

Jean-François Picard (CNRS-CERMES-IHTP)

Où se trouve la recherche médicale? De la médecine expérimentale (1865) à l'INSERM (1964)

Le siècle écoulé a vu la biologie s'approprier ces objets qui constituent les éléments fondamentaux de la nature et qu'avaient d'abord découverts la physique et la chimie, les molécules et leur échafaudage atomique. A sa suite, la médecine a bénéficié de l'avancée réductionniste des sciences de la vie pour améliorer sa connaissance des mécanismes de la santé et développer de nouvelles thérapeutiques. C'est ainsi qu'au cours des années 1930, les antibiotiques sont découverts dans le sillage de la biochimie et l'éradication des dernières grandes maladies infectieuses fait évoquer une "révolution médicale"¹. Aujourd'hui enfin, sous la poussée biologique, la médecine serait devenue "biomédecine" selon un terme surgi au début des années 1960.

Mais s'agit-il encore du même objet qui voyait un siècle plus tôt Claude Bernard poser les fondements d'une science expérimentale et décrire l'homme comme un objet scientifique? En fait, l'histoire de la recherche médicale se heurte à une première difficulté qui est de définition. N'importe quel dictionnaire usuel renvoie le mot "médecine" à l'idée d'un corps de connaissances, mais aussi à une "pratique". La médecine serait donc double - à la fois science et thérapeutique - tandis que les médecins eux-mêmes affirment que leur pratique ne saurait se réduire à une accumulation de gestes techniques. Certains en appellent même à la psychologie pour contrer les risques d'une dérive biologique, comme Gilbert-Dreyfus en 1954 dans un article de revue pourtant consacré à la modernisation de la recherche française :

*«...Il faut se garder de confondre science médicale et art médical, application pratique de cette science. Deux réalités aussi distinctes que sont en matière de cinéma, la science photographique et l'art de la prise de vue.../ La biologie règne désormais en maîtresse absolue. (Mais) faudra t-il que notre médecine française finisse par perdre son caractère de médecine individuelle d'inspiration humaniste, qu'elle cesse d'être ce colloque singulier entre un malade et son médecin? Qu'on ne s'y trompe point, la toute puissance de la biologie ne signifie par pour autant l'agonie ni même la déchéance de la clinique. En pathologie, le psychisme du patient (aura) toujours son mot à dire qu'ignorent inévitablement le vétérinaire et l'expérimentateur...».*²

Que nous apporte cette citation? Simplement que la conception que l'on va se faire de la médecine a des incidences directes sur la manière d'organiser la recherche. Dès lors qu'on oppose le "pathologique" à l'"expérimental", comme le fait notre

médecin, peu importe en définitive que la recherche soit le fait de physiologistes, de bactériologistes, puis de biologistes qui vont travailler au bénéfice de la clinique. La médecine peut voguer au vent de la science.

Mais si on adopte la conception uniciste qui semble prévaloir aujourd'hui - à savoir : la médecine d'abord perçue comme une science - des enjeux nouveaux apparaissent parmi lesquels celui de décider à qui confier les laboratoires : aux médecins ou aux chercheurs? De 1945 à nos jours, en France, on verra que cette dernière interrogation est au centre de gravité d'une histoire de la recherche médicale.³

La médecine sous le vent de la science

Au début du dix-neuvième siècle, le premier legs de la médecine scientifique est celui de la clinique. Avec l'invention du stéthoscope par Théophile Laennec, l'anatomopathologie tend à décrire les maladies sous forme de lésions caractéristiques correspondant à des entités morbides que l'on classe (nosologie). La recherche clinique s'effectuera donc à l'hôpital. Ce dernier devient *ipso facto* une sorte de "laboratoire naturel" où le praticien mène ses investigations.⁴

Mais la prépondérance de la clinique dans la formation des médecins justifie aussi le rôle des concours hospitaliers et débouche sur un système d'enseignement dont l'objectif sera moins de cultiver une science que de décerner un brevet d'aptitudes professionnelles (deux lois de 1802 fixent le détail des épreuves du doctorat en médecine délivré par des Écoles de médecine, "Facultés" à partir de 1808). L'introduction d'une formation scientifique dans le cursus médical est tardive; en 1893 un certificat de sciences physiques, chimiques et naturelles (P.C.N.) est requis pour s'inscrire. Encore cette disposition ne préjuge-t-elle pas d'une indifférence des étudiants pour l'enseignement facultaire. Les concours hospitaliers de la clinique, au sommet desquels l'Internat (1804), resteront la pierre angulaire des études médicales.

