

L'œuvre scientifique de Jean Nageotte (1866-1948)

Par Jacques Taxi
Professeur honoraire à l'Université Pierre et Marie Curie

Jean, Nicolas, Denis, Eugène Nageotte est né à Dijon en 1866 et mort à Paris en 1948; il entreprit ses études de médecine à Besançon pour les terminer à Paris où il devient interne des hôpitaux en 1889. Docteur en médecine en 1893, il fut d'abord chef de travaux anatomiques à la Clinique des maladies du système nerveux de la Salpêtrière, puis médecin-adjoint de l'hôpital de Bicêtre en 1898, dans le corps des Médecins aliénistes des hôpitaux de Paris, enfin répétiteur au laboratoire d'Histologie de l'Ecole pratique des Hautes Etudes du collège de France (1903-1912). C'est en 1912 qu'il accède à la fois aux fonctions de Médecin de la Salpêtrière et Professeur au Collège de France, poste qu'il occupera jusqu'en 1937.

On peut distinguer dans l'œuvre de Nageotte trois périodes définies par l'orientation principale de ses recherches : la période « Neuropathologie », la période « Neurohisto- et Neurocytologie » et enfin la période « Biophysique-Cristallographie ».

Il fut d'abord l'élève du neuropathologiste Gombaut et du professeur Raymond, sous la direction desquels il fit sa thèse de Médecine, intitulée « Tabes et paralysie générale (1893) », dans laquelle il établit que l'origine du tabès ne se situe pas dans les neurones médullaires, comme on l'admettait à l'époque, mais dans

une lésion des cordons postérieurs. Il devait affiner cette notion par la suite en montrant que la lésion initiale se situe au niveau des « nerf radiculaire », que d'autres auteurs ont pérennisé comme nerf radiculaire de Nageotte (racines dorsales). Cette découverte fut longtemps controversée avant de s'imposer définitivement; c'est pourquoi il continua d'approfondir ce sujet sur lequel il fit plusieurs publications complémentaires. C'est au cours de cette période qu'il se lia avec le neurologue Joseph Babinski, de 9 ans son aîné, qu'il considéra toujours comme l'un de ses maîtres et avec lequel il décrit en 1902 le syndrome de Babinski-Nageotte, conséquence d'une lésion bulbaire unilatérale d'origine syphilitique. On peut considérer que cette période neuropathologique va se clore avec la rédaction du chapitre « Centres nerveux inférieurs » (319 pages), en collaboration avec le Dr A. Riche, du classique Manuel d'Histologie pathologique de Cornil et Ranvier (1907). Il lui est arrivé à partir d'observations neuropathologiques de passer à la neuroanatomie, en particulier une contribution à la structure du noyau gustatif chez l'Homme (1906), dans laquelle il individualise le noyau *fasciculi ovalis* de Nageotte. C'est également dans ce temps que Nageotte a montré son ingéniosité technique en mettant au point un microtome pouvant couper des pièces de grande taille (cerveau humain) qu'il devait modifier en 1909 pour faire des coupes à congélation, ainsi qu'un type de platine chauffante pour l'histologie. Il a décrit une méthode de coloration de la myéline par l'hémalun de Mayer sur coupes à congélation, qui permettait d'éviter les inconvénients de la postchromisation de la méthode de Weigert. Enfin il a laissé son nom à la « cellule de Nageotte » pour le comptage des leucocytes du liquide céphalo-rachidien.

La première manifestation de son intérêt pour la neurohistocytologie normale est la parution d'un opuscule intitulé : «La structure fine du système nerveux » (Maloine, 1905), initialement destiné à la *Revue des Idées*, revue rationaliste, mais dont la parution a été interrompue à ce moment là. C'est un exposé historique et critique des différents arguments qui s'affrontaient vigoureusement à l'époque sur la conception générale de la structure du système nerveux. Est-il formé de cellules indépendantes, les neurones, ou au contraire constitue-t-il un vaste réseau continu dont les neurofibrilles sont le constituant fondamental, les neurones n'étant que les centres trophiques de ce réseau. Manifestement impressionné par les travaux de Cajal (qui allait recevoir le prix Nobel en 1907), il se rallie sans restriction à la théorie du neurone (s'opposant à la théorie réticulariste), tout en soulignant les difficultés d'interprétation de certaines imprégnations argentiques des neurofibrilles observées aux plus forts grossissements.

