

Stéphane Leduc (1853-1939)

De la médecine à la biologie synthétique *

par Stéphane TIRARD **

Stéphane Leduc est une figure de la médecine nantaise. Il est né dans cette ville le 9 novembre 1853, y a exercé et enseigné la médecine et y est mort le 8 mars 1939. Professeur de physique médicale à l'École de médecine de la ville de Nantes, où il exercera durant toute sa vie, le docteur Leduc s'est fait remarquer au tournant du XIX^{ème} siècle en défendant des théories biologiques et médicales originales qui, pour certaines, l'ont conduit à être marginalisé par l'Académie des sciences. Au début de l'année 1907, les travaux de ce médecin et biophysicien furent en effet écartés des *Comptes rendus de l'Académie des sciences*. Les sévères critiques formulées par certains biologistes portèrent sur ceux de ses travaux qui consistaient à produire, à partir de solutions purement minérales, des structures qui selon lui étaient proches de l'état vivant.

Leduc pensait avoir fondé une discipline, la "biologie synthétique". Pour lui, la vie était "une forme particulière du mouvement de la matière, un ensemble harmonique de mouvements de liquides comme une manifestation des mêmes énergies moléculaires qui animent la matière non vivante". Il n'y a donc aucune frontière infranchissable entre l'inerte et le vivant et les expérimentations qui exploitent la diffusion et les croissances osmotiques doivent permettre d'obtenir de la vie au laboratoire. C'est une forme de retour aux générations spontanées que propose Leduc et, ce faisant, il franchit la limite emblématique, désormais largement respectée, que Pasteur a érigée dans les années 1860. Devant l'Académie des sciences de Paris, les travaux de Leduc apparaissent donc comme des exagérations impardonnables qui le jetteront au ban de la communauté des biologistes. Loin d'être la simple histoire d'un biologiste naïf, fasciné par les formes de la matière, cet épisode de la biologie française, souvent évoqué mais peu étudié, permet de revenir sur les conséquences épistémologiques de la frontière édifiée, à l'issue des travaux de Pasteur, entre l'inerte et le vivant. Il s'agit donc de comprendre comment Stéphane Leduc, professeur de physique médicale à l'École de médecine de Nantes, s'engage progressivement dans ces spéculations qui le vouent à la marginalisation. Les termes et les enjeux du débat académique, qui conduit de la mise en doute au rejet des résultats de Leduc, méritent d'être analysés, notamment parce qu'ils illustrent la réflexion sur les procédés mis en œuvre par une communauté scientifique pour sanctionner le travail d'un de ses membres.

Médecin et physicien

Ayant doublé sa formation de médecin d'une licence de sciences physiques, Leduc entretiendra toute sa vie durant un intérêt pour les questionnements sur le fonctionnement

* Comité de lecture du 16 mai 2008.

** Centre François Viète d'épistémologie et d'histoire des sciences - Faculté des sciences et des techniques - Université de Nantes - 2, rue de la Houssinière, 44000 Nantes. stephane.tirard@univ-nantes.fr.

de la matière du vivant. Cette double compétence marquera l'ensemble de sa carrière. Dès 1880 il s'engage en effet dans de nombreux travaux qui explorent le vivant à l'aide des outils et concepts des physiciens et c'est donc un poste de physique médicale qu'il occupe à l'École de médecine de Nantes à partir de 1883. Ses premiers articles paraissent cette même année dans *La Gazette médicale de Nantes*. Notons que, sur le plan local, Leduc s'est beaucoup consacré à l'organisation de l'hygiène dans le département de la Loire inférieure, notamment à l'assainissement du Bassin de l'Erdre (1).

Dans un premier temps, l'attention de Stéphane Leduc s'est portée sur les rapports entre le vivant et l'électricité (2), en travaillant à la fois à l'étude des phénomènes électriques propres au vivant et à celle des effets des courants électriques sur les corps vivants. Il déploie une grande activité dans ce domaine, particulièrement entre 1901 et 1903 et présente des travaux sur la résistance électrique du corps humain au *Congrès international d'électrobiologie* de Berne en 1902. C'est ainsi qu'il mène, sur l'animal et sur lui-même, des recherches remarquées sur le déclenchement du sommeil. Ces travaux font espérer la découverte d'une méthode d'anesthésie, mais rapidement celle-ci s'avère trop dangereuse pour les sujets et est abandonnée. Il restera cependant longtemps très engagé dans ce domaine.

