

# De la théorie cellulaire à la théorie neuronale

Andrée Tixier-Vidal

42 Quai Henri IV, 75004 Paris, France

Auteur correspondant : Andrée Tixier-Vidal, [andree.tixier@wanadoo.fr](mailto:andree.tixier@wanadoo.fr)

Reçu le 15 mars 2010

**Résumé –** Les relations entre la théorie cellulaire formulée en 1839 par Schwann et en 1855 par Virchow, d'une part, et la théorie neuronale formulée en 1891 par Waldeyer puis par Cajal (1906), d'autre part, sont discutées d'un point de vue historique. L'histoire de leur genèse respective est comparée. Chacune d'elles s'est opposée à des dogmes dominants ; la théorie cellulaire s'est opposée à l'École de l'Anatomie Générale avec Bichat ainsi qu'à la philosophie vitaliste et à la philosophie positiviste d'Auguste Comte. La théorie neuronale s'est opposée à la théorie du réseau diffus défendue par Golgi. La théorie cellulaire comme la théorie neuronale ont fini par triompher, mais leur évolution ultérieure sera différente. La théorie cellulaire a renouvelé définitivement l'étude de la Biologie. La théorie neuronale a introduit une approche réductionniste nécessaire à l'étude du système nerveux, mais elle n'a pas prévu les développements ultérieurs des neurosciences.

**Mots clés :** Théorie cellulaire / théorie neuronale / histoire des sciences / controverses historiques

**Abstract – From the cell theory to the neuron theory.**

The relationship between the cell theory formulated by Schwann (1839) and by Virchow (1855) on the one hand, and, on the other hand, the neuron theory, as formulated by Waldeyer (1891) and by Cajal (1906), are discussed from a historical point of view. Both of them are the result of technical and conceptual progress. Both of them had to fight against the dominant dogma before being accepted. The cell theory opposed the school of Bichat, the vitalist philosophy and the positivist philosophy of Auguste Comte. The neuron theory, which is clearly based on the cell theory, was mostly concerned with the mode of interneuronal communication; it opposed the concept of contiguity to Golgi's concept of continuity. At present, the cell theory remains central in every field of Biology. By contrast, the neuron theory, which until the middle of the XXth century opened the study of the nervous system to a necessary reductionist approach, is no longer central to recent developments of neurosciences.

**Key words:** Cell theory / neuron theory / historical controversies

## Introduction

La théorie neuronale a été formulée en 1891 par Wilhelm Waldeyer, qui fut l'inventeur du mot « neurone ». Cet anatomiste allemand avait été définitivement convaincu par les travaux de Ramon y Cajal sur la structure du système nerveux, travaux rapportés pour la première fois à une conférence internationale en 1889. Ces études histologiques avaient été réalisées grâce à la mise en œuvre et au

perfectionnement d'une technique imaginée en 1873 par Camillo Golgi, qui étudiait lui aussi la structure du système nerveux. Les progrès ainsi réalisés ont valu à ces deux savants l'attribution conjointe du prix Nobel de Physiologie et Médecine en 1906, bien que leurs interprétations respectives soient totalement opposées. Pour Golgi, le système nerveux est organisé en un réseau continu, anastomosé. Pour Cajal au contraire, il présente une structure cellulaire discontinue : le neurone est l'unité structurelle et fonctionnelle du système

nerveux. Il en est résulté une controverse célèbre sur laquelle je reviendrai à la fin de ce texte.

Du point de vue de l'historien des sciences Marc Klein, « *la théorie neuronale n'est qu'un sous-chapitre orthodoxe de la théorie cellulaire* » (1959). D'autres auteurs ont également commenté diversement la confrontation de ces deux théories (cf. Guillery, 2005). Je me placerai ici d'un point de vue chronologique. En effet, 50 ans environ se sont écoulés entre l'établissement de la théorie cellulaire (1839–1850) et l'avènement de la théorie neuronale (1891). Pour comprendre ce long délai, j'ai comparé l'historique de la genèse de chacune de ces deux théories dont l'une, la théorie cellulaire, marque une étape très importante de l'histoire de la Biologie.

François Jacob, dans sa remarquable introduction à « *La Logique du Vivant* » (1970) situe la théorie cellulaire parmi la série d'organisations du vivant emboîtées les unes dans les autres « *comme des poupées russes* ». Dans un premier temps, jusqu'au XVI<sup>e</sup> siècle, les naturalistes et les médecins se sont attachés à décrire les organes, leurs formes et leurs fonctions, ce que François Jacob nomme « structure d'ordre un ». À la fin du XVIII<sup>e</sup> siècle et au début du XIX<sup>e</sup>, ils vont rechercher la structure d'ordre deux qui sous-tend organes et fonctions, c'est-à-dire la cellule. Ensuite, au début du XX<sup>e</sup> siècle, avec la découverte des chromosomes et des gènes apparaissent les structures d'ordre trois, cachées dans les cellules. Enfin au milieu du XX<sup>e</sup> siècle, l'acide nucléique représente la structure d'ordre quatre sur laquelle reposent les propriétés des organes.

## L'émergence de la théorie cellulaire

Je me suis très largement inspirée des ouvrages de Marc Klein (1936, 1959, 1980), historien des Sciences par vocation et histologue par profession. Marc Klein a été l'élève puis l'assistant de Pol Bouin, qui fut nommé en 1919 Professeur à la Faculté de Médecine de Strasbourg, récemment redevenue française. Je rappelle que Pol Bouin a fondé une prestigieuse École d'Histophysiologie de laquelle sont issus les pionniers français de l'Endocrinologie fondamentale (avec Robert Courrier, Max Aron) et de la Neuroendocrinologie avec mon maître Jacques Benoit, qui fut titulaire de la chaire d'Histophysiologie du Collège de France, de 1952 à 1964.

En m'appuyant sur les nombreuses données présentes dans les ouvrages de Marc Klein, ainsi que sur la lecture d'ouvrages originaux anciens, je vais essayer de montrer comment les préoccupations intellectuelles des naturalistes et des philosophes, nourries des progrès des observations microscopiques, ont conduit

à l'élaboration de la théorie cellulaire, par un long chemin, lui aussi pavé de dogmes et de controverses. Marc Klein a distingué chronologiquement plusieurs étapes que je vais suivre.

### A - Les prémisses au XVII<sup>e</sup> siècle

Avec l'invention du microscope en 1595 puis son perfectionnement, deux événements marquent le début du parcours : l'introduction du mot « cellule » par Robert Hooke en 1665 et les débuts de l'anatomie microscopique végétale en 1675, avec M. Malpighi (de l'Université de Bologne) et N. Grew (secrétaire de la Royal Society) (pour revue, voir Klein, 1936).

S'il est parfois classique de citer R. Hooke comme un pionnier de la théorie cellulaire, cette opinion n'est pas justifiée. On sait que Hooke a utilisé le mot cellule pour décrire la texture d'une coupe mince de liège qui évoquait « *les cellules hexagonales* » d'un rayon de miel. La cellule était un espace vide entouré d'une membrane. Cependant Hooke n'était pas naturaliste, nullement préoccupé par la structure interne des plantes. Le mot cellule va rapidement tomber dans l'oubli et Hooke ne sera jamais cité par ceux qui réintroduiront ce terme beaucoup plus tard.

Il n'en est pas de même pour Malpighi et pour Grew que l'on considère comme les fondateurs de l'anatomie microscopique végétale. Ceux-ci ont décrit des vésicules, des utricules, qui se formeraient au sein d'un liquide fondamental. Leuwenhoek, à la même époque, décrit des membranules. Cependant aucun d'eux ne considère ces éléments comme l'unité vivante fondamentale de l'organisation végétale et encore moins comme celle de l'organisation animale.

### B - Les théories sur la structure élémentaire des êtres vivants dans la seconde moitié du XVIII<sup>e</sup> siècle

À la fin du XVIII<sup>e</sup> siècle, plusieurs auteurs vont introduire ce thème de recherche à partir de leurs observations microscopiques sur différents tissus (pour revue, voir Klein, 1959). Haller (1751, 1752, 1757), qui a surtout étudié des nerfs, des tendons et des muscles, élabore la théorie fibrillaire selon laquelle la fibre est l'élément le plus petit des tissus animaux et végétaux. Kaspar Friedreich Wolff (1753), embryologiste, décrit l'évolution de vésicules au cours du développement de tissus végétaux et animaux et propose déjà que cette cavité sphérique est l'unité génétique et morphologique des êtres vivants. À la même époque, Buffon (1749) commence l'édition de son « *Histoire Naturelle* ». Il n'émet que des réflexions d'ordre philosophique, sans le secours d'aucune observation au

microscope. Il élabore la « *Théorie des molécules organiques* » et postule que « *les plantes et les animaux qui peuvent se multiplier et se reproduire par toutes leurs parties sont des corps organisés et semblables dont les parties primitives et constitutives sont aussi organisées et semblables* ». On peut y voir un message prémonitoire. Un peu plus tard, Fontana (Université de Florence) publie en français, en 1781, ses observations sur la structure primitive du corps animal. Il recherche un élément constitutif du corps animal et croit l'avoir trouvé sous la forme de « *cylindres tortueux primitifs* ». Il est à retenir pour avoir exprimé pour la première fois l'idée de l'existence d'un constituant élémentaire commun aux êtres vivants. D'autres auteurs soutiennent que les animaux sont formés de cellules délimitées par des membranes. Cependant, ces travaux ont peu d'écho. En effet à cette époque, l'anatomie animale s'oriente avec Bichat dans une nouvelle voie : l'anatomie générale, comme nous le verrons plus loin.