Ses recherches sur le nerf radiculaire l'avaient amené à s'intéresser aux ganglions rachidiens, et c'est par un travail sur ces ganglions qu'il réalise la transition entre la neuropathologie et l'histocytologie expérimentale. En effet ayant observé certaines modifications des neurones de ces ganglions chez les malades du tabes, il retrouve des modifications analogues lorsqu'il greffe des ganglions de lapin dans le parenchyme de l'oreille. Cette réactivité aboutit à la formation de paraphytes de divers types. Il souligne l'attraction qu'exerce sur certains paraphytes les nodules résiduels formés par la prolifération de cellules satellites qui occupent la place des neurones dégénérés. Cette notion d'un tropisme trophique des axones pour la glie périphérique reviendra souvent dans ses travaux

sur la régénération des nerfs.

Il va dès lors se consacrer à la recherche fondamentale, passant au travail histo-cytologique et à l'expérimentation biologique sur les tissus nerveux et conjonctif, alors même qu'il est nommé à la succession de Ranvier au Collège de France, la chaire d'Anatomie générale devenant d'Histologie comparée.

Ses travaux d'histo-cytologie sont exposés dans un gros livre au titre d'une modernité permanente: « L'organisation de la matière dans ses rapports avec la vie. Etudes d'anatomie générale et de morphologie expérimentale sur le tissu conjonctif et le nerf. » (560 pages, Alcan, 1922). Il est divisé en deux parties: dans la première il développe les conclusions générales auxquelles l'ont conduit presque 30 ans de travaux biologiques. L'idée directrice est de combattre le vitalisme et ce qu'il appelle «l'illusion finaliste», encore fort répandus à cette époque, en particulier dans le milieu médical. La seconde partie est consacrée à l'exposé plus détaillé de ses travaux, avec les précisions sur le matériel et les techniques.

Avant d'entrer dans plus de détails je voudrais souligner que Nageotte, considéré à juste titre comme un neurohistologiste, a quand même consacré autant de temps à l'étude du tissu conjonctif, ce qui justifie le titre de sa chaire au Collège de France, et ce dont il a tiré un grand parti dans son travail sur la régénération des nerfs, qui associent étroitement tissu nerveux et conjonctif.

Son introduction définit les caractéristiques de la vie : excluant toute discussion philosophique et sans prétendre tout expliquer, pour lui le seul point de vue efficace est d'admettre que la vie ne résulte que de certaines propriétés spécifiques, liées à un niveau très complexe d'interactions moléculaires relevant uniquement de la

physico-chimie, à l'exclusion de tout « fluide vital » plus ou moins explicitement admis par certains histologistes. A l'appui de cette conception il rapporte ses observations et expériences sur la néoformation du tissu conjonctif lors de la cicatrisation, reprenant et complétant les travaux de Ranvier, dans le droit fil de qui il se place. Il est sans doute l'un des premiers à montrer que l'on peut obtenir des fibres de collagène par un phénomène analogue à une cristallisation à partir d'une solution d'eau acidulée utilisée pour obtenir le gonflement des tendons. Si l'on précipite cette solution par une quantité adéquate de sel, on obtient un caillot de fibrilles de collagène. Le phénomène est réversible. Ce collagène obtenu artificiellement peut être greffé et subit la même évolution que du collagène natif, lequel se forme à partir des molécules du milieu intérieur synthétisées par les fibroblastes, mais dont le devenir ultérieur est largement indépendant d'eux.

Je rapporterai ici quelques mots significatifs de la controverse qui l'opposait à l'histologiste Laguesse. Celui-ci dit à propos des fibres de collagène : « Nous considérons la substance fondamentale comme bien vivante, et avec G. Pouchet, notre maître et bien d'autres biologistes, nous ne croyons pas que ce soit un progrès de surcharger d'un tel poids mort l'organisme vivant » Réponse de Nageotte : « Pour ma part, ce que je considère comme un poids mort, c'est le préjugé vital. Si je m'en étais embarrassé, jamais il ne me serait venu à l'idée de tenter la greffe de tissu mort. » Et ceci nous amène tout naturellement à la contribution la plus originale de Nageotte, la pratique des greffes mortes de tissu conjonctif, c'est-à-dire de greffons dont les cellules ont été tuées par fixation à l'alcool ou au formol. En fait, dans l'historique qu'il fait de cette question il

montre que des auteurs plus anciens, et en particulier Paul Bert, ont en fait utilisé cette technique, mais en croyant greffer des tissus vivants. Cependant il rend hommage à Paul Bert, insistant sur le fait que les moyens dont il disposait à l'époque ne lui permettaient pas de savoir si les greffons étaient vivants ou morts. Il peut montrer alors qu'au moins avec certains tissus comme le tendon ou la tunique externe des artères, la trame fibreuse du tissu mort est incorporée parfaitement à celle du tissu vivant, cette trame se trouvant secondairement réoccupée par des fibroblastes ayant migré de l'environnement. Evidemment ceci n'est pas possible avec les tissus conjonctifs dont la substance interstitielle est solide, comme l'os ou le cartilage. Pour ces tissus là le greffon de tissu mort subsiste; il ne peut être nouvellement habité à cause de l'obstacle physique, mais peut néanmoins s'intégrer tel quel dans l'organe au point de ne pouvoir en être distingué.

