



La revue pour l'histoire du CNRS

17 | 2007
Objectif biotechs ?

Science expérimentale : naissance, métamorphose et limites

Pierre Vignais



Édition électronique

URL : <http://journals.openedition.org/histoire-cnrs/1867>
DOI : 10.4000/histoire-cnrs.1867
ISSN : 1955-2408

Éditeur

CNRS Éditions

Édition imprimée

Date de publication : 3 juillet 2007
ISBN : 978-2-271-06558-2
ISSN : 1298-9800

Référence électronique

Pierre Vignais, « Science expérimentale : naissance, métamorphose et limites », *La revue pour l'histoire du CNRS* [En ligne], 17 | 2007, mis en ligne le 21 juin 2009, consulté le 30 avril 2019. URL : <http://journals.openedition.org/histoire-cnrs/1867> ; DOI : 10.4000/histoire-cnrs.1867

Ce document a été généré automatiquement le 30 avril 2019.

Comité pour l'histoire du CNRS

Science expérimentale : naissance, métamorphose et limites

Pierre Vignais

e

- 1 Nouvelles bases de raisonnement, nouveaux instruments, nouvelles méthodes de mesures... Cette période particulièrement florissante est marquée par une philosophie fortement déterministe et positiviste inaugurée en France par François Magendie et Claude Bernard, relayée en Allemagne par les physiologistes Johannes Müller et Carl Ludwig, en Angleterre par le chirurgien Charles Bell.
- 2 La découverte de la circulation du sang publiée en 1628 par William Harvey est considérée comme l'acte fondateur de la méthode expérimentale dans les sciences de la vie. La résolution de l'énigme portant sur la première grande fonction des organismes vivants marquait une rupture symbolique de dogme formulé par Claude Galien, médecin de son état, selon laquelle le cœur se comportait comme une bouilloire dont le rôle était de réchauffer le sang. On continuait d'enseigner, sans l'avoir vérifié, que les deux ventricules du cœur communiquaient par de larges orifices, et que le sang issu du cœur irriguait lentement le corps. La théorie galénique avait traversé sans encombre, ni questionnement, tout l'espace médiéval.
- 3 En 1629, le médecin italien Santoro Santorio réalise la première expérience métabolique. À l'aide d'une balance de sa confection où il peut s'asseoir, il mesure son poids à différents moments avant et après manger, après exercice, pendant le sommeil. Il note une différence reproductible entre le poids des aliments ingérés et celui des excréta, explicable à cette époque par la transpiration et qui le sera plus tard par la respiration.
- 4 En 1668, le naturaliste italien Francesco Redi réfute, sur une base expérimentale, la « fable » de la génération spontanée qui faisait naître des mouches à partir de viande pourrie et des souris à partir de farine fermentée. Le naturaliste hollandais Jan Swammerdam démontre que la contraction d'un muscle ne s'accompagne pas du changement de son volume, ce qui invalide la théorie des « esprits animaux » qui expliquait la contraction musculaire par une entrée de ces esprits dans le muscle.