Trois autres thématiques caractérisent l'approche de physicien qui est celle de Leduc quant au vivant. Rappelons tout d'abord qu'il s'est intéressé aux rayons X et qu'il est intervenu dans le développement de la radiologie à Nantes (3). Leduc a également travaillé sur ce qu'il nommait les champs de forces moléculaires et les champs de forces de diffusion, ces études l'ayant conduit à fonder sa biologie synthétique, nous y reviendrons plus loin. Enfin, il s'est attaché à explorer le rôle des ions dans l'organisme et a réalisé notamment des essais thérapeutiques à base d'ions pour différentes affections.

Vers la biologie synthétique : les cellules artificielles

Au début du siècle, Leduc étudie les phénomènes de la diffusion et de l'osmose. Ce faisant, il s'engage dans un courant de réflexion actif qui place les colloïdes au cœur de la matière du vivant. Il semble bien que pour lui, comme pour beaucoup de biologistes et de chimistes de l'époque, expliquer les propriétés des colloïdes, qui semblent constituer l'essentiel de la matière du vivant, c'est expliquer le fonctionnement de celle-ci et donc expliquer le fonctionnement du vivant lui-même. Les préoccupations de Leduc portent particulièrement sur les propriétés physiques des corps se trouvant dans l'état colloïdal. Il établit une analogie entre la résistance variable opposée par les colloïdes à la diffusion, en fonction de leur concentration, et, dans un autre domaine, la résistance électrique. Le coefficient ou la vitesse de diffusion correspond à l'intensité et la différence de pression osmotique à la différence de potentiel. Nous relevons ici les termes de cette comparaison, pour bien souligner l'importance de l'analogie dans la méthode de théorisation de Leduc. Comme nous le verrons c'est en se fondant sur une analogie de forme qu'il définit les objets de la biologie synthétique.

C'est en 1905, avec ses travaux sur la germination et la croissance de la cellule artificielle, que Leduc s'engage dans la voie de ce qu'il nommera la biologie synthétique. Parmi ses écrits, la note qu'il présente devant l'Académie des sciences de Paris est édifiante (4). Il rend tout d'abord compte du protocole qui consiste à placer une goutte d'une solution de saccharose, contenant des traces de ferrocyanure de potassium, dans une solution de sulfate de cuivre. La goutte se recouvre d'une membrane de ferrocyanure de cuivre, perméable à l'eau et imperméable au sucre. Leduc considère qu'il s'agit là

d'une cellule analogue à la cellule de Traube, mais qui en diffère "parce qu'elle a, non seulement la faculté de se gonfler et de grossir, mais aussi d'émettre des prolongements analogues aux radicules et aux tigelles, prolongements que l'on voit croître lentement".

Il précise en effet avoir tenté de réaliser par cette expérience les conditions physiques de la graine en germination, "dans l'intérieur de laquelle règnent, simultanément, une grande pression osmotique et une forte cohésion". La concentration de la solution sucrée à l'intérieur de la goutte cause une pression osmotique et une cohésion élevées. L'eau traverse la membrane et la cellule grossit. Puis au bout de quelques minutes "jaillit un bourgeon", qui s'entoure également d'une membrane de ferrocyanure de cuivre. Un second bourgeon se forme au sommet du premier et ainsi de suite. Selon Leduc, chaque "bourgeon" est une cellule, l'ensemble pouvant atteindre une longueur de dix fois le diamètre de la cellule initiale (5). Il poursuit en affirmant que "la cellule artificielle absorbe dans son milieu la substance nécessaire à sa croissance, et à l'aide de laquelle elle produit une forme beaucoup plus volumineuse qu'elle-même".

Exploitant toujours la veine de l'analogie, Leduc clôt son propos par la description d'un événement plus rare, mais très significatif, qui évoque évidemment la reproduction : "Parfois, pendant les expériences, une gouttelette est projetée au loin par la goutte dont elle se détache complètement ; on voit alors cette gouttelette grossir, bourgeonner, émettre des tiges qui croissent et, finalement, reproduire une forme semblable à celle d'où elle sortit". Un an et demi plus tard, dans une note, Leduc reprend ces expériences et présente plus précisément la croissance de ces "cellules artificielles" (6). Il remarque que si la culture est réalisée "dans un bassin profond" la croissance se fait horizontalement et verticalement. Et quand les tiges atteignent la limite supérieure du liquide, "elles poussent en feuilles à la surface comme les plantes aquatiques".