En conclusion, à la fin du XVIII<sup>e</sup> siècle, peu de faits nouveaux concernent l'anatomie microscopique mais un concept original émerge.

### C - Genèse de la théorie cellulaire au cours de la première moitié du XIX<sup>e</sup> siècle

L'étude de la cellule va subir un puissant essor aux alentours de 1800 par la conjonction de deux ordres de recherches :

- les contributions spéculatives apportées par l'École allemande de « Philosophie de la Nature » ;
- les progrès de l'anatomie microscopie des végétaux grâce à l'emploi intensifié du microscope.

Par contre, l'exploration des tissus animaux intervient beaucoup plus tard dans la formulation de la théorie cellulaire, comme nous le verrons plus loin.

#### La philosophie de la Nature

Cette école philosophique fondée par Shelling en 1799 a eu une influence considérable sur le développement des Sciences Naturelles, ainsi que sur le monde littéraire et médical, dans les pays de langue allemande, alors qu'elle est restée pratiquement inconnue en France. Selon Marc Klein « *on trouve dans ces textes des aphorismes prophétiques et les rêves des philosophes de la nature ont en beaucoup de points tracé le futur édifice de la théorie cellulaire* ». Un des membres célèbres de cette école est Oken (1805–1843). Oken s'intéressait aux Infusoires, organismes minuscules dotés de toutes les propriétés d'êtres vivants. Par pure spéculation philosophique, il considérait l'organisme comme une fusion d'êtres primitifs, chaque élément

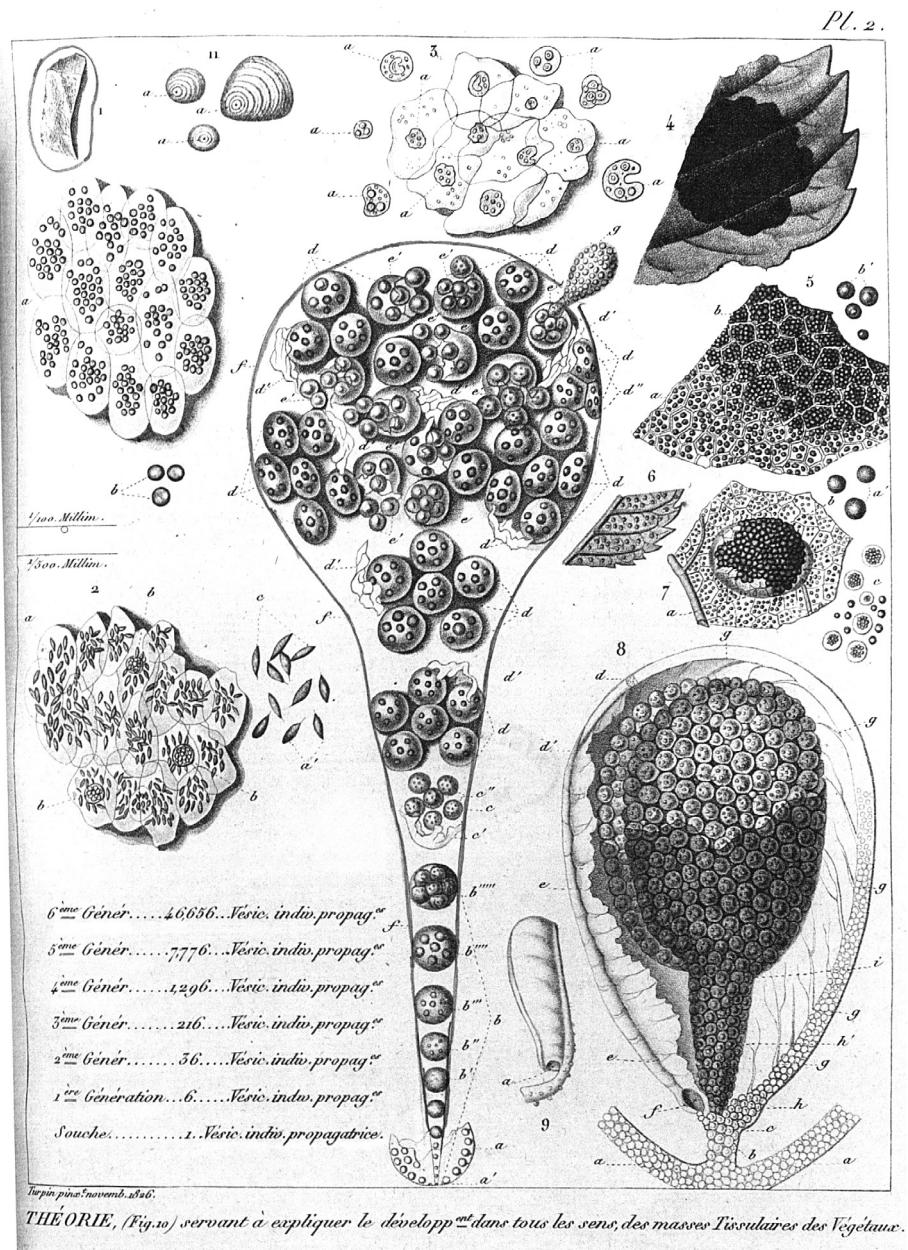
ayant perdu son individualité au profit d'une unité plus haute, l'organisme (on peut voir une résonance politique dans cette spéculation!) (cf. Canguilhem, 1975). Chaque organisme serait ainsi une synthèse d'infusoires. Cette idée sera reprise par le botaniste français Turpin (voir ci-dessous).

#### L'anatomie microscopique végétale

Le développement de la cytologie végétale entre 1800 et 1838 a conduit aux publications de Schleiden en 1838 et 1840, qui montrent avec une grande précision l'importance de la cellule dans la structure des plantes. Pour cette raison, Schleiden est toujours cité, à tort, comme le père de la théorie cellulaire pour les végétaux. En fait, l'article de Schleiden est l'aboutissement des travaux effectués par plusieurs botanistes allemands et français que Schleiden a souvent omis de citer ou qu'il a même critiqués. Parmi les allemands, il faut citer Sprengel qui a réintroduit le terme de cellule en 1802, sans se référer à Hooke. Les Français sont particulièrement nombreux et plusieurs d'entre eux doivent être considérés comme d'éminents précurseurs. Brisseau-Mirbel (1808) a émis l'hypothèse qu'à l'intérieur de chaque cellule une autre peut se former. Dutrochet (1824–1837) affirme que la cellule est véritablement la pièce fondamentale de l'organisme, « *tout en effet dérive évidemment de la cellule dans les tissus organiques des végétaux* ». Turpin (1826) dans son ouvrage de 1829 sur l'« *Organographie microscopique élémentaire et comparée des Végétaux* » présente une nouvelle théorie élémentaire sur la formation et l'accroissement des végétaux (figure 1) : il distingue trois degrés dans l'organisation végétale : degré 1, une seule vésicule ; degré 2, le thalle ou tige horizontale ; degré 3, les nombreuses formes du tissu cellulaire. Enfin, Raspail (1828–1838) affirme que tout être organisé commence par une vésicule imperforée détachée d'un ensemble.

Finalement, avec l'ouvrage de Schleiden et les travaux des botanistes qui l'ont précédé, l'importance de la cellule dans la structure des plantes est définitivement établie. Schleiden, en outre, note que toutes les cellules végétales contiennent un noyau. Le noyau pourvu d'un nucléole avait été décrit auparavant pour la première fois par Brown en 1833 dans des cellules d'orchidées. Schleiden pose déjà la question de l'origine des cellules, de leur mode de reproduction, mais ne dispose d'aucune observation directe. Il imagine que la formation du noyau, par « *cristallisation* » au sein d'un blastème, précédérait celle de la cellule.

L'extension de l'approche cytologique au règne animal va alors permettre la généralisation de la théorie cellulaire.



**Fig. 1.** Reproduction de la figure 10 de la planche II de l'ouvrage de Turpin (1829). Cette planche a pour titre « Théorie servant à expliquer le développement, dans tous les sens et sur tous les points, des masses tissulaires des végétaux ». La figure 10 fait l'objet d'un très long commentaire de l'auteur dont je citerai quelques passages révélateurs de la pensée d'un des botanistes français pionniers de la théorie cellulaire. « *Cette figure est entièrement théorique, entièrement explicative, elle est complètement idéale ; mais elle exprime, selon moi, rigoureusement et fidèlement le résultat d'une foule d'observations positives sur l'organisation et le mode de propagation des végétaux et des animaux... a) fragment d'une vésicule-mère qui peut être celle d'un végétal univésiculaire... Dans ce fragment j'ai figuré quelques grains vésiculaires de globuline... ».* La vésicule a' est le point d'origine d'une progression croissante (six générations sont représentées), de bas en haut vers les tissus, puis latéralement vers des tissus spécialisés et des organes. On notera qu'en 1829 l'existence du noyau n'avait pas encore été révélée par Brown (1833). Les vésicules de « globuline » décrites par Turpin correspondent peut-être à des images artéfactuelles de noyaux altérés par le traitement des tissus. Il est intéressant de remarquer que dans son texte Turpin semble attribuer un rôle à la « globuline » (« globuline propagatrice ») dans la propagation des vésicules. (Image scannée par les services de la bibliothèque centrale du MNHN, voir références pour la cote).

