

Claude Bernard et le sucre : la controverse avec Figuiet et Bérard

*Claude Bernard and sugar: the controversy with Figuiet
and Bérard*

par Jacques CHEVALLIER*

Claude Bernard (1813-1878), le « Prince de la physiologie » selon Bretonneau, a transformé les connaissances de sa spécialité en un peu plus de trente ans (Fig. 1). Le volume de son travail est impressionnant : dix-sept ouvrages, environ 220 articles ou communications publiés. Élève modeste venant de son Beaujolais natal, il se destinait à la littérature, puis à la médecine, avant de trouver sa voie dans la recherche physiologique. Professeur à la faculté des sciences, puis au Collège de France, puis au muséum d'histoire naturelle de Paris, il est élu membre des Académies des sciences, de médecine et de l'Académie française. Il décède prématurément et a des funérailles nationales : une première pour un scientifique.

Les grandes lignes de son œuvre scientifique

En dehors de la fonction glycogénique du foie, objet de notre présentation, il nous faut rappeler brièvement ses autres champs d'étude et d'expérimentation, avec les principales découvertes.

Séance délocalisée à Kos du 17 octobre 2024

* 15, rue Guilloud 69003 Lyon - jacques.chevallier@gmail.com

Les fonctions de digestion

Le rôle chimique de la salive sur la digestion est modeste. Le suc gastrique transforme les aliments en chyme. Les nerfs pneumogastriques ont une influence sur la production du suc gastrique. L'acidité est indispensable à la dégradation des protéines. Le pancréas n'est pas une glande salivaire abdominale : le suc pancréatique est l'agent indispensable à la digestion des matières grasses. Le chyle présent dans les vaisseaux chylifères qui drainent l'intestin est constitué de la lymphe mélangée avec les matières grasses issues de la digestion.

La notion fondamentale de sécrétion interne et le concept de milieu

intérieur avec sa fixité « condition de la vie libre, indépendante » appelé en 1926 « homéostasie » par Walter Bradford Cannon.

Les études sur la chaleur animale

Les animaux à sang chaud produisent incessamment de la chaleur pour maintenir leur corps à une température à peu près constante et résister aux causes de refroidissement qui les entourent : c'est la calorification. Le sang est chargé de distribuer la chaleur dans toutes les parties de la machine animale. Les nerfs vasculaires et calorifiques, ou vasomoteurs, sont de deux ordres, dilatateurs et constricteurs. Le nerf grand sympathique joue un rôle essentiel.

Les fonctions nerveuses notamment sympathiques

Les fonctions des nerfs spinal, pneumogastrique, facial, trijumeau ont été étudiées mais aussi les fonctions des nerfs sur les glandes ; l'étude du nerf grand sympathique et la description du syndrome de Claude-Bernard-Horner ; l'étude du mouvement réflexe et la sensibilité récurrente et les nerfs vaso-moteurs.

Les poisons : strychnine et curare

Seuls les nerfs moteurs sont atteints dans l'empoisonnement par le curare, laissant la sensibilité intacte et les réflexes possibles. La paralysie des nerfs moteurs se fait de la périphérie au centre.



Fig. 1 - *Portrait photographique de Claude Bernard (signé Trinquart, Gattiker succ.) : coll. personnelle.*

Oxyde de carbone et asphyxie

L'oxyde de carbone a plus d'affinité pour les globules sanguins que l'oxygène, d'où en découle sa propriété toxique. Il rend le globule rouge inapte à transporter l'oxygène, sans qu'il ne présente de modification apparente. L'oxyde de carbone produit « un phénomène de déplacement d'ordre chimique ».

L'anesthésie et les anesthésiques

Les six alcaloïdes principaux de l'opium ont trois propriétés principales : les actions soporifique, excitante ou convulsivante et toxique. La narcéine est la substance la plus somnifère de l'opium, la morphine la moins toxique. Le chloroforme a une action plus rapide et plus complète que l'éther. Les anesthésiques agissent sur le système nerveux et en premier sur les centres nerveux. L'anesthésie concerne aussi les plantes et les animaux reviviscents.

Foie et diabète : découverte de la fonction glycogénique du foie

Avant 1848

Avant la première publication de Cl. Bernard sur le sujet, il était admis que les végétaux fabriquaient du sucre et le stockaient sous forme d'amidon. Mais, en revanche, que les animaux consommaient du sucre (sucre de canne, sucre de raisin, fécule, sucre de lait...) d'origine végétale surtout, sans pouvoir en produire. Selon Cl. Bernard, « On admet aujourd'hui que le sucre n'existe dans le sang des animaux qu'à la condition que ceux-ci aient préalablement mangé des substances qui en contiennent ou qui soient capables d'en produire. Or, d'une part, les faits chimiques acquis apprennent qu'il n'y a que l'amidon, parmi les aliments, qui puisse se transformer en sucre, et d'autre part, rattachant cette question à cette idée ingénieuse que les animaux ne créent aucun principe immédiat et ne font que détruire ceux qui leur sont fournis par le règne végétal, on s'est cru suffisamment autorisé à refuser de la manière la plus explicite à l'organisme animal la faculté de faire du sucre, et on ne lui a reconnu que la seule faculté de le détruire et de le faire disparaître. »¹

La glycogénie de 1848 à 1855

Le premier travail sur le sucre et le foie : *De l'origine du sucre dans l'économie animale* est présenté à la Société de Biologie dans la séance du 21 octobre 1848.² Une correspondance sur le sujet est lue à l'Académie des sciences dans la séance du lundi 13 novembre 1848 : elle est intitulée *De la présence de sucre dans le foie* et est signée Claude Bernard et Charles Barreswil.³ Ces derniers ont mis « sous les yeux de l'Académie un échantillon

d'alcool provenant de la fermentation du sucre dont nous avons reconnu la présence dans le tissu du foie. » Les travaux ont été fait de 1843 à 1848. Les premières constatations sont : « ... il existe constamment du sucre dans le sang des animaux avec tous les régimes alimentaires, et même avec celui de l'abstinence », « Dès lors il fut évident que c'était du foie que le sucre provenait. », et « ...il existe du sucre en grande quantité dans le foie ; que ce sucre se dissout ou se verse dans le sang qui traverse le foie... », « le miel se trouve à côté du fiel [bile] », « ...le sucre qu'on rencontre dans le foie est du sucre de diabète. », « ...cette formation de sucre dans le foie, qui est évidemment un fait chimique, se trouve directement liée à l'influence du système nerveux. »