Le développement de la clinique explique peut être cet étonnant paradoxe qui veut que le pays qui sut construire les bases de la médecine moderne au début du XIXème rate avant la fin du siècle un tournant capital de la médecine scientifique. Cet événement est d'autant plus singulier que deux français, Claude Bernard et Louis Pasteur, en furent les protagonistes.

C. Bernard, interne à l'Hôtel-Dieu à Paris est l'auteur d'une *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale* (1865) qui réfute la nosologie, le princeps clinique de son temps. Pour C. Bernard, une maladie n'est pas un objet en soi, mais une variation quantitative se produisant au sein de l'organisme dont la compréhension est fondée sur des notions qu'il introduit, d'échange et de milieu intérieur (cf. son expérience destinée à expliquer l'asphyxie par l'oxyde de carbone⁵). La médecine expérimentale prétend s'immiscer dans la clinique pour récuser le vitalisme. C. Bernard écrit : «*Oserait-on soutenir qu'il faut distinguer les lois de la vie à l'état pathologique des lois de la vie à l'état normal? Ce serait vouloir distinguer les lois de la mécanique dans une maison qui tombe des lois de la mécanique dans une maison qui tient debout...*»⁶

Or une telle conception heurte cette "...médecine (française) individuelle d'inspiration humaniste" dont parle Gilbert-Dreyfus et la physiologie bernardienne va longtemps rester cantonnée au laboratoire.⁷ Principalement dans certaines branches de cette discipline comme l'endocrinologie, la neurophysiologie et le métabolisme de la nutrition. Un bon exemple du développement extra clinique de la physiologie nous est donné par la carrière d'André Mayer. A partir de 1926, A. Mayer docteur en médecine

mais professeur de physiologie au Collège de France, crée avec le physicien Jean Perrin un Institut de Biologie Physico-Chimique grâce aux libéralités d'Edmond de Rothschild. L'idée de cet institut avait surgi de conversations entre ce dernier et C. Bernard, il s'agissait de réunir des chercheurs issus de différentes disciplines en vue d'approfondir la connaissance des mécanismes de la vie, avec en arrière plan semble-t-il, le souci de nouvelles thérapies anticancéreuses. Quelques années plus tard, on retrouvera A. Mayer aux origines du premier organisme français de recherche publique, le CNRS.

Si Claude Bernard avait tenté de conduire les médecins au laboratoire, Louis Pasteur est un chercheur qui va imposer le laboratoire en médecine. Au vrai la "révolution pasteurienne"⁸ signifie d'abord la naissance d'une compréhension nouvelle du vivant - microbiologie - ensuite le développement de prophylaxies nouvelles. On sait comment, travaillant pour le ministère de l'Agriculture, Pasteur découvre par hasard la vaccination lors de l'inoculation de poules par une vieille culture cholérique, pièce d'une série de découvertes riches d'applications thérapeutiques. L'Institut Pasteur inauguré en 1888 permet d'envisager la fabrication de vaccins - le premier, antirabique - puis d'instruire une pharmacopée de l'immunologie (chimiothérapie, biochimie), l'ensemble fonctionnant à proximité d'un hôpital spécialement construit.⁹ Un autre point doit être souligné, l'Institut Pasteur semble inspirer la création d'organismes de recherche équivalents à l'étranger comme l'Institut Lister (Grande-Bretagne, 1896), l'Association Kaiser Wilhelm (Allemagne, 1911), voire aux États-Unis la Fondation Rockefeller (1913).

La question est donc moins celle de l'apport - capital - de Pasteur à la médecine que celle des relations des pasteuriens avec la clinique. Certes, la plupart d'entre eux sont médecins, pas tous cependant, comme l'illustre fondateur ou l'un de ses successeurs, Jacques Tréfouël évoqué ci-dessous. En revanche, les pasteuriens sont largement coupés du système hospitalo-clinique. L'Institut ne recrute guère d'anciens internes, ne serait-ce que pour des raisons pécuniaires. D'autre part, les disciplines pasteuriennes n'ont qu'une faible place à la Faculté de Médecine, avant la Première Guerre mondiale celle de Paris n'a pas de chaire de bactériologie¹⁰, alors que ces recherches se révèlent sans cesse plus indispensables à la thérapeutique.¹¹