- 5 L'ouvrage *Micrographia* publié en 1665 par l'Anglais Robert Hooke inaugure l'ère de la microscopie optique avec une description détaillée d'insectes, de coupes fines de végétaux. En Hollande, Antonie Van Leeuwenhoek, drapier de son métier, fabrique des microscopes simples (loupes) à travers lesquels il observe des êtres unicellulaires, les protozoaires, qui fourmillent dans l'eau des mares. Il note la présence dans la plaque dentaire de bâtonnets, sans doute les premières bactéries à avoir été visualisées. De leur côté, l'anatomiste italien Marcello Malpighi et le botaniste anglais Nehemiah Grew donnent une impulsion décisive à l'anatomie ultrastructurale comparée, ouvrant le domaine des modèles expérimentaux.
- 6 En Angleterre, Francis Bacon, Chancelier d'État, publie plusieurs traités expliquant sa vision d'une politique scientifique garante de la prospérité d'un pays. Son *Novum organum* (1620) est une réponse à l'*Organon* d'Aristote où seule comptait l'observation de la Nature. En France, Descartes publie son *Discours de la méthode* (1637) où sont consignées les règles qui doivent guider le chercheur : le doute, la nécessité de répondre uniquement à des questions limitées, puis passer du simple au complexe.
- 7 Le XVIII^e siècle voit naître des questionnements, des querelles philosophico-scientifico-religieuses. Dans ce concert d'opinions domine la figure du grand philosophe allemand Emmanuel Kant. Dans *Critique de la raison pratique* (1788), tout en admettant une vision téléonomique de l'Univers, il affirme que la raison pure ne peut décider de l'existence de Dieu. À cette même époque, le vitalisme conteste l'affirmation que l'animal n'est rien d'autre qu'une machine.
e
- 8 En réaction, le XIX^e siècle fort de ses découvertes en matière de chimie physiologique se rangera du côté d'un positivisme scientifique professé par le philosophe Auguste Comte et surtout reconnu au niveau scientifique sur le principe du déterminisme imaginé par François Magendie, explicité par Claude Bernard dans son *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale* (1865). La fin du XIX^e siècle connaît des avancées significatives dans le domaine de l'appareillage scientifique. Les travaux de Abbe et de Zeiss font du microscope un appareil désormais fiable (objectif à immersion, lentille apochromatique, lentille condensatrice). La chimie vient au secours de la microscopie avec des teintures basiques ou acides qui colorent sélectivement les organites de la cellule.
- 9 L'ingénierie expérimentale ne cessera de progresser, s'adaptant à l'expérimentation physiologique et aboutissant à l'individualisation de disciplines, avec leurs outils propres d'expérimentation et leurs enseignements spécifiques : cytologie, histologie, biochimie, embryologie, génétique, enzymologie, microbiologie, immunologie, endocrinologie, pharmacologie...
e
- 10 Le chimiste allemand Eduard Buchner observe que la transformation du glucose en éthanol par la levure (ou fermentation alcoolique) que l'on pensait jusqu'alors être un attribut des cellules vivantes de la levure, pouvait être reproduite expérimentalement avec un extrait acellulaire obtenu à partir d'un broyat de levures (1897). Cette découverte, fortuite mais fondamentale, porte un coup à la doctrine du vitalisme. Dans les années 1950, le réductionnisme expérimental se développe avec la mise au point de techniques servant à isoler dans un bon état structural des organites endocellulaires (noyaux, mitochondries, lysosomes, peroxyosomes, ribosomes, fragments de réticulum endoplasmique, appareil de Golgi, cytosquelette, membrane plasmique...).

- 11 Le réductionnisme expérimental est un grand pas vers le décryptage de la machinerie de la biosynthèse protéique à partir de l'information codée portée par le génome, dans la connaissance du fonctionnement de protéines membranaires réinsérées dans des membranes artificielles, ou bien dans l'élucidation des arcanes des voies de signalisation depuis des récepteurs localisés dans la membrane plasmique jusqu'à des effecteurs capables d'initier de subtiles transformations chimiques.
- 12 L'exploration du vivant au niveau cellulaire et subcellulaire est désormais possible grâce à l'invention d'instruments et de techniques encore plus perfectionnés (imagerie de l'infiniment petit, microscope électronique, radiocristallographie). Le dénombrement et l'isolement de molécules issues de l'équipement cellulaire deviennent faciles grâce à l'électrophorèse, la chromatographie, l'ultracentrifugation. Le marquage de biomolécules par des isotopes radioactifs permet l'exploration de la dynamique des processus cellulaires au niveau moléculaire. On passe de l'exploration de l'organe à la cellule, puis à celle d'organites endocellulaires et à celle de macromolécules caractéristiques de ces différents organites.
- 13 La découverte d'enzymes capables de découper et de recoller des fragments d'ADN ouvre ensuite un nouveau champ d'expérimentation qui procède plus de l'ingénierie moléculaire que de l'exploration cognitive du fonctionnement du vivant. Les premières manipulations génétiques datent des années 1980. En modifiant le patrimoine génétique d'un être vivant, il devient possible d'en modifier les caractères phénotypiques. La démarche biotechnologique de la méthode expérimentale, avec la notion d'objectif programmable et réalisable sur un temps court est venue remplacer la démarche bernardienne. Grâce à la possibilité d'insérer un ADN étranger dans une bactérie ou une levure, on peut produire des protéines à visée thérapeutique : hormones de croissance, facteurs de la coagulation sanguine, vaccins...
- 14 La naissance de l'agnelle Dolly en 1996 inaugure la naissance du clonage reproductif chez les mammifères et du même coup génère une polémique sur les (consignes) éthiques de cette performance dans la mesure où elle pouvait être applicable à l'espèce humaine. Non moins virulente fut celle concernant les plantes génétiquement modifiées, résistantes aux pesticides et aux herbicides. Le clonage thérapeutique a pour but d'offrir à des patients des tissus du soi, donc immunocompatibles, susceptibles d'être greffés sans qu'il y ait rejet du greffon.
- 15 La thérapie génique, issue du principe de manipulations génétiques, consiste à corriger les conséquences adverses d'une mutation chez un patient par l'introduction du gène non muté dans les cellules de ce patient. La tentation est évidemment grande de considérer dans le futur des manipulations du génome des cellules germinales humaines dans le but de corriger pour le patient et sa descendance une tare handicapante. C'est dans ce contexte d'applications médicales que se discute actuellement l'utilisation des cellules souches. Leur emploi en médecine régénérative pour se substituer par exemple à des cellules défaillantes en fait un objet de recherches et de compétition, bien que là encore des considérations éthiques et culturelles s'avèrent être des freins puissants.
e
- 16 La nouvelle tendance est au recueil d'informations par une approche réductionniste et une analyse *in fine* et « globalisée » grâce aux outils de la mathématique et de l'informatique. C'est ainsi que l'approche monoparamétrique fait place à une approche multiparamétrique, typiquement illustrée par l'emploi de puces à ADN (technologie du