La suite des correspondances à l'Académie des sciences en 1848 assure « que le sucre appartenant à la deuxième espèce [sucre de raisin ou glycose], qui existe en très grande proportion dans le tissu du foie, ne se rencontre à l'état normal ou physiologique dans aucun autre organe, et que, conséquemment, le foie se distingue chimiquement sous ce rapport de tous les autres organes de l'économie. »

La piqûre-diabète : Cl. Bernard montre en 1849 que l'on pouvait rendre diabétique des lapins en piquant un certain point du quatrième ventricule⁴ ; c'est aussi le cas chez le chien.⁵

L'autopsie d'un patient diabétique mort subitement dans le service du Pr Rayer montre la présence de sucre dans l'urine, dans le foie et dans les reins.⁶ Le sucre de canne doit être préalablement transformé en glucose pour être assimilé et c'est dans le foie que cela se passe.⁷ Le sang contient constamment du sucre quel que soit le régime alimentaire, y compris l'abstinence. Il existe du sucre en grande quantité dans le foie : « cet organe est en même temps le siège et l'origine de la matière sucrée chez les animaux. »⁸ Cette production sucrée du foie est liée à l'intégrité des nerfs pneumogastriques.

L'urine du fœtus (et de manière inconstante le liquide amniotique) contient du glucose comme l'urine des diabétiques.⁹

Ces résultats sont développés et présentés à l'Académie des sciences dans la séance du 21 octobre 1850 : *Sur une nouvelle fonction du foie chez l'homme et les animaux* « Le foie est ainsi chargé d'accomplir en même temps deux fonctions, savoir : d'une part la sécrétion de la bile, et d'autre part la production du sucre. » Ce dernier a tous les caractères du glucose. Cette

production du sucre dans le foie est une « fonction qui, jusqu'à présent, était restée complètement ignorée ». ¹⁰ Ce travail princeps obtient le prix de physiologie expérimentale de l'Académie des sciences pour 1851.

En octobre 1851, il écrit qu'en blessant la moelle au niveau du nœud vital (en rapport avec la respiration), « non seulement on ne détermine pas l'apparition du principe sucré, mais on le fait au contraire complètement disparaître, même dans le tissu du foie ». ¹¹

Le 17 mars 1853, Bernard soutient une thèse de doctorat en sciences naturelles avec comme sujet : *Recherche sur une nouvelle fonction du foie considéré comme organe producteur de matière sucrée chez l'homme et les animaux* publiée immédiatement chez Baillière ¹² (Fig. 2). Citons le recenseur anonyme de cette thèse pour l'Académie des sciences : « Dans ce mémoire, où il expose avec tous les développements une de ses plus brillantes découvertes, l'auteur s'est distingué par l'ingénieuse multiplicité des expériences et par la sévérité des déductions. Il traite successivement de la nature du sucre produit dans le foie, et des procédés employés pour sa recherche et son dosage, de la présence du sucre dans le foie de l'homme et des vertébrés à l'état physiologique, de l'origine du sucre qui existe dans le foie de l'homme et des animaux, de la production du sucre dans le foie, de ses périodes, de son mécanisme, et enfin de la formation du sucre chez les animaux invertébrés. » ¹³

Bernard rappelle que c'est lui qui a appelé cette « sécrétion intérieure » du sucre par le foie : « glycogénie ¹⁴ ». ¹⁵

Les cours du semestre d'hiver 1854-1855 au Collège de France (où Cl. Bernard est professeur suppléant de Magendie) sont consacrés au foie, à la production de sucre et au diabète. La publication du premier volume des *Leçons de physiologie expérimentale appliquée à la médecine faites au Collège de France* a lieu en 1855 ¹⁶.



Fig. 2 - *Nouvelle fonction du foie* (1853) : cliché libre sur Gallica.

L'expérience du foie lavé en 1855

Le 24 septembre 1855, Claude Bernard poursuit ses travaux sur « la fonction glycogénique du foie » et tente de prouver « qu'au lieu de chercher dans le sang la substance qui précède le sucre et qui lui donne immédiatement naissance, il faut la chercher dans le tissu hépatique lui-même. »¹⁷ C'est la fameuse « expérience du foie lavé ». Un foie de chien nourri exclusivement de viande est soumis à un lavage prolongé de 40 minutes, à jet fort et continu, par la veine porte. À la fin de l'expérience, l'eau qui ressort du foie par les veines hépatiques est parfaitement incolore et ne renferme aucune trace d'albumine et de sucre. Ce foie bien lavé est abandonné 24 heures à température ambiante et la recherche de sucre, dans le liquide écoulé et après un petit lavage par injection d'eau dans la veine porte, est alors devenue très positive. « J'abandonnai alors dans un vase ce foie à la température ambiante, et en revenant vingt-quatre heures après, je constatai que cet organe bien lavé de son sang, que j'avais laissé la veille complètement privé de sucre, s'en trouvait alors pourvu très abondamment. »¹⁸ Il semble donc que cette découverte relève en partie de la sérendipité ! Cela met en évidence la présence d'une autre substance assez peu soluble dans l'eau qui « se change peu à peu en sucre par une sorte de fermentation ». Cette production débute en quelques heures et est maximale en 24 heures ; la cuisson du foie lavé l'empêche complètement. Cette « substance glycosique » est insoluble dans l'alcool ou l'éther ; elle « appartient exclusivement au tissu du foie dans lequel elle prend naissance ».