Ce travail l'amène à une autre observation originale : la métaplasie des fibroblastes observée lors de la greffe morte de tissu conjonctif dur. Dans un greffon d'os, un certain temps après la greffe on voit se produire des zones d'érosion comparables à celles par lesquelles se font les remaniements continuels de l'os vivant; mais ici, au contact de l'os mort, il se fait de l'os vivant à partir de fibroblastes venus du voisinage ; toutefois l'évolution ne va pas jusqu'à la formation de système de Havers. Plus curieux encore, au contact du cartilage mort il se fait de l'os par des fibroblastes venus envahir les logettes des chondrocytes ouvertes lors du prélèvement du greffon. Des phénomènes analogues de métaplasie sont décrits pour la formation de cellules musculaires lisses à partir de fibroblastes pénétrant dans la media des greffons de paroi artérielle

morte. Le mécanisme de ces métaplasies était alors totalement ignoré. Tout ce travail sur le conjonctif lui a été très utile dans l'analyse des résultats de greffes de nerf mort dont il sera question plus loin.

On ne peut être étonné que les considérations sur la cellule aient beaucoup vieilli, puisque l'histo-cytochimie était encore dans sa petite enfance et la microscopie électronique même pas à l'horizon. La découverte relativement récente des mitochondries (granules et filaments d'Altman) l'ont poussé à surestimer leur rôle dans le fonctionnement des cellules. C'est ainsi par exemple qu'il écrit que la synthèse de la pepsine se fait à l'intérieur des mitochondries. A côté de cela, il y a des anticipations remarquables, relatives en particulier à la membrane cellulaire. On retiendra aussi ce rappel que le cytologiste ne doit jamais perdre de vue que les structures figées qu'il observe sont en fait des édifices essentiellement dynamiques.

Sur le plan de la neurohistologie, Nageotte s'est consacré presque exclusivement à l'étude des fibres nerveuses et des nerfs, à l'exclusion du système nerveux central pour lequel il s'en remet à Ramon y Cajal, auquel il rend un vibrant hommage, ce qui est à souligner de la part de cet esprit toujours très critique et redoutable contradicteur, alors même qu'il était en désaccord avec Cajal sur certains détails de la régénération des nerfs. Une des originalités de ses travaux est qu'ils font un large usage des techniques de coloration de l'histologie générale aussi bien que d'observations sur tissu frais, en réaction contre l'usage trop prédominant des imprégnations argentiques fait à l'époque par les neurohistologistes. Toutes les observations et descriptions qui en résultent restent

valables. En fait ce sont seulement certaines interprétations qui sont à revoir, lorsqu'on était aux limites de la microscopie photonique et nonobstant sa volonté proclamée de rester fidèle aux faits, il ne s'est pas toujours dispensé de s'aventurer un peu au delà, par exemple lorsqu'il interprète la gaine de myéline comme sur une sorte de mitochondrie géante de l'axone. Au contraire sa conception de la fibre amyélinique composée, formée d'un certain nombre de neurites indépendants les uns des autres dans une gaine de Schwann commune, déjà pressentie par Ranvier, qui repose à la fois sur des dissociations et des coupes transversales sériées, a été totalement validée par la microscopie électronique, avec la seule restriction que les cellules de Schwann ne forment pas un syncytium, mais des unités bien distinctes; c'est là un exemple des données qui restaient alors inaccessibles: la microscopie photonique ne permettait pas de voir la membrane plasmique en raison de sa trop faible épaisseur, sauf lorsqu'une basale assez épaisse y était associée. La structure de la fibre amyélinique composée était un des thèmes qui l'opposait totalement aux réticularistes pour qui les fibres nerveuses échangeaient des neurofibrilles et formaient une structure en réseau. C'est cette compréhension de la structure de la fibre amyélinique composée qui lui permet de réinterpréter nombre de figures des auteurs plus anciens et par exemple de donner une description valable des plexus de la cornée.

