

FORMATION, MODIFICATION ET DISSOLUTION DU CONCEPT D'HORMONE DANS L'ENSEIGNEMENT

Guy Rumelhard

Pour constituer un enseignement scientifique, diverses contraintes historiques et pédagogiques conduisent à un travail de désarticulation et de réarticulation des savoirs, des techniques expérimentales, des méthodologies démonstratives, des représentations, des concepts. L'exemple du concept d'hormone permet une analyse précise et une discussion critique de ce travail de modification successive des définitions, de changement des notions de base incluses dans la définition, d'accroissement de la complexité du savoir. Ce travail risque de majorer les schémas logiques ou linéaires, de faire disparaître l'historicité du savoir, ou bien de dissoudre le contenu du concept. En face de ces difficultés il ne s'agit pas de proposer une solution unique, mais bien plutôt des formulations successives possibles.

un discours
d'apparence
logique

L'enseignement scientifique **associe** en général la description des **résultats** (le savoir scientifique) et la description d'une partie des **expériences** qui sont **reliées** à ces résultats. Cette association peut prendre la forme d'un discours d'apparence logique, se déroulant selon une progression et une argumentation, ou bien au contraire celle d'une simple juxtaposition. Mais surtout, et c'est une première remarque, faute de temps par oral, faute de place par écrit, et aussi à cause de la lassitude, il est impossible de décrire ou de faire lire la totalité des travaux scientifiques concernant une question donnée. Tout enseignement scientifique se caractérise donc par un **choix** dans l'ensemble des travaux réalisés par les chercheurs dans un domaine donné. L'histoire de l'enseignement montre que ce choix change avec le temps et selon les niveaux d'enseignement.

Parmi les critères de choix, retenons provisoirement :

- le caractère récent ou périmé des travaux,
- la recherche des résultats apportant une plus grande **clarté**, une plus grande **évidence** en liaison avec la **visibilité** des faits expérimentaux.

un mouvement de
réorganisation
du savoir

Sans discuter leur bien-fondé, notons que cette pratique conduit à dissocier les concepts et les résultats des techniques et méthodologies expérimentales qui les ont initialement validés. C'est tout un travail de **désarticulation** et de **réarticulation** qui est mis en oeuvre pour constituer un enseignement scientifique. Il ne s'agit pas ici de plaider pour un enseignement qui respecterait la prétendue "vérité" historique, critère ultime de la vérité pédagogique. Il ne s'agit pas non plus d'accuser le péda-

gogue de réaliser un travail arbitraire et sans fondement, car le mouvement de réorganisation du savoir est intimement lié au progrès du savoir et à ses rectifications successives.

"La rectification du savoir est récurrente, elle est réorganisation du savoir à partir des bases mêmes. La réorganisation de la connaissance abolit son historicité". (1)
Ajoutons que les **bases** changent également avec le temps.

Le but de l'article sera donc, sur un exemple précis et à l'aide d'un rapide retour historique, de montrer le **degré de liaison nécessaire ou non** entre les **savoirs**, les **techniques**, les **méthodologies expérimentales** et les **représentations**. Le pédagogue qui compose sa propre articulation selon un niveau d'enseignement donné, et qui en a déjà éventuellement changé au cours des années d'enseignement, trouvera, nous le souhaitons, d'autres possibilités d'accentuation et la discussion critique de certaines habitudes.

Précisons immédiatement sur le cas de l'endocrinologie certaines de ces questions.

- La technique de transplantation est-elle un simple procédé, d'invention empirique, indépendant de toute théorie et indépendant de toute représentation du vivant, pouvant donc servir à des fins théoriques multiples ?

- Le même problème a-t-il présidé à la découverte de toutes les hormones possibles ?

- La question des "communications cellulaires" est-elle une question qui dirige l'invention scientifique ou qui organise un exposé pédagogique ?

- La technique de l'immunofluorescence apporte-t-elle une meilleure preuve de la réalité de l'existence des hormones ? Cette technique ne modifie-t-elle pas la définition ?

I. LA TRILOGIE DEMONSTRATIVE

A partir de 1905, date de la création du mot hormone qui venait donner une réalité linguistique au concept créé à propos de la découverte de la sécrétine, le pédagogue croit pouvoir stéréotyper **la démarche de démonstration de l'existence d'une hormone** par la trilogie :

- ablation de l'organe supposé produire l'hormone,
- transplantation avec reconnection vasculaire de l'organe incriminé,
- réalisation d'extraits de l'organe, puis injection de ceux-ci dans la circulation sanguine ; extraction et isolement si possible d'un produit pur.

Cette trilogie présente l'**apparence d'une liaison logique**

stéréotyper la
démarche de
démonstration :

épreuve,
contre-épreuve,
preuve ultime

nécessaire :

- épreuve : retirer l'organe pour déceler les effets
- contre-épreuve : remettre pour annuler les effets précédents et rétablir l'état initial
- preuve ultime : obtenir le produit pur isolé.

Cette trilogie n'est-elle qu'un raisonnement logique, ou bien l'est-elle devenue a posteriori ?

Ce schéma peut subir des **variantes** (parabioses, circulation croisée, etc...), et quelques **retards** dans le temps à cause des difficultés chirurgicales, ou des insuffisances de l'analyse chimique (procédés trop brutaux, quantités trop faibles...), il n'en est pas fondamentalement modifié. Il s'agit bien d'un schéma applicable à toute démonstration d'une action hormonale, du moins dans l'esprit des pédagogues. Et c'est lui qu'il est demandé d'exposer implicitement au baccalauréat (par exemple, le sujet de Paris Juin 1974 et de nombreux autres), et souvent même explicitement comme dans le texte ci-dessous :

"Au siècle dernier, des observations sur des malades diabétiques, présentant des altérations du pancréas, ont conduit à penser que cet organe joue un rôle hypoglycémiant. Les travaux, alors entrepris chez le chien, ont abouti à la conclusion que le pancréas agit effectivement en abaissant la glycémie, par voie endocrine, mais pas en tant que stockeur de glucose.

Décrivez, dans son principe, la démarche expérimentale qui a pu être suivie lors de cette recherche."

schéma demandé
aux examens

L'endocrinologie, terme créé en 1909, a-t-elle connu une période calme et heureuse au cours de laquelle l'application systématique d'un **schéma expérimental toujours identique** a permis la découverte de **toutes** les hormones possibles ? Pour répondre à cette question on peut analyser comment, dans les années 60, on a découvert la calcitonine, ce que nous ferons plus loin. Mais reprenons les deux premiers termes de la trilogie.

2. ABLATION

2.1. Un geste d'intention théorique

Ce geste consistant à sectionner les liaisons et connexions d'un organe pour le retirer peut être guidé par une **intention théorique** : décider si cet organe exerce une action permanente, ou temporaire, sur le fonctionnement d'autres organes.

On peut cependant objecter que les modifications observées résultent de l'opération elle-même (choc, stress) et non de l'ablation. La comparaison avec un animal "témoin" opéré, mais sans réaliser l'ablation, permet de séparer les effets respectifs des deux causes. Mieux se-

un geste qui
supporte des
objections ...

rait de rétablir l'état initial ("contre épreuve"). Deux autres objections sont plus délicates. Retirer un seul organe implique d'adhérer à l'équivalence : **un seul organe = une seule fonction**. Si plusieurs organes agissent de manière identique, ne peut-il y avoir suppléance ? De plus, un organe ne peut-il **changer de fonction** en cas de besoin ? Attribuer les "effets" observés lors de l'ablation à la "cause" organe-absent implique finalement **une vue "mécanique"** de l'organisme. L'hypothèse non seulement de la polyvalence fonctionnelle, mais surtout de la suppléance et de la vicariance fonctionnelle interdisent toute conclusion.

Ces objections sont à situer dans le temps. L'idée de stress, ou l'idée voisine de "maladie opératoire", c'est-à-dire de maladie liée à l'opération elle-même, sont récentes. Cette objection n'a pu être faite dans le contexte des premières ablations.

Les autres objections peuvent sembler métaphysiques tant que l'on ne dispose pas des concepts de la **stéréochimie** permettant d'expliquer qu'un même produit peut agir sur des récepteurs différents ; ou qu'un même récepteur peut accepter des corps chimiques différents ; ou bien du concept de "**plaque tournante**" dans les réactions intermédiaires du métabolisme. Un jeune enfant diabétique insulino-dépendant non traité n'est pas seulement un individu qui fabrique peu ou pas d'insuline, c'est aussi un individu qui **équilibre autrement** ses fonctions grâce à une forte hyperglycémie qui n'est pas seulement une conséquence négative dans la mesure où elle permet une certaine diffusion cellulaire du glucose, et grâce à l'utilisation des lipides, ce qui a pour inconvénient d'augmenter le taux de corps cétoniques de manière dangereuse. La suppléance fonctionnelle trouve également des observations en physiologie nerveuse cérébrale : récupération partielle ou totale chez le jeune enfant après ablation.