La seconde partie de ce mémoire est présentée le 23 mars 1857¹⁹, soit 18 mois plus tard. Après avoir rappelé les faits nouveaux précédemment décrits et « pleinement vérifiés par l'expérience », il annonce « l'existence positive et l'isolement de la matière glycogène qui préexiste au sucre... » Il décrit son procédé d'extraction

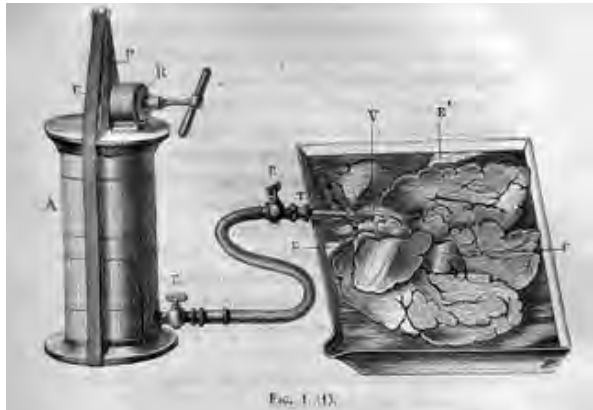


Fig. 3 - *Dessin de l'expérience du foie lavé in : Leçons sur les propriétés physiologiques et les altérations pathologiques des liquides de l'organisme (1859), tome 2, p. 110 : coll. personnelle.*

de la matière glycogène du foie frais, montre ses analogies avec l'amidon hydraté végétal. Cette matière glycogène²⁰ peut facilement se transformer en sucre et l'action des « ferments diastatiques » ne demande que quelques minutes à la température proche de celle du corps. Bernard est frappé de la similitude « entre la fonction glycogénique du foie et la production du sucre dans certains actes de l'organisme végétal. »

Un beau dessin représentant le « Lavage du foie », avec un irrigateur et un foie de lapin dans un bac, se trouve dans l'ouvrage : *Leçons sur les propriétés physiologiques et les altérations pathologiques des liquides de l'organisme* de 1859 (Fig. 3).

La controverse avec Figuiier

Une polémique a opposé Claude Bernard et Louis Figuiier (1819-1894) pharmacien, médecin et chimiste, agrégé de chimie à l'École de pharmacie (Fig. 4). Rappelons que ces deux médecins étaient concurrents pour un poste d'agrégé en physiologie et anatomie à la faculté de médecine de Paris : ils ont tous les deux échoué à ce concours. Figuiier va travailler expérimentalement pendant deux ans pour essayer de contredire les résultats de Bernard.



Fig. 4 - Portrait gravé de Louis Figuiier : coll. personnelle.

Son premier *Mémoire sur l'origine du sucre contenu dans le foie et sur l'existence normale du sucre dans le sang de l'homme et des animaux* est présenté à l'Académie le 29 janvier 1855 et publié in extenso dans la revue *Annales des sciences naturelles (Zoologie)*²¹ en 1855 et en extrait dans les *Comptes rendus de l'Académie des sciences* (séance du 29 janvier 1855) avec les Commissaires Dumas, Pelouze et Cl. Bernard.

Figuiier confirme la découverte de Cl. Bernard selon laquelle il y a présence de sucre dans le sang normal et dans des conditions ordinaires de jeûne. Ses expériences ont porté sur le sang du bœuf, du mouton, du lapin mais aussi de l'homme. Mais Figuiier, contrairement à Cl. Bernard, trouve aussi du sucre dans la veine porte. Il utilise cet argument pour écrire « que l'on ne saurait continuer à admettre la localisation de la sécrétion du sucre dans le foie. »²² Donc il en déduit que la fonction glycogénique du foie n'existe

pas ! Le sucre que l'on y trouve vient de l'alimentation et le foie est un « réceptacle des matériaux utiles à la digestion », qui peut les condenser.

Le deuxième mémoire est présenté à l'Académie de médecine le 26 mars 1855 : *Deuxième Mémoire à propos de la fonction glycogénique du foie*.²³ L'objet de ce travail est de répondre aux objections d'un chimiste de Leipzig, Lehmann, dont les expériences étaient en faveur des résultats de Cl. Bernard et non de Figuier²⁴. Cl. Bernard avait fait ses remarques à la suite de la présentation de Lehmann à l'Académie des sciences le 2 avril précédent.²⁵ Il affirmait que ses résultats ont été confirmés par les physiologistes « exercés » anglais, allemands, hollandais et américains... et « que la formation du sucre dans le foie n'est pas un litige. C'est une vérité physiologique parfaitement établie et complètement acquise à la science. » Ce n'est pas évidemment l'avis de Figuier, qui pense que les arguments de Lehmann ne sont pas incompatibles avec sa théorie.

Le troisième mémoire est présenté à l'Académie le 27 août 1855. Rayer remplace Bernard comme commissaire désigné ; ce dernier ne pouvant être juge et partie. Le 18 juin précédent, la Commission devait rendre compte à l'Académie des expériences, relatives « aux vraies fonctions du foie », instituées par MM. Figuier, Poggiale et Leconte.²⁶ La Commission ne se prononce pas « sur la question de doctrine » mais admet que « tous les faits annoncés par notre confrère M. Bernard, au sujet de la fonction qu'il attribue au foie, ont été vérifiés par nous, et nous ne pouvons qu'applaudir à la rare habileté du savant physiologiste qui les a mis le premier en évidence. » et « Jusqu'ici, la doctrine professée par notre confrère paraît intacte. »

Figuier n'en reste pas là et fait de nouvelles expériences. Il utilise d'autres méthodes chimiques pour déterminer la présence de sucre dans les organes. Figuier a raison sur la présence de sucre dans le sang (mis en évidence par le réactif de Frommherz qui est du tartrate de cuivre dissous dans la potasse, puis par mise en évidence d'alcool après fermentation) mais son raisonnement est ensuite faux : le foie ne fabrique pas de glucose, il le concentre comme un condensateur et donc la fonction glycogénique du foie – découverte fondamentale de Claude Bernard – est une utopie !