### Recherches sur les tissus animaux depuis Bichat jusqu'aux publications de Th. Schwann en 1839–1842

Les connaissances sur la structure microscopique des tissus animaux vont progresser très lentement au cours des premières décades du XIX<sup>e</sup> siècle, et ceci pour deux raisons.

– La première tient aux difficultés propres à la nature des tissus animaux, dont l'observation microscopique va bénéficier de plusieurs améliorations techniques : progrès du pouvoir de résolution du microscope, des techniques de fixation, d'enrobage, de coupes et notamment techniques tinctoriales (avec les progrès de la chimie) (Raspail fut un pionnier de l'histochimie).

– La seconde raison est d'ordre à la fois scientifique et philosophique. Elle tient au développement de l'Anatomie Générale par Bichat à partir de 1800. Elle est liée à l'École Vitaliste de Montpellier, initiée par Barthez en 1797, développée par son élève Pinel qui la transmit à son élève Bichat. Selon cette école philosophique, qui a survécu à la théorie cellulaire et qui survit de nos jours sous sa forme philosophique, la vie réside dans l'organisme entier et ne peut se résoudre en des phénomènes physico-chimiques ; elle est le fruit d'une force vitale (cf. Canguilhem, 1975, pour plus d'informations sur le Vitalisme).

Bichat, qui fut par ailleurs un des grands pionniers de l'anatomie pathologique et de la physiologie, considère que le tissu est l'unité fondamentale des organismes vivants. Il établit une classification des tissus humains fondée sur des dissections fines au scalpel. Il publie en 1801 « l'Anatomie Générale appliquée à la Physiologie et à la Médecine ». Les points communs aux tissus spécialisés sont les membranes dont l'altération est responsable des situations pathologiques, d'où le « *Traité des membranes* » (1800). Pour Bichat, le microscope, auquel il oppose des critiques très dures, n'apportera rien à la Physiologie et à la Médecine. Malgré les critiques vaines de Magendie, les idées de Bichat ont eu une influence considérable, non seulement en médecine (avec son élève Blainville, à partir de 1829) mais aussi en philosophie avec Auguste Comte, auditeur assidu de ce dernier. Dans son Cours de Philosophie Positive, celui-ci affirme que l'unité fondamentale du règne organique exige nécessairement que tous les tissus élémentaires soient rationnellement ramenés à un seul tissu primitif dont les transformations spéciales donnent naissance à l'organisme « *Le tissu est l'équivalent logique de l'idée de molécule* ». Il dénonce « *les esprits ambitieux qui ont tenté de pénétrer au-delà du terme naturel de l'analyse anatomique* ». Il qualifie le microscope d'un moyen d'exploration équivoque et la théorie cellulaire d'une « *théorie fantastique issue d'ailleurs évidemment d'un système essentiellement métaphysique de philosophie* ».

générale ». Il vise ainsi l'École allemande de « Philosophie de la Nature » (mentionnée ci-dessus) et paraît nettement influencé par le Vitalisme.

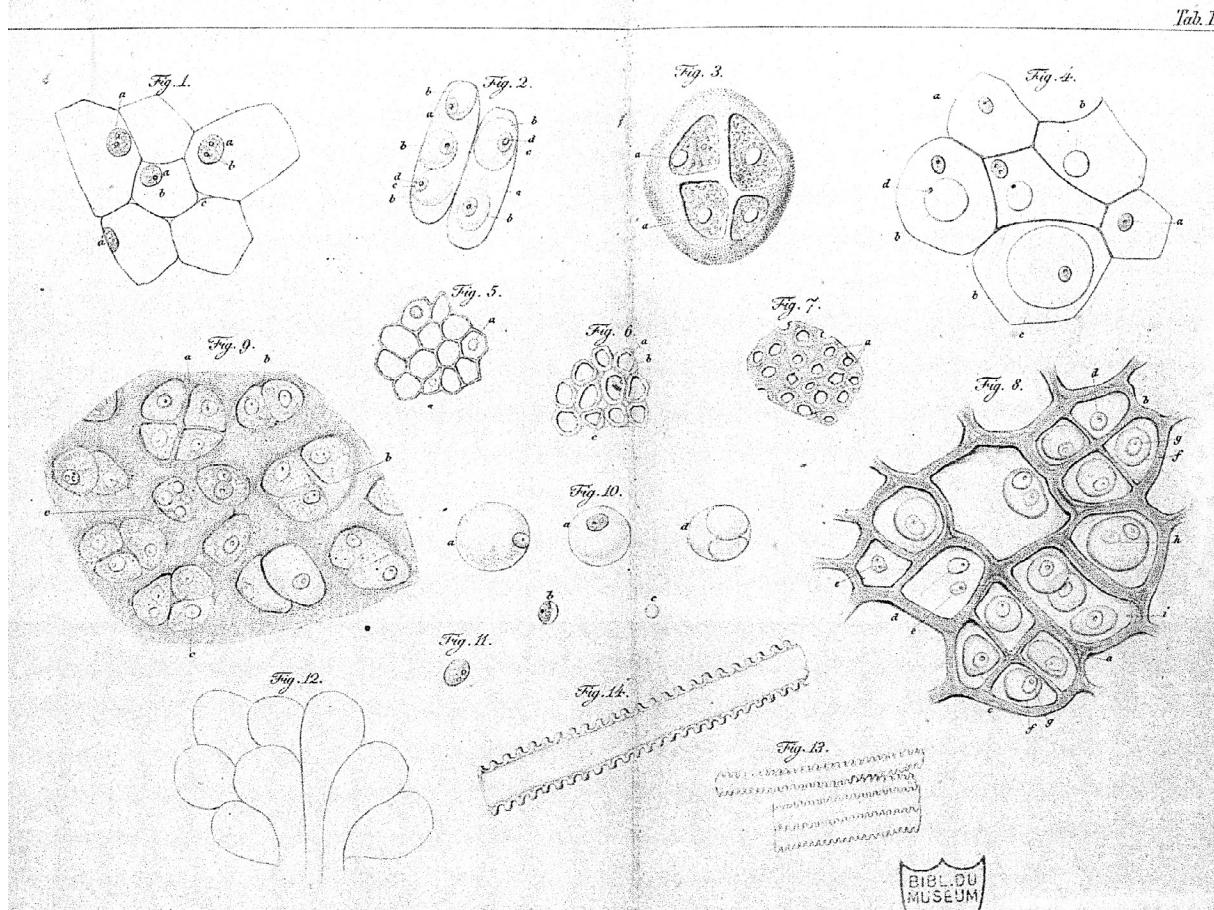
À partir de 1820, cependant, un petit clan de chercheurs va résolument faire appel au microscope. Heusinger publie en 1820 le « *Système de l'Histologie* » (premier emploi de ce mot) tout en restant très spéculatif. Milne-Edwards publie en 1827 « *Recherches microscopiques sur la structure intime des tissus organiques des animaux* ». Il conclut à l'existence d'une structure commune à tous les animaux : des globules élémentaires. Mais il est violemment critiqué par Raspail pour la piètre qualité de ses préparations. Quelques protistologistes (Dujardin, Ehrenberg) participèrent à ce mouvement et s'intéressèrent à la substance fondamentale des unicellulaires, qu'ils appelleront « *sarcode* » et qui deviendra plus tard le protoplasme.

C'est alors que Schwann, qui étudiait la structure microscopique des tissus animaux, prend connaissance des travaux de Schleiden sur la structure cellulaire de toutes les plantes et sur la présence d'un noyau dans toutes les cellules végétales. Ayant déjà remarqué la présence d'un noyau dans des cellules de tissus animaux, il s'attache à généraliser ce point pour tous les tissus animaux. Il commence par la chorde dorsale dont il montre une préparation à Schleiden et tous les deux sont rapidement convaincus de l'identité de structure des tissus animaux et végétaux ainsi que du rôle de la cellule et du noyau dans l'accroissement et le développement des tissus (figure 2). Il écrit : « *J'ai trouvé à l'aide du microscope que ces formes si variées des parties élémentaires des tissus de l'animal ne sont que des cellules transformées, que l'uniformité de structure se retrouve donc aussi dans le règne animal et que par conséquent l'origine cellulaire est commune à tout ce qui vit* » (Schwann, 1839, cf. Florkin, 1960, pour le texte français). Le premier principe de la théorie cellulaire était ainsi établi « *La cellule est l'unité fondamentale des êtres vivants* » et ne sera plus contesté. Par contre, en ce qui concerne le mode de formation de la cellule, il imagine, comme Schleiden, la théorie de la cristallisation du noyau à partir d'un blastème. Cette deuxième partie de la théorie sera totalement infirmée.