... et suppose
des organes spé-
cialisés à
fonction unique

Les premières ablations se font donc dans un contexte théorique d'**organes spécialisés à fonction unique**. Comme le rappelle un manuel plus récent:

"On ne concevrait pas un tel contrôle si une même hormone se formait aux dépens de divers organes..." "Une hormone fait sentir une action spécifique, à laquelle aucune autre substance ne peut suppléer."

Les oestrogènes de synthèse étant connus et cités, les auteurs affirment cependant :

"qu'il est exclu que diverses substances naturelles de constitution différente puissent exercer la même action hormonale." (2)

2.2. Un geste de chirurgien

Mais, en l'absence de l'idée d'hormone, ou même de l'idée de sécrétion interne, quelle intention peut présider à la décision de faire l'ablation puisqu'on ne peut vérifier le bien fondé d'une hypothèse ?

Pour les **chirurgiens** qui tentent l'ablation du goitre thyroïdien, il s'agit de retirer une excroissance, une "tumeur". Quand Kocher à Berne, et Reverdin à Genève réussirent régulièrement cette opération après l'invention de l'anesthésie, de l'antiseptie (Lister, 1867) et des pinces hémostatiques par Péan, il devint plus aisé d'observer des syndromes post-opératoires assimilables à l'idiotie et au crétinisme, autrement dit l'aggravation des symptômes liés au goitre.

Dans le cas de l'étude des surrénales également **la clinique a eu l'initiative.**

"On attribue à Brown-Séquart le mérite d'avoir fondé l'endocrinologie en constatant en 1856 que l'ablation des surrénales entraînait la mort d'un animal. Il semble que ce soit là un fait qui se suffise à lui-même. On ne se demande pas comment a pu venir à Brown-Séquart l'idée de pratiquer l'ablation des surrénales. Dans l'ignorance des fonctions des surrénales ce n'est pas là une décision qu'on prend par déduction. Non, mais c'est un accident qu'on imite".

L'impulsion vient de la clinique.

geste involontaire,
non prémédité

"En 1855, Addison décrivait la maladie qui porte désormais son nom et qu'il attribua à une atteinte des surrénales. A partir de là, on comprend les recherches expérimentales de Brown-Séquart." (...)

"Pour prendre un exemple dans le même ordre de recherches, tous les physiologistes font remonter à von Mering et Minkowski la découverte en 1889 du rôle de l'hormone pancréatique dans le métabolisme des glucides. Mais on ignore souvent que si ces deux chercheurs ont rendu diabétique un chien (...) c'est bien involontairement. C'est pour l'étude de la sécrétion pancréatique externe et de son rôle dans la digestion que le chien avait été privé de son pancréas. Naunyn, dans le service duquel l'expérience avait lieu, raconte que c'était l'été et que le garçon de laboratoire fut frappé du nombre inaccoutumé de mouches visitant les cages des animaux. Naunyn, en vertu du principe qu'il y a des mouches où il y a du sucre, conseilla d'analyser les urines du chien. Von Mering et Minkowski avaient donc, par la pancréatectomie, provoqué un phénomène analogue au diabète. Ainsi l'artifice permit la lucidité, mais sans préméditation".(3)

Première remarque donc, la clinique et la clinique chirurgicale peuvent donner à observer ou créer de manière **imprévue** des situations ou des comportements pathologiques, dans lesquels les savants aperçoivent **après**

geste sans intention
de curiosité
scientifique ...

... tiré d'un
long héritage de
mythologie et
d'empirisme

coup des actes expérimentaux **involontaires** qui peuvent alors être repris de manière systématique. Mais il y a plus.

"Il est certain en effet qu'avant de prendre la forme d'une technique et d'une méthode conjuguées, peu à peu codifiées, grâce aux résultats acquis par l'analyse critique des raisons de leurs échecs préalables, la pratique des excisions d'organes ou des décapitations d'animaux prolonge des gestes et des comportements de l'homme à l'égard de l'animal qu'**aucune intention de curiosité scientifique** n'animait originairement. Pour ne prendre qu'un exemple, quand nous venons de lire chez un auteur que Whytt est le premier à avoir décrit les mouvements d'une grenouille décapitée (1764), nous trouvons chez quelque autre que Bohn décrit les effets de semblables mutilations en 1686, et puis nous découvrons que Léonard de Vinci a relaté une expérience de cet ordre. Il ne manque, pour remonter plus avant en la matière, qu'une érudition qui d'ailleurs, si riche qu'on veuille la souhaiter, ne suffirait pas à faire comprendre par quelle conversion ou sublimation d'**agressivité** ou de **volonté de puissance** des conduites de défense ou des rites magiques ont abouti au geste expérimental de décollation, d'extirpation ou d'excision dans la paix et la propreté du laboratoire. La vivisection remonte à la nuit des temps, c'est-à-dire à la nuit des instincts et des rêves. Elle exploite dans ses premières et plus frustes tentatives, les effets de gestes dont la préméditation était différente ou même dépourvue de préméditation. Sectionner la tête d'une vipère comme l'ont fait Redi ou Fontana, c'est imiter une réaction de conservation. La bêche du jardinier, la faux du moissonneur, l'arme du chasseur ont devancé le scalpel du physiologiste, le couteau du sacrificateur de l'haruspex étrusque a fait de même. Tirant d'un long héritage fait de **mythologie** et d'**empirisme** ses actes élémentaires et ses outils primitifs, il est vraisemblable que la vivisection en tire aussi les motifs d'abord obscurs du choix des premiers animaux qu'elle utilise. (...) Pourquoi tant de grenouilles, de vipères, de salamandres, de lézards, de tortues dans les livres de physiologie du XVIIIe siècle ? On dira que c'est chercher bien loin ce qui est tout près. Tout paysan a pu constater la résistance d'un bacrancien ou d'un reptile à la mutilation et la survie, c'est-à-dire l'agitation insolite de leurs tronçons séparés. Or qui dit vivisection dit exigence du maintien de la vie le plus longtemps possible. Mais on se trompe ici, comme sur bien d'autres points où ils sont en cause, en croyant à la naïve simplicité des observations et des réactions des paysans. Il faut n'avoir pas vécu, enfant, à la campagne, pour ignorer l'étrange et complexe sentiment qu'on éprouve à pouvoir regarder à loisir, enfin coupé dans sa fuite et livré au jour, le vivant qui se cache ordinairement dans la terre, dans l'herbe ou dans l'eau, le vivant insaisissable, soit

la vision est
une violence

qu'on ne puisse, soit qu'on ne veuille le saisir intact, parce qu'il est dangereux ou répugnant. Plus l'animal échappe à l'homme, plus il est mystérieux, et plus il stimule la curiosité, plus aisément il déclenche une frénésie de voir, puis de voir plus avant. Et comme il a fallu ici une violence préalable pour permettre la vision, quoi d'étonnant que la vision elle-même devienne, comme le dit M. Bachelard, une violence." (4)

2.3. La technique d'ablation est-elle désuète ?

L'ablation, geste devenu procédé technique à intention expérimentale, geste qui s'inscrit dans un cadre méthodologique d'analyse, qui appelle nécessairement une contre-épreuve et une épreuve témoin, geste qui tire ses origines d'un long héritage fait de mythologie et d'empirisme clinique, **est-elle actuellement désuète** et abandonnée ? En fait, les **modalités de l'ablation** se sont modifiées. On tente de la rendre plus ponctuelle, microscopique si possible, pour retirer quelques cellules d'un organe, ou des cellules disséminées en plusieurs endroits de l'organisme ; plus spécifique également, plus rapide, et si possible réversible. Les "scalpels chimiques" selon l'expression de Cl. Bernard, c'est-à-dire la gamme très variée des poisons et substances toxiques répondent en partie à cette intention. Mais le **raisonnement analytique** est toujours le même. Pour repérer les substances que l'on suppose actives, il faut pouvoir comparer les effets de leur **présence** et de leur **absence** sur certains tissus. Et les objections précédentes demeurent.