L'analogie est donc poussée encore plus loin, *a fortiori* lorsque la taille de ces productions devient remarquable : "Une seule graine artificielle, de 1mm de diamètre, peut donner jusqu'à 15 à 20 tiges verticales, s'élevant parfois jusqu'à 25 cm à 30 cm de hauteur, tantôt simples, tantôt ramifiées, portant parfois des feuilles latérales ou des épines, et pourvues d'organes terminaux en boules, piriformes, en chapeau de champignon, en épis, en vrilles, etc., suivant la composition du liquide de culture et des conditions physiques de croissance".

Mais, au-delà de ce propos descriptif Leduc propose une explication rapprochant ces phénomènes des mécanismes du vivant. Pour lui, des forces physiques dirigées et contrôlées sont ici à l'œuvre et elles réalisent des fonctions caractéristiques du vivant. Il s'agit de la *nutrition par intussusception*, de la matière (fut-ce de l'eau) étant en effet accumulée dans la structure à partir du milieu extérieur. De *l'organisation*, remarquable avec la formation des tiges et des feuilles, mais Leduc souligne qu'il existe nécessairement un appareil circulatoire, "puisque la substance membranogène" s'élève dans les tiges jusqu'à 30 cm de hauteur. Enfin, il signale la *croissance* qui permet les changements de dimensions observés.

Sans être totalement explicite, en dressant cette série d'analogies tant factuelles, c'est-à-dire fondées sur les formes, que conceptuelles, en mobilisant les fonctions vitales, Leduc s'attaque à la question de l'existence ou non d'une continuité entre le non vivant et le vivant. En fait ces notes présentées dans le contexte de l'Académie des sciences ne révèlent qu'en partie les perspectives qu'il pense avoir ouvertes. Il ira en effet plus loin dans les conférences et ouvrages qu'il publie alors, en transgressant l'interdit qui provoque son rejet, c'est-à-dire en affirmant que la synthèse du vivant est possible.

La transgression de l'interdit et le rejet de Leduc,

Dans son ouvrage sur les bases physiques de la vie et la biogenèse, il reprend une conférence donnée le 7 décembre 1906, sous le patronage de *La Presse médicale* (7). Il nie le fait que les expériences de Pasteur aient tranché le problème des générations spontanées et affirme que leurs résultats ont occulté l'idée que des générations spontanées ont dû exister pour qu'il y ait un début à la vie sur la Terre. "La question des générations spontanées existe, il n'est du pouvoir de personne de la supprimer. Il est stupéfiant que les expériences de Pasteur aient pu l'éteindre si complètement pendant trente ans" (8). La continuité est pour lui un fait : "Il n'y a pas de barrière, il n'y a qu'une chimie, la substance des êtres vivants est la même que celle des corps non vivants". Il considère que la théorie de l'évolution est la preuve d'un passage graduel entre les espèces et entre les animaux et les végétaux.

Toute une partie de ses travaux semble lui inspirer son point de vue et fonder sa réflexion sur la vie. "La vie se présente comme une forme particulière de mouvement de la matière, un ensemble harmonique de mouvements de liquides comme une manifestation des mêmes énergies moléculaires qui animent la matière non vivante. Toute la matière a la vie en soi, à l'état actuel ou l'état potentiel. Nos aliments, par exemple avant leur ingestion, ont la vie à l'état potentiel ; après l'assimilation, ils ont la vie actuelle (sic). La paléontologie nous apprend que les premiers êtres sont apparus dans les eaux, dans des solutions salines, à une époque où la température de la terre était plus élevée qu'aujourd'hui, où l'atmosphère contenait plus de vapeur d'eau, où les phénomènes électriques étaient très intenses. D'autre part, tous les êtres vivants sont constitués par des solutions de cristalloïdes et de colloïdes séparés par des membranes perméables à travers lesquelles s'effectuent de continus échanges. Enfin, les mers actuelles, ces vastes laboratoires de la vie, sont également des solutions de cristalloïdes et de colloïdes. C'est donc dans l'étude des solutions que l'on doit découvrir la nature de la vie".

Ceci semble l'autoriser à définir la biologie synthétique comme une science qui consisterait à tenter de reproduire les phénomènes de la vie : morphogenèse, nutrition, organisation, croissance, reproduction. Ce projet repose sur sa conception de la vie qui est pour lui la résultante de deux forces physiques, l'une active, la pression osmotique, et l'autre passive, la résistance opposée par les plasmas et les membranes : "... l'inégalité de la résistance à l'égard des diverses molécules et des différents ions semble être la cause déterminante des actions chimiques de la vie, des synthèses et des décompositions, de l'assimilation et de la désassimilation" (9).