### Développement de la théorie cellulaire de Th. Schwann à R. Virchow

Sur ce dernier point, une contribution décisive sera d'abord apportée en 1852 par les travaux de Remak qui produisit la première démonstration claire de l'origine des cellules par division de cellules préexistantes. En 1855, le pathologiste allemand Virchow, adoptant un mode de pensée inductif, dans un article intitulé

Tab. I



**Fig. 2.** Reproduction de la planche II de l'ouvrage fondamental de Schwann (1839, « *Mikroskopische Untersuchungen...* » fondant la théorie cellulaire chez les animaux (cf. texte). Cette planche montre clairement pour la première fois, l'identité de la structure cellulaire de tissus végétaux (figures 1–3 : tissu parenchymateux d'un oignon) et de tissus animaux (figure. 4 : chorde dorsale d'un gardon ; figures 5–6 : cartilage de la branchie de gardon ; figure 8 : cartilage de la branchie d'une larve de grenouille ; figure 9 : os ethmoïde de la larve du crapaud...). On note la présence du noyau (avec son nucléole) dans chaque cellule. (Image scannée par les services de la bibliothèque centrale du MNHN, voir références pour la cote).

« Pathologie Cellulaire » : « *Je formule simplement la doctrine de la génération pathologique de la néoplasie dans le sens de la pathologie cellulaire : omnis cellula e cellula* ». Il codifie ainsi le second principe de la théorie cellulaire : toute cellule dérive d'une cellule préexistante, à l'exclusion de toute autre forme de reproduction. Selon Florkin (1960), Raspail aurait déjà proposé cette formule latine.

#### D - Quel a été l'accueil de la théorie cellulaire ?

En Allemagne, elle n'a pas été d'abord accueillie sans quelques réserves de la part de collègues de Virchow, notamment au sujet de son concept cellulaire de la pathologie tumorale. Cependant la théorie cellulaire a eu rapidement un grand retentissement en Allemagne où

l'enseignement de l'histologie était en pleine évolution et avait pris un rang distingué parmi les disciplines universitaires. Cette prééminence de l'Allemagne dans le domaine de la morphologie microscopique va perdurer pendant le XIX<sup>e</sup> siècle et la première moitié du XX<sup>e</sup>. La Belgique, où Schwann fut accueilli comme professeur à l'Université de Louvain puis de Liège, adhéra évidemment à la théorie cellulaire et rendit de nombreux hommages à ce savant (cf. Florkin, 1960).

Il en a été tout autrement en France, sauf à Strasbourg où Lereboullet, traducteur de Schwann, avait introduit l'histologie dans son enseignement mais avait été obligé de l'en retrancher, temporairement, sur avertissement administratif. Par la suite l'histologie et la théorie cellulaire furent officiellement enseignées à Strasbourg. Par contre, Paris fut le centre

d'une résistance acharnée à la théorie cellulaire, qui se poursuivit pendant une bonne partie du XIX<sup>e</sup> siècle. À l'origine de cette résistance se situe une extrême méfiance du milieu médical et de l'Académie de Médecine (1854–1855) à l'égard du microscope comme outil de diagnostic, notamment pour les cancers (*cf.* Peisse, cité par Klein, 1951, 1980). Cette violente controverse fut poursuivie à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle par Robin, disciple d'Auguste Comte et premier professeur d'Histologie à la Faculté de Médecine de Paris, où cette chaire a été créée pour lui en 1862. Dans son traité d'*« Anatomie et Physiologie Cellulaire »*, paru en 1873, dans lequel il décrit d'abord la variété histologique des types cellulaires de l'organisme, il consacre en outre de longs développements à une critique des deux principes de la théorie cellulaire qu'il conteste formellement. Pour lui, la notion de cellule est une abstraction qui ne tient pas compte de la diversité morphologique des éléments anatomiques et n'a pas d'existence réelle. Il condamne le deuxième principe : les cellules ont des origines variées, le vitellus pour les premières, un blastème *« pour celles qui se développent ensuite »*, il y a autant de blastèmes divers que de cellules diverses. À l'appui de cette critique, il cite Auguste Comte pour qui l'idée de vie et celle d'organisation sont inséparables, ce qui est incontestable, mais pour lui serait incompatible avec la théorie cellulaire. À la lecture de ces commentaires on comprend que la difficulté majeure pour admettre la théorie cellulaire résidait dans son impossibilité à expliquer la diversité morphologique des cellules à partir d'un type initial unique de cellule arrondie. Ce sera plus tard l'objet d'une nouvelle discipline : la Différenciation Cellulaire. On trouve chez Robin la même méfiance que chez Golgi, à la même époque, vis-à-vis des artéfacts de l'histologie et surtout vis-à-vis des théories prématurées. La dernière phrase de son ouvrage en témoigne : *« Il faut reconnaître enfin que c'est aller contre le développement de toute science que de prendre pour appui dans l'interprétation des faits observés des théories non justifiées, quelque hardies qu'on les dise »*.

Il a fallu attendre la fin du XIX<sup>e</sup> siècle pour que dans les manuels didactiques français d'histologie, la cellule soit considérée comme l'élément constitutif de tous les êtres vivants.

Cependant, exception notoire parmi ces opposants, Claude Bernard fut un défenseur puissant de la théorie cellulaire. Il s'en est exprimé clairement dans ses *« Leçons sur les phénomènes de la vie communs aux animaux et aux plantes »* (1878–1879). Il a joué le rôle de promoteur de la notion de cellule en physiologie. Il était convaincu de l'importance de l'histophysiologie et créa pour son assistant Ranzier, en 1872, un laboratoire de l'École Pratique des Hautes Études associé à sa chaire, puis en 1875 obtint pour lui

la chaire d'Anatomie Générale au Collège de France, où Ranzier pratiqua et enseigna l'Histologie. Cette chaire fut ensuite intitulée chaire d'Histologie Comparée, lorsque Nageotte en fut le titulaire de 1912 à 1937.

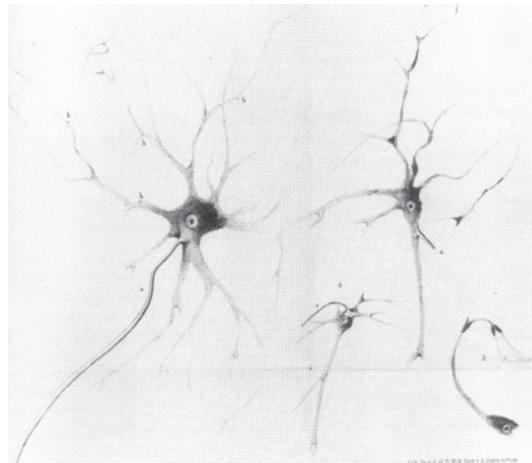
## L'émergence de la théorie neuronale

### A - Les connaissances sur la structure du système nerveux avant l'avènement de la théorie neuronale

Comparé aux divers tissus spécialisés présents dans l'organisme, le tissu nerveux opposait les plus grandes difficultés à l'observation microscopique, à la fois par sa composition chimique et la complexité de sa morphologie (*« une forêt inextricable »*, selon le mot de Cajal). Cependant les progrès accomplis dans le pouvoir de résolution du microscope, dans les techniques de microtomie et de coloration avaient déjà permis l'acquisition d'un certain nombre de données au milieu du XIX<sup>e</sup> siècle. Les premières descriptions de cellules nerveuses dans le système nerveux des vertébrés furent rapportées en 1836–1838 par Valentin en Allemagne et par Purkinje à Prague. Cependant, impressionnés et intrigués par la richesse de ce tissu en fibres, les chercheurs s'attachèrent d'abord à l'étude de ces fibres. Remak distingua en 1836 des fibres myélinisées et des fibres non myélinisées. Ranzier en 1878 publia ses leçons sur l'Histologie du Système Nerveux. Dans l'introduction de cet ouvrage, il définit ainsi les propriétés du système nerveux : motricité et sensibilité. La totalité de ses leçons porte ensuite sur la structure des nerfs. Il découvrit le long des fibres myélinisées les étranglements qui portent son nom. Il étudia plus spécifiquement la dégénérescence des fibres nerveuses après section et se consacra aux aspects pathologiques de la fibre nerveuse en relation avec le groupe de Charcot à la Salpêtrière.

La question fondamentale des relations entre les fibres et les corps cellulaires fut clairement élucidée par Deiters en 1865 (*cf.* pour revues, Sabbatini, 2003; Guillory, 2005) grâce, à la fois, à l'examen de préparations colorées et à des microdissections de neurones isolés (figure 3). Il établit ainsi définitivement la structure cellulaire du tissu nerveux. Il distingua deux types de branchements ramifiés issus du corps cellulaire, les uns comme un arbre branché qu'il appellera des extensions cytoplasmiques, les autres plus fins et moins ramifiés qu'il nomma *« cylindre axe »*. Quelque 20 ans plus tard, les premiers furent appelés dendrites par His en 1889 et les seconds axones par Kölliker en 1896 (pour revue, voir Guillory, 2005).