3. TRANSPLANTATION

3.1. Greffe et transplantation

ne pas confondre
greffe et
transplantation

Les mots de greffe et de transplantation sont fréquemment employés en équivalence dans la description d'expériences d'endocrinologie. Il faudrait distinguer la **greffe** de lambeau tissulaire ou d'organe entier qui se fait sans reconnection vasculaire, et la **transplantation** qui implique la reconnection des vaisseaux et des conduits des organes. La clinique chirurgicale apporte son lot de confusion, surtout depuis les réussites récentes, dues à la microchirurgie, de réimplantation de membres accidentellement sectionnés. Il s'agit alors de remettre à la **même place** le membre et de rétablir autant que faire se peut **toutes** les connections : os, tendons, vaisseaux et nerfs.

Les deux mots tirent leur origine des pratiques techniques utilisées chez les végétaux (graphium = poinçon ;

transplanter
pour
démontrer

transplanter, implanter = plante). La très grande ancienneté de ces pratiques empiriques confère une sorte de banalité et d'évidence à l'idée de greffer. Pourquoi ne pas le faire chez les animaux ? En fait, l'une des premières transplantations d'organe dues à Schiff en 1884 a été faite dans une **intention théorique**, et avec des modalités très précises sans ressemblance ni avec les pratiques végétales, ni avec la chirurgie. Il s'agissait de **déplacer** les corps thyroïdes d'un chien en les plaçant dans la cavité abdominale, et en **ne rétablissant que les liaisons vasculaires**, et ceci afin de décider entre deux hypothèses :

- ou bien l'action de la thyroïde dépend étroitement de la situation de la glande et des rapports anatomiques qu'elle soutient avec les autres organes
- ou bien elle agit par la sécrétion d'une substance versée dans le sang.

La réussite du déplacement **contredit** la première hypothèse, et est en accord avec la seconde.

3.2. La première transplantation d'organe

Il s'agit, avec Schiff, de la première expérience qui conduira au concept d'hormone, sans toutefois ni **le mot**, ni **la chose** (l'injection d'extraits purifiés). Une autre transplantation au moins a eu lieu antérieurement.

*"En pratiquant la transplantation dans l'organisme animal d'une glande vasculaire sanguine, Schiff ignorait qu'il répétait un geste ancien, antérieur même à ses premières expériences en 1859, mais alors **singulier**, à tous les sens du terme, et entre temps oublié. En 1849, A.A. Berthold publiait (...) les résultats d'une expérience de transplantation des testicules de la cavité péritonéale de quelques poulets. Il avait constaté que les sujets avaient continué à se comporter sexuellement en coqs ; à l'autopsie la glande s'était révélée vascularisée, mais non innervée. Il concluait que le comportement sexuel est sous la dépendance d'une substance que le testicule fournit par le sang à l'organisme entier, sans que le système nerveux y intervienne obligatoirement".*

un geste singulier,
isolé, sans
analogie chez
les animaux

Mais ici à nouveau posons la question : **quelle intention** peut guider la décision de faire cette transplantation en **l'absence de l'hypothèse d'une action chimique** par voie sanguine ? Berthold donne lui-même la réponse dans ses conclusions.

"De ces expériences découlent donc pour la physiologie les résultats généraux suivants :

1) Les testicules appartiennent aux organes transplantables : ils s'implantent à nouveau après avoir été enlevés du corps ; le testicule peut même être transféré d'un individu à un autre, et sa reprise peut se faire aussi bien à l'emplacement où les testicules avaient été enlevés qu'en un autre tout à fait étranger, en particulier

sur les parois des intestins.

2) Le testicule transplanté continue à croître, même à une toute autre place, dans sa propriété particulière d'organe séminifère, les canaux séminaux se dilatent et s'agrandissent et remplissent leur fonction normale en sécrétant une semence tout à fait habituelle caractérisée par les spermatozoïdes. Nous trouvons ici la situation identique à celle des plantes où le greffon continue à pousser selon sa propriété spécifique sur le sauvageon et produit des fruits qui correspondent à lui et non pas au sauvageon." (5)

Ici l'analogie avec les végétaux sert de guide initial et permet une observation non préméditée.

les pratiques
végétales servent
de guide

3.3. Un nouvel archétype

"Il est indispensable de souligner à quel point l'idée de transplanter un organe, et non simplement de le retirer, manifeste une **nouvelle façon de se représenter** l'organisme vivant. Avec Berthold, avec Schiff, la recherche du physiologiste illustre un nouveau type, et même en un sens un **autre archétype** de comportement opératoire. La vivisection avait, jusqu'alors, recherché des mécanismes fonctionnels en pratiquant la mutilation, la division des organismes. Elle avait créé des animaux qu'on oserait dire analytiques. Désormais, obéissant inconsciemment à un impératif démiurgique, à une inspiration antiphysique, le physiologiste expérimentait en créant des **animaux utopiques**, en mettant la fantaisie au service de la raison." (6)

D'une certaine façon, le physiologiste crée son objet, s'appuyant sur une **représentation** du vivant non plus topographique, mais **topologique**. Ce qui importe ce n'est plus la disposition, mais la relation fonctionnelle. Le geste apparemment simple de la transplantation manifeste une toute **autre approche théorique**. Il constitue beaucoup plus qu'une simple "contre-épreuve" méthodologique. Une technique n'a pas besoin d'être très compliquée, ni très spécialisée pour impliquer une position théorique totalement nouvelle.

créer de animaux
utopiques dans
un but
démonstratif

3.4. Restrictions et objections à la démonstration

Plusieurs **restrictions historiques, théoriques ou techniques** existent à cette possibilité de transplanter.

. Dans une conception empirique on pourrait penser transplanter n'importe quel organe... pour voir s'il est transplantable. En fait, dans le cadre de l'équivalence anatomique : un organe = une fonction, on n'a longtemps transplanté que ce que l'on nomme depuis J. Muller en 1849 les **glandes vasculaires sanguines**, c'est-à-dire les

glandes sans canal excréteur. Pour préciser cette idée, rappelons que la transplantation de l'hypophyse, qui nous apparaît actuellement très difficile à cause de sa situation, n'a longtemps pas été concevable car elle était considérée comme faisant partie du système nerveux et non pas des "glandes". Il a d'ailleurs fallu distinguer une hypophyse antérieure et une hypophyse postérieure, aux modalités d'action par voie sanguine fort différentes.

. On ne peut transplanter la glande **n'importe où** dans l'organisme. Situer l'organe sur la veine porte hépatique revient, à cause des fonctions du foie, à **briser une boucle de régulation**. Cette décision méthodologique doit s'inscrire dans le cadre de la démonstration d'une interaction entre deux glandes : l'hypophyse et l'ovaire par exemple.

. Les difficultés chirurgicales de l'ablation puis de la réimplantation peuvent être contournées par les techniques de circulation croisée, sorte de perfusion in situ, ou des techniques plus fines de perfusion.

. Les difficultés, voire l'impossibilité, de réimplanter des cellules isolées de manière sélective sont parfois contournées par l'implantation de **tumeurs** bénignes développées aux dépens de ce type cellulaire. Et cette dernière technique supporte des objections, quant à sa valeur démonstrative. Les cellules tumorales n'ont-elles pas un **fonctionnement dévié** ?

l'implantation
de tumeurs
comme technique
substitutive

3.5. Trois éléments de la définition d'une hormone

Mais surtout, cette technique de transplantation s'inscrit dans les trois éléments suivants de la **définition d'une hormone** :

- source unique de sécrétion
- action à distance
- par l'accès à la circulation sanguine générale.

Pour le **premier point**, les progrès techniques conduisent à adopter une optique résolument pluricellulaire et poly-fonctionnelle à propos des sources de sécrétion.

"Il apparaît que les tissus les plus divers, même ceux qui assurent d'autres fonctions peuvent aussi produire certaines hormones. Qui eût dit, il y a dix ans à peine, que le cerveau pût un jour être considéré comme une glande endocrine." (7)

La notion de cellule spécialisée s'est dissoute. La technique de transplantation devient donc délicate à utiliser.