Ainsi dans l'entre-deux-guerres, l'Institut Pasteur est à l'origine de la découverte des antibiotiques et plus précisément des premiers sulfamides. J. Tréfouël, élève d'E. Fourneau le créateur du "Laboratoire de chimie thérapeutique" étudie les propriétés thérapeutiques des dérivés organiques de l'arsenic, travaux inspirés de ceux de P. Ehrlich, le père allemand de la biochimie. En 1935, l'équipe Tréfouël (D. Bovet¹², F. Nitti, sa femme Thérèse Tréfouël) isole la sulfamidochrysoïdine (sulfanilamide : "1162 F") en même temps que l'Allemand G. Domack a découvert le Prontosil (Bayer). Deux ans plus tard, ce sulfanilamide sauve un enfant de huit ans atteint de méningite à streptocoque et hospitalisé à Pasteur. Le "1162 F" sera commercialisé par l'industriel Rhône-Poulenc sous le nom de Septoplax. C'est vraisemblablement à ce succès de la chimie thérapeutique que Tréfouël doit sa promotion à la direction de l'Institut en décembre 1940 où il restera jusqu'en 1964, année de son élection à la présidence de l'Académie des Sciences.

À côté de la chimie, la part des pasteuriens dans la naissance d'une nouvelle biologie - cellulaire, puis moléculaire - est mieux connue grâce aux travaux des historiens¹³. La démarche scientifique procède ici de la lyse, un phénomène d'interaction cellulaire qui voit la modification d'une bactérie mise en présence d'un virus (F. D'Hérelle, E. Wollman). André Lwoff commence à s'intéresser à la lysogénie au milieu des années trente à la suite de travaux sur les variations héréditaires du

métabolisme bactérien¹⁴. En 1938, il installe à Pasteur un "service de physiologie microbienne" où il mène des recherches que ne renierait pas la clinique (hyperthermie et réaction inflammatoire dans l'évolution des infections virales, traitement du coryza), mais dont l'objet principal reste la lysogénie, ce qui lui permet d'aboutir au concept de bactériophage un élément essentiel des mécanismes de régulation génétique.

Lwoff et Tréfouël sont deux symboles du magistère scientifique pasteurien qui explique la place de l'Institut dans la réorganisation de la recherche publique française au lendemain de la Seconde Guerre mondiale.

Santé publique et mobilisation scientifique

De ce qui précède on voit que l'organisation nationale de la recherche médicale dans ce pays n'est pas directement issue de la biologie. Celle-ci procède de préoccupations de santé publique inspirées de la prophylaxie pasteurienne, c'est à dire de l'asepsie et de la vaccination. Ainsi au lieu de résulter des poussées scientifiques évoquées ci-dessus cette organisation a reposé sur un effort des pouvoirs publics pour contrer les grandes "maladies sociales", la principale étant la tuberculose celle du XIX^{ème} siècle finissant suivie de la syphilis puis du cancer.¹⁵

Au lendemain de la Première Guerre mondiale, la lutte antituberculeuse - dépistage, vaccination B.C.G. du pasteurien Calmette et cures climatiques - est à l'origine du premier ministère de la Santé installé en France (Hygiène, Assistance et Prévoyance sociale, J. Breton)¹⁶. Plus tard, et avec le soutien de la Fondation Rockefeller, le ministère installe un Office national d'hygiène sociale chargé d'enquêtes épidémiologiques et de prophylaxie antituberculeuse (1924).¹⁷ Cet organisme supprimé lors des compressions budgétaires imposées par la grande dépression renaîtra avec l'Institut national d'hygiène.

Sur un plan général, la France des années trente voit s'amorcer un redressement après le déclin démographique, économique et politique dans lequel elle semblait engagée depuis le début du siècle. Les historiens ont étudié ce néo-colbertisme à la française qui du Front populaire jusqu'au Plan Monnet de la Libération et au delà, voit ce pays imaginer des politiques dirigistes qui intéressent tous les grands secteurs de la société, en particulier la recherche et la santé.¹⁸ Le colbertisme scientifique entreprend d'ouvrir des laboratoires universitaires comme on en rencontre alors dans les pays anglo-saxons, mais qui font défaut au système académique français.