Très vite les observations et les discussions s'engagèrent sur la nature des relations de ces prolongements entre eux. En effet, l'importance physiologique



**Fig. 3.** Reproduction de dessins originaux de Deiters (1865) de cellules nerveuses isolées par micro-dissection dans du fixateur de fragments de la moelle épinière et du tronc cérébral. Ce sont les premières images de la structure cellulaire du tissu nerveux montrant la distinction entre le soma, les expansions cytoplasmiques (qui seront nommées plus tard, dendrites) et le cylindre-axe (nommé plus tard axone). (Image scannée à partir de la revue de Sabbatini, 2003).

de ce problème tient à la nature électrique des messages nerveux, connue depuis les travaux de Galvani en Italie, en 1771, découvrant l'électricité animale, suivis notamment de ceux de du Bois-Reymond en Allemagne, en 1848, découvrant les « *courants d'action* » dans les nerfs et les muscles. L'élucidation des bases anatomiques d'une telle transmission fut à l'origine d'une longue controverse.

### B - La théorie réticulaire

L'histologiste allemand J. von Gerlach propose en 1871–1872 (pour revue, voir Guillory, 2005) que le cerveau est formé d'un réseau géant de fibres interconnectées, anastomosées. Pour cela il fut considéré comme le fondateur de la théorie réticulaire. Cependant cette hypothèse avait déjà été avancée au plan spéculatif dès la découverte par Magendie que les racines dorsales de la moelle épinière sont sensorielles et les racines ventrales motrices, suggérant la transmission du message d'une racine à l'autre. Gerlach s'appuie sur l'examen de tissus colorés au carmin ou au chlorure d'or et de potasse. Il conclut notamment que les fibres nerveuses s'anastomosent entre elles et avec les prolongements cytoplasmiques des cellules nerveuses. Les nerfs auraient une origine double : le cylindre-axe, d'une part, et d'autre part les fines arborisations terminales des prolongements cytoplasmiques. Cependant, l'histologiste allemand von Kölliker reconnaît, à plusieurs reprises

(1852, 1853, 1863), l'impossibilité de reconnaître sur coupe histologique le détail des relations entre les fibres nerveuses. Malgré cela, et à titre d'hypothèse, il postula l'existence d'un réseau continu permettant la communication nécessaire entre les cellules nerveuses. Ce concept eut beaucoup de succès. Il fut adopté par plusieurs histologistes travaillant sur diverses structures du système nerveux (muqueuse nasale, cellules ganglionnaires, système nerveux d'Invertébrés) et utilisant des techniques tinctoriales différentes (pour revue, voir Guillory, 2005).

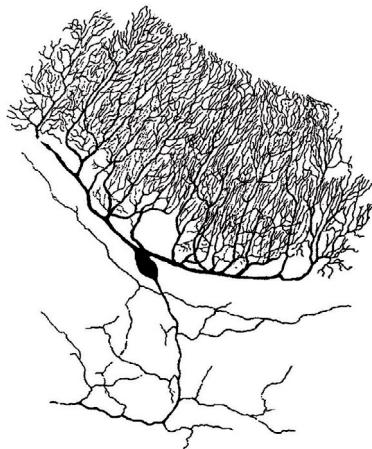
On peut donc dire qu'à cette période, la théorie réticulaire était essentiellement spéculative et dépourvue de preuves morphologiques rigoureuses.

### C - Camillo Golgi et le « réseau nerveux diffus »

En Italie, Camillo Golgi poursuivait, depuis 1870, à la Faculté de Médecine et de Chirurgie de l'Université de Pavie, des recherches histologiques sur le système nerveux normal et pathologique. Celles-ci étaient motivées par son intérêt pour la pathologie du système nerveux qu'il avait acquis dès sa jeunesse en pratiquant à la clinique psychiatrique du célèbre neurologue Lumbroso. À partir de 1871 il effectue une longue série de publications, toutes parues dans des revues italiennes et en langue italienne (cf. *Opera Omnia*, 1870–1883). Il décrivit ainsi ses observations sur de nombreuses régions du système nerveux central. Au début, il utilisait des techniques analogues à celles des auteurs allemands : tissu nerveux dilacérés fixés dans une solution de bichromate de potassium puis imprégnés de carmin. Il s'attacha d'abord à l'étude de la névrogolie, le « *tissu conjonctif* » de la substance blanche qu'il décrit comme un stroma continu de cellules conjonctives et de filaments !

En 1873, dans un article paru dans la « *Gazetta Medica* » et consacré à l'étude de la substance grise du cerveau, il décrit pour la première fois une technique nouvelle qui lui a donné de meilleurs résultats : la fixation prolongée dans le bichromate de potassium et d'ammoniaque suivie d'une solution de nitrate d'argent. Les cellules nerveuses apparaissent en noir, avec leurs prolongements, sur un fond jaune clair. Il peut alors suivre les prolongements nerveux à partir du « cylindre axe » issu lui-même du corps cellulaire. Ce fut la fameuse « réaction noire ».

En 1878, il améliore sa technique en remplaçant le nitrate d'argent par le bichlorure de mercure. Il va l'appliquer à de nombreuses régions du système nerveux central ainsi qu'à la jonction nerf-muscle pour laquelle son étude est une référence classique. En 1882–1883, il exprime déjà clairement sa vision de la continuité des cellules nerveuses à propos de la cellule de Purkinje (figure 4). C'est en 1891 qu'il publie un



**Fig. 4.** Conférence Nobel de Golgi 1906, figure 4, p. 10, ainsi décrite par l'auteur : « *La figure 4 est une cellule de Purkinje du cervelet; son prolongement nerveux traverse la couche granuleuse, produisant lui aussi une série de fibres très fines, et va ensuite se joindre aux fibres nerveuses de la substance des circonvolutions cérébrales* ». De telles images sont, selon Golgi, en faveur de la notion de réseau diffus : « *Elles prouvent la continuité anatomique et fonctionnelle entre les cellules nerveuses* » (Image scannée par les services de la bibliothèque centrale du MNHN, voir références pour la cote).

article fondamental : « *La rete nervosa diffusa degli organi centrali del sistema nervoso. Suo significato fisiologico* » simultanément avec une version française parue dans les « Archives Italiennes de Biologie ». Il a encore amélioré sa technique et décrit un réseau caractérisé par sa continuité dans toute l'extension de la substance grise. Il justifie physiologiquement cette organisation par sa conception globale, unitaire du fonctionnement du cerveau (il avait précédemment publié un article contredisant la doctrine des localisations cérébrales). En 1902, il confirme cette opinion dans une lettre au Pr. Luciano dont le texte intégral figure dans son *Opera Omnia*.

Guillery (2005) a souligné les avantages de cette méthode. Outre le fait que les neurones apparaissent en noir sur un fond jaune pâle, elle ne colore qu'une faible proportion des neurones, ce qui permet d'effectuer des coupes épaisses (de 10 à 100  $\mu\text{m}$ ) et de suivre les prolongements sur une plus grande distance et avec plus de précision. Au contraire, les techniques utilisées jusqu'alors coloraient toutes les cellules, d'où la nécessité de coupes minces (2–3  $\mu\text{m}$ ), ne permettant pas de suivre les trajets des fibres.

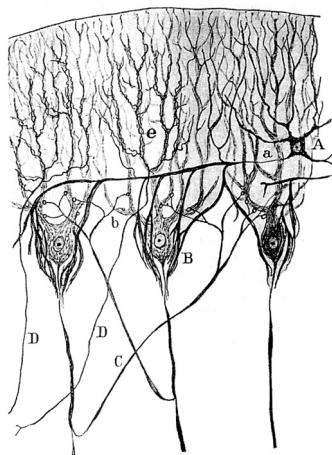
Selon Cajal, qui adopta et modifia la réaction noire, les préparations obtenues avec la technique de Golgi mettaient en évidence des terminaisons libres d'axones ou de dendrites, ce qui était un argument fort contre la théorie du réseau diffus. Cependant, si

j'en juge à la lecture de ses travaux, Golgi négligea ces évidences morphologiques au profit de ce qui était pour lui d'autres évidences, et resta fortement attaché à sa théorie du réseau diffus, pendant toute sa vie.

Golgi était-il seulement influencé par la théorie réticulaire des auteurs allemands qu'il connaissait très bien ? Ce n'est pas certain. Dans son article de 1891, il condamne la théorie de Gerlach qui, dit-il, confondait en un seul réseau toutes les cellules présentes dans le tissu nerveux, alors que la réaction noire permettait de distinguer l'émergence des prolongements nerveux à partir du cylindre axe issu lui-même du corps cellulaire. Sa nouvelle théorie du réseau nerveux diffus remplacerait donc celle du réseau « *protoplasmico-nerveux* » de Gerlach. À la lecture de ses articles, Golgi apparaît dominé par sa connaissance de la physiologie et la pathologie du système nerveux. Il écrit des phrases pertinentes et très actuelles sur le fonctionnement du cerveau dont toutes les fonctions présentent entre elles des relations étroites. Il cite Flourens : « *Physiologiquement parlant, le cerveau est un* ». En tant qu'histologiste, il est remarquable par la précision détaillée de ses descriptions et par son extrême prudence (on dirait son manque d'audace) à interpréter les résultats morphologiques. Dans l'ensemble des textes de cette époque, Golgi est très mesuré dans la défense de son « réseau diffus » vis-à-vis de la théorie neuronale naissante. Il deviendra beaucoup plus agressif dans sa conférence Nobel en 1906 (cf. ci-dessous).