Pour le **second et le troisième point**, l'idée d'accès à la circulation sanguine générale a longtemps conduit à exclure ce que l'on a parfois nommé les "hormones

locales". Dans les années soixante, certains auteurs considéraient comme abusif de ranger parmi les hormones les médiateurs synaptiques telle l'acétylcholine. La difficulté semblait résider dans une conception de la **distance** restée prisonnière de l'anatomie. Le concept de distance est un concept central de la topologie, et prend un sens strictement fonctionnel. Mais en donnant au concept d'hormone le sens de "signaux chimiques émis par certaines cellules et reçus par d'autres" **on dissout totalement ce concept** en lui donnant une extension trop grande. Toutes les cellules ne sont pas à la même distance fonctionnelle les unes des autres et c'est une condition de leur action. Nous y reviendrons à propos de la somatostatine. Ici également la technique de transplantation **délocalise trop fortement** la source de sécrétion. Son champ démonstratif doit se restreindre. Bien évidemment on peut transplanter les cellules de Leydig au niveau du dos, mais la testostérone agit aussi localement dans le testicule.

voir fonctionner
la méthodologie
expérimentale

Avant d'examiner le troisième point de la trilogie, c'est-à-dire l'obtention d'extraits purifiés et leur injection, point qui sera l'occasion d'étudier le problème de l'endocrinologie chimique, nous voudrions **voir fonctionner** la méthodologie expérimentale sur un exemple très récent dans le cadre d'une physiologie maîtresse de ses moyens, et non plus sur des exemples anciens qui nous conduisaient à l'origine historique des techniques et de l'enchaînement méthodologique. Ce détour nous conduira à étudier l'importance d'un nouveau type de technique visant à **rendre visible** les hormones, et ces techniques nous conduiront elles-mêmes à discuter le problème de la **localisation** et de la **distance fonctionnelle d'action** des hormones.

4. LA CALCITONINE DECOUVERTE PAR UNE PHYSIOLOGIE MAITRESSE DE SES MOYENS.

La calcitonine offre l'exemple d'une hormone "traditionnelle" découverte dans un contexte théorique et technique très différent de celui du début du siècle. Curieusement, c'est à nouveau la thyroïde, qui avait inauguré les découvertes endocrinologiques 80 ans auparavant, qui fournit cette donnée nouvelle.

étude de la
régulation de
la calcémie

La calcitonine fut découverte à propos de l'étude de la **régulation** du niveau de calcium dans le sang. Un niveau constant de calcium, ainsi que de phosphate, est indispensable pour la construction des os et diverses fonctions cellulaires. Il était connu que deux facteurs agissent sur ce niveau de calcium : la vitamine D qui agit sur l'augmentation du Ca provenant de la nourriture au

niveau des cellules intestinales, et une hormone parathyroïdienne qui augmente le taux de calcium libéré dans le sang à partir des os, et favorise la réabsorption rénale du calcium. Des expériences avaient établi que l'activité de la parathyroïde dépend d'un "feed-back". Quand le Ca chute en dessous du niveau normal, la glande augmente sa sécrétion, quand le taux augmente au dessus de la normale, la sécrétion hormonale s'arrête. Ce rétrocontrôle uniquement négatif était-il suffisant pour protéger l'animal contre une augmentation dangereuse du taux de calcium sanguin ? P. Sanderson, et D.H. Copp supposèrent, à la suite d'une série d'expériences d'ablation et de perfusion, l'existence d'un contrôle également positif par le jeu d'une hormone qu'ils nommèrent calcitonine, en 1962. (8)

souçonner
l'existence d'une
hormone
circulante puis
la localiser

Si le soupçon de l'existence d'une hormone provient d'expériences réalisées dans le cadre conceptuel des **mécanismes cybernétiques de régulation** et d'intégration de l'organisme, il restait à trouver la (ou les) sources. Copp et ses collaborateurs avaient perfusé le complexe thyroïde-parathyroïde pour prouver l'existence d'un facteur hypocalcémiant. En 1963, Hirsch situe son origine dans la thyroïde.

C'est alors l'**histologie** et l'**anatomie comparée** qui deviennent les axes de recherche. Il existe dans la thyroïde une deuxième catégorie cellulaire décrite pour la première fois en 1877 par Baber et nommée cellules "C" ("claires") mais dont la fonction n'était pas connue.

A. Pearse et ses collaborateurs montrèrent qu'elles produisent la calcitonine en localisant cette hormone par immunofluorescence chez le chien et le porc en 1967.

La présence de calcitonine chez les Vertébrés non mammaliens est démontrée par Copp et ses collaborateurs dans les corps ultimobranchiaux des Poissons, des Oiseaux puis, plus tard des Amphibiens. Ce sont des formations indépendantes de la thyroïde issues de la dernière paire de poches branchiales. Chez les Mammifères ces corps fusionnent avec la thyroïde. L'identité de ces deux catégories cellulaires étant établie, on nomme encore les cellules "C" des cellules ultimobranchiales. Etape suivante, la calcitonine a été extraite, purifiée et analysée à partir de thyroïdes de Porcs. C'est un polypeptide de 32 acides aminés qui a par ailleurs été synthétisé dès 1968.

Les cancers médullaires de la thyroïde, décrits pour la première fois en 1959 se sont révélés dériver uniquement des cellules "C". Ces cellules tumorales sécrètent effectivement de la calcitonine. Mais on a montré plus récemment (1976) qu'elles sécrètent également d'autres substances telles que : somatostatine, ACTH, prostaglandine, sérotonine. Cette situation est-elle uniquement pathologique ? (9)

Les modifications les plus notables apportées par cet

la trilogie
démonstrative,
dans un ordre
différent

l'anatomie
comparée comme
substitut
d'analyse

exemple consistent à remonter du paramètre réglé, le taux de calcium sanguin, au mécanisme réglant en feedback les hypercalcémies provoquées expérimentalement. Une action hormonale étant postulée, il fallut remonter de l'hormone circulante à la localisation de sa source. Les éléments de la trilogie démonstrative sont présents mais mis en oeuvre dans un ordre différent. Il s'y ajoute deux autres principes méthodologiques énoncés et utilisés dès l'époque de Cl. Bernard : l'**histologie**, avec sa gamme de colorations spécifiques et qui permet le soupçon fonctionnel, l'**anatomie comparée** qui est un substitut de méthode expérimentale, en proposant des variations à observer. Il s'y ajoute enfin une technique totalement nouvelle, l'immunohistochimie qui apporte un progrès considérable. Nous allons donc détailler celle-ci.

5. DES TECHNIQUES QUI RENDENT VISIBLE : IMMUNOFLUORESCENCE, RADIOIMMUNOLOGIE.

5.1. Rendre visibles les hormones

Si l'idée de **rendre visible** un corps chimique, ici une hormone, apparaît simple, elle pourrait sembler techniquement impensable. La réalisation de cette idée implique un détour important et l'adhésion à de nombreux concepts de chimie-physique et d'immunologie. L'endocrinologie, comme beaucoup d'autres branches de la biologie est redevable à l'immunologie pour des progrès tant techniques que conceptuels.

un détour
important

Le progrès technique le plus important, inventé par Coons en 1955, a été l'utilisation d'anticorps spécifiques dirigés contre telle ou telle molécule hormonale, qu'elle soit peptidique, et donc antigénique par elle-même, ou de nature chimique plus simple (stéroïde par exemple) mais qui, couplée à des substances antigéniques, devient un haptène. En utilisant la remarquable spécificité des anticorps, (améliorée encore par les anticorps monoclonaux), on fabrique ainsi des molécules qui vont se fixer avec une grande spécificité sur ces hormones. Les anticorps antihormones n'étant pas visibles par eux-mêmes, on fixe alors soit une substance fluorescente, visible en microscope optique, soit des isotopes radioactifs. Cette technique est encore améliorée en agissant non pas directement, mais de manière **indirecte**, c'est-à-dire en fabriquant des anticorps anti-anticorps. On aboutit alors à une **amplification** des dimensions de l'objet à observer, ce qui est indispensable pour les structures dont les dimensions sont inférieures au pouvoir séparateur du microscope utilisé (cytosquelette par exemple, et molécules).

5.2. Les avantages et les risques de cette technique

Les **avantages de la méthode** sont nombreux :

avec de nombreux avantages

- une très grande **spécificité** de marquage
- possibilité de **repérage** dans un mélange complexe
- possibilité de **dosage**, même dans un mélange
- et très grande **sensibilité** de ce dosage due aux radio-isotopes
- **visibilité** des structures, même celles de dimensions inférieures au pouvoir séparateur, grâce à l'amplification
- et donc possibilité de **localisation** de l'hormone, et de sa source
- au plan **clinique** cette technique permet une très grande **précocité** du diagnostic, et un relativement faible coût, ce qui est indispensable dans les situations d'**urgence**. Et ce concept d'urgence est un concept proprement médical.

mais des risques d'artéfacts

Il existe bien évidemment un certain nombre de risques d'erreur nécessitant des épreuves de contrôle. Le principal risque est celui de **réactions croisées**. La séquence des cinq acides aminés constituant les enképhalines, par exemple (Met enképhaline et Leu enképhaline) est totalement incluse dans celle d'autres peptides opiacés tels la bêta endorphine, ou la bêta lipotropine. Il est donc possible qu'un anticorps anti-enképhaline se fixe sur l'une des deux autres hormones. Par prudence, toute conclusion en immunohistochimie devrait se formuler de la façon suivante : "la structure possède une réactivité immunologique semblable, ou typique de tel peptide".

cette technique permet la mesure in vivo

Cette technique rend donc désuètes les anciennes techniques de "dosage biologique". Cette possibilité de doser "in situ" a en particulier permis de séparer à partir de 1966 deux formes de diabète : le diabète insulino-dépendant, et le diabète insulino-résistant. **La mesure** est souvent, en science, la condition indispensable d'un progrès. Dans le second cas, l'insulinémie est normale. La cause est autre.

et rend visible

Cette technique **rend également visible** les hormones, mais cette question de la visibilité est plus complexe à examiner.