Un Conseil supérieur de la recherche scientifique (CSRS) est installé à la suite de démarches du physicien Jean Perrin et de son collègue André Mayer. Le CSRS est une sorte d'assemblée scientifique où toutes les grandes disciplines sont représentées. En 1938, une section de "Médecine expérimentale" - on relève la référence bernardienne - y est introduite à l'instigation du recteur Gustave Roussy. Ce dernier, ancien doyen de la faculté de médecine et directeur de l'institut anticancéreux de Villejuif s'était aussi intéressé, avec A. Mayer, à la réforme des études médicales pour laquelle avait été publié un projet dans le sens d'un renforcement du contenu scientifique (1934). A Roussy revient également la construction de la nouvelle Faculté de médecine à Paris, rue des Saint Pères. La section de médecine du CSRS réunit des hommes de qualité tels Louis Bugnard et Robert Debré que l'on retrouvera à la direction de la recherche médicale quelques années plus tard.¹⁹

Le conseil supérieur de la recherche décide l'organisation d'un Centre national de la recherche scientifique (CNRS) destiné à la mobilisation scientifique du pays. En fait

ce que le CNRS va demander à la médecine, c'est de mener des programmes pour la recherche de guerre en hématologie (fabrication et conservation du plasma sanguin) ou en physiologie appliquée (vitamines). Un laboratoire de recherches sur les plasmas est installé à Meudon-Bellevue en région parisienne, tandis que d'importants programmes sur la physiologie de la nutrition sont mis en œuvre par A. Mayer. Puis, la défaite de 1940 pousse la recherche vers des préoccupations plus triviales. On voit le biochimiste pasteurien Michel Machebœuf mobilisé pour proposer un programme de production d'ersatz alimentaires à base de tourteaux d'arachide. Parmi d'autres laboratoires aidés par le CNRS de l'époque, la "biochimie de la nutrition" (Jacquot, EPHE) travaille sur le lait maternel et la "Fondation Carrel" étudie l'utilisation de déchets de poisson aux fins alimentaires. L'après-guerre verra maintenu le soutien à ce secteur avec l'installation d'un "Centre national d'études et de recherches sur la nutrition et l'alimentation" du chimiste Émile Terroine. Simultanément, l'hématologie est relancée au CNRS en 1944-45 (commission transfusion) tandis qu'un Centre national de transfusion sanguine est installé à l'hôpital Saint Antoine à Paris (dr. Arnaud Tzanck).

C'est dans la même optique de mobilisation scientifique qu'est intervenu un nouvel organisme, l'Institut national d'hygiène (INH). Alors que le CNRS fonctionnait sous la tutelle de l'Éducation nationale, en 1941 le dr. Serge Huard secrétaire d'État à la famille dans le gouvernement de Vichy ouvre un établissement destiné à répondre aux demandes de santé publique. En fait, l'INH est le département statistique d'un ministère de la Santé jusque là dépourvu de ce prolongement indispensable à la mise en œuvre de toute politique. Ainsi, la première mission de l'INH consistera à dresser un bilan sanitaire du pays. De 1942 à 1946, l'organisme est dirigé par un professeur de biophysique, André Chevallier, qui entreprend de le diviser en sections correspondant chacune aux grandes maladies sociales.

La première concerne évidemment la tuberculose et l'INH reprend une enquête lancée avant-guerre dans les hôpitaux parisiens sur le B.C.G. : il s'agit d'éclairer le débat fort controversé sur la contagion tuberculeuse et de comparer l'efficacité des cures climatiques avec les effets de la vaccination (pr. Troisier). L'alcoolisme, lié à la tuberculose, dispose de sa propre section qui met en évidence la décroissance caractéristique des cirrhoses pendant l'Occupation. Le cancer est lui aussi catalogué comme une "maladie sociale", la section du dr. Denoix constitue des fichiers épidémiologiques pour appréhender l'étiologie de la maladie tout en suivant les premières chimiothérapies réalisées dans ce pays (Orléans, Lyon). Bien entendu, les autres pathologies (maladies vénériennes, polio, etc....) sont surveillées par un INH soucieux aussi d'adductions d'eau (typhoïde). On note enfin que la réalisation des enquêtes épidémiologiques de morbidité est délicate car la déclaration des maladies infectieuses n'est pas obligatoire en France; l'INH obtiendra celle des maladies vénériennes en 1942, mais pas celle de la tuberculose malgré ses demandes réitérées.

1945, médecine et biologie, le rendez-vous manqué

La Libération marque l'heure d'un nouveau scientifique pour le pays, mais aussi celle d'un premier rendez-vous manqué entre la biologie et la médecine. Les circonstances étaient pourtant propices. Comme les autres disciplines, la recherche médicale subit les grandes mutations qui remuent la science française de l'époque. C'est d'abord le soutien des sciences physiques - avec Hiroshima les physiciens viennent de gagner la guerre - aux nouvelles sciences de la vie, génétique, biologie cellulaire,

biochimie, etc. Ainsi, le physicien Pierre Auger lorsqu'il rentre des États-Unis où il a participé aux programmes de recherches militaires est nommé directeur de l'Enseignement supérieur. Auger introduit les nouvelles disciplines à la Sorbonne où une chaire de génétique (B. Ephrussi) et une de biophysique (R. Wurmser) sont créées.