Sa description de la cytologie de la fibre myélinisée en microscopie photonique et son travail sur la dégénération et la régénération des nerfs est classique et ce n'est pas par hasard qu'il s'est vu confier le chapitre « Sheaths of peripheral nerves. Nerve degeneration and regeneration » (48 pages, tome I du traité de

Penfield (1932) » *Cytology of the nervous system* ». Il est le premier à avoir quantifié la variation de diamètre de la fibre myélinisée des nerfs moteurs, dont la surface de section peut changer dans le rapport de 1 à 30 entre sa sortie du neurone et sa partie intramédullaire et 1 à 160 avec la partie extramédullaire, en dehors des étranglements de Ranvier bien entendu. Il décrit la forme trabéculaire de la gaine de Schwann par coloration à l'hématéine de fibres myélinisées isolées. Il reprend la description des différents éléments de structure précédemment décrits (étranglements de Ranvier, segments interannulaires dont la longueur est proportionnelle au diamètre de la fibre, appareil de Rezzonico, neurokératine, etc.) en précisant l'interprétation, et il y ajoute le double bracelet épineux, qui est la première focalisation sur la région paranodale, dont la microscopie électronique puis l'analyse moléculaire ont maintenant révélé la grande complexité, dans des travaux qui l'ignorent.

Sa connaissance approfondie tant des fibres nerveuses que du tissu conjonctif étroitement associé à elles pour former les nerfs est à la base de son étude particulièrement documentée de la dégénération et de la régénération des nerfs. Il insiste sur le rôle exclusif des macrophages dans la formation des corps granuleux, étape ultime de la désintégration des fibres myélinisées. Notons au passage que dans son étude des premières étapes de la dégénération *in vitro*, il observe que l'étape initiale de l'altération morphologique des fibres myélinisées est très ralentie dans un milieu dépourvu d'ions alcalino-terreux (NaCl 0,9% versus liquide de Locke par exemple). Les corps granuleux disparaîtront progressivement alors que la glie schwannienne prolifère dans le bout proximal

comme dans le bout distal, où elle semble attendre l'arrivée des neurites en régénération auxquels elle servira de guide vers les lieux de terminaison périphérique. Si cette régénération n'a pas lieu, le tissu conjonctif interstitiel s'hypertrophie, mais la glie schwannienne garde de façon définitive la possibilité de se raccorder à des fibres nerveuses en croissance.

L'incidence des diverses modalités expérimentales de suture des nerfs sectionnés est analysée en détail. Il souligne le rôle capital de la glie schwannienne, s'élevant contre l'idée que les neurites pourraient cheminer nus à un quelconque stade du processus. Les relations neurites-glie sont d'abord celles de fibres amyéliniques composées pouvant échanger entre elles des axones. Lorsqu'ils atteignent le bout distal, les axones utiliseront alors la voie schwannienne restée en place pour rejoindre les effecteurs. Dès que la myélinisation commence, les fibres s'individualisent, et les cellules mésenchymateuses s'insinuent entre elles. Des expériences ayant provoqué l'hypertrophie de la névroglie montrent que cette hypertrophie gêne considérablement la pénétration des neurites et leur développement ultérieur. L'utilisation d'une anse de soie pour réunir les deux extrémités d'un nerf sectionné entraîne un afflux de macrophages autour de la soie, qui exerce une action négative sur la myélinisation. Il décrit également le développement de l'édifice collagène qui se forme de façon concomitante avec les travées névrogliales et peut même les précéder dans la partie intermédiaire entre les deux extrémités rétractées du nerf sectionné. Edifié pour des raisons presque purement mécaniques il joue un rôle essentiel pour le guidage des travées nerveuses vers l'autre bout du nerf.

Bien que son idée du « métamorphisme » de la fibrine

cicatricielle en fibres de collagène devrait aujourd'hui être précisée actualisée et celle de l'origine mitochondriale du collagène abandonnée, toutes les descriptions détaillées de la mise en place des systèmes de fibres dans la régénération des nerfs restent valables. Parmi les nombreuses observations rapportées en faisant varier avec beaucoup d'imagination les conditions de régénération, il y a la tendance à former des gliomes volumineux lorsque la névroglie n'est pas nouvellement habitée par des neurites dans un certain délai. S'ils n'entrent pas en contact avec la glie avant que l'évolution tumorale ait commencé, ils ne peuvent plus la modifier.

