

Claude Bernard et ses suiveurs sur la question du curare : enjeux épistémologiques

Jean-Gaël Barbara

Université Pierre et Marie Curie, Laboratoire NPA, CNRS UMR 7102, case 14, 7 quai Saint Bernard, Université Denis Diderot, Laboratoire SPHERE, CNRS UMR 7219, 75005 Paris, France

Auteur correspondant : Jean-Gaël Barbara, Jean-Gael.Barbara@snv.jussieu.fr

Reçu le 13 mai 2009

Résumé – La Société de Biologie a été le théâtre de nombreuses polémiques au sujet du mode d'action du curare pendant plus de trente années. Après une période de mise au point technique des protocoles d'empoisonnement sur divers animaux, à laquelle contribuent Claude Bernard, Vulpian et leurs collègues, succède une autre, où l'électrophysiologie allemande entre en scène, se combine avec les nouvelles données histologiques sur les plaques motrices, pour soutenir les vues de physiologistes plus jeunes qui s'affrontent à Claude Bernard et finissent par le convaincre. Selon eux, Vulpian en premier lieu, le curare abolit la transmission entre la plaque motrice et le muscle. Cette première ébauche d'une théorie de la neurotransmission nous aide à comprendre comment une nouvelle physiologie se met en place dans le sillage de l'école bernardienne par une meilleure intégration des disciplines, une foi plus grande accordée au réductionnisme et au matérialisme.

Mots clés : Physiologie / Vulpian / plaque motrice / neurotransmission / électrophysiologie

Abstract – Claude Bernard and curare: epistemological questions at stake.

Long lasting polemics about the mechanisms of the action of curare took place at the Société de Biologie over thirty years. After a period during which poisoning protocols were developed on various animal species, where Claude Bernard, Vulpian and their colleagues were involved, German electrophysiology combined its results with new histological data about motor end-plates, elaborating a theory in which young physiologists fought against Claude Bernard's views and finally managed to convince him. According to the new theory proposed by Vulpian, curare blocked transmission between end-plate and muscle. This first draft of the neurotransmission theory helps us to understand the rise of a novel physiology in the context of the school of Claude Bernard with a better integration of disciplines and a more prominent faith in reductionism and materialism.

Key words: Physiology / Vulpian / end-plate / neurotransmission / electrophysiology

Le thème de cette journée requérait une histoire des neurosciences qui concernât ceux des travaux de Claude Bernard ayant suscité des discussions durables au sein de la Société de Biologie. C'est naturellement que mon intérêt s'est porté sur un réexamen des travaux sur le mode d'action du curare. Ce domaine a en effet suscité bien des polémiques dès les

premières années de la société, jusqu'à la mort de Cl. Bernard, sur une période de presque trente années. La perspective de l'analyse se veut à la fois historique et épistémologique, c'est-à-dire essentiellement critique, et reposant en partie sur une histoire jugée. Si le thème de la controverse a été beaucoup prisé par l'histoire sociale des sciences, comme l'a été l'habitude

de considérer autant que faire se peut les deux parties de façon symétrique, sans tenir en haute estime le personnage célèbre qui a le plus souvent raison, ces bonnes pratiques peuvent être néanmoins conservées en épistémologie, même si, et tel est notre cas, notre héros avait tort. La leçon épistémologique n'en sera peut-être que plus intéressante, car les ombres des travaux de Cl. Bernard aident aussi à comprendre sa méthode et ses succès, comme l'ont nettement indiqué François Dagognet et Mirko Grmek lors du colloque de Saint-Julien-en-Beaujolais de décembre 1989 (Michel, 1991).

Je souhaite partir du constat d'une histoire bernardienne du curare généralement peu analysée, mal réalisée, dans laquelle Vulpian est présenté comme le « découvreur » du mode d'action du curare, parfois plus correctement comme l'heureux proposant d'une nouvelle conception. On fait parfois de Vulpian un élève de Cl. Bernard, alors que son maître était Pierre Flourens (1794–1867). On parle de polémique entre les deux hommes, alors qu'il s'agit d'une discussion très large impliquant des auteurs allemands contemporains, plusieurs disciplines – non seulement la physiologie classique, mais aussi l'électrophysiologie, l'histologie, la pathologie – et remontant aux travaux du célèbre physiologiste italien du siècle précédent, Felice Fontana, encore cité par Cl. Bernard¹. Nous devons exclure de nos critiques le travail remarquable de Grmek, qui décrit avec méticulosité ces recherches, en proposant quelques analyses qu'on souhaite étendre à une réflexion épistémologique.

