod distinguent au cœur des êtres vivants deux types d'information, une information structurale nécessaire à la formation des composants du vivant, et une information régulatrice, responsable de la mise en place progressive, au cours du développement, de ces composants structuraux. On trouve, dans les articles de Monod et Jacob, des expressions très semblables à celles utilisées par Schrödinger. Leur mérite essentiel est d'avoir montré comment un processus adaptatif, conditionné par le milieu ambiant, est néanmoins soumis à un contrôle génétique strict. Ils ont ainsi élargi le champ d'études de la biologie moléculaire et de la génétique, et défini le programme de recherche (déterminisme génétique de la différenciation cellulaire) qui allait être celui des biologistes moléculaires pendant les années suivantes.
- *Le dogme « renversé » ou découverte de la transcriptase inverse des rétrovirus capable de convertir l'ARN en ADN* (Howard Temin et David Baltimore, 1970).

- *Découverte des enzymes de restriction, manipulation de la recombinaison génétique, clonage de gènes et naissance du génie génétique (Paul Berg, 1972 ; Werner Arber, Hamilton O. Smith et Daniel Nathans, prix Nobel 1978).*
- *Techniques de séquençage d'ADN (Walter Gilbert, Frederick Sanger).*
- *Techniques de mutagenèse dirigée.*
- *Techniques de « transfection » d'ADN.*
- *Le dogme « ébranlé » : découverte des gènes mosaïques et de l'épissage (Richard Roberts et Phillip Sharp, 1977).*
- *Découverte de l'oncogène src (J. Michael Bishop et Harold Varmus, 1975).*
- *Découverte de l'ADN polymérase (Arthur Kornberg et Severo Ochoa, 1959) et de l'amplification de l'ADN par PCR (Kary B. Mullis, 1983).*
- *Les gènes du développement embryonnaire précoce.*
- *Les ARN interférentiels.*
- *Développement des souris transgéniques et de l'inactivation ciblée de gènes déterminés.*

Sources bibliographiques

- *Histoire de la pensée médicale en Occident*. Trois volumes sous la direction de Mirko D. GRMEK. Seuil, Paris (1999).
- *Histoire de la biologie moléculaire*. Michel Morange. Editions La Découverte, Paris (1994).