#### D - Cajal et la théorie neuronale

Cajal, qui commença à s'intéresser au système nerveux plus tard que Golgi, en 1887, a raconté comment il découvrit, grâce à un ami, une coupe de tissu nerveux traitée par la réaction noire. Il fut ébloui par la clarté des images, comme un dessin à l'encre de Chine. Il améliora la technique en modifiant la composition du fixateur et surtout en introduisant un bain réducteur après l'imprégnation à l'argent. Ce fut la méthode à l'argent réduit. À partir de 1888, il initie une série de publications (en espagnol, parfois en français) décrivant la structure de diverses régions du système nerveux de l'Homme et des vertébrés. En outre, il l'appliqua à des tissus embryonnaires ou jeunes, où les structures sont moins denses et les préparations plus claires. Il insiste sur les terminaisons libres des fibres et s'attache à observer les contacts des terminaisons entre elles et avec les corps cellulaires (figure 5). Il pense que l'ensemble des images suggère une discontinuité. Il rejette la théorie réticulaire parce qu'elle est incompatible avec les images observées. Il considère qu'elle est la conséquence d'une mode. Dans son ouvrage d'ensemble sur « *L'histologie du système*



**Fig. 5.** Conférence Nobel de Ramon y Cajal (1906) : figure 4, planche I, ainsi commentée par l'auteur : « *Reproduction demi-schématique des connexions des cellules de Purkinje du cervelet. Procédé de l'argent réduit.* A, cellule étoilée de la couche moléculaire; a, portion initiale rétrécie de son axone; B, corbeilles terminales; C, collatérales récurrentes; b, fibrilles finales de ces collatérales aboutissant à des anneaux appuyés sur les grosses tiges des cellules de Purkinje ». La comparaison de ces deux dessins d'un même type cellulaire coloré par des techniques voisines est très révélatrice des différences dans la personnalité scientifique de chacun de ces deux savants. (Image scannée par les services de la bibliothèque centrale du MNHN, voir références pour la cote).

*nerveux de l'homme et des vertébrés* » (1909, traduit en français par Azoulay), il écrit avec humour un texte toujours d'actualité : « *La mode, mais les savants en sont aussi bien esclaves que le vulgaire. Qu'une théorie soit fausse ou qu'un fait soit inexact, il est simple, elle est géniale : un savant illustre les a lancés. La mode, ce je ne sais quoi fait de paresse de jugement et d'action, de respect de l'autorité et d'abdication totale du moi... ».*

Il va très vite élaborer la théorie neuronale dont il résume l'essentiel dans l'introduction de sa conférence Nobel (1906) :

- les cellules nerveuses sont des individualités morphologiques, des neurones... ;
- les éléments nerveux possèdent des relations de contiguïté et non de continuité; ces rapports de contact s'établissent toujours, non entre les arborisations nerveuses seules, mais entre ces ramifications d'une part et le corps cellulaire et les prolongements protoplasmiques d'autre part ;
- ces faits impliquent trois postulats physiologiques :
  - 1) les courants nerveux se transmettent d'un élément à l'autre en vertu d'une sorte d'induction ou d'influence à distance;

- 2) les corps cellulaires et les prolongements dendritiques de même que les cylindres axes sont des appareils conducteurs ;
- 3) le mouvement nerveux dans les expansions cytoplasmiques est cellulipète ou axipète, tandis qu'il est cellulifuge dans les axones.

Cette théorie, dont la valeur prémonitoire est impressionnante, sera aussitôt très violemment critiquée par les partisans de la théorie réticulaire. Elle a introduit l'approche réductionniste cellulaire qui a dominé l'étude du système nerveux pendant les premières décades du XX<sup>e</sup> siècle. L'hypothèse géniale de la discontinuité des fibres nerveuses entre elles était en accord avec celle du neurophysiologiste anglais Sherrington qui inventa le terme de synapse pour désigner ce type de contact. La réalité morphologique de la synapse a reçu une confirmation éclatante en 1955 avec les observations au microscope électronique de Palay et Palade.

#### E - Contextes sociologiques et psychologiques de la controverse Golgi-Cajal

Les facteurs sociologiques et psychologiques jouent incontestablement un rôle dans l'histoire des Sciences qui est aussi une histoire humaine, associant les progrès techniques et les avancées conceptuelles. Dans le cas de Golgi et de Cajal, on dispose d'abondantes données biographiques permettant des confrontations dignes d'intérêt (pour revue, voir Pilleri, 1984).

À part une certaine similarité de leur origine familiale – père médecin de campagne dans une contrée montagneuse (Alpes italiennes pour Golgi, montagnes de l'Aragon pour Cajal), ces deux personnalités diffèrent profondément par leur psychologie, ainsi que par l'environnement social dans lequel se sont déroulée leurs carrières respectives.

Camillo Golgi, de 9 ans plus âgé que Cajal, a commencé à l'âge de 16 ans ses études médicales à la Faculté Médico-Chirurgicale de Pavie où sa carrière s'est ensuite presque entièrement déroulée jusqu'à l'honneur suprême : recteur *Magnificus* en 1900. Il eut également à cette période tardive de sa vie une activité sociale : élu sénateur, directeur de la Santé Publique, tout en continuant ses recherches d'histologie normale et pathologique. Cependant, ses débuts n'avaient pas été facilités par l'adhésion au Vitalisme du corps médical de la Faculté de Médecine de Pavie. Après sa thèse de médecine sur l'Étiologie des maladies mentales, en 1872, on ne lui proposa à Pavie qu'un cours de microscopie clinique, non salarié. Pour gagner sa vie et payer ses publications, il posa sa candidature pour un poste de Médecin à l'Institution des Incurables à Abbiategrosso où il fut nommé. Ce fut un grand désappointement pour lui : les bâtiments

étaient délabrés et il n'avait aucun moyen matériel pour ses recherches. Malgré cela il continua dans sa cuisine ses recherches microscopiques sur l'organisation du système nerveux central. C'est là qu'il mit au point sa fameuse « réaction noire » qui allait renouveler l'étude du système nerveux. Il effectua alors plusieurs publications sur ce sujet, toutes dans des revues scientifiques locales, en italien (comme par la suite la totalité de ses publications, sauf deux articles importants en français, dans les Archives Italiennes de Biologie). Ses premières publications attirèrent l'attention de la faculté de Pavie où il fut nommé Professeur Extraordinaire d'Histologie en 1875, puis après un passage à l'Université de Sienne et ensuite à celle de Turin, il revint définitivement à Pavie en 1877 comme Professeur de Pathologie chargé du cours d'Histologie normale. Il créa à Pavie son propre laboratoire et attira de nombreux étudiants originaires d'Italie.

Cependant, les observations de Golgi restaient encore pratiquement inconnues hors d'Italie. Cette situation fut inversée en 1887 avec la visite de l'anatomiste allemand von Kölliker, qui venait de découvrir les premiers travaux de Cajal et souhaitait rencontrer l'auteur de cette fameuse réaction noire. À partir de cette date, la réputation de Golgi gagna toute l'Europe, bien que lui-même ne quittât jamais Pavie pour quelque réunion scientifique. Il poursuivit à Pavie ses recherches d'histologie, non seulement sur le système nerveux mais aussi sur de nombreux problèmes de pathologie. Il reçut de nombreux prix internationaux, dont le Prix Nobel de Physiologie et Médecine, en 1906, conjointement avec Cajal.

Ramon y Cajal effectua un parcours universitaire bien différent de celui de Golgi. Ses études classiques furent chaotiques. Il manifesta d'abord une vocation artistique de peintre, contrariée par son père qui l'envoya au monastère de Jaca dont il fut renvoyé après divers « exploits ». Son père lui fit alors faire un apprentissage de cordonnier puis de barbier ! Il se rangea ensuite et poursuivit ses études secondaires à l'École de Huesca où il obtint le baccalauréat et commença de s'intéresser à l'anatomie. Cet intérêt satisfaisait son père, chirurgien et Professeur de dissection à l'Université de Saragosse. Il travailla avec son père pendant trois ans, où son talent de dessinateur fit merveille. Cependant l'Université de Saragosse était elle aussi dominée par le Vitalisme et il n'était pas question de microscopie et d'histologie. Cajal, qui n'était plus satisfait par les dissections, fut attiré par la Biologie après qu'un assistant de Physiologie lui eut montré la circulation sanguine *in vivo* dans le mésentère de grenouille. Il a décrit son émotion en termes imagés et poétiques !