La proposition de Vulpian sur le mode d'action du curare est en fait l'hypothèse d'un groupe de physiologistes attentifs aux données de l'histologie et de l'électrophysiologie, qui invente un cadre théorique de discussion approfondie sur la nature de la transmission entre le nerf et le muscle. Cette histoire des recherches sur le curare laisse entrevoir le milieu dans lequel s'élabore une nouvelle physiologie du fonctionnement nerveux – avec les débuts de l'électrophysiologie allemande – et précise le terrain d'enlèvement de l'heuristique bernardienne, pourtant si fertile à son com-

¹ Mirko Grmek a fait de la polémique Vulpian-Bernard une étude descriptive très détaillée, mais dont l'interprétation n'envisage pas la rupture qui se dessine entre la position de Cl. Bernard et celle des plus jeunes physiologistes (Grmek, 1973). Grmek conclut : « Pourquoi Claude Bernard ne voulait pas accepter l'opinion de Vulpian ? Sans doute, sa réticence, voire son animosité, envers la théorie de l'empoisonnement curarique de la plaque terminale se nourrissait de raisons sentimentales profondes, tels que l'attachement à ses anciennes idées et le désir de maintenir une explication qui lui paraissait, dans l'ensemble, plus harmonieuse. Cependant, les arguments rationnels à l'encontre de cette nouvelle opinion ne lui manquaient pas non plus. », (Grmek, 1973, p. 374).

mencement et pour d'autres domaines. Il y a là un paradoxe notoire, car c'est précisément le terrain qui servit de modèle à la méthode expérimentale depuis les travaux de toxicologie de Magendie. En réalité, les interrogations au sujet du curare recelaient des questionnements profonds sur le rôle du système nerveux que Cl. Bernard a finalement saisi, même s'il n'a pu contribuer à y répondre expérimentalement.

Le thème est donc d'importance, puisqu'il constitue une étape essentielle dans la compréhension physiologique de la transmission nerveuse. De notre point de vue, il illustre le rôle de la Société de Biologie dans les échanges entre Cl. Bernard, les générations plus jeunes de physiologistes, mais aussi ses concurrents, comme Charles Édouard Brown-Séquard, dont on parle habituellement peu, mais qui a malgré tout quelques sincères défenseurs, tel Yves Laporte. La longue controverse sur le mode d'action du curare nous informe également sur le projet général de Cl. Bernard, et ses conceptions *a priori* qu'il défend et explicite dans ses interprétations des effets des poisons, et du curare en particulier. Je montrerai comment ces idées préconçues rendent compte de son échec à faire partager ses explications par ses concurrents. Enfin, j'analyserai l'émergence d'une nouvelle physiologie visant une meilleure intégration à la physiologie des données histologiques et surtout des résultats électrophysiologiques d'outre-Rhin à l'époque de la Guerre franco-allemande de 1870 et lors de l'émergence d'un nouveau matérialisme.

Parties en présence dans les premières recherches sur le curare

Examinons la polémique elle-même, les parties en présence, les projets communs et l'émergence de divergences dans les résultats qui apparaissent de manière fortuite après de nouvelles expériences, ou qui sont parfois, selon une autre interprétation, préméditées par Vulpian dès ses premières recherches sur les poisons, à partir des années 1850.

Qu'elles soient réalisées par Cl. Bernard, Brown-Séquard, Vulpian, et bien d'autres, mais également par François Magendie dès le début du XIX^e siècle, ces expériences répondent à une curiosité commune pour les pouvoirs de substances le plus souvent végétales. Elles peuvent nous paraître naïves et quelque peu désordonnées, par exemple quand un physiologiste injecte un produit peu purifié, parfois mal dissous, dans la veine de divers animaux. Cependant, le projet bernardien est structuré et s'inscrit dans un édifice large où la valorisation du sang et du concept de milieu intérieur sont centraux. Un poison, c'est pour Cl. Bernard (1857, p. 41) une substance

qui ne peut pas faire partie du sang sans entraîner un désordre, avec pour corollaire, que ne peuvent constituer des poisons les éléments naturels du sang. Cette conception rejoint les idées anciennes, notamment celles de certains peuples indiens d'Amérique, selon laquelle les poisons agissent sur le sang. Pour Cl. Bernard, cette idée est légitimée par l'argument que les poisons doivent partager un même mode d'action puisqu'ils aboutissent tous à une même mort.

En effet, les poisons semblent plus efficaces lorsqu'ils sont introduits directement dans le sang. La mort des éléments histologiques en dehors de la circulation – c'est-à-dire l'arrêt de leur fonctionnement – comme le curare tuant les nerfs moteurs selon Cl. Bernard, est analogue à une « mort naturelle » par interruption circulatoire ou hémorragie.

C'est à l'intérieur d'un tel cadre que Vulpian, de treize ans le cadet de Cl. Bernard, entreprend ses propres recherches, certes dans un style très bernardien ; mais il ne souhaite pas seulement reproduire les expériences du maître, mais très tôt mettre à l'épreuve les hypothèses gratuites que Cl. Bernard a négligé de tester systématiquement.