Mais la contribution la plus originale, qui résulte directement de sa conception des phénomènes vitaux évoquée plus haut, est l'utilisation des "greffes mortes", c'est-à-dire l'intercalation d'un segment de nerf mort, tué par fixation, à la place d'un segment manquant entre les deux bouts d'un nerf sectionné. L'expérimentation menée sur le Chien et le Lapin a donné des résultats très convaincants, même lorsque la perte de substance est importante avec seulement un retard dans la myélinisation des fibres régénérées. Il remarque au passage que la fixation du greffon à l'alcool convient seule, car après le formol les macrophages ne sont plus capables d'éliminer les fibres myélinisées. Comme il se trouve que ces travaux ont eu lieu au moment de la guerre de 1914-18, ils ont fait naître de grands espoirs pour la restauration de certaines blessures, mais Nageotte a d'abord été très réticent, soulignant que toutes les conditions requises pour le succès de l'opération sont loin d'être réalisées dans le cas des blessures de guerre. Il a cependant fini par se laisser convaincre et la méthode a pu être appliquée avec succès par le Dr Sencert au cas de blessés ayant subi la perte

irrémédiable d'un morceau de nerf dans le bras ou la jambe.

La réhabilitation de la greffe morte se fait en plusieurs étapes : elle concerne d'abord les espaces de la trame conjonctive libérés par la phagocytose des cellules mortes, puis vient la réinnervation des muscles, qui met en jeu d'autres facteurs.

Un point très important est la comparaison entre l'amoindrissement morphologique des nerfs réparés, qui est général quoique variant avec les modalités opératoires, et la restauration fonctionnelle, appréciée par le poids des muscles réinnervés. Il en ressort que ce n'est pas tant le nombre de fibres régénérées que leur qualité qui est important, celle-ci étant fonction principalement du degré de sclérose du conjonctif entourant le tissu régénéré.

Les hétérogreffes de nerf mort (lapin ou veau chez le chien) sont parfaitement réhabitées par les fibroblastes de l'hôte et le raccordement des fibres de collagène est excellent. Entre les espèces citées, les réactions de rejet sont exceptionnelles, et les différences dans la réussite tiennent beaucoup plus à des facteurs contingents comme la richesse en tissu fibreux des nerfs, ceux du veau étant par exemple beaucoup plus riches que ceux du Chien, la finesse du collagène de lapin qui en, qui doit être plus faible que celui du nerf, car la partie régénérée est toujours plus mince que le nerf lui-même. En outre la greffe morte n'est jamais sclérogène, même en cas de greffe hétéroplastique.

Des expériences de régénération croisée entre les nerfs jumeau interne, très largement moteur et saphène externe, sensitif, tendent à montrer que la glie sensitive ne permet pas aux axones moteurs d'acquérir leur plein développement, apprécié par leur diamètre, tandis que la névroglie motrice n'entrave nullement celui

des fibres sensibles.

L'évolution de ses thèmes de Recherche allait se poursuivre dans la dernière partie de sa vie où ses travaux ont concerné beaucoup plus la biophysique et la cristallographie, orientations auxquelles il fut amené pour la compréhension de la structure de la myéline, envisagée comme cristal liquide de lipoïdes.

Les résultats obtenus sur ce thème font l'objet de 3 fascicules (dont un d'illustrations) publiés dans la collection « Actualités scientifiques » (Hermann, 1936) intitulés »Morphologie des gels lipoïdes. Myéline. Cristaux liquides.«. Cet ouvrage comporte la dédicace suivante ; » A mon maître Joseph Babinski, Neurologiste illustre, esprit novateur, d'une logique féconde, observateur génial, homme indulgent et bon ».

Ce livre est d'une lecture assez ardue. Il se place à la frontière de la biologie et de la cristallographie, plus près de cette dernière, et vise à mieux comprendre les formes d'organisation des lipides, substances qui, quoique insolubles dans l'eau, jouent un rôle essentiel dans la matière vivante, milieu essentiellement aqueux.

Le type de ces lipides est pour lui la myéline, dont on pourrait dire qu'elle a exercé sur lui une véritable fascination et qui est à l'origine de tout ce travail. Il la définit comme « un édifice colloïdal cristallin qui est également un élément anatomique ayant des relations morphologiques et fonctionnelles avec le protoplasme nerveux ». Pour mieux comprendre sa formation et sa structure, il a utilisé comme modèle les figures myéliniques décrites par Virchow en 1854 et nommées ainsi en raison de leur aspect analogue à celui de la myéline. Observées à l'origine dans des poumons pathologiques, on sait les obtenir artificiellement depuis longtemps à