Du côté du CNRS, des comités à vocation interdisciplinaires se réunissent pour discuter de l'avenir, notamment pour proposer des programmes de recherche et des créations de laboratoires. A cause du poids institutionnel de l'Institut Pasteur - pratiquement l'égal du CNRS en termes d'effectif et de budget : un millier de chercheurs et un milliard de francs 1948 - et de son rôle scientifique, les pasteurien sont omniprésents dans les commissions du CNRS, notamment dans celles qui sont chargées des sciences de la vie.

Or, le problème de la recherche médicale y est abordé d'après un postulat très scientifique. Prenons le cas du biochimiste Louis Rapkine, responsable d'une mission scientifique installée à Londres à la Libération. Rapkine a permis à la recherche française de renouer des fils avec les laboratoires anglo-saxons.²⁰ Ainsi, il obtient du Medical Research Council la fourniture de souches de pénicillium destinées à Pasteur. Or, en décembre 1945 lorsqu'il ferme sa mission pour rentrer à Paris, il propose tout simplement au CNRS un modèle d'organisation directement inspiré du M.R.C. britannique : la recherche médicale anglaise étant le fait, souligne-t-il, de trois quarts de *scientists* pour un quart de médecins.²¹

Les commissions du CNRS posent donc la question de savoir à qui confier la recherche médicale. Une discussion s'instaure dont on relève l'amorce à la Libération et qui se poursuivra jusqu'à la naissance de l'INSERM, voire au delà. Les partisans de la démedicalisation sont évidemment ces chercheurs les plus engagés dans les voies nouvelles de la biologie. Ainsi, le pasteurien A. Lwoff dans une note rédigée à la demande de F. Joliot-Curie (le directeur du CNRS) argue de la reconnaissance de la génétique mendélienne pour demander l'installation d'une section de "biologie cellulaire". Mais il précise pourquoi il convient, selon lui, de dé-medicaliser la recherche :

«...Il ne saurait être question, pour des raisons pratiques, de considérer l'étude scientifique des agents des maladies infectieuses humaines comme une branche de la médecine, pas plus que de classer dans la technologie, les recherches sur la formation lactique ou de rattacher à la mycologie, les travaux sur la pénicilline ou encore à l'entomologie, les recherches sur la lutte bactérienne contre les insectes.../ Le fait que la microbiologie n'est pas enseignée dans les facultés des sciences, mais dans celles de médecine par des professeurs qui ne sont pas des spécialistes a conduit la microbiologie française vers une crise très grave...»²²

Deux autres pasteurien, André Boivin (adjoint de Tréfouël à la direction de l'Institut) et Antoine Lacassagne (directeur du Laboratoire de radiobiologie de l'Institut du radium) proposent un plan général de développement des sciences médicales qu'ils soumettent au CNRS. Le point de vue de Lacassagne pour être plus médical que celui de Lwoff n'en est pas moins sévère :

«Fonder la recherche sur la clinique (comme le suggère Boivin)? Mais on ne peut partir de ce qui n'existe pas. L'Assistance publique s'est jusqu'ici soustraite à toute conception impliquant une activité de recherche au sein des hôpitaux, craignant les réactions hostiles des malades et de l'opinion. Elle redoute la recherche. Celle-ci doit donc se faire en fraude. En matière de dissection, par exemple, les prélèvements d'organes ne sont autorisés qu'une fois ceux-ci rendus inutilisables par la putréfaction. Quant à la faculté, elle est prise par la formation des médecins. Il faut donc casser le

*monopole universitaire.../ Tout établissement devrait aussi fonctionner comme centre d'enseignement et de recherche...»*²³.

Ainsi Lacassagne suit-il les travaux d'un comité installé au ministère de la Santé pour une réforme de l'hôpital.²⁴ Des projets de développement ou d'installations de laboratoires sont évoqués pour la physio-pathologie,²⁵ mais n'aboutiront pas, au moins dans l'immédiat malgré le soutien de quelques grands praticiens comme R. Debré. Semble-t-il en partie faute des crédits nécessaires à ces réalisations, mais aussi du fait de la conception restrictive de sa mission par l'Assistance Publique parisienne²⁶.