Cl. Bernard a soutenu, comme l'ont souligné de nombreux voyageurs du nouveau continent, que le curare est sans effet après ingestion. Comment d'ailleurs pourrait-il en être autrement puisque les animaux empoisonnés et tués par le curare sont consommés par les chasseurs ? Vulpian observe néanmoins que le curare introduit dans la bouche d'une grenouille la tue en quelques jours. Question de dose, mais Vulpian marque un point.

Cl. Bernard affirme que le curare ne peut empoisonner par la peau, mais Vulpian réussit aussi à empoisonner une grenouille en la badigeonnant de poison. Cl. Bernard (1857, p. 290) rétorque qu'il obtient ce résultat s'il débarrasse la grenouille de son mucus ; l'absence d'empoisonnement par la peau n'était donc due qu'à l'interposition d'un produit de sécrétion et Vulpian marque un autre point.

Cl. Bernard (1857, p. 50) valorise surtout les poisons végétaux et tient les médicaments d'origine animale pour « insignifiants ». Même si Cl. Bernard réalise quelques expériences sur le venin de vipère dès 1849, Vulpian étudie plus systématiquement les venins de différentes espèces, dont celui des crapauds, et obtient des empoisonnements mortels.

Cl. Bernard interprète l'empoisonnement par le curare comme un arrêt circulatoire ; Vulpian intoxique une grenouille, qui se paralyse, et vérifie au microscope le maintien de la circulation capillaire vue par transparence dans le muscle de la langue – selon la méthode d'Augustus Waller (1816–1870) – et obtient même le retour à la vie de l'animal, résultat également obtenu chez le chien par une ventilation pulmonaire.

Cl. Bernard confirme et accepte les conclusions de toutes ces dernières expériences, de même que la communauté des physiologistes dans son ensemble. Ces travaux montrent comment Vulpian cherche sa place dans la physiologie des poisons et la façon par laquelle il parvient à se faire respecter et juger par Cl. Bernard comme un bon expérimentateur, mais aussi un interprète pertinent de ses résultats. Ainsi, Cl. Bernard reprend-il la célèbre expression de Vulpian dans ses cours selon laquelle, chez la grenouille curarisée, la sensibilité demeure intacte, mais ne peut s'exprimer, « elle est muette », selon l'expression de Vulpian. Dans ce contexte, Cl. Bernard et Vulpian dialoguent avec leurs collègues au sein de la Société de Biologie, au cours de cette période de mise au point technique d'expériences simples sur les phénomènes généraux de l'empoisonnement.

La seconde série d'expériences vise à localiser le site d'action du curare, son action « intime », c'est-à-dire pour reprendre la terminologie de Cl. Bernard, à déterminer les éléments histologiques tués par le poison. Ces expériences classiques reposent sur des ligatures d'un membre de grenouille ou la séparation physique de la partie postérieure d'une grenouille isolée de la circulation générale, mais qui conserve l'intégrité des nerfs lombaires entre les régions antérieure et postérieure. Cl. Bernard conclut que la grenouille empoisonnée conserve sa sensibilité et la motricité des régions non atteintes par le curare circulant, le sang étant conçu au moins comme véhicule obligé de l'action toxique, ou comme site d'action du poison². Le curare tue donc le nerf moteur, et non le sensitif, en agissant sur son bout périphérique.

Dans ses *Leçons de physiologie et pathologie du système nerveux* (1858), Cl. Bernard énonce que la mort du nerf moteur induite par le curare procède de la périphérie vers le centre nerveux, et mentionne qu'il s'agit du processus inverse de la dégénérescence wallérienne du nerf coupé. En effet, l'action est bien d'abord périphérique, car comme l'a déjà montré Fontana, le nerf moteur, plongé dans le curare, continue d'exciter le muscle, si son extrémité est préservée du poison. Ensuite, l'élément moteur meurt dans son intégralité selon Cl. Bernard, jusqu'au centre nerveux, une opinion qu'il professe encore en 1875. Mais Brown-Séguard, Vulpian, ainsi que certains physiologistes allemands, nient cette atteinte rétrograde du nerf moteur (Vulpian, 1863, p. 509). Comment l'action du curare pourrait-elle se propager ? D'autre part, la « force-électromotrice », le « courant nerveux », la « force électro-tonique », ou encore, selon les auteurs, la « variation négative » du nerf sont préservés en

² Cl. Bernard soutiendra cette idée tardivement (Cl. Bernard, 1877 [1947]). Dans le Cahier rouge, Cl. Bernard envisage que le curare enlève l'oxygène du sang, notes 1850–1860 (cité dans Grmek, 1973, p. 334).