partir de solutions de lipides amphiphiles plus ou moins complexes: acides gras ou savons purs ou associés entre eux ou à d'autres molécules organiques, pourvu qu'ils contiennent au moins une double liaison dans les chaînes carbonées des acides gras, mais les plus utilisés par Nageotte furent les extraits de cerveau obtenus après passage dans plusieurs solvants pour en extraire notamment le cholestérol. L'extrait final se présente sous forme d'une pâte molle dont on place une petite quantité que l'on aplatit entre lame et lamelle entourée d'eau (ou d'un autre solvant alcool plus ou moins dilué). La préparation est lutée, et l'on va alors assister dans cet espace clos à une morphogenèse de figures myéliniques d'abord en forme de tubes sur tout le pourtour de l'extrait par imbibition progressive de la couche superficielle, ce que Nageotte appelle le blastème formateur, constamment nourri par la masse centrale. L'évolution de ces tubes conduit à une grande variété d'aspects en fonction de la nature des lipides, des conditions d'environnement (nature et quantité de solvant, température, durée de l'expérience).

Nageotte en fait une analyse minutieuse, dont je ne puis rapporter ici que les grandes lignes : il y a lieu de distinguer les structures à surface hydrophile, ou tubes myéliniques, situées en périphérie du disque central et les structures à surface hydrophobe, qui occupent l'intérieur de celui-ci, avec à la base des tubes myéliniques une zone de transition très complexe.

Les tubes myéliniques sont des cristaux liquides du type smectique, c'est-à-dire à structure feuilletée, chaque feuillet étant constitué d'une phase liquide emprisonnée entre deux phases solides . Les tubes myéliniques, disposés à l'origine en couronnes radiales, s'allongent et prennent rapidement des formes très

variées ; c'est ainsi qu'on peut observer des torsades, des ramifications, la formation d'ampoules et d'invaginations impliquant un seul ou plusieurs tubes contigus pouvant aboutir à des images d'une très grande complexité ; l'ensemble est déformable en tous sens mais garde une épaisseur constante, sauf à se cliver en feuillets dont la somme des épaisseurs reste constante. A l'inverse, on peut aussi observer des images de bulles correspondant à des états de dispersion dus au clivage des lames formant les structures myéliniques en feuillets élémentaires. Nageotte insiste sur le fait que l'observation de ces structures translucides est délicate et nécessite souvent d'avoir recours à l'ultramicroscope à fond noir, concurremment au microscope ordinaire et au microscope polarisant qui permet de déterminer le type des assemblages moléculaires en s'appuyant sur les travaux des physiciens et cristallographes en fonction du caractère bipolaire des molécules. En lumière polarisée les tubes sont biréfringents uniaxes, de signe positif. Cette biréfringence est susceptible de se modifier en fonction de la nature des composants sous l'effet de l'état d'oxydation, qui évolue avec le temps. Cela peut aller jusqu'à l'inversion du signe de la biréfringence due à une forte oxydation et l'augmentation de l'imbibition qui en résulte.

Par comparaison, la myéline apparaît comme une figure myélinique naturelle, dont l'originalité tient à sa complexité chimique (cholestérol, protéines) et aux relations anatomiques et fonctionnelles qu'elle entretient avec le protoplasme qui l'entoure. Les feuillets se dissocient dans l'eau distillée, et il fait de ce caractère la pierre de touche de la bonne fixation des fibres nerveuses, qui nécessite des mélanges osmiés type liquide de Flemming. Il affirme

l'analogie de structure entre myéline et mitochondries, ce qui a été parfaitement validé par la microscopie électronique. Ayant remarqué l'individualité des membranes externe et interne de la myéline et leur colorabilité analogue à celle des mitochondries, il en tire la conclusion abusive que la myéline se forme comme une sorte d'inclusion mitochondrie géante du cylindraxe.

Il revient sur les divers détails de structure de la fibre myélinisée, en particulier sur les incisures de Schmidt-Lanterman qu'il considère comme des interruptions de la gaine de myéline, conforté dans cette idée par leur rôle dans la formation des ovoïdes de myéline lors de la dégénérescence wallérienne et par une observation ancienne de son maître Gombaut, montrant que dans une névrite due au saturnisme certains segments de myéline compris entre deux incisures peuvent dégénérer et ensuite régénérer indépendamment de l'ensemble du segment interannulaire.

Nageotte développe l'interprétation moléculaire des structures myéliniques qui a été largement validée par la microscopie électronique.