"Le savoir scientifique est **conquis, construit, constaté**." Cette formule résume parfois la hiérarchie des actes épistémologiques qui président à la production du savoir scientifique. Elle nous fait sortir du schéma scolastique dérivé de Claude Bernard et qui condense le positivisme de ce savant : observation, hypothèse, expérience, etc...

- **Conquis** contre les représentations antécédentes qui font obstacle (représentation du vivant comme machine par exemple),

- **construit**, par la création, ici par exemple, d'objets biologiques nouveaux que sont les animaux avec des organes transplantés qui servent d'outil de démonstration,

- **constaté**, c'est-à-dire que l'on dispose du produit chimique pur, isolé, ou observable in situ.

pédagogiquement
rendre évident
en rendant
visible

L'empirisme survalorise le fait de voir. Il en fait même un point de départ de l'activité scientifique. Souvent la pédagogie emboîte le pas. Elle inaugure l'enseignement par une observation, **une mise en évidence**. Le concept d'hormone a permis l'invention de techniques et rendu possible certaines observations qui ne l'auraient pas été sans lui. Pédagogiquement ces observations deviennent premières. Imaginons donc de décrire en premier au titre "**d'expérience de mise en évidence**" d'une hormone une observation en immunofluorescence. Cette technique implique non seulement l'adhésion théorique au concept d'hormone, mais pratiquement l'obtention du produit pour fabriquer les anticorps. Elle n'a donc pas le même statut qu'une expérience de transplantation. Si le lapin sort du chapeau, c'est parce qu'on l'y a mis ! La transplantation, elle, permet de trancher entre plusieurs hypothèses. Et puis voir, ce n'est que voir. Quelle est la **fonction** des corps chimiques que l'on voit ? Débuter par la mise en évidence d'une hormone en immunofluorescence aboutit à ce que de nombreux enseignants ont décrit comme **dogmatisme**. L'évidence ne résulte pas de l'observation elle-même, mais de tout ce que l'on a admis sans le dire pour réaliser cette observation.

rectifier le
concept
d'hormone

Ne dévalorisons pas pour autant le fait de voir. Ce n'est pas seulement un point d'arrivée qui satisfait notre goût des images et notre volonté pédagogique de convaincre par l'évidence du visible. **Localiser** le corps chimique ouvre un nouveau champ de recherche et **rectifie** le concept d'hormone. Le cas de la Somatostatine le montre.

6. LA SOMATOSTATINE ET LA NOTION DE DISTANCE D'ACTION

6.1. Une hormone classique

Elaborée par l'hypothalamus, plus précisément par des neurones à fonction sécrétrice, la somatostatine est déversée dans la circulation porte hypothalamo-hypophysaire. Des cellules de l'adénohypophyse sont sensibles à son action. C'est un peptide de 14 acides aminés qui régule la sécrétion de deux hormones hypophysaires : elle inhibe la sécrétion d'hormone somatotrope (hormone de croissance), ainsi que la sécrétion de thyroestimuline (TSH). Dans ce sens, la somatostatine correspond à la définition classique des hormones (10).

Les méthodes d'immunofluorescence ont révélé de nombreuses autres localisations de cette hormone en dehors de l'hypothalamus : muqueuse de l'estomac, du pylore, du

une hormone qui agit aussi à distance

jejunum, du pancréas, de divers noyaux de l'encéphale, de certains neurones sensoriels situés dans les ganglions rachidiens. Dans l'estomac, elle s'oppose aux effets de la gastrine en inhibant la sécrétion d'acide par les cellules spécifiques de la paroi. Dans le pancréas, elle agit de même à très faible distance, sur les cellules voisines, dans les îlots de Langerhans. On nomme **Paracrine** ce type de sécrétion, qui n'emprunte pas la circulation sanguine générale.

Le tableau se complique donc selon la **distance fonctionnelle d'action** :

- sécrétion endocrine, dans la circulation sanguine générale,
- sécrétion paracrine, vers la ou les cellules voisines.

Ce deuxième type de sécrétion correspond également au cas des médiateurs du système nerveux (neuro-médiateurs = neurotransmetteurs). Cette faible distance d'action ne se conçoit qu'en fonction de modalités de destruction ou d'inactivation rapides. Elle explique que le même produit puisse agir de manière différente et sans interférence dans l'intestin et dans le cerveau. Plusieurs peptides intestinaux font ainsi : la cholecystokinine, le VIP, les enképhalines.

6.2. Distinguer hormone et médiateur

A partir de cette distance d'action, et en ajoutant éventuellement les critères de modalité de sécrétion (continue ou par petites unités discrètes), de vitesse et de durée d'action, on pourrait caractériser et distinguer les hormones et les médiateurs (du système nerveux ou non). La somatostatine et les corps du même type seront donc hormone ou médiateur selon le lieu. Mais c'est également le cas de la testostérone qui agit aussi localement dans le testicule lui-même. Ceci n'est une difficulté que pour ceux qui identifient le concept et la "chose", c'est-à-dire, ici, le corps chimique "en soi". Les amateurs de classification avanceront d'autres cas intermédiaires : que faire des TRH, LRH sécrétés par les neurones hypothalamiques dans le système porte hypothalamo-hypophysaire et dont le rayon d'action est limité ? Mettons au premier plan la notion de molécule-signal et laissons de côté ces problèmes de distance.

une géographie hormonale

En fait, le concept de milieu intérieur avait peut-être trop fortement généralisé l'action hormonale. Il faut revenir à une certaine **localisation**, une certaine **compartimentation** du milieu intérieur, une géographie hormonale. Le corps chimique est sécrété **en un lieu donné**, à un **moment donné**, et à une certaine **distance fonctionnelle d'action**. Peut-être est-ce une des raisons des échecs de l'emploi de l'interféron. Il faudrait le déposer en un lieu donné, à un moment donné.

la cellule
endocrine,
paracrine,
autocrine

Le tableau se complique encore si l'on considère le système immunitaire et les cellules immunocompétentes. On décrit alors des sécrétions qui agissent sur les cellules voisines, mais aussi sur elles-mêmes : sécrétions dites **autocrines**. Quel nom donner aux interleukines par exemple : médiateurs, hormones, ou un autre nom ? Mais les neurones présentent également une sécrétion autocrine. Revenons donc maintenant au troisième terme de la trilogie, mais dans une perspective plus large.

7. L'ENDOCRINOLOGIE CHIMIQUE

7.1. Une substance, mais pas n'importe laquelle. Notion de sécrétion

une endocrinologie
théorique est-elle
possible ?

L'endocrinologie chimique pourrait sembler se suffire à elle-même, en admettant que, si l'on tient la substance chimique, on tient l'hormone. Si, de plus, on peut analyser la raison chimique de son action, une endocrinologie théorique se dessine qui sera susceptible d'inventer des corps et de prévoir leur action.

Bien évidemment, de nombreuses difficultés ont très souvent retardé l'obtention d'un produit chimiquement pur :

- substances en très faible concentration (milli, micro, nanogramme par millilitre),
- substances de nature souvent protéique, aisément détruites par les procédés d'analyse,
- substances présentes dans un mélange très complexe tel le sang, ou l'intérieur d'une cellule.