présence du poison, comme l'ont montré notamment Otto Funke (1828–1879) et Emil du Bois-Reymond (Vulpian, 1866, p. 211). Pour Cl. Bernard (1865a, p. 438), l'idée qu'un nouvel indice électrophysiologique ne soit pas obligatoirement un corrélat fonctionnel du nerf ne le dérange nullement ; il se dit prêt à accepter l'idée qu'un nerf empoisonné puisse continuer à être le siège d'une telle variation de courant. Pour Cl. Bernard et Koelliker, l'excitabilité du nerf moteur, c'est uniquement son aptitude à provoquer la contraction musculaire. Pour Vulpian en revanche, l'excitabilité du nerf moteur n'est pas atteinte, puisqu'un nerf en présence de curare conserve la possibilité de provoquer la contraction musculaire, si son extrémité est préservée du poison. Dès lors, si la propriété du muscle n'est pas en cause, ni celle du nerf moteur, le curare affecte la « transmission de l'excitation nerveuse à la fibre musculaire », selon l'expression de Vulpian dans son cours de 1863 (1864, p. 626). La nuance semble tenir à la distinction entre fonction et propriété d'un nerf, et à la valeur physiologique portée à un indice électrophysiologique. Elle tient aussi à l'interprétation d'une structure histologique récemment découverte par les histologistes Willy Kühne (1837–1900) et Charles Rouget (1824–1904), la plaque motrice, à laquelle Vulpian attribue une propriété particulière, bloquée par le curare, et impliquée dans la transmission neuromusculaire, selon la conjecture de Funke (Grmek, 1973, p. 368).

Cl. Bernard n'admet pas cette hypothèse et base son interprétation sur une observation qui, selon lui, explique beaucoup mieux l'action du curare. Au cours de l'empoisonnement lent d'une grenouille par une dose faible de curare, les actions spontanées sont bloquées, alors que la stimulation galvanique d'un nerf moteur demeure quelque temps efficace pour contracter un muscle. Ce résultat ne nous surprend pas, une forte libération d'acétylcholine pouvant déplacer une faible concentration synaptique de curare. De son côté, Cl. Bernard en déduit que l'action première du poison est un découplage – il parle de *décrochement* – entre le nerf moteur et la moelle épinière, puisque les actions spontanées impliquant la moelle épinière peuvent être supprimées par le curare, alors que les nerfs moteurs conservent leur fonction au cours de la stimulation galvanique. De sorte que Cl. Bernard place l'abolition de transmission non pas entre le nerf et le muscle, mais entre le centre et le nerf moteur, et nie l'importance de la plaque motrice dans le phénomène. Cette interprétation lui semble si séduisante qu'il renie sa première loi d'une action du curare allant de la périphérie au centre pour l'interprétation inverse, et affirme dans son cours de 1864 que « *le nerf moteur empoisonné par le curare perd ses propriétés du centre à la périphérie* » (Bernard, 1865a), selon une expression difficile à comprendre pour ses contemporains, de

même que pour nous, si l'on n'a pas en tête l'explication rappelée ici³.

Limites de l'heuristique bernardienne et démarcation d'une nouvelle physiologie

Il est relativement aisé de comprendre la démarche bernardienne qui demeure au niveau d'une physiologie des systèmes, plaçant au premier plan les concepts de mort et de milieu intérieur. Cl. Bernard révèle ici son attachement et sa proximité à Xavier Bichat, ainsi que l'avait noté jadis Georges Canguilhem (1968, pp. 156-162). « *Avec ces agents [le curare en particulier], on peut étudier, affirme Cl. Bernard, non pas la mort des organes, comme l'a fait Bichat, mais la mort des systèmes organiques* ». Cependant, Cl. Bernard s'oppose fondamentalement à la conception ancienne de Bichat qui attribuait la mort à des forces extérieures, tandis que la mort n'est pour Cl. Bernard, comme d'ailleurs toute pathologie, que la conséquence de l'exagération d'un phénomène physiologique normal. Cependant, l'insistance mise à identifier différents types intermédiaires de mort au sein de systèmes d'organes, comportant différents éléments histologiques, révèle un ensemble de problématiques directement inspirées de Bichat, dans lequel l'agent extérieur, le curare par exemple, se confronte à l'intimité de l'organisme et interagit avec ses fonctionnements. Dans ses *Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses*, Cl. Bernard (1857) soutient que « *toutes les substances qui tuent rapidement agissent en général sur les grands systèmes, système sanguin, système nerveux ou musculaire* ». Il appartient dès lors au physiologiste d'étudier l'interaction des poisons avec ces systèmes. Mais, en réalité, à cette époque, les expériences de Cl. Bernard ne dialoguent plus réellement avec celles de Vulpian, Brown-Séquard, ni avec celles des électrophysiologistes allemands.