Après avoir obtenu son titre de médecin en 1873, il fut enrôlé dans le corps médical de l'armée espagnole engagée dans la guerre de répression de la révolte de

Cuba. Il revint de Cuba en 1875, fatigué par la malaria et la dysenterie et amer sur la politique coloniale de l'Espagne. La même année il eut un poste d'assistant à l'Institut d'Anatomie de Saragosse. Il décide alors de se consacrer exclusivement à la recherche histologique. Il achète avec ses propres économies un microscope Zeiss, un microtome de Ranzier, des revues étrangères, apprend l'allemand et travaille seul, avec passion. Après une absence de deux ans pour soigner et guérir un accès de tuberculose, il revient à Saragosse et en 1885 il est nommé à la chaire d'Anatomie de Valence. Il effectue plusieurs travaux de bactériologie et d'histologie puis commence à s'intéresser au système nerveux, influencé par les travaux de Golgi. En 1887, il découvre une préparation de tissu nerveux traité par la réaction noire, que lui montre un ami psychiatre. Il est ébloui et s'attache immédiatement à l'appliquer et à l'améliorer. Il initie une longue série d'observations et de publications sur diverses régions du système nerveux central. À partir de ces images, il élabore dès 1888 sa théorie de la polarisation dynamique et rejette la théorie du réseau de Golgi, d'où le début d'une controverse à vie. Sa réputation dépasse déjà l'Espagne lorsqu'il décide en 1889 de participer à la Conférence de la Société des Anatomistes Allemands à Berlin. Son mauvais français (« *harsh french* » selon Pilleri, 1984) est reçu avec scepticisme mais la démonstration de ses préparations déchaîne l'enthousiasme, notamment de von Kölliker, qui abandonne la théorie réticulaire et va diffuser ses travaux en Allemagne. En 1892, il est nommé à la chaire d'Histologie Normale et d'Anatomie Pathologique de Madrid où il créera son propre Institut. Il est invité par des universités prestigieuses en Europe et aux USA et enfin reçoit le Prix Nobel, conjointement avec Golgi en 1906.

Sur la fin de sa vie Cajal n'eut pas d'activité sociale ou politique. Cependant il a eu un effet décisif sur la vie publique espagnole. Il a réveillé la conscience et la confiance de l'Espagne dans son pouvoir intellectuel.

### ***Golgi-Cajal : deux personnalités divergentes***

Bien que leur contribution au progrès des neurosciences ait été d'importance égale et que tous les deux fussent fascinés par leurs recherches, leurs personnalités respectives divergent profondément par plusieurs aspects.

– Le confinement géographique de Golgi contraste avec l'ouverture au monde scientifique de Cajal. Golgi était très attaché à Pavie et à son Université. Par rapport à Madrid, Pavie était et est toujours (au moins en 1998) une charmante petite ville italienne où les bâtiments de l'Université n'ont pas changé en apparence. On pourrait dire que Golgi était un homme du XIX<sup>e</sup> siècle alors que Cajal appartient déjà au XX<sup>e</sup> siècle.

– Le sens des contacts humains de Cajal contraste avec l'attitude de Golgi, telle qu'elle a été décrite par ses proches. Golgi n'était pas un bon orateur. Il n'était pas doué pour attirer l'attention d'un large public. Il était réservé mais avait cependant le sens de sa supériorité et son attitude commandait le respect (cité par Pilleri, 1984).

– Le style de l'écriture de ces deux savants est très différent. Les descriptions morphologiques de Golgi sont très détaillées; elle semblent laborieuses par le souci de ne négliger aucun détail et la méfiance des interprétations hâtives. Il a très bien exprimé ce souci dans son article en français sur la première description du réseau interne de la cellule nerveuse qui deviendra l'appareil de Golgi : « *pour ma part, j'aime à le répéter encore une fois, ce sera autant de gagné pour la science si, abandonnant la prétention de construire des édifices qui trop souvent se réduisent à des châteaux en l'air, nous nous en tenons pour le moment à la modeste tâche d'étudier les faits avec patience* » (1898). Au contraire le style de Cajal est élégant, vivant, avec souvent un certain humour. Il se distingue non seulement par ses qualités d'écrivain, mais aussi par ses qualités artistiques comme l'on peut en juger par la qualité à la fois esthétique et didactique de ses dessins. Cependant Cajal est tout aussi rigoureux dans la rédaction de ses descriptions. Il est en outre très conscient du pouvoir et des limites des théories. La préface de son ouvrage « *Histologie du système nerveux de l'homme et des Vertébrés* » (1909, traduit par Azoulay) est un texte d'un grand intérêt épistémologique. Parmi beaucoup de réflexions pertinentes on citera : « *Mais ne l'oubliions jamais, une théorie n'est qu'une théorie. C'est un édifice provisoire, élevé par notre esprit pour synthétiser de façon artificielle un certain nombre de faits et permettre d'en saisir l'ensemble et l'enchaînement; ce n'est jamais une vérité acquise définitivement, un moment durable et indestructible du labeur de notre pensée. Et cependant que de victimes, et des plus illustres, de cet oubli, de ce mirage si pernicieux*

La controverse Golgi-Cajal peut être située, avant la lettre, dans le cadre d'une controverse entre « réductionnistes » et « intégristes ». On peut comprendre que Golgi, par son contact très précoce avec la neuropathologie, se rangeait spontanément dans le clan des intégristes. Une telle confrontation ne semble pas avoir disparu de nos jours avec le renouveau de la physiologie intégrée ou de la physiologie des systèmes. Quoiqu'il en soit, le climat de la controverse entre ces deux génies, si différents, s'est aggravé avec le temps, surtout de la part de Golgi. On peut y voir l'amertume d'un savant dont l'entrée dans la « saga » du système nerveux a précédé celle de Cajal de près de 15 ans et qui voit ses interprétations prudentes balayées par celles d'un nouveau venu. Cela s'est traduit

par le premier paragraphe de sa conférence Nobel qu'il a intitulée : « *La doctrine du Neurone* » :

« *Il peut paraître singulier que, tandis que je me suis toujours déclaré contraire à la doctrine du neurone – tout en reconnaissant que c'est justement dans mes études qu'il faut en rechercher le point de départ – j'ai choisi comme sujet de cette conférence justement la question du neurone et que cela arrive au moment où de tous côtés l'on affirme que cette doctrine penche vers son déclin* » !...

Cette attitude laisse, à tort, une mauvaise impression sur un savant rigoureux dont les contributions sont inséparables de celles de Cajal.

## Conclusion

La théorie cellulaire est née grâce à l'invention du microscope à la fin du XVII<sup>e</sup> siècle, mais sa gestation s'étend sur plus d'un siècle, période au cours de laquelle elle a bénéficié des progrès techniques et de l'accumulation des images microscopiques. Cependant cela n'aurait pas suffi! Cette théorie est en outre le résultat d'un effort d'abstraction remarquable qui a conduit de l'extrême diversité des images au concept unitaire d'une cellule ronde qui se divise en deux cellules filles, etc. Ce concept abstrait a été très mal reçu et a donné lieu à une controverse tenace et célèbre avec l'École de Bichat, avec celle d'Auguste Comte et avec les Vitalistes.

On remarque que les savants qui ont formulé cette théorie, à laquelle leurs noms restent attachés, Schleiden, Schwann et Virchow, n'ont pas tous été des « découvreurs » de données morphologiques nouvelles. (Il en est d'ailleurs de même pour la théorie neuronale formulée par Waldeyer!). Ils se sont souvent appuyés sur les travaux prémonitoires de précurseurs, d'où parfois des accusations de plagiats (pour revue, voir Robin, 1873). Mais ces trois savants ont été avant tout des penseurs et donc des moteurs incontestables de la Biologie en général. On leur doit aussi la meilleure définition de la cellule, après de multiples discussions, telle qu'elle a été formulée en 1861, par Schultz : « *une petite masse de protoplasme dans laquelle se trouve un noyau* ». En ce sens, elle est à l'origine d'une nouvelle discipline née au milieu du XX<sup>e</sup> siècle, « la Biologie Cellulaire ».

Enfin la théorie cellulaire a été l'objet d'une controverse très importante pour comprendre l'histoire de la pensée biologique. Elle opposait à la notion dominante de force vitale le concept que « *le phénomène fondamental de la vie devait avoir sa raison d'être dans les propriétés des atomes* » (Schwann, cité par Florkin, 1960). Schwann a longuement discuté ce problème à la fin de son ouvrage princeps. Pour lui « *les molécules se réunissent en organismes*

*par la même force par laquelle elles forment les cristaux*». Très préoccupé par la négation de la théorie de la force vitale, il a apporté une solution philosophique au problème de la finalité en biologie : « *la finalité des corps organiques n'est qu'un plus grand perfectionnement de la finalité qui se trouve dans la nature inorganique* ». L'objet des sciences naturelles devient donc l'étude des mécanismes physico-chimiques et physiologiques qui soutiennent la vie. C'est l'attitude féconde poursuivie jusqu'à nos jours. Elle est élégamment résumée par François Jacob dans son Introduction à la Logique du Vivant : « *Avec la cellule la biologie a trouvé son atome* ».

### Relation entre la théorie cellulaire et la théorie neuronale

La théorie neuronale est souvent présentée comme une extension de la théorie cellulaire, par opposition à la théorie réticulaire qui remettrait en cause la théorie cellulaire. Cette dernière opinion est contestée à juste titre par Guillory (2005). En effet, nous avons vu que l'organisation cellulaire du tissu nerveux était déjà reconnue au moment de l'établissement de la théorie cellulaire et bien avant l'élaboration des deux théories précédemment citées. Cependant comme nous l'avons indiqué dans l'introduction, 50 ans se sont écoulés entre l'établissement de la théorie cellulaire et l'énoncé de la théorie neuronale.