On pourrait dire que, d'une certaine façon, il s'agit de difficultés "extérieures" à la physiologie elle-même. "Si" la chimie avait été historiquement plus avancée, l'accès à la substance aurait été plus immédiat. Il est toujours tentant de réécrire l'histoire et de supposer que, dans ce cas, on aurait pu se dispenser de l'invention des transplantations. La Calcitonine nous fournit l'exemple d'une découverte hormonale faite dans le contexte d'une chimie maîtresse de ses outils d'analyse. **Pédagogiquement**, en tout cas, le raccourci est envisageable : après la description d'expériences du type présence/absence, analysons le résultat d'injections du produit pur.

le concept
n'est pas la
chose seulement

Mais le concept n'est pas **la chose seule** (la substance dans ce cas). Si les notions de source unique et de distance **doivent être rectifiées**, elles ne doivent pas, pour autant, être abandonnées, car elles entrent dans la définition du concept, et, de plus, il reste la notion de **sécrétion à l'extérieur des cellules**. Cela exclut donc :

- les produits d'extraction d'un organe qui auraient une

action pharmacodynamique, mais que l'on n'a pas encore caractérisés, sinon dans le sang, du moins à l'extérieur d'une cellule,

- les produits dont l'action pharmacodynamique est connue, mais dont la présence et la fabrication par tel organe précis n'a pas été montrée.

démontrer que le produit est sécrété

Dans les années soixante, certains auteurs contestaient au Thymus l'appellation de glande endocrine parce que le "principe actif" supposé par certains biologistes n'avait pas été démontré comme produit d'excrétion dans les conditions physiologiques. On a décrit récemment trois hormones et deux "facteurs" thymiques. Le terme prudent de facteur souligne que leur signification physiologique exacte reste à élucider, et ceci bien qu'on les ait analysés chimiquement, synthétisés, qu'on ait démontré leur action sur les lymphocytes T mais in vitro, démontré leur présence dans le sérum (FST = facteur thymique sérique) et leur absence après thymectomie.

Ainsi, on pourrait contester la priorité de la sécrétine comme "première hormone" connue, non seulement parce que sa composition chimique n'a été analysée que tardivement, non seulement parce que le travail de Schiff a inventé dès 1884 le principe et la réalité d'une expérience prouvant la présence d'une action chimique à distance, mais parce que après les travaux de Brown-Séquard réalisant l'ablation des glandes surrénales, puis l'injection de sang d'animal normal à un animal surrénalectomisé, Vulpian montrait que les cellules médullaires se coloraient différemment des cellules corticales, grâce au chlorure de fer, laissant supposer la **sécrétion** d'une substance chromogène. En 1894, Olivier et Sharpey-Schafer montrent les effets hypertenseurs d'extraits aqueux de la surrénale. En 1897, Abel isole une substance hypertensive de la médullo-surrénale qu'il nomme épinéphrine. En 1901, Takamine obtient sous forme cristallisée une substance qu'il nomme **adrénaline**, et dont Aldrich donne la formule la même année.

l'hormone doit être isolée, analysée, localisée, sécrétée, active

L'adrénaline est donc la **première hormone connue**, c'est-à-dire non seulement **isolée** et **analysée** chimiquement, mais également **localisée**, dont la **sécrétion** est reconnue et les **effets** physiologiques caractérisés in vivo. Les cinq caractères sont présents. (11)

Du mot **sécrétion**, on peut noter que le dictionnaire le rapproche de **secret** et **secrétaire**. En un sens, en effet, la glande prélève et garde certains produits du métabolisme pour réaliser ses synthèses. En un autre sens, actuellement dominant, elle les déverse, et, comme le secrétariat, elle **informe**.

7.2. L'administration d'extraits glandulaires, origine possible de la notion d'hormone ?

les extraits
revitalisants

L'utilisation par voie orale ou par injection sous-cutanée d'extraits glandulaires semble très ancienne. On note, dans la Chine ancienne, l'utilisation d'extraits testiculaires. Etaient-ils réellement actifs ? La question principale n'est peut-être pas là, mais plutôt celle-ci : quelle représentation se faisait-on de cette action ? Citons, plus près de nous, les célèbres injections d'extraits testiculaires que Brown-Séquart s'est fait à lui-même, non pas pour rappeler l'ironie qui les ont entourées, mais pour chercher la conception qu'elles impliquent. Le produit, que l'on ne nommait pas encore hormone, confère à l'individu une certaine **revitalisation**. Il est considéré comme une substance nutritive et stimulante. Il possède en lui-même la force de son action. Nous sommes loin de la conception d'un message chimique. En fait, ces expériences, qui s'inscrivent dans une longue tradition d'actions supposées dynamogènes, ont masqué le fait que Brown-Séquart voyait dans les sécrétions internes des substances grâce auxquelles les cellules sont rendues solidaires les unes des autres par un mécanisme autre que les actions du système nerveux. (12)

de la "vertu" de
l'extrait à
l'étude
analytique

L'attitude analytique consistant à chercher dans des extraits le ou les produits actifs, à les isoler, et à penser même qu'un seul corps chimique peut avoir le même effet que l'extrait total, est possible depuis les changements conceptuels introduits en chimie organique au début du XIX^e siècle. On ne cherche plus les "vertus" globales et mystérieuses d'extraits ou de mélanges, et ceci est une **condition de possibilité** pour la recherche d'hormones. Mais elle ne suffit pas. On ne voit pas se dessiner une origine empirique du concept d'hormone dans cette direction du moins. Le cas de l'iode et de son action étant particulier.

7.3. La spécificité d'action

la spécificité
est dans
l'hormone

Cette question nécessiterait de longs développements à propos des concepts de la stéréochimie, ce que nous ne ferons pas ici. Pour l'essentiel, l'hormone n'est donc ni une substance nutritive, ni un stimulant, ni un revitalisant, mais un corps chimique qui contrôle à distance l'activité de certaines cellules **électivement** sensibles à son action. D'une manière regrettable, on nomme **organe-cible** ces cellules, semblant prêter une destination sinon une intention à l'hormone-projectile, détournant paradoxalement le regard de la cible passive, pour le tourner vers le projectile actif dirigé. En fait, on a d'abord, et de manière durable, pensé la spécificité de cette ac-

tion dans la constitution chimique de l'hormone elle-même, d'où l'idée encore fortement ancrée dans les années soixante "qu'aucune autre substance ne peut suppléer".

ou dans son
interaction avec
le récepteur

Et pourtant l'explication de l'action du diétylstilboestrol par Dodd a introduit dès 1938 les principaux concepts de la stéréochimie et le célèbre modèle clé-serrure de sûreté en endocrinologie, **renversant** ainsi l'idée de spécificité et mettant en avant le concept de **récepteur**. Ce n'est plus l'existence seule d'une hormone, mais l'**adaptation** de l'hormone à un récepteur qui définit la spécificité et les modalités de l'action. Ce modèle ouvre la possibilité de **tromper** le récepteur soit avec des molécules agonistes (ayant le même effet), soit antagonistes (antihormones) L'existence réelle de telles molécules définit tout autant la possibilité d'activation (sens strict du mot hormone) que d'**inhibition**. Notons au passage qu'un mot scientifique inventé initialement de toute pièce, et minutieusement choisi, peut changer de sens et devenir un éventuel obstacle. Ce modèle définit également la possibilité que plusieurs corps chimiques agissent sur le même récepteur, ou inversement qu'une même hormone ait plusieurs actions différentes sur des récepteurs différents, autrement dit la possibilité de **vicariance** et de **polyvalence** fonctionnelle.

la base de
l'enseignement

La puissance explicative de ce modèle statique, complété par les conceptions dynamiques de l'allostérie (13), **risque** de mettre au second plan les questions de la source de sécrétion, de ses modalités d'inactivation... En intitulant un enseignement sur les hormones "communication intercellulaires par molécules informatives" et en abordant essentiellement les messages chimiques et les récepteurs en premier, a-t-on défini la nouvelle **base** de tout enseignement de physiologie ou simplement la **condition de possibilité** de certaines explications ? Le concept pédagogique de base est parfaitement ambigu : dans la métaphore architecturale, la base supporte l'édifice, mais, en archéologie, la base, c'est-à-dire l'antériorité chronologique qui explique la succession historique, n'apparaît qu'à la fin du travail. L'image architecturale n'intègre ni l'idée de rectification du savoir, ni celle de réorganisation.

la métaphore de
l'architecte ou
de l'archéologue

Comme nous l'avons déjà dit, le concept de milieu intérieur d'une part, les techniques de transplantation d'autre part, l'analyse chimique in vitro enfin, privilégient une **représentation de l'organisme** constitué d'un seul compartiment liquidien homogène. Si l'utilisation du vocabulaire de la théorie générale de l'information avait un autre intérêt que celui de fournir un beau titre pédagogique, ce serait peut-être de coupler fortement aux termes de signal, de code, d'émetteur, de récepteur, la nécessaire question des **canaux** et des **réseaux** de communication.