De son côté, Vulpian a franchi un pas de plus vers un certain réductionnisme et une foi en l'adéquation d'une propriété nerveuse – l'excitabilité – à une mesure physique – la variation négative. Par ailleurs, Vulpian avait miniaturisé une expérience de Cl. Bernard (1857, p. 320) en isolant une préparation nerf-muscle de grenouille et en soumettant à l'action du curare des portions de plus en plus grêles des filets nerveux. Il montrait ainsi que l'excitation électrique du nerf continuait d'engendrer une contraction musculaire. Ce résultat indiquait, à l'aide d'une méthode physiologique sur

³ Pour Vulpian, ces effets différentiels du curare sont expliqués par le taux d'empoisonnement plus élevé nécessaire pour abolir les réponses obtenues par galvanisation (Vulpian, 1882, p. 257–260).

organe isolé, le fait incontestable que l'action du curare s'exerçait, sinon entre le nerf et le muscle, du moins dans une région très localisée de la fibre nerveuse. Certains physiologistes avaient pensé à la portion de la fibre pénétrant dans le muscle, d'autres à la partie non myélinisée de cette fibre, d'autres enfin à la plaque motrice, alors conçue comme un réseau de boucles de filets nerveux issues du nerf moteur et repartant par un nerf sensitif, la question de la présence d'extrémités libres dans cette plaque étant seulement posée. Vulpian optait pour la plaque motrice en rejetant l'idée d'une immunité au curare de la fibre nerveuse dans sa partie myélinisée, en raison de la perméabilité de sa membrane au niveau des nœuds, décrite par Louis Ranvier (Barbara, 2007). D'autre part, si le cylindre-axe était essentiellement insensible au curare, alors Vulpian en venait naturellement à mettre en doute la nature cylindraxile de la plaque motrice (Vulpian, 1866, p. 214)! Il peut nous sembler que, dans l'esprit de Vulpian, la physiologie définissait la plaque motrice comme une structure non-musculaire et non-nerveuse qui se mariait finalement bien avec l'idée d'une fonction intermédiaire dans la communication entre nerf et muscle, alors qu'elle est à la fois musculaire *et* nerveuse pour nous aujourd'hui. Mais cette reconnaissance par Vulpian d'une nature non *seulement* musculaire, non *seulement* nerveuse de la plaque motrice le mit sur le chemin d'un concept de transmission neuromusculaire.

Si Cl. Bernard connaissait également les nouvelles observations relatives à cette structure, ainsi que les nouveaux résultats électrophysiologiques, son rationalisme ne put s'abstraire d'une vision globale de l'action du curare sur l'organisme entier, en interprétant l'action générale du poison par des variations des propriétés nerveuses testées sur l'animal entier au cours du processus d'empoisonnement. L'excitabilité nerveuse demeurait pour lui une mesure physiologique globale et non électrophysiologique. Le raisonnement de Cl. Bernard reposait également sur la conviction que l'action des poisons était due à l'amplification d'un processus physiologique normal, de sorte qu'observer l'effet d'une faible dose de curare en cours d'action sur un animal mourant était conçu comme un état intermédiaire entre un phénomène normal et la mort, ce qui pouvait permettre de mieux définir comment le curare entraînait ses effets délétères sur les nerfs moteurs.

L'enlèvement de Cl. Bernard sur ces questions indique que, s'il a pu échapper généralement à l'emprise exagérée des théories dans sa méthode expérimentale, il n'a pu sortir d'un certain cadre théorique *a priori* dans le domaine de ses études sur les poisons. Mais ce domaine de recherche révèle à l'historien la structuration de son cadre expérimental qui valorise la détermination de fonctions physiologiques à l'intérieur

de systèmes organiques. Le système bernardien semble exclure de valoriser au long terme une hypothèse reposant principalement sur des indices anatomiques ou électrophysiologiques. Cl. Bernard ne maîtrisait d'ailleurs pas ces techniques. D'Arsonval contrôlait les montages de galvanisation; Louis Ranvier était reconnu comme un expert en microscopie et histologie par Cl. Bernard, qui s'écriait en avouant ses limites, comme cela a été rapporté : « *Ranvier va nous expliquer cela!* » (Jolly, 1923, xi).

Les expériences toxicologiques de Magendie, puis celles de Cl. Bernard furent souvent prises comme des modèles de physiologie expérimentale (Magendie, 1821; Gendron, 1991, p. 382; Grmek, 1973), par Cl. Bernard lui-même (1858, p. 201); elles démontrent également les limites d'une approche purement intégrée de l'organisme. Il est possible de dire que Cl. Bernard a pris en compte dans l'explication des effets du curare certaines observations trop distantes dans l'échelle des niveaux d'organisation, selon une formulation actuelle. Mais la causalité, concept trompeur s'il en est, ne peut fonctionner ainsi sans danger.