Le mémoire de Gabriel Colin (1825-1896), vétérinaire de l'école d'Alfort, présenté à l'Académie le 11 juin 1855²⁷, vient à propos pour confirmer les résultats de Figuier. Les expériences de ce dernier montrent que chez les herbivores il y a du sucre dans le sang, le chyle et la lymphe ; chez les

carnivores nourris exclusivement de viandes, la veine porte et les chylofères contiennent aussi du sucre, provenant de l'alimentation transformée dans le tube digestif ; les autres sécrétions (sérosité, bile, etc.) en contiennent aussi. Pour Figuiier : « on ne trouve dans le foie qu'un seul genre de cellule, ce qui indique que cette glande, comme les autres glandes de l'économie, n'est anatomiquement organisée que pour une seule sécrétion. » Cl. Bernard va montrer que ce principe est faux.

Figuiier reproche aussi à Cl. Bernard de lui enlever le mérite de la découverte de la présence de sucre dans le sang en l'attribuant à Magendie, ce qu'il conteste avec raison. Magendie l'avait montré en 1846 sur des animaux nourris exclusivement de matières féculentes. Il termine en précisant judicieusement que « La présence du sucre dans le foie ne paraît nullement sous la dépendance du système nerveux » ; la piqûre « diabétique » n'a pour lui « aucune signification » et la notion que le diabète est une maladie du foie est « insoutenable » !²⁸

Cl. Bernard présente son travail sur le foie lavé le 24 septembre 1855 et en profite pour affirmer que « les faits avancés (par Figuiier) sont complètement inexacts ». Ce dernier relève encore le défi en annonçant le 8 octobre à l'Académie des sciences qu'il va répéter ses expériences devant la Commission.²⁹ D'autre part, Lehmann ajoute que même si on découvrait du glucose dans la veine porte, « loin de combattre la théorie glycogénique émise par M. Bernard, ce fait la confirmerait pleinement, parce qu'on serait bien contraint d'admettre que c'est dans le foie que cette matière est décomposée pendant la vie ». Pour Figuiier : « Ce raisonnement nous semble inacceptable. » Cl. Bernard ajoute quelques remarques personnelles à la suite du Mémoire de Lehmann³⁰ dont : « la discussion [...] a rendu désormais impossible toute contestation au sujet de l'existence de la fonction glycogénique du foie... » Les deux parties ne sont pas près de s'entendre !

Louis Figuiier demande le 31 mars 1856 à l'Académie des sciences³¹ de présenter son *Mémoire sur l'origine du sucre contenu dans le foie, et sur l'existence normale du sucre dans le sang de l'homme et des animaux* (de janvier 1855) au concours pour les prix de Médecine et de Chirurgie. Le 2 février 1857, l'Académie lui décerne un « encouragement de 500 Fr pour avoir constaté après M. Schmidt, de Dorpat, dans le sang de l'homme vivant, à l'état de santé, la présence du sucre dans des conditions semblables à celles qui avaient été déterminées par M. Cl. Bernard chez les animaux. »³²

Le 25 mars 1857, Cl. Bernard présente la suite de son Mémoire *Sur le mécanisme physiologique de la formation du sucre dans le foie*³³ puis le 29 juin suivant *Remarques sur la formation de la matière glycogène du foie*.³⁴

Louis Figuier en 1857 affirme maintenant qu'il ne se forme pas de sucre après la mort dans le foie des animaux, ce qu'il appelle la « sécrétion posthume de sucre dans le foie ». ³⁵ C'est la contestation de l'expérience du foie lavé de Cl. Bernard. Les critiques portent sur l'insuffisance du lavage qui ne débarrasse pas complètement le foie du sucre qu'il contient et sur le fait que la quantité de sucre n'augmente pas après 24 heures (et particulièrement chez les chevaux). Cet article de controverse envers Cl. Bernard semble être le dernier.

Il est certain que Figuier, partant d'une observation juste (il y a du sucre dans le sang de la veine porte en amont du foie) arrive à une conclusion fautive (le foie ne fabrique pas de sucre) alors que Cl. Bernard part d'une observation fautive (il n'y a pas de sucre dans la veine porte) pour démontrer la fonction glycogénique du foie !

Mais la controverse commencée avec Figuier va se poursuivre avec Bérard et Colin.

Louis Figuier va se détourner définitivement de la physiologie pour devenir le principal vulgarisateur scientifique de la seconde moitié du XIX^e siècle. Il publie notamment chaque année *L'année scientifique et industrielle ou Exposé annuel des travaux* de 1856 à 1890. C'est aussi le créateur du théâtre scientifique et ses ouvrages comme *Le savant du foyer*, *La terre avant le déluge*, *L'homme primitif* sont des grands succès de librairie.

La controverse avec Bérard

Auparavant (le 19 mai 1857), Pierre Honoré Bérard (1797-1858), professeur de la chaire de physiologie de la Faculté de médecine, président de la thèse de doctorat en médecine et membre du jury de la thèse d'agrégation de Cl. Bernard, avait lui aussi attaqué les travaux de ce dernier sur la non-présence de sucre dans le sang de la veine



Fig. 5 - Portrait gravé de Pierre Bérard : coll. personnelle.

porte et l'exclusivité du foie dans sa production³⁶ (Fig. 5). Pierre Bérard reconnaît en Claude Bernard « l'expérimentateur habile, l'auteur ingénieux de la doctrine de la glycogénie ». Il décrit les expériences des vétérinaires Gabriel Colin, confirmées par Auguste Chauveau, qui ont montré que le chyle dans le canal thoracique contenait du glycose ; ainsi que sa propre expérience positive sur un taureau. D'où vient ce sucre ? Pour Bérard, ne serait-il « pas rationnel d'admettre, indépendamment de la glycogénie hépatique, [...] dans toutes les parties du corps, il y a incessamment production de glycose, qui retourne, par le système lymphatique, au centre circulatoire ; et si, à cette glycogénie permanente, la digestion n'en ajoute pas une autre intermittente, mais beaucoup plus active. »³⁷