haut débit). Ce qui permet par exemple d'évaluer à un instant précis le pouvoir d'expression de centaines de gènes à la fois.

- 17 La biologie des systèmes consiste à considérer une espèce protéique, non plus seulement comme une entité fonctionnelle, mais un partenaire capable dans son entourage immédiat de multiples interactions transitoires avec d'autres partenaires protéiques. Il en résulte que la dynamique cellulaire en est totalement modifiée. La connaissance de ces interactions est accessible à l'expérimentation grâce à des techniques issues de la biochimie et de la génétique. En fonction de la connaissance des résultats, la tentation a été grande de mathématiser et de simuler à l'aide de systèmes d'équations la dynamique de ces interactions. Des ordinateurs multiprocesseurs capables d'effectuer des opérations complexes permettent déjà de simuler des processus tels que le cycle cellulaire, le fonctionnement intégré des chaînes métaboliques, les réponses de chaînes de signalisation en fonction de messages envoyés par telle ou telle hormone.
- 18 Si les modèles déterministes de simulation restent valables lorsque l'on s'adresse à un nombre élevé de cellules, en revanche, les facteurs probabilistes prédominent lorsque l'on s'adresse à un faible nombre de cellules; les effets stochastiques jouent alors un rôle clé dans des processus biologiques tels que la différenciation cellulaire ou les réseaux de régulation de gènes et les réseaux de signalisation.
- 19 Dans le passé, on travaillait sur de larges populations de cellules pour quantifier un paramètre particulier typique d'une cellule, tels que la production d'une protéine. Ce n'est que récemment que les progrès technologiques ont permis l'accès à des cellules individuelles et d'analyser par exemple l'expression spécifique d'un gène ou bien un flux métabolique. Chaque cellule devient donc une entité particulière. Peut-on encore rêver d'une biologie virtuelle *in silico* ? C'est à notre descendance de nous le dire...

RÉSUMÉS

Percer les mystères de Dame Nature... Avec la science expérimentale, une nouvelle façon de « faire la science » fait son apparition en Occident au XVII^e siècle et n'aura de cesse d'évoluer et de progresser. Nous publions ici des extraits d'un panorama historique que Pierre Vignais, têt disparu en 2006, avait dressé de cette révolution scientifique dans son livre *Science expérimentale et connaissance du vivant. La méthode et les concepts* (EDP Sciences, 2006).

Understanding Nature mechanisms... A new way of “making science”, experimental science, born in Occident during the XVIIth century had never stopped evolving and improving. We publish here some parts of an historical panorama about this scientific revolution written by Pierre Vignais in his book *Experimental Science and Knowledge of Life* (EDP Sciences, 2006) and published a few months before his death in 2006.

INDEX

Mots-clés : science expérimentale

AUTEUR

PIERRE VIGNAIS

Pierre Vignais, docteur ès sciences, docteur en médecine, a été professeur de biochimie à la faculté de médecine de l'université Joseph Fourier à Grenoble. Il a dirigé une unité de recherche CNRS au CEA-Grenoble. Il est décédé en septembre 2006.