L'une des sources d'erreur de Cl. Bernard est également d'avoir favorisé un raisonnement scientifique comparatif, notamment pour les effets du curare et de la strychnine, soit en soulignant leurs analogies, comme l'avait aussi fait Martin-Magron, soit au contraire en indiquant leurs caractères opposés (Bernard, 1876). De ce fait, Cl. Bernard (1857, p. 312) a été amené à proposer des assertions symétriques sur les effets de ces substances : « *la strychnine et le curare agissent en sens exactement opposé; le curare tue les nerfs de la périphérie au centre, et la strychnine du centre à la périphérie* ». Ce type de raisonnement l'a conduit à prendre en compte des effets apparemment centraux du curare dans l'explication de son action, objectivés par des convulsions, qui apparaissent lors de certains protocoles d'empoisonnement. C'est aussi ce cadre de raisonnement qui l'a conduit à accorder un rôle de la moelle épinière dans l'abolition de la fonction du nerf moteur. Sur ces points précis, Vulpian changea d'avis et nia que le curare puisse agir sur les centres nerveux, ainsi qu'il l'a lui-même souligné dans ses articles. Trop d'expériences démontraient pour la plupart des physiologistes que le curare agissait bien au contraire à un site périphérique très localisé. Il est surprenant de remarquer qu'à l'époque où Vulpian commence à prendre en compte les effets centraux du curare, ainsi que Wundt, Martin-Magron et Buisson, ces faits sont en contradiction avec les idées de Cl. Bernard. Les opinions se sont donc trouvées renversées symétriquement dans les deux camps, ce qui souligne l'extrême complexité de ces recherches toxicologiques, ainsi que Claude Debru l'a souligné (Michel, 1991).

Au fil du temps, Cl. Bernard a progressivement compris non pas son erreur, mais que les

discussions sur les effets du curare aboutissaient à des problématiques fondamentales que la physiologie expérimentale ne pouvait résoudre facilement. Dans son cours de 1864, il revient d'ailleurs sur ces questions. Il avait déjà inversé dans son modèle la polarité de migration de l'action morbide du curare du centre vers la périphérie; mais cette fois, il aborde, peut-être pour la première fois, les questions que l'électrophysiologie posait et qu'il avait jusque là négligées. Il conclut par une remarque qui signe en apparence la victoire de la conception de Vulpian : « *il semble qu'on pourrait en quelque sorte comparer ce qui se passe dans cet endroit [entre le nerf et le muscle] à la rupture d'un fil qui interromprait une communication ou un courant électrique. Au fond de l'action du curare, il y a la grosse question de la nature du fluide nerveux et de l'influence du nerf sur le muscle.* » Cette conclusion est étrange pour l'épistémologue, car Cl. Bernard y parvient par un texte où il change d'avis, énonce des principes pour adopter d'autres points de vue, et contredit ses idées passées. L'action du curare n'est pour lui ni chimique, ni physique, elle demeure inconnue. Pourtant Cl. Bernard finit lui-même par accepter l'hypothèse que le curare pourrait être responsable d'une modification matérielle de la plaque nerveuse (1865b, p. 240). Mais Cl. Bernard, mal à l'aise, est sorti de son cadre expérimental et ne dialogue plus avec ses propres expériences.

Par opposition, une nouvelle physiologie semble se dessiner avec la participation d'une plus jeune génération de physiologistes, le plus souvent doués de compétences multiples, à l'instar de Vulpian qui pratique la physiologie classique, l'électrophysiologie, l'histologie fine et l'anatomopathologie avec la même rigueur. Sur un plan épistémologique, cette combinaison de talents permet de faire circuler une même normativité scientifique à travers différents champs techniques, essentielle dans la constitution de tout objet biologique (Barbara, 2010). Dès lors, la découverte physiologique de la fonction d'un organe, ou de l'action d'un poison, ne saurait primer sur l'observation histologique. Le disciple de Cl. Bernard, Louis Ranvier, histologiste pour lequel est créée la première chaire d'anatomie microscopique au Collège de France (Chaire d'Anatomie Générale de 1876), admet en conséquence que le principe de déduction anatomique rejeté par Cl. Bernard est admissible à l'échelle cellulaire, puisqu'une fibre musculaire ne peut avoir d'autre fonction que sa contraction, indépendamment de l'organe dans lequel elle se trouve. *A contrario*, Cl. Bernard avait l'habitude de dire que l'anatomie ne peut rien sans la physiologie, car les cellules du pancréas ont des fonctions fort différentes, bien que présentant un aspect identique à celui des cellules des glandes salivaires. À ce propos, Jean Hainaut a indiqué qu'à l'époque

de Claude Bernard, l'observation de tissus frais, très prisee par Ranvier, Vulpian, Waller et nombre de physiologistes adeptes de l'histologie, avait permis de révéler des différences structurales entre les îlots du pancréas. Les principes de Cl. Bernard, si utiles pour fonder la méthode expérimentale au regard des disciplines concurrentes, ont donc défini des priorités méthodologiques qui ne pouvaient être généralisées à tous les domaines d'investigation. L'intégration des disciplines était donc déjà à l'ordre du jour d'une nouvelle heuristique dans les recherches biologiques de la fin du XIX^e siècle.