On distinguera ainsi :

- des **canaux fixes**, conduisant l'information en un lieu précis : les neurones,
- un **système mobile** qui, par circulation d'un liquide, transporte une information libérée en un endroit dans tous les autres, et dont il n'existe pas de modèle dans la technologie humaine,
- un **système mixte** si l'on songe aux neurones hypothalamiques et au système porte hypothalamo-hypophysaire,
- un **système mobile** dans lequel les cellules sécrétrices de l'information se déplacent sur le lieu de l'action (cellules immunocompétentes), ce qui a conduit à proposer le terme de "**cerveau mobile**" pour décrire le système immunitaire.

les canaux de communication

7.4. Contourner l'impossibilité de prévoir

L'action de l'hormone réside dans la relation entre une partie de la molécule et un récepteur. Mais la relation de complémentarité entre telle molécule et tel récepteur en fonction de telle action n'a pas été élucidée. Elle semble obéir à l'**arbitraire** total. La comparaison avec le langage est souvent faite : la relation entre un signifiant et un signifié est arbitraire. Certains biochimistes vont plus loin : "la cellule parle un langage qui n'est plus directement déchiffable en termes physico-chimiques. Aucun endocrinologue, aucun neurologue n'a pu, ou ne pourra jamais conclure de la fonction d'une hormone ou d'un neuromédiateurs à sa structure - ou l'inverse".

relation arbitraire entre structure et fonction

Le langage utilisé par H. Clauser est analogue à celui de J. Monod qui utilisait le terme ambigu de **gratuité**. La biochimie ne cherche plus "l'essence de la vie", mais plutôt la **convention** qui relie une hormone, son récepteur et la fonction sur laquelle elle agit, convention sélectionnée au cours de l'évolution. Etant donné une molécule, il n'y a aucun moyen (en général) d'en déterminer a priori l'activité. La prévision est impossible. La thèse positiviste : **savoir pour prévoir, pour pouvoir** est tenue en échec. Aucune endocrinologie théorique n'est actuellement concevable à partir de la stéréochimie. L'endocrinologie chimique ne peut se suffire à elle-même.

7.5 Retour à l'expérimentation animale et à la clinique

Reste à constituer une documentation aussi complète que possible sur les molécules actuellement connues, leur structure spatiale et l'activité connue (14). L'ordinateur peut aider dans ce travail. Il permet d'établir des **corrélations** et de définir des actions probables. Mais finalement il faudra bien synthétiser la molécule, et faire les tests biologiques eux-mêmes. La connaissance biochimique ne peut prendre le devant de la scène, et encore

l'essai clinique est indispensable

moins se suffire à elle-même. L'expérimentation animale et les essais cliniques restent l'étape fondamentale.

8. VERS LA COMPLEXITE

La Biologie s'est longtemps nourrie de schémas simples et suffisamment explicatifs :

- un microbe, une maladie, un vaccin
- un gène, une maladie
- un organe (ou une cellule), une hormone, une action spécifique
- une synapse, un neuromédiateur (règle de Dale)
- une hormone, un récepteur
- une synapse qui active, ou inhibe...

pensée par couples,
pensée binaire

Cette pensée **par couples**, cette pensée **binaire**, cette pensée en **présence/absence**, faite d'éléments juxtaposés rappelle la pensée par couples décrite par H. Wallon chez le jeune enfant (15). N'en déduisons pas que les biologistes sont de grands enfants, mais plutôt que nous retrouverions ici les caractéristiques d'une pensée qui débute l'analyse d'un objet complexe, en l'absence de toute approche sous forme de modèle systémique, c'est-à-dire en "boîte noire".

Citons, sans prétention d'être complet, certains résultats conséquences et causes de complications techniques et conceptuelles :

- deux neuromédiateurs cérébraux auraient suffi pour penser l'activation et l'inhibition synaptique. Depuis 1975 on a découvert plus de cinquante neuropeptides qui peuvent éventuellement coexister et collaborer avec les neurotransmetteurs "classiques". Il s'agit donc de concevoir l'**intégration** de plusieurs informations différentes et donc la **modulation** de la réponse (16).

- ces neuropeptides ne sont pas présents uniquement dans le système nerveux. Il y a **plusieurs lieux** de sécrétion.

- **plusieurs causes** sont susceptibles de déclencher la sécrétion des cellules endocrines. On a longtemps cru que seul le taux de glucose sanguin déclenchait la sécrétion des cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas. Il faut actuellement ajouter le fructose, les catécholamines, les hormones gastro-intestinales, l'acétylcholine, et tout l'environnement hormonal de la gestation.

plusieurs causes,
plusieurs effets

- on a longtemps cru que l'insuline agissait sur l'utilisation cellulaire du glucose (qui n'était donc pas utilisé en son absence). On sait actuellement qu'elle agit de manière différente sur les cellules musculaires, les cellules nerveuses et le foie. **Plusieurs effets** distincts donc, l'absence d'insuline n'empêchant pas l'oxydation cellulaire.

L'action n'est pas binaire du type présence/absence.

- l'**organisation** topographique et numérique des cellules dans les îlots de Langerhans semble jouer un rôle.

- le nombre de récepteurs pour une hormone donnée n'est pas constant. Il est lui-même régulé en fonction de la concentration d'hormone. Dès 1939, M. Somoogy décrivait un effet paradoxal de l'insuline qui, injectée au diabétique en dose trop élevée pendant plusieurs jours conduisait à une hyperglycémie. Selon une explication récente, le nombre de récepteurs diminue. Il faut donc prendre en compte l'**interaction** hormone/récepteur.

- le modèle clé/serrure qui unifie la compréhension des actions enzyme/substrat, anticorps/antigène, hormone/récepteur **met en parallèle** les questions des modalités d'action et de régulation dans :

le système hormonal

le système nerveux

le système immunitaire

le réseau des protéines plasmatiques

les réseaux métaboliques.

Ceci n'autorise bien évidemment pas à les confondre, mais ouvre un nouveau champ de questions qui est celui de leur **information réciproque**, sinon même celui de leur **régulation réciproque**, à moins qu'il ne s'agisse de leur **interférence** (17).

On a décrit des anticorps anti-récepteurs responsables de certaines maladies et des anti-corps anti-hormones. Mais, dans le cadre de la théorie du réseau de Jerne, s'il se forme des anticorps Ac1 anti-insuline, il peut exister un anticorps Ac2 possédant un idiotype "image interne" de l'insuline. Ceci a été également démontré pour l'adrénaline et d'autres hormones. Il ne s'agit pas pour autant de dire que les anticorps sont des hormones... ou l'inverse ! Mais ceci définit la possibilité d'une **neuro-endocrino-immunologie** (18).

relations entre
systèmes
nerveux,
endocrinien,
immunitaire

Les relations entre système nerveux et endocrinien sont souvent décrites. Les relations de chacun de ces deux systèmes avec le système immunitaire se comprennent progressivement, telle la découverte récente de **neuroleukines**. Aucun de ces systèmes n'est **autonome**, uniquement **végétatif**, ou, pour le dire autrement, aucun n'est "silencieux".

Comprendre la transmission de l'information dans ces conditions implique de compliquer le schéma :

une cause/un effet/un effet en retour, grâce à une molécule perçue par un récepteur, c'est-à-dire la transmission de l'information selon un **circuit constant nécessaire**. On est conduit à concevoir la transmission de l'information dans un **réseau mobile d'équilibres** déplaçables.

9. LES PROBLEMES

le déplacement
successif des
problèmes

L'ensemble des exemples cités montre bien que la découverte d'une hormone n'est pas venue en réponse à un unique problème toujours posé de la même façon :

- déterminer le rôle d'une "glande vasculaire sanguine", et sa modalité d'action (médullo-surrénale par exemple),
- rechercher ce qui déclenche l'action d'un organe, en l'absence de système nerveux (sécrétine par exemple),
- rechercher la cause d'une maladie (goître par exemple).

Ces découvertes sont faites dans le cadre théorique du concept de milieu intérieur, c'est-à-dire la recherche des constantes physiologiques, de leur variation et de leur maintien, en un mot de la régulation chimique. Ce concept **unifie** toutes ces recherches séparées.

Le problème central devient celui de la régulation d'une constante du milieu intérieur (la **glycémie** par exemple) ; ou plus exactement c'est tout le problème du métabolisme du glucose qui devient la question, le regard se déplaçant aussi à l'intérieur des cellules et mettant en avant la question de la **glucopénie** c'est-à-dire de la glucoprivation intracellulaire.

On peut également partir, non plus de l'organe qui sécrète ou de l'organe qui est sensible, mais d'une substance pharmacodynamique (la morphine par exemple) et remonter aux récepteurs.

Mais la sécrétion des glandes endocrines peut également être questionnée à partir de la vie relationnelle, de ses **modalités d'adaptation** aux sollicitations du milieu, et de ses réponses aux agressions. Il n'est pas certain par contre que la question des modalités de communication cellulaire puisse constituer une question opératoire.