Ce délai d'apparition me semble lié principalement à l'exceptionnelle richesse en prolongements cellulaires du tissu nerveux, si élégamment décrite par Cajal dans sa conférence Nobel : « *la possibilité que la forêt inextricable du cerveau dont nous nous imaginons avoir déterminé les dernières branches et feuilles ne possède encore quelque énigmatique système de filaments reliant l'ensemble neuronal comme les lianes rattachant les arbres des forêts tropicales* ». Cette complexité d'organisation n'a d'égal dans aucun autre tissu et elle a très tôt attiré l'attention et la curiosité des naturalistes (*cf.* la théorie fibrillaire de Haller qui, à la fin du XVIII<sup>e</sup> siècle, proposait la fibre comme le constituant élémentaire des tissus). Une telle organisation posait de nombreux problèmes dont la résolution a été longue techniquement et conceptuellement difficile. Quelle était la nature de ces « fibres » ? Quelle était leur relation anatomique avec les corps cellulaires ? Quel était leur mode de communication entre elles et avec le corps cellulaire ?

À cet égard la théorie neuronale peut être considérée comme une réponse au problème général de la communication cellulaire. Notons que l'existence et les mécanismes de la communication intercellulaire seront mis en évidence beaucoup plus tard pour la plupart des autres types cellulaires spécialisés. Mais

les mécanismes mis en jeu seront totalement différents, plus souvent de nature humorale, paracrine, plutôt que morphologique. La priorité donnée au système nerveux pour l'étude de la communication intercellulaire peut s'expliquer par plusieurs raisons : sa complexité structurale qui a suscité la curiosité des chercheurs et qui se prêtait à l'étude morphologique, la mise en évidence précoce de l'activité électrique dans ce tissu, l'intérêt des chercheurs pour un système qui est le siège, avec le cerveau, de la pensée, l'activité la plus noble de l'espèce humaine, ainsi que de nombreuses neuropathologies encore très mystérieuses.

Cependant, si l'on se place du point de vue de l'histoire de la Biologie, la théorie cellulaire marque une étape fondamentale et n'a plus été remise en question après une phase d'adaptation des scientifiques. Elle portait en elle tout le développement ultérieur de la Biologie. Par comparaison la théorie neuronale a une portée « limitée » au système nerveux mais elle concerne le cerveau, l'organe responsable de l'intégration de l'organisme dans son environnement et le siège de la pensée, ce qui justifie toutes les tentatives d'analyse. Elle a fondé les approches réductionnistes indispensables à la compréhension de l'organisation du système nerveux qui se sont développées pendant les premières décades du XX<sup>e</sup> siècle. Cependant, certaines de ses prédictions sont parfois remises en question par des progrès récents de la neurobiologie (pour revue, voir Guillory, 2005) ainsi que par la découverte des neurotransmetteurs (pour revue, voir Fuxe *et al.*, 2007), celle des neuropeptides (pour revue, voir Calas, 2010) qui vont introduire d'autres modes de communications inter-neuronales, suggérant l'existence d'un réseau moléculaire superposé au réseau cellulaire (pour revue, voir Agnati *et al.*, 2007). Enfin le fonctionnement en réseau du cerveau est remis en valeur par les techniques modernes d'imagerie cérébrale (*cf.* Dehaene *et al.*, 2003).

### Références

- Agnati L.F., Genedani S., Leo G., Rivera A., Guidolin D., Fuxe K., One century of progress in neuroscience founded on Golgi and Cajal's outstanding experimental and theoretical contributions. *Brain Res Rev*, 2007, 55, 167–189.
- Bichat X., Anatomie Générale appliquée à la Physiologie et à la Médecine. 1801, Brosson, Gabon et Cie, Paris, BMHN, 216727.
- Calas A., Neurones endocrines et neurotransmission : 40 ans de recherches cytochimiques. *Ann Pharm*, 2010, 68, 27–35.
- Canguilhem G., La connaissance de la Vie. 1975, Librairie Philosophique J. Vrin, Paris, 200 p.
- Dehaene S., Sergent C., Changeux J.P., A neuronal network model linking subjective reports and objective

- physiological data during conscious perception. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100, 8520–8525.
- Deiters O.F.K., Untersuchungen über Gehirn und Rückenmark des Menschen und der Säugethiere. 1865, Braunschweig, Allemagne, pp. 1–318 (cité par Guillery).
- Florkin M., Naissance et déviation de la théorie cellulaire dans l'œuvre de Th. Schwann. 1960, Hermann, Paris, BMNHN, 80B564-768.
- Fuxe K., Dahlström M., Höistad M., Marcellino D., Jansson D., Rivera A., Diaz-Cabiale Z., Jakobsen K., Tinner-Staines B., Hagman B., Leo G., Staines W., Guidolin D., Kehr J., Genedani S., Belluardo N., Agnati L.F., From the Golgi-Cajal mapping to the transmitter based characterization of the neuronal networks leading to two modes of brain communication: wiring and volume transmission. *Brain Res Rev*, 2007, 55, 17–54.
- Golgi C., Le réseau nerveux diffus des centres du système nerveux. Méthode suivie dans les recherches histologiques. *Archives Italiennes de Biologie*, 1891, T.XV, 434–463, BMNHN, Pr 224.
- Golgi C., Opera Omnia., 1903, 3, BMNHN, 102404.
- Golgi C., La doctrine du Neurone. Théories et faits. Conférence Nobel faite à Stockholm le 14 Décembre 1906. In « Les Prix Nobel. 1906 », 31 p., BMNHN, TR374bis.
- Guillery R.W., Observations of synaptic structures : origins of the neuron doctrine and its currents status. *Philos Trans R Soc Lond Biol Sci*, 2005, 360, 1281–1307.
- Jacob F., La logique du vivant. 1970, Gallimard, Paris.
- Klein M., Histoire des origines de la théorie cellulaire. 1936, Hermann, Paris.
- Klein M., À la recherche de l'unité élémentaire des organismes vivants. Histoire de la théorie cellulaire. *Conférences du Palais de la Découverte*, 1959, série D, n° 67, 33 p., Palais de la Découverte, Paris.
- Klein M., Regards d'un biologiste. Histoire de la pensée, vol. XVIII., 1980, Hermann, Paris.
- Palay S., Palade G.E., The fine structure of neurons. *J Biophys Biochem Cytol*, 1955, 1, 69–88.
- Pilleri G., Camillo Golgi (1843–1926) – Santiago Ramon y Cajal (1852–1934) – Adelchi Negri (1876–1912). Biographical sketches published for the 50th anniversary of the Bern University Brain Anatomy Institute, 1984, 65 p., BMNHN, 8°B988.
- Ramon y Cajal S., Histologie du système nerveux de l'Homme et des Vertébrés (traduit de l'espagnol par Azoulay), 1909, 2, BMNHN, 130493-2.
- Ramon y Cajal S., Structure et connexions des neurones. Conférence Nobel faite à Stockholm le 14 Décembre 1906. In « Les Prix Nobel 1906 » 27 p., BMNHN, TR374bis.
- Ranvier L., Weber E., Leçons sur l'histologie du système nerveux. 1878, 2 vol., Savy, Paris, BMNHN, 241074-1-2.
- Robin Ch., Anatomie et Physiologie Cellulaires, 1873, Baillière et fils, Paris, 640 p., BMHN, 218304.
- Sabbatini R.M.E., Neurons and Synapses the history of its discovery. 2003, *Brain and Mind Magazine. Electronic Magazine on Neuroscience*. ISN 1414-3690 <http://www.cerebromonte.org.fr>.
- Schleiden M., Beiträge zur Phytogenesis. *Mullers Arch Anat Physiol*, 1838, p. 137 (cité par Klein).
- Schwann Th., Mikroskopische Untersuchungen über die Ueberein Stimmung und in der Struktur und dem Wachstum der Thiere und der Pflanzen. In Reimer C.E. (Ed.), 1839, Verlag der Sanderschen Buchhandlung, Berlin, 270 p., BMNHN, Mn855.
- Sherrington C.S., The Central Nervous System. In Forster M. (Ed.), *A text book of Physiology*, 1897, 7 Ed., pt. III, Macmillan, London, pp. 928–929.
- Turpin P.J.P., Organographie Microscopique et Comparée des Végétaux. *Mém MNHN*, 1829, 18, p. 161, BMNHN, CH2085.
- Virchow R., Zellularpathologie. 1855, *Arch Pathol Anat*, 8, 1 (cité par Klein).
- von Waldeyer-Hartz W., Ueber einige neuere Forschungen in Gebiete der Anatomie des Centralnervensystems, *Mediz Wochenschrift*, 1891, 17, 1213–1356.
- Nota : On trouvera une bibliographie plus complète dans les ouvrages de Klein pour la théorie cellulaire et dans l'article de Guillery pour la théorie neuronale.
- Pour les ouvrages anciens, consultés après autorisation à la Bibliothèque Centrale du Muséum National d'Histoire Naturelle (BMNHN), leur cote est en général indiquée.