Un aspect de cette nouvelle façon de concevoir les problèmes physiologiques est également l'adoption d'un certain réductionnisme. Le terme de réductionnisme est assez galvaudé par ses emplois anachroniques et par une pluralité de sens étroitement liés. Nous usons de ce terme pour désigner des cadres expérimentaux dans lesquels des préparations simplifiées sont utilisées (organes isolés, animaux préparés par des dissections pour isoler des systèmes physiologiques simplifiés) dans le but d'interpréter un phénomène par des causes prochaines impliquant des entités qui lui sont aussi proches que possible, dans la hiérarchie d'organisation des éléments anatomiques distingués par l'expérimentateur comme faisant partie du système produisant ce phénomène. La question de savoir si Cl. Bernard était lui-même réductionniste a été posée lors du colloque *La nécessité de Claude Bernard* (Michel, 1991). Les réponses de Delsol, Grmek et Gayon vont dans le sens auquel je souscris : Cl. Bernard a utilisé un certain réductionnisme dans le sens où il concevait ses objets comme des ensembles décomposables en parties, mais il n'a pas appliqué réellement un réductionnisme expérimental parce que ses explications de phénomènes observés n'adoptaient pas seulement des lois du niveau directement inférieur. La théorie de l'action du curare de Cl. Bernard est un bon exemple où une explication causale est mise en avant à un niveau intégré dans les rapports complexes et distants entre la moelle et les nerfs moteurs. En revanche, la théorie de Vulpian et de ses collègues, qui en appelle à une structure microscopique située entre nerf et muscle, est de ce point de vue un bel exemple de réductionnisme, et nous dirions un « réductionnisme convergent » puisqu'il associe différentes disciplines pour atteindre une nouvelle objectivité scientifique.

Cette nouvelle physiologie se caractérise également par une adhésion plus affirmée au matérialisme, ce qui peut être illustré par les recherches sur le curare. Certes, Cl. Bernard finit par suggérer que l'action d'un poison est une interaction matérielle directe avec un élément histologique précis, en périphérie de la circulation sanguine, conçue comme simple voie d'accès, fut-elle obligatoire. Mais selon Grmek (1973),

Cl. Bernard douta lui-même de cette assertion. Il soutient même dans ses carnets l'idée que certains poisons pourraient agir sans contacts matériels avec les éléments histologiques⁴. Au cours de la période considérée, Vulpian était, quant à lui, aux côtés de son collègue et célèbre ami Jean-Martin Charcot, un membre fondateur de l'école anatomoclinique de Paris, connue pour ses succès dans la localisation des lésions spécifiques de certaines pathologies de la moelle épinière. Vulpian avait donc davantage de raisons de soutenir que tout phénomène physiologique ou pathologique reposait sur des modifications matérielles, même si l'école de Charcot devait aboutir quelques décennies plus tard à admettre aussi l'existence de pathologies sans lésion, comme l'hystérie. Mais pour l'heure, en 1866, Vulpian (1865b, p. 240) pouvait s'écrier avec force : « *Nous ne sommes plus au temps où l'on croyait aux altérations dynamiques pures* ». Ses *Leçons générales et comparées du système nerveux* (Vulpian, 1866) rencontrèrent d'ailleurs, à ce moment, en dehors du monde scientifique, les plus vives critiques pour ses aspects matérialistes, ainsi que l'a rapporté Charcot (1887, p. 1390). À la question « *Comment ce phénomène se peut-il produire ?* », Vulpian (1865b, p. 240) répond : « *Assurément on n'agit pas sur une chose fictive ; il existe une altération matérielle et une altération dynamique correspondante. Il se peut qu'elle porte sur la plaque motrice nerveuse* ». Ce qui n'empêche pas Vulpian (1865b, p. 240) de reconnaître sans peine qu'une altération matérielle puisse passer inaperçue au microscope. Vingt ans plus tard, Vulpian (1882) généralise son propos : « *les éléments anatomiques sont donc différents les uns des autres non seulement par leurs propriétés morphologiques, physiques, chimiques, vitales ; mais encore par la manière dont leurs propriétés physiologiques sont influencées par certaines substances qu'ils incorporent éventuellement* ».

Une conséquence de ce point de vue est la distinction très nette entre la fonction d'un élément histologique, définie à l'échelle de l'organisme, et ses propriétés reposant sur des caractéristiques matérielles. Sur ce point également, Vulpian a développé des idées très claires. Selon lui, Flourens et Cl. Bernard ont eu tort de confondre les deux concepts (fonction et fonctionnement) en soutenant que les fibres sensitives et motrices étaient des entités essentiellement différentes. Les élèves de Cl. Bernard penchèrent progressivement pour une autre solution, à savoir qu'une fibre demeurerait un élément conducteur de l'organisme, qu'elle soit impliquée dans une fonction motrice ou sensitive. Après tout, la variation négative était comparable pour ces deux types de fibres. Pour Vulpian, les données électrophysiologiques relatives aux nerfs