Une note additionnelle (du 12 juin 1857)³⁸ semble confirmer sa démonstration. Ces deux communications ont été faites à l'Académie de médecine. Il s'intéresse encore à l'origine de la présence de sucre dans le chyle ; il se pose la question de la présence d'« un sucre en voie de formation, un sucre non fermentescible ? »

« Le langage de M. Figuiet, dans cette circonstance, m'apprit que je venais d'assister au dernier acte d'une opposition qui, pour avoir été longue et opiniâtre, n'en était pas moins restée consciencieuse. M. Figuiet déclara que, sur ce point de la doctrine de la glycogénie, son adversaire avait raison. »

Cl. Bernard répond sans tarder à l'Académie des sciences le 29 juin 1857.³⁹

Bérard décède en 1858 à l'âge de 61 ans en laissant inachevé son traité de physiologie. La postérité oubliera bien vite son nom.

La suite des travaux de Claude Bernard sur le sucre

En 1858, Cl. Bernard publie un grand article « Sur une nouvelle fonction du placenta »⁴⁰. Les conclusions sont qu'« il existe dans le placenta des mammifères une fonction qui jusqu'alors était restée inconnue et qui paraît suppléer la fonction glycogénique du foie pendant les premiers temps de la vie embryonnaire. [...] La fonction glycogénique chez les animaux commence donc dès le début de la vie fœtale, et avant que l'organe dans lequel cette fonction est localisée chez l'adulte, soit développé. Mais alors elle est localisée dans un organe temporaire, appartenant aux annexes du fœtus. »

En 1859, dans un article complémentaire sur le même sujet⁴¹, Bernard pense que la « matière glycogène a un rôle important à remplir dans le

développement organique (du fœtus). » Il admet une liaison évidente entre le développement organique et les phénomènes nutritifs. Il admet également « que, chez les animaux inférieurs, lorsque le foie n'existe pas à l'état d'organe distinct, la matière glycogène se trouve répandue dans les tissus... »⁴²

Après une interruption de six années de ses travaux (« ... par des raisons diverses, mais particulièrement par une longue maladie... »), Cl. Bernard recommuniqua sur la glycogénèse animale à l'Académie des sciences, en 1872.⁴³ Le substantif glycogène apparaît pour la première fois. Le 29 mars 1873, dans une communication à la Société de Biologie, Bernard affirme que la digestion du sucre de canne ou saccharose se fait essentiellement dans l'intestin grêle, sous l'influence d'un « ferment inversif » qu'il a découvert.

Les leçons sur «Le sang et la glycémie» professées au Collège de France ont été publiées dans la Revue scientifique en 1874 avant de l'être avec des additions considérables dans l'ouvrage *Leçons sur le diabète et la glycogénèse animale* en 1877⁴⁴ (Fig. 6)

En 1876, un important travail critique complète les précédents⁴⁵. Il admet enfin que « Le sang de l'homme et des animaux est invariablement sucré. J'ai montré que cette glycémie constante dépend d'une fonction normale du foie. » L'évolution chronologique de ses découvertes depuis vingt-sept ans, y est rappelée. Une première étude s'intéresse au fait que le sucre est un élément constant du sang, fonction physiologique réglée par le système nerveux. Différentes méthodes chimiques de détection du sucre dans le sang sont décrites et évaluées ; celle retenue est la coagulation du sang par le sulfate de soude combiné avec l'emploi du liquide de Fehling. « Chez l'animal vivant, la richesse sucrée du sang oscille constamment » ; mais si la proportion de sucre est sensiblement identique dans les divers troncs artériels, elle est un peu inférieure dans le système veineux. Le sang s'enrichit en sucre en traversant le tissu hépatique.



Fig. 6 - *Leçons sur le diabète et la glycogénèse animale* (1877) : coll. personnelle.

L'année 1877 sera celle des deux derniers articles de Cl. Bernard sur la fonction glycogénique du foie. Le 28 mai⁴⁶, il reprend la synthèse de ses recherches sur la glycogénie post-mortem. Le 10 septembre⁴⁷, il rappelle le mécanisme de formation du sucre identique dans les deux règnes et le fait que le glycogène « se transforme dans le foie sous l'influence d'un ferment diastasique qui existe dans le tissu hépatique lui-même. » L'extraction de ce ferment diastasique du foie est réalisée et expliquée par Cl. Bernard ; le problème restant en suspend est le mécanisme de la formation de la matière amylacée (amidon ou glycogène). Claude Bernard conclut « J'ai fait à ce sujet des expériences dont j'espère bientôt avoir l'honneur d'entretenir l'Académie. » « Vain espoir. Claude Bernard mourut le 10 février 1878 » remarque M. Grmek.⁴⁸

Mirko Grmek (1924-2000), grand connaisseur de l'œuvre et des manuscrits de Claude Bernard⁴⁹, a comparé l'enchaînement des faits et des raisonnements de Bernard avec les notes prises au jour le jour et consignées sur le cahier de laboratoire. Il y a une grande discordance ! La compréhension de la fonction glycogénique du foie s'est faite progressivement.

Claude Bernard et le diabète

À la fin du XVIII^e siècle et au début du siècle suivant, on ne pouvait rattacher le diabète à aucune lésion organique et les théories pathogéniques successives ont été : maladie du rein puis maladie du rein et de l'appareil digestif. Enfin il était convenu « que le sucre d'un organisme animal ne pouvait avoir qu'une seule origine : la digestion des aliments sucrés ou féculents ». ⁵⁰

Un premier article « Du diabète » est publié en 1859⁵¹. Cl. Bernard affirme en introduction que « l'état morbide n'est qu'une perturbation de l'état physiologique, sans quoi le retour spontané à la santé n'aurait jamais lieu. » et que « ... la médecine n'est pas encore une science » ! Il admet que la glycosurie est « un phénomène intimement lié à la présence de la matière glycogène dans le foie. » et « ... que l'apparition du sucre dans les urines indique que le sang en renferme une trop grande quantité. » Il étudie l'action du système nerveux et admet « que le grand sympathique s'oppose à la sécrétion en agissant sur la circulation. [...] C'est le nerf de la nutrition proprement dite ou plutôt de l'assimilation. » Le diabète devient « une maladie nerveuse ».