L'ensemble de cette réflexion le conduit à cette description des êtres vivants qui "sont formés de solutions de cristalloïdes et de colloïdes à des divers degrés de concentration, lorsque la concentration augmente il y a intervention de forces moléculaires de cristallisation. Chaque centre de cristallisation a autour de lui un champ de force...". Sa conclusion achève de décrire ses certitudes et ses ambitions : "Une seule fonction reste à réaliser pour achever la synthèse de la vie, la reproduction en série". Et il considère que ce problème est du même ordre que ceux que ses travaux ont déjà résolus.

Les attaques contre les travaux et les conclusions de Leduc ne se font pas attendre. Paul Becquerel, un jeune biologiste spécialiste de la vie latente, est catégorique lorsqu'il affirme dans la présentation de ses travaux sur la vie latente des graines : "Puisque les caractères de la vie sont si difficiles à mettre en évidence, on comprendra que nous avons été profondément étonné lorsque M. Stéphane Leduc a annoncé qu'il avait reproduit tous les phénomènes de la vie latente et de la vie manifeste avec des graines artificielles" (10). Cette attaque ne fait qu'annoncer celle de Gaston Bonnier, formulée le 14 janvier 1907.

Leduc est accusé d'avoir transgressé le principe de l'impossibilité d'existence des générations spontanées (11). Bonnier conteste les références de Leduc aux travaux de Traube, datant de 1865 à 1867 et de 1875. Il rappelle en effet que Traube mentionne des phénomènes de croissance qu'il a observés et qu'il parle de rhizome, de tige et de racine pour décrire les formes obtenues. Bonnier insiste sur le fait que ces travaux ont été repris par de nombreux auteurs et qu'ils "contiennent ceux de Leduc" et il affirme enfin que les travaux de Leduc n'apportent aucun fait nouveau. Dans une ultime phrase, il épingle la méthode mise en œuvre : "M. Stéphane Leduc, dans sa Communication à l'Académie, du 7 janvier 1907, dit avec raison qu'il ne faut pas exagérer les analogies entre les "graines artificielles" et les graines naturelles. Il semble que M. Leduc ne se soit pas suffisamment gardé contre ces exagérations". C'est donc bien l'utilisation de l'analogie que Bonnier récuse. Une semaine après, la charge continue dans une note de Charrin et Goupil (12), ces deux auteurs contestent alors l'idée que les structures produites par Leduc réalisent une véritable nutrition. Cette même année, le bureau de l'Académie des sciences décide d'exclure les notes de Leduc concernant ses recherches sur la diffusion et l'osmose car elles soulèvent la question des générations spontanées.

Conclusion

Malgré cette opposition, Leduc continue à consacrer une grande part de son activité au développement de ce qu'il nomme donc la "biologie synthétique", voulant considérer ses expériences comme les premiers pas d'une discipline naissante, consistant en la reproduction des formes et des mouvements semblables à ceux des structures vivantes connues (13). Les principes de cette biologie synthétique gouvernent la nature et lui permettent d'aller jusqu'à proposer une explication de l'origine de la vie, qui selon lui se déroule toujours en certains lieux : "Que savons-nous même du présent, des phénomènes physico-chimiques qui se passent dans les profondeurs des océans ? Il est possible que, même actuellement, là se continue la genèse de la vie, son émergence du monde minéral (14) [...]. Le premier pas dans l'étude de la vie et de son origine doit être l'étude des forces et des circonstances physiques capables d'organiser ainsi les liquides, de donner des cavités closes entourées de membranes osmotiques, d'associer, de regrouper des cavités, de les différencier, de spécialiser leurs fonctions dans l'évolution de l'ensemble (15) [...]. De toutes les opinions qui ont été formulées sur les origines de la vie et des êtres vivants, celle qui attribue les origines de la vie à l'osmose et qui considère les premiers êtres comme des productions osmotiques est de beaucoup la plus vraisemblable, la plus satisfaisante pour la raison" (16).