Le dernier chapitre est consacré à l'étude des structures à surfaces hydrophobes, qui se forment dans la partie centrale des extraits de cerveau placés entre lame et lamelle, milieu très pauvre en eau. C'est pourquoi elles diffèrent totalement des tubes myéliniques qui se développent dans l'eau par l'arrangement de leurs molécules, et, en conséquence, par leur propriété d'adhésion au verre. De telles structures peuvent être obtenues également en utilisant comme solvant entourant l'extrait de cerveau non plus l'eau, mais un alcool un peu dilué (mais pas l'alcool pur dans lequel l'extrait de cerveau est entièrement soluble). Bien qu'elles soient pour le

biologiste d'un intérêt moindre que les structures hydrophiles, puisque les milieux hydrophobes sont peu fréquents dans les cellules, Nageotte en a fait une étude aussi approfondie que celle des structures hydrophiles, dont je vous donnerai ici un aperçu simplifié. Il distingue trois types de structures : les stratifiées, les filaires et les radiées.

Le type des structures stratifiées est la structure en gradins, que l'on peut obtenir en plaçant l'extrait de cerveau dans l'alcool 70 au lieu d'eau ; au lieu de tubes myéliniques, il se forme en périphérie des gradins à surface plane. Chacun est formé d'un certain nombre de feuillets binaires stratifiés, dans lesquels les pôles hydrophobes sont orientés vers l'extérieur, donc à l'inverse de ce qui se passe en milieu aqueux. On y retrouve des plans de clivage au niveau des pôles hydrophiles, et des plans de glissement au niveau des pôles hydrophobes (CH_3). C'est par les plans de clivage que l'eau peut s'insinuer en cas de changement de solvant entraînant l'inversion de l'organisation moléculaire. Les structures en gradins croissent selon les deux directions de la surface des feuillets.

Les structures filaires ou filamenteuses croissent en direction linéaire, les molécules étant orientées transversalement par rapport au filament. De telles structures apparaissent dans les parties profondes du disque central des extraits de cerveau, qui a la structure d'un gel fluide. Lors de l'imbibition, ce gel se fissure, et l'on voit apparaître ces filaments dans les fissures et le système se développe jusqu'à former un vaste réseau attaché au verre par la face latérale. Les filaments élémentaires peuvent former des faisceaux dont l'axe est constitué par les têtes hydrophiles. Ils peuvent aussi se disloquer par imbibition, de façon quasi-explosive.

Nageotte a pu observer directement ce phénomène, avec un enthousiasme manifeste.

Structures radiées. Leur existence dérive de la propriété des molécules de se dresser perpendiculairement à la surface des liquides dans lesquels elles sont solubles. Dès qu'elles sont trop abondantes pour former un seul film monocouche, elles s'empilent en structures cristallines. Ce phénomène peut se produire à la surface de gradins, toujours autour d'accidents d'imbibition (vacuoles de tailles variées, souvent très petites, ou courts trajets filiformes) à partir desquels les molécules sont unies par leurs extrémités homologues ; l'orientation est longitudinale, alors qu'elle est transversale dans les réseaux filamenteux. Les structures radiées peuvent se présenter de façons diverses, mais la parenté est manifeste entre formations radiées et filaments anisotropes à fibres parallèles, si bien que dans les gradins formés par l'extrait de cerveau au contact de l'alcool 80%, la limite entre les deux peut être difficile à reconnaître.

Sa conclusion générale de l'ouvrage est que toutes ces observations montrent comment l'imbibition d'un gel de lipoïdes n'est pas un phénomène diffus, mais amène des agencements moléculaires aboutissant à une véritable morphogenèse. On peut imaginer que de tels phénomènes peuvent prendre place dans la matière vivante qui se construit et fonctionne.

Je terminerai sur quelques informations concernant l'homme,

Les aléas de la vie n'ont pas épargné Nageotte: un grave accident de bicyclette survenu en 1923 l'a laissé partiellement paralysé et souffrant de fortes douleurs chroniques. En outre il fut atteint assez tôt de surdité : M. Couteaux m'a raconté que lors de

visites qu'il lui a faites avant la guerre, il ne pouvait communiquer avec lui que par écrit ; La période de l'occupation allemande fut particulièrement éprouvante : il perdit sa femme en 1943, une de ses filles fut emprisonnée par les Allemands et son gendre déporté.