Les leçons au Collège de France sur le diabète et la glycogénèse animale sont publiées en volume en 1877⁵². En fait, il concerne essentiellement la physiologie de la glycogénèse au sens large et le diabète, on le comprend aisément aujourd'hui, se réduit à la notion de glycosurie et de glycémie élevée ! L'analyse du sucre dans l'urine (glycosurie) est étudiée aux plans chimique et physiologique. C'est le symptôme pathognomonique de la maladie diabète mais « la glycosurie n'est que la conséquence de la glycémie. »⁵³

Le « diabète artificiel » ou piqûre diabétique a été démontré par Cl. Bernard en piquant dans un espace très limité (entre l'origine des nerfs vagues et celle des nerfs acoustiques) le plancher du quatrième ventricule.⁵⁴ Magendie avait annoncé cette découverte à l'Académie des sciences le 26 mars 1849 « une découverte physiologique très importante et fort inattendue que M. Bernard a faite tout récemment »⁵⁵. L'explication donnée par Bernard est que l'influence nerveuse s'exerce par l'intermédiaire de la circulation, qui accroît la glycémie. L'empoisonnement par le curare (et la morphine) entraîne également un diabète ; cela a été démontré par l'auteur dès 1855⁵⁶. Le diabète artificiel est progressif et toujours temporaire ; il « est produit par une excitation et non par une paralysie. »⁵⁷ Pour appréhender l'origine du diabète, Cl. Bernard souhaite des données anatomo-pathologiques qui manquent ; plusieurs organes ont été incriminés : le foie, le pancréas (parfois atrophié ou cancéreux), l'estomac, le rein, le cerveau. Le traitement recommandé est la diète hydrocarbonée.

Conclusions

Les travaux de Cl. Bernard sur le sucre ont eu lieu entre 1843 et 1877, soit pendant 34 ans. Ses conceptions physiologiques de la fonction glycogénique du foie se sont affinées, complétées mais il n'a jamais douté de ces premières découvertes fondamentales, basées pourtant sur une observation de départ incorrecte (l'absence de sucre dans la veine porte).

L'expérience du foie lavé a pourtant confirmé sa théorie et mis en évidence le glycogène.

Les méthodes de dosage de la glycémie ont considérablement évolué et la méthode mise au point par son collaborateur et ami le chimiste Charles-Louis Barreswil (1817-1870) a bien facilité l'expérimentation.

Il ne faut pas sous-estimer les erreurs ou limites de Cl. Bernard : « ... refus de la méthodologie statistique, méconnaissance des effets pervers – en l'occurrence hyperglycémiant – de ses méthodes agressives d'étude,

présence niée de sucre dans la veine porte, physiopathologie nerveuse du diabète invoquée... »⁵⁸

Claude Bernard a découvert et décrit la glycogénie hépatique, le stockage du glycogène et la néoglucogenèse⁵⁹, qui représente pour certains historiens de la médecine sa plus grande découverte⁶⁰.

L'idée d'une «sécrétion intérieure», dont la glycogénèse du foie est un exemple parmi d'autres, est pour J.M.D. Olmsted⁶¹ à l'origine de l'endocrinologie.

RÉSUMÉ

Claude Bernard (1813-1878), le « Prince de la physiologie » selon Bretonneau, a totalement transformé les connaissances de sa spécialité en un peu plus de trente ans. La découverte de la fonction glycogénique du foie représente pour certains historiens de la médecine sa plus grande découverte. Il s'agit de la fabrication, du stockage et de la libération du sucre (glucose ou glycose), via une substance précurseur le glycogène qu'il compare lui-même à l'amidon fabriqué par les plantes. L'idée d'une sécrétion intérieure puis le concept d'un milieu intérieur fixe « condition de la vie libre, indépendante » est à l'origine du concept d'homéostasie (W. Cannon, 1926). Les travaux sur le sucre et le diabète de Cl. Bernard se sont déroulés entre 1843 et 1877. L'expérience fameuse du foie lavé que nous détaillons relève en partie de la sérendipité.

Cette découverte totalement nouvelle va naturellement entraîner des controverses, notamment avec Louis Figuier qui va passer deux ans de sa vie à essayer de démontrer que le foie ne fabrique pas de sucre, avant d'abandonner la recherche et de devenir le père de la vulgarisation scientifique au XIX^e siècle et Pierre Bérard, président de thèse de Claude Bernard, qui va se rallier à Figuier et être bien oublié aujourd'hui !

SUMMARY

Claude Bernard (1813-1878), the «Prince of physiology» according to Bretonneau, completely transformed the knowledge of his specialty in a little over thirty years. The discovery of the glycogenic function of the liver represents for some historians of medicine its greatest discovery. This involves the production, storage and release of sugar (glucose or glycose), via a precursor substance glycogen which itself compares to the starch produced by plants. The idea of an interior secretion then the concept of a fixed interior environment “condition of free, independent life” is at the origin of the concept of homeostasis (W. Cannon,

1926). *Cl. Bernard's work on sugar and diabetes took place between 1843 and 1877. The famous experiment with the washed liver that we detail is partly serendipity.*

This completely new discovery will naturally lead to controversies, notably with Louis Figuier who will spend two years of his life trying to demonstrate that the liver does not produce sugar, before abandoning the research and becoming the father of popular science in the 19th century and Pierre Bérard, Claude Bernard's thesis president, who will rally around Figuier and be well forgotten today!