Repoussé par les biologistes de l'Académie des sciences pour ses impardonnables affirmations spontanéistes qui raisonnent encore dans cette conception de l'origine de la vie, Leduc conserve cependant l'estime de l'Académie nationale de médecine, sans doute grâce au foisonnement de ses travaux médicaux souvent prometteurs, et il en est élu correspondant national, le 17 juin 1913. Dans le *Bulletin de l'Académie nationale de médecine* l'hommage posthume qui lui est rendu se clôt sur une phrase de convenance, mais elle est précédée par une évocation claire de l'ambition démesurée de Leduc : "Mais les recherches de Leduc les plus "suggestives" furent les brillantes expériences qu'il a réalisées sur la diffusion et l'osmose et par lesquelles il obtint, au moyen de réactions chimiques ne portant que sur des substances minérales, de curieuses figures qui simulaient la croissance d'organismes végétaux, des images de caryokinèse, etc. Elles eurent un grand retentissement et assurèrent à leur auteur une très enviable notoriété. Mais Stéphane Leduc, entraîné par la foi des novateurs, alla trop loin dans l'hypothèse en voulant identifier, sans autre démonstration expérimentale, les processus qui règlent la

morphogénèse de l'être vivant avec les phénomènes physico-chimiques simples qu'il avait eu le mérite de réaliser. Il était impossible de le suivre aussi loin et il en conçut de l'amertume. Cerveau plein d'idées, expérimentateur habile, travailleur infatigable, Stéphane Leduc une belle figure et l'Académie s'honore de l'avoir compté parmi ses membres" (17).

Cette longue citation montre comment la condamnation des travaux de Leduc a pu se commuer en une critique relativement conciliante, mais elle indique surtout comment de lourdes ambiguïtés se sont installées durablement dans l'interprétation de son œuvre.

NOTES

- (1) Il publie régulièrement ses travaux dans les *Comptes rendus annuels des travaux du conseil d'hygiène de la Loire-Inférieure*.
- (2) LEDUC S. - Excitation électrique des nerfs sans électrodes et sans conducteurs, *Bulletin de la Société Française d'Electrothérapie*, janvier 1894.
- (3) Voir à ce sujet le travail de Madame M.-Y. LAURENT-DROAL - *L'histoire des rayons X à Nantes*. Mémoire non publié écrit en 1998.
- (4) LEDUC S. - Germination et croissance de la cellule artificielle, *CRAS*, T., CR du 24 juillet 1905, p. 280-281.
- (5) La croissance se réalise ainsi par une extrémité car le bourgeon terminal a toujours la membrane la plus faible et elle cède facilement à la pression osmotique.
- (6) LEDUC S. - Culture de la cellule artificielle, *CRAS*, T. 143, CR du 26 novembre 1906, p. 842-844.
- (7) LEDUC S. - Conférence faite sous la patronage de la Presse médicale le 7 décembre 1906, *Les bases physiques de la vie et la biogénèse*, Paris, Masson, pp. 1-14.
- (8) *Ibid.* p. 1.
- (9) *Ibid.*, p. 4.
- (10) BECQUEREL P. - Sur la nature de la vie latente des graines et sur les véritables caractères de la vie, *CRAS*, 1906, p. 1177-1179.
- (11) BONNIER G. - Sur les prétendues plantes artificielles, *CRAS*, 14 janvier 1907, T. 144, p. 55-58.
- (12) CHARRIN et GOUPIL - Absence de nutrition dans la formation des plantes artificielles de Leduc, *CRAS*, 21 janvier 1907, T. 144, p.136-137.
- (13) LEDUC S. - *Théorie physico-chimique de la vie et génération spontanée*, Paris, Poinat, 1910, p. 6
- (14) *Ibid.*, p. 196.
- (15) *Ibid.*, p. 200.
- (16) *Ibid.*, p. 201.
- (17) BAUDOIN A. - Notice nécrologique sur M. Stéphane Leduc, *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*

RÉSUMÉ

Au début du XX^{ème} siècle, le médecin et biologiste nantais, Stéphane Leduc (1853-1939), a cru pouvoir développer un domaine nouveau qu'il baptisa biologie synthétique. Se fondant sur ses propres travaux expérimentaux sur la diffusion et les croissances osmotiques, il considéra que les structures obtenues constituaient une étape proche du vivant. En 1907, ses travaux furent vivement critiqués et ses notes écartées par l'Académie des sciences de Paris sur décision de son bureau, car ils soulevaient la question des générations spontanées. Le présent article présente les travaux expérimentaux et les conclusions de Leduc et traite également de la méthode analogique qu'elles mettent en œuvre.

SUMMARY

At the beginning of the XXth century, Stéphane Leduc (1853-1939), physician and biologist in Nantes (France), believed that he created a new discipline: the synthetic biology. Using his own works on diffusion and osmotic growths, he considered that the structures obtained by him were very closed to living beings. In 1907, his conclusions were strongly criticized and his papers were refused by the Académie des Sciences de Paris, because they questioned spontaneous generations. This paper relates Leduc's experimental works and conclusions and as well analyses his analogical method.