représentaient donc une preuve que les fibres partageaient une même propriété d'excitabilité et de conduction de l'excitation pour laquelle différents auteurs cherchaient un nouveau terme plus spécifique, comme la « *neurilité* » proposé par Lewes, ou le « *neuréréthisme* » et la « *névrité* » de Vulpian (1864, p. 627 ; 1882, p. 292). Dès lors, l'action du curare était considérée comme indépendante de la propriété nerveuse fondamentale, alors que ce jugement était difficile à justifier par le rationalisme bernardien. Dans cette nouvelle perspective physiologique, proposant une mise à distance du concept même de fonction, l'abolition d'une fonction – la contraction du muscle par excitation du nerf moteur – s'interprétait non pas par la mort d'un élément histologique, mais par l'abolition d'une propriété nouvelle à définir et localiser : la propriété de transmission de la plaque motrice.

Conclusion

J'espère ainsi avoir pu démontrer combien la question du curare est complexe, utile pour définir la méthode expérimentale de Claude Bernard et son rationalisme par les succès rencontrés, mais également par l'erreur des deux dernières décennies. Sur les questions du curare, les limites de l'heuristique bernardienne mettent en lumière une nouvelle approche physiologique dans laquelle les disciplines physico-chimiques, anatomiques et physiologiques dialoguent de manière plus équitable, et sont utilisées par des chercheurs qui transgressent les frontières disciplinaires classiques, adoptent un matérialisme, ainsi qu'un réductionnisme expérimental, revendiqués plus clairement. Mais de même que les principes bernardiens ont été appliqués avec excès, cette physiologie matérialiste a proposé également nombre de conceptions erronées au XIX^e siècle. Il n'est pas question de prendre parti de façon générale pour une démarche ou une autre, tant il serait facile et factice de le faire par l'analyse d'un problème précis de cette période. La confrontation des méthodes expérimentales permet de définir *a posteriori* l'heuristique de chacune pour un sujet donné, à une époque donnée. Il ne s'agit donc pas de minimiser l'heuristique bernardienne fondamentale. Mais dans les travaux ultérieurs de Lapique, Langley, Feldberg sur l'action du curare, au cours des premières décennies du XX^e siècle, les succès de cette nouvelle approche démontrent qu'elle était à cette époque la meilleure route à suivre, dès le tournant du XX^e siècle, par les élèves et successeurs de Claude Bernard.

Références

Barbara J.G., Louis Ranvier (1835-1922) : the contribution of microscopy to physiology and the renewal of French general anatomy. *J Hist Neurosci*, 2007, 16, 413–431.

⁴ Communications personnelles de Céline Cheric et Claude Debru.

- Barbara J.G. La naissance du neurone. La constitution d'un objet scientifique au XX^e siècle. Vrin, Paris, 2010, à paraître.
- Bernard C., Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses. Baillière, Paris, 1857.
- Bernard C., Leçons sur la physiologie et la pathologie du système nerveux. Baillière, Paris, 1858.
- Bernard C., *Revue des cours scientifiques*, 1865a, 2, 435–440.
- Bernard C., *Revue des cours scientifiques*, 1865b, 2, 239–240.
- Bernard C., *CR Soc Biol*, 1876, 2, 68–69, 85–86.
- Bernard C., Principes de médecine expérimentale. PUF, Paris, 1947.
- Canguilhem G., « Claude Bernard et Bichat » in Etudes d'histoire et de philosophie des sciences. Vrin, Paris, 1994.
- Charcot J.M., Discours prononcés aux obsèques de M. Vulpian. *CR Acad Sci*, 1887, 1387–1398.
- Gendron P., L'œuvre de Claude Bernard et l'idée de la médecine prédictive. *Laval théologique et philosophique*, 1991, 47, 379–386.
- Grmek M., Raisonement expérimental et recherches toxicologiques chez Claude Bernard. Droz, Genève/Paris, 1973.
- Jolly J. Louis Ranvier (1835-1922) : Notice biographique. *Arch Anat Microsc*, 1922, 19: i-lxxii.
- Magendie F., Mémoire sur le mécanisme de l'absorption chez les animaux à sang rouge et chaud. *J Physiol Expér*, 1821, 1, 1–12.
- Michel J., La nécessité de Claude Bernard, dir. Jaques Michel. Librairie des Méridiens Klicksiek, Paris, 1991, pp. 299–309.
- Vulpian A., Recherches expérimentales sur la réunion bout à bout des nerfs de fonctions différentes. *Journal de physiologie des hommes et des animaux*, 1863, 6, 476–516.
- Vulpian A., *Revue des cours scientifiques*, 1864, 44, 625–628.
- Vulpian A., Leçons sur la physiologie générale et comparée du système nerveux, Baillière, Paris, 1866.
- Vulpian A., Leçons sur l'action physiologique des substances toxiques et médicamenteuses. Douin, Paris, 1882.