NOTES

- 1) BERNARD C. - De l'origine du sucre dans l'économie animale. *CR et Mém Soc biol* (1^{re} année, 1849), Bureau de la Gazette médicale, Paris, 1850, p. 122.
- 2) *Ibid.*, p. 121-133. Les premiers travaux de la Société, de juin à décembre 1848, sont publiés ultérieurement.
- 3) BERNARD C., BARRESWIL C. - De la présence de sucre dans le foie. *CR Ac Sciences*, XXVII, 1848, p. 514-515.
- 4) BERNARD C. - Influence du système nerveux sur la production du sucre dans l'économie animale. *Société philomatique de Paris*. imp. de Cosson, Paris, 1849 : 49-51.
- 5) BERNARD C. - Chiens rendus diabétiques. *CR et Mém Soc biol* (1^{re} année, 1849), Bureau de la Gazette médicale, Paris, 1850, p. 60.
- 6) BERNARD C. - Autopsie d'un diabétique. *CR et Mém Soc biol* (1^{re} année, 1849), Bureau de la Gazette médicale, Paris, 1850, p. 80-81.
- 7) BERNARD C. - De l'assimilation du sucre de canne. *CR et Mém Soc biol* (1^{re} année, 1849), Bureau de la Gazette médicale, Paris, 1850, p. 114-115.
- 8) BERNARD C. - De l'origine du sucre dans l'économie animale. *CR et Mém Soc biol*, *Op. cit.*, p. 124, p. 131.
- 9) BERNARD C. - Note sur la présence du sucre dans l'urine du fœtus et dans les liquides amniotique et allantoïdien. *CR et Mém Soc biol* (II, 1850), Bureau de la Gazette médicale, Paris, 1851, p. 174.
- 10) BERNARD C. - Sur une nouvelle fonction du foie chez l'homme et les animaux. *CR Ac Sciences*, XXXI, 1850, p. 571-574.
- 11) BERNARD C. - Sur les causes de l'apparition du sucre dans l'urine. *CR et Mém Soc biol* (III, 1851), Bureau de la Gazette médicale, Paris, 1852, p. 144-146.
- 12) BERNARD C. - *Nouvelle fonction du foie considéré comme organe producteur de matière sucrée chez l'homme et les animaux*. J.-B. Baillièrre, Paris, 1853, 93 p.
- 13) ANONYME - Nouvelle fonction du foie, considéré comme organe producteur matière sucrée chez l'homme et les animaux ; par le Dr Claude Bernard. *Arch gen med*, série 5, 1, 1853 : 762-763.
- 14) Le glucose est alors souvent appelé glycose, notamment par Bernard, alors que Figuier parle plutôt de glucose et de glucogénie.
- 15) BERNARD C. - Remarques sur la sécrétion du sucre dans le foie, faites à l'occasion de la communication de M. Lehmann. *CR Acad Sciences*, XL, 1855, p. 589-592.

- 16) BERNARD C. - *Leçons de physiologie expérimentale appliquée à la médecine faites au Collège de France*. Tome 1-cours du semestre d'hiver 1854-1855. J.-B. Baillière, Paris, 1855, 520 p.
- 17) BERNARD C. - Sur le mécanisme de la formation du sucre dans le foie. *CR Acad Sciences*, XLI, 1855, p. 461-469.
- 18) *Ibid.*, p. 466.
- 19) BERNARD C. - Sur le mécanisme de la formation du sucre dans le foie (suite). *CR Acad Sciences*, XLIX, 1857, p. 578-586 ; 1325-1331.
- 20) Victor Hensen (1835-1924) aurait découvert le glycogène un an avant Bernard. Voir : Porep R. Der Prioritätenstreit um die Entdeckung des Glykogens zwischen Claude Bernard und Victor Hensen [Priority dispute on the discovery of glycogen between Claude Bernard and Victor Hensen]. *Med Monatschr*, 1971 ; 25, 7 : 314-321.
- 21) FIGUIER L. - Mémoire sur l'origine du sucre contenu dans le foie et sur l'existence normale du sucre dans le sang de l'homme et des animaux. *Ann sci nat (zoologie)*, 1855, III : 17-51. Et : *Gaz heb med Chir*, 1855, série 1, 2 : 82-86 (le texte est un peu raccourci).
- 22) FIGUIER L. - Mémoire sur l'origine du sucre contenu dans le foie, et sur l'existence normale du sucre dans le sang de l'homme et des animaux. *CR Acad Sciences*, XL, 1855 : 228-232 (p. 231).
- 23) FIGUIER L. - Deuxième Mémoire à propos de la fonction glycogénique du foie. *CR Acad Sciences*, XL, 1855 : 674-678.
- 24) La communication de C. G. Lehmann *Sur la recherche du sucre dans la veine porte* (*Ibid.*, p. 661-665) confirme que « pendant la digestion de la viande, le sang de la veine porte ne contient pas de sucre ». Mais il ne faut pas trop saigner, sinon on risquerait de recueillir du sang moins spécifique.
- 25) BERNARD C. - Remarques sur la sécrétion du sucre dans le foie, faites à l'occasion de la communication de M. Lehmann. *CR Acad Sciences*, XL, 1855, p. 589-592.
- 26) DUMAS (rapporteur) - Rapport sur divers Mémoires relatifs aux fonctions du foie. *CR Acad Sciences*, XL, 1855 : 1281-1284.
- 27) COLIN G. - De la formation du sucre dans l'organisme. *CR Acad Sciences*, XL, 1855 : 1268.
- 28) FIGUIER L. - Troisième Mémoire à propos de la fonction glycogénique du foie. *CR Acad Sciences*, XLI, 1855 : 352-355. Et : *Gaz heb med Chir*, 1855, série 1, 2 : 634-640.
- 29) FIGUIER L. - Sur la production du sucre dans les animaux. *CR Acad Sciences*, XLI, 1855 : 560.
- 30) BERNARD C. - Remarques à propos de la communication de M. Lehmann. *CR Acad Sciences*, XLI, 1855: 665-666.
- 31) *CR Acad Sciences*, XLII 1856: 587.
- 32) *CR Acad Sciences*, XLIII 1857: 175.
- 33) BERNARD C. - Sur le mécanisme physiologique de la formation du sucre dans le foie. *CR Acad Sciences*, XLIV, 1857 : 578-586.
- 34) BERNARD C. - Remarques sur la formation de la matière glycogène du foie. *CR Acad Sciences*, XLIV, 1857 : 1325-1331.
- 35) FIGUIER L. - Expériences qui prouvent qu'il ne se forme point de sucre après la mort dans le foie des animaux. *Gaz heb Med Chir*, 1857, 4, 18 : 416-418.