Observateur rigoureux et perspicace, esprit original et inventif, travailleur acharné et excellent dessinateur, il était aussi un esprit critique très exigeant pour lui-même comme pour les autres. Facilement sarcastique et péremptoire dans ses jugements, il ne donnait pas facilement son estime. Il resta lié à ses maîtres Gombault et Babinski, ses amis Ettlinger, Maillet, Azoulay ainsi qu'aux biologistes Wintrebert, Caullery, Rochon-Duvignaud, Hallion, Masson (entre deux voyages au Canada), au botaniste Guilliermond, au mathématicien Gaston Julia. Parmi ses élèves on relève les noms de Clovis Vincent, Henri Mondor, Pierre Chevallier, Henri Wallon, Jean-Pierre Delay, Gabriel Sourdille, promoteur des greffes de cornée et dont il se plaisait à penser que son travail sur les greffes avait sans doute influencé cette orientation. Ces listes sont bien évidemment non limitatives. Enfin il est juste d'ajouter qu'il a beaucoup apprécié la collaboration de son assistante au Collège de France, Melle Guyon, qui est d'ailleurs associée à plusieurs de ses publications.

Les qualités mentionnées plus haut, sa façon d'envisager les problèmes ont fait qu'il a été un modèle et même un maître à penser non seulement pour ses élèves cités plus haut, mais aussi pour beaucoup de morphologistes. Je n'en veux pour preuve que l'influence qu'il a exercé sur mon maître le professeur Couteaux, qui n'avait pas l'admiration facile, mais se référait souvent à lui, avec le regret de ne l'avoir connu qu'au soir de sa vie.

Légendes

D9- Prélèvement à 48j pour le lapin 218, et à 91 jours pour le 329.

à droite, greffes homoplastiques mortes de nerf fixé plusieurs jours dans l'alcool 90% ;

A gauche greffes autoplastiques vivantes.

Présence générale de névromes cicatriciels, plus ou moins développés. Chez le lapin 218, il y a adhérence des greffons au tissu environnant ; Nageotte considère que cela est lié A une régénération très vigoureuse qui fait que des fibres nerveuses n'ont pas pu trouver place dans le greffon et sont passées à l'extérieur, ce qui n'a pas eu lieu chez le 329.

Surtout, il n'y a pas de remaniement profond de l'architecture du greffon dans l'autogreffe, alors qu'il y en a dans les greffes mortes , pouvant aller comme dans le 329 jusqu'à la fusion des deux sciatiques poplités. Néanmoins on reconnaît facilement dans le greffon le collagène d'origine de celui qui est néoformé, beaucoup plus fin.

D10-Comparaison d'extraits de cerveau dans l'eau et dans l'alcool.1-eau-Couronne de figures myéliniques

2-alcool 70-couche de vacuoles autour du disque qui paraît noir par suite de la réflexion totale sur la paroi des vacuoles.

3-alcool 80-Plages en gradins collées au verre autour du disque

D11-2- Préparation de lécithine pure.

Tubes formant des anses,encabrés par des spirales formées par l'association de deux tubes. AU MILIEU DEUX TUBES EMBOÎTES

3—Préparation d'oléate de soude

Spirale simple d'un tube à cavité filiforme ;anse tubulaire ;
deux tubes emboîtés.

D12- Extrait de cerveau.

- plis labyrinthiformes dans une cavité formée par évolution tardive
- poche à paroi comportant 3 couches séparées visibles à droite et à gauche un bourgeon(non au point)formé à partir d'une des couches de la poche.

D13 - Extrait alcoolique de cerveau entouré d'alcool 70

Structure en gradins superposés de diverses épaisseurs
adhérant à la lamelle

D14 – Lécithine dans l'eau.

Filaments anisotropes du disque central striés à la fois en long
et en travers

D15 - Structure radiée dans le disque central d'une
préparation datant de quelques jours, intercalée dans le réseau de
filaments

-Vacuoles éphémères en surface au contact de l'alcool

-Vacuoles stables dans le gel, groupées en amas se
déformant mutuellement et reliés par des filaments anisotropes.

D16 - Dissociation de tissu frais.

1-2 étranglements de Ranvier

2- à gauche, id avec léger clivage de la myéline ; à droite, fibre bien conservée avec les incisures

3- incisures non déformées

4 - artefact de clivage des feuillets myéliniques au niveau des incisures

D17 - Fragmentation de la myéline au 4^{ème} jour de la dégénération wallérienne ; à droite noyau de Schwannet fragment de myéline au niveau de la rupture de la gaine ; à gauche, degrés divers de formation des ovoïdes

- Dessins.a fibre individuelle au 12^{ème} jour de la régénération premiers épaississements sur la membrane du cylindraxe
- 2- au 20^{ème} jour, épaississement marqué de la membrane du cylindraxe dans une fibre composée.
- -au 84^{ème} jour – myéline encore peu épaisse, mais limitée par deux membranes fortement colorées
- Liquide de FLEMING-FORMULE J DE LAGUESSE