10. LES METHODES

L'ensemble des méthodes citées peut se regrouper de la façon suivante :

méthode
analytique,
systémique,
substitutive

- **méthode analytique** consistant à sélectionner, séparer des organes ou groupes de cellules, sinon même à les isoler in vitro,

- **méthode systémique** prenant en compte l'ensemble de l'organisme comme système coordonné d'organes interdépendants, et consistant à transplanter, mettre en circulation croisée, etc...

Dans les deux cas, la méthode statistique permet de prendre en compte les variations individuelles, tandis que la comparaison à un témoin permet de prendre en compte les variations autres que celle provoquée expérimentalement (variable temps, variable développement, variables non indépendantes).

- **méthode de substitution** par rapport à l'étude systématique directe sur l'homme :

- méthode comparative consistant à étudier chez l'animal, au laboratoire
- méthode pathologique consistant à considérer les maladies chez l'animal ou l'homme comme l'équivalent d'une expérience
- méthode d'enquête géographique sur la répartition d'une maladie comme moyen pour chercher des causes
- méthode histologique utilisant des marqueurs spécifiques
- méthode toxicologique utilisant les poisons comme substituts de scalpel.

La trilogie s'est donc bien compliquée. Doit-elle pour autant disparaître ?

CONCLUSION

Dans son histoire de l'hérédité, F. Jacob explique que désormais, tout problème biologique est nécessairement un problème à quatre corps :

- structure
- fonction
- milieu
- histoire, au double sens de développement embryonnaire et d'évolution des espèces.

Nous n'avons traité que les deux premiers en laissant de côté les événements post-membranaires. Nous avons laissé également de côté la psycho-endocrinologie (stress), l'écologie endocrinienne, si l'on peut risquer ce terme, l'endocrinologie comparée, et l'idio-endocrinologie, c'est-à-dire la prise en compte d'une variabilité individuelle.

critique des
habitudes
pédagogiques

Dans ce domaine précis, si nous avons critiqué certains schémas habituels ou récents d'articulation et de présentation des savoirs en endocrinologie, schémas qui **majorent fortement** le sentiment de **progrès linéaire**, et **continu**, sinon de progrès **nécessaire** et **logique**, nous ne pensons pas avoir proposé de solution unique universelle. Nous n'avons pas proposé d'abandonner une définition "trop ancienne" et périmée, pour une définition plus actuelle du concept d'hormone. Nous souhaitons avoir mis

réarticuler les
observations,
les concepts,
les techniques,
les méthodes,
les représentations

l'accent sur la nécessité d'articuler, à un niveau donné d'enseignement, pour un public donné, les données empiriques et cliniques, les concepts, les théories, les techniques expérimentales, les méthodes démonstratives, sans oublier la représentation du vivant qu'elle implique. Chaque solution pédagogique de désarticulation/réarticulation de cet ensemble aura un **effet épistémologique**, c'est-à-dire donnera, sans toujours le dire explicitement, une idée de la façon dont la science endocrinologique s'est constituée, et une idée des critères de validité de ce savoir. Chaque solution induira également une **représentation du vivant**. Cette façon de faire présente l'avantage de mettre au premier plan non plus la question de la formulation du savoir "la plus récente", ou "la plus vraie", mais bien plutôt celle de ses **formulations successives** et de leurs **rectifications**. Finalement, si l'on nous reprochait d'avoir compliqué la tâche du pédagogue, peut-être aurions-nous atteint notre but. Disons surtout que tout ce travail n'a peut-être aucun intérêt si l'on se préoccupe seulement d'enseigner les résultats du savoir identifiés au savoir le plus récent. Si l'on considère le passé comme dépassé, tout en admettant qu'il a représenté à un certain moment un dépassement d'un savoir ancien, il n'y a rien de plus à dire. Et l'on réduit le rôle de l'enseignant à celui d'un canal de transmission, dans la mesure où sa part de choix est réduite. Nous espérons avoir montré que la frontière du **périmé** est peu aisée à tracer. Par ailleurs, la **complexité** du "plus récent" empêche d'en faire un point de départ. Quant à la **nouvelle base**, elle reste difficile à définir, à moins de privilégier la chimie, ce qui est discutable.

Difficulté supplémentaire, toute réorganisation abolissant l'historicité du savoir renforce donc :

- d'une part, le caractère de **rupture** du savoir ainsi constitué dans la mesure où il devient difficile de concevoir son commencement,
- d'autre part, la vision **internaliste** de la science, dans la mesure où il devient difficile de faire apparaître le caractère contingent, événementiel d'une découverte, sa consonance éventuelle avec les représentations sociales ou l'idéologie d'une époque ou d'un pays donné.

Un développement historique réalisé sur quelques exemples privilégiés pourrait rectifier ces représentations de la connaissance. Nous avons dit "pourrait" car l'histoire des sciences n'est pas une science, et il y a de nombreuses façons de l'écrire qui n'ont pas toutes la même finalité. Autre difficulté, ce type d'enseignement nécessite du temps et une culture assez étendue pour suivre le cheminement de voies d'abord juxtaposées et qui se coordonnent progressivement ou de manière brusque, puis se rectifient et se réorganisent. Mais surtout, ce type d'approche ne saurait inaugurer un enseignement, comme

la méthode
historique
n'est pas la
panacée
pédagogique

c'est souvent le cas, quand il est fait, car si l'historien accompagne les savants du passé dans leurs chemine-
ments prospectifs, c'est en pleine connaissance de l'état
actuel du savoir. Le regard récurrent part du présent, et
ce présent se modifie lui-même. L'histoire doit donc,
elle-même, **être réécrite**. De quelle organisation présente
l'élève doit-il partir pour comprendre cette mise en per-
spective ?

Pleinement conscient de ce que l'enseignement des scien-
ces n'est pas non plus une science, proposons donc à
l'enseignant d'être un **interprète** au sens musical du
terme, c'est-à-dire toujours un peu un **créateur** qui pro-
pose sa propre accentuation parmi un ensemble de
possibles.

Guy RUMELHARD
Lycée Condorcet, Paris
Equipe de didactique des sciences
expérimentales, INRP

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) BACHELARD Gaston. **Le rationalisme appliqué**. Paris. PUF. 1948, p.49.
- (2) ARON Max, GRASSE Pierre P. **Biologie animale**. Paris. Masson. 1939, p.353-356 et 6ème éd. 1960, p.407-417.
- (3) CANGUILHEM Georges. **Le normal et le pathologique**. Paris. PUF. 2ème ed. 1966, p.140.
- (4) CANGUILHEM Georges. **La formation du concept de réflexe au XVII et XVIII^e siècle**. Paris. Vrin. 1955. 2ème ed. 1977, p.91.
- (5) KLEIN Marc. **Sur l'article de Berthold : transplantation des testicules**. (1849) in "Regard d'un biologiste". Paris. Hermann. 1980.
- (6) CANGUILHEM Georges. **Pathologie et physiologie de la thyroïde au XIX^e siècle**. In Thalès, t. IX. Paris. PUF. (reproduit in "Etudes d'Histoire et de Philosophie des Sciences". Paris. Vrin. 1968).
- (7) GROS François, JACOB François, ROYER Pierre. **Sciences de la vie et Société**. Paris. La Documentation française et Collection Point Actuel. 1979.
- (8) RASMUSSEN H., PECHET M.M. "Calcitonin". **Sc. American**. Oct. 1970. 223 - 4, p.42-50.
- (9) BEAUMONT André. **Cytophysiologie des cellules thyroïdiennes normales et pathologiques**. Actes du colloque du Centenaire de l'ENS de St Cloud. 1982, p.189-210.

- (10) RIEUTORD M. **Physiologie animale**. Paris. Masson. 1982. 2 tomes.
- (11) CANGUILHEM Georges. **La constitution de la physiologie comme science**. Introduction au tome I du **Traité de Physiologie** de Charles Kayser. Paris. Ed. médicales. Flammarion. 1963.
- (12) DAGOGNET François. **La raison et les remèdes**. Paris. PUF. 1964.
- (13) DEBRU Claude. **L'esprit des protéines**. Paris. Hermann. 1983.
- (14) CHOPLIN François. "L'ordinateur en chimie". **Pour la Science**. N° 97. Nov. 1985. p. 50-60.
- (15) WALLON Henri. **Les origines de la pensée chez l'enfant**. Paris. PUF. 1945.
- (16) HOKFELT Tomas. "Les messages chimiques du cerveau". **La Recherche**. N° 122. 1981, p.558-570.
- (17) LEHUIILLER Annick. "La neuroleukine : messenger nerveux et immunitaire". **La Recherche**. N° 186, p.386-388.
- (18) GACHELIN Gabriel. **Vie relationnelle et immunité**. In **Corps et Histoire**. Paris. Soc. éd. Les Belles Lettres. 1986.