- 36) BÉRARD P. - Mémoire sur la formation physiologique du sucre sans l'économie animale. *Bull Ac Imp Méd*, J.-B. Baillière, Paris, 1856-1857 : 774-786. Et : *Gaz heb Med Chir*, 1857, 4, 21 : 345-350.
- 37) *Ibid.*, p. 350.
- 38) BÉRARD P. - Note additionnelle au mémoire lu par M. le professeur Bérard à l'Académie de médecine dans la séance du 19 mai 1857. *Bull Ac Imp Méd*, Paris, J.-B. Baillière, 1856-1857 : 878-885. Et : *Gaz heb Med Chir*, 1857, 4, 18 : 413-416.
- 39) BERNARD C. - Remarques sur la formation de la matière glycogène du foie. *Gaz heb Med Chir*, 1857, 4, 18 : 480-483.
- 40) BERNARD C. - Mémoire sur une nouvelle fonction du placenta. *Ann sc nat* (Zool.), X, 1858 : 111-136, 3 pl. ; Sur une nouvelle fonction du placenta. *CR Ac Sciences*, XLVIII, 1859, p. 77-86 ; Recherches sur l'origine de la glycogénie dans la vie embryonnaire ; nouvelle fonction du placenta. *CR et Mém Soc biol* (3^e série, I, 1859), J.-B. Baillière, Paris, 1860, p. 101-107.
- 41) BERNARD C. - De la matière glycogène considérée comme condition de développement de certains tissus, chez le fœtus, avant l'apparition de la fonction glycogénique du foie. *CR Acad Sciences*, XLVIII, 1859, p. 673-684.
- 42) BERNARD C. - De la matière glycogène chez les animaux dépourvus de foie. *CR et Mém Soc biol* (3^e série, I, 1859), J.-B. Baillière, Paris, 1860, p. 53-55.
- 43) BERNARD C. - Glycogénèse animale. Évolution du glycogène dans l'œuf des oiseaux. *CR Ac Sciences*, LXXV, 1872, p. 55-60.
- 44) BERNARD C. - *Leçons sur le diabète et la glycogénèse animale*. J.-B. Baillière, Paris, 1877, 576 p. ; Réédition : Cercle du livre précieux, Paris, 1966, 390 p.
- 45) BERNARD C. - Critique expérimentale sur la formation de la matière sucrée dans les animaux. *CR Ac Sciences*, LXXXII, 1876, p. 114-119 ; 173-179 ; 777-783 ; 1351-1357 ; 1405-1410 ; LXXXIII, 1876, 369-375 ; 407-413.
- 46) BERNARD C. - Critique expérimentale sur la fonction glycogénésique du foie. *CR Ac Sciences*, LXXXIV, 1877, p. 1201-1207.
- 47) BERNARD C. - Critique expérimentale sur le mécanisme de la formation du sucre dans le foie. *CR Ac Sciences*, LXXXV, 1877, p. 519-525.
- 48) BERNARD C. - *Notes, mémoires et leçons sur la glycogénèse animale et le diabète*. Cercle du livre précieux, Paris, 1965, 271 p. L'ensemble des articles et la thèse de sciences naturelles concernant la glycogénèse animale et le diabète ont été regroupés par Mirko Drazen Grmek dans un volume de la collection *Monumenta Medica*.
- 49) GRMEK M. - *Catalogue des manuscrits de Claude Bernard...* Collège de France et Masson, Paris, 1967, 419 p.
- 50) BERNARD C. - *Leçons sur le diabète et la glycogénèse animale*. *Op. cit.*, p. 79.
- 51) BERNARD C. - Du diabète. In : *Notes, mémoires et leçons sur la glycogénèse animale et le diabète*. *Op. cit.*, p. 226-233 ; Leçons de pathologie expérimentale. J.-B. Baillière, Paris, 1872, 328-339.
- 52) BERNARD C. - *Leçons sur le diabète et la glycogénèse animale*. *Op. cit.*
- 53) *Ibid.*, p. 90.
- 54) BINET L. - Centenaire d'une découverte de Claude Bernard. Diabète sucré par piqûre nerveuse. *La Revue des Deux Mondes*, 1^{er} décembre 1949, 23 : 469-475.
- 55) *CR Ac Sciences*, XXVIII, 13, 1849, p. 393-394.

- 56) BERNARD C. - *Leçons de physiologie expérimentale appliquée à la médecine*. J.-B. Baillière, Paris, 1855, tome 1, p. 360-361.
- 57) BERNARD C. - *Leçons sur le diabète et la glycogénèse animale*. *Op. cit.*, p. 267.
- 58) TCHOBROUTSKY G. – Claude Bernard et le « sucre ». *Hist Sci Méd*, 1993, XXVII, 1 : 55-59 (p. 58).
- 59) La néoglucogénèse est la synthèse de glucose à partir de composés non glucidiques, en période de jeûne, lorsque les réserves en glycogène sont épuisées. Les sources sont les acides aminés, le lactate et le glycérol et la néoglucogénèse a lieu dans le foie, mais aussi le rein et l'intestin. Le foie peut donc fabriquer du sucre et pas seulement le transformer en glycogène et vice-versa.
- 60) OLMSTED J.M.D. - Claude Bernard, 1813-1878. A pioneer in the study of Carbohydrate Metabolism. *Diabetes*, 2, 2, 1953 : 162-164.
- 61) *Ibid.*, p. 163.