De son côté l'INH participe aussi à cet effort pour tenter de relancer les sciences médicales. Cet organisme tente d'appuyer la recherche sur une nouvelle politique de santé publique. Son nouveau président Robert Debré, préoccupé du problème de la tuberculose, propose d'associer l'INH à la Sécurité sociale qui vient d'être créée par les ordonnances Laroque (1945). La *Sécu* commence à capitaliser mais n'a pas encore de dépenses et se voit conviée à utiliser ses fonds pour soutenir des médecins soucieux de recherche. A la fin des années quarante, la subvention de la Sécurité sociale représentera ainsi près de la moitié des ressources de l'INH. En 1947 par exemple, le Comité d'études sanitaires de la Caisse nationale de sécurité sociale décide de soutenir le service de J. Hamburger à l'hôpital Necker (néphrologie, greffes et réanimation).

Le nouveau directeur de l'INH nommé en 1946, Louis Bugnard, un polytechnicien-médecin qui ne cèle pas ses sympathies socialistes (il fut l'un des jeunes élus de la commission de médecine du CNRS d'avant-guerre), entend aussi développer le rôle de son établissement en matière de recherche. Bugnard conçoit un système de bourses destiné aux médecins-chercheurs en obtenant un statut du personnel aligné sur la hiérarchie du CNRS (8 avril 1947). C'est ainsi qu'à la fin des années quarante, l'INH rémunère un peu plus d'une centaine de boursiers parmi lesquels des médecins appelés à quelque postérité : A. Minkowski, C. Burg et Ph. Laudat (futurs directeurs de l'INSERM), les cancérologues G. Mathé, L. Israël, etc. Fort de ses bons contacts avec la recherche américaine, notamment la Fondation Rockefeller, l'INH complète son dispositif par un système permettant d'envoyer des boursiers en stage aux États-Unis ou en Grande-Bretagne, selon une disposition qui se généralise alors dans la recherche française.

Cependant Bugnard est peu attentif aux nouvelles disciplines biologiques qui semblent ne l'intéresser guère.²⁷ Il oriente son institut vers la physique médicale, c'est à dire les effets biologiques des rayonnements, la voie privilégiée des thérapies anticancéreuses.²⁸ En 1956, un Service de contrôle des radiations ionisantes sera ouvert au Vésinet (pr. Pellerin). Mais les progrès de la radiothérapie ne sont pas la seule voie suivie dans l'étude du cancer. Des travaux d'épidémiologie permettent de cerner l'étiologie de la maladie. Des enquêtes réalisées avec le soutien de la Régie des tabacs corèlent cancer broncho-pulmonaire et tabagisme.²⁹ L'épidémiologie française acquiert d'ailleurs une crédibilité internationale lorsqu'en 1961 l'INH est chargé par le Congrès international du cancer (de l'O.M.S.) d'élaborer un protocole de pronostic pour le cancer du sein.

Est ce dire que l'établissement dirigé par Bugnard a résolu le problème d'organisation de la recherche médicale? Certes, son statut permet de considérer des médecins comme des boursiers scientifiques, mais il n'offre pas de solution en matière d'infrastructures. Payer des médecins pour faire de la paillasse, soit, mais la question reste de savoir où installer leurs laboratoires.

La nouvelle clinique, la physiopathologie à l'hôpital

On a évoqué l'attitude conservatrice de l'hôpital à propos de la recherche en 1945. Elle se justifie par des raisons financières, mais ce ne sont pas les seules. Le système hospitalier porte aussi une responsabilité plus générale et ici un constat s'impose : de G. Roussy (1934), et vraisemblablement en deçà, jusqu'à R. Debré (1958) toutes les réformes proposées par des médecins modernisateurs se réclament d'une sorte de déficit scientifique de la "clinique". Celle qui aboutira au nouveau système hospitalo-universitaire paraît exemplaire sur ce point. Le pr. Debré, son instigateur, se réfère à la scientificité de la médecine américaine établie peu avant la Première Guerre par le biologiste Simon Flexner, le fondateur de la Fondation Rockefeller.³⁰ Dans ses mémoires Debré ajoute que si la France avait compté plusieurs Nobel de médecine avant la première Guerre, elle n'en revendiquait plus qu'un seul entre les deux guerres (C. Nicolle) et pour la période postérieure à la Libération il cite le cas de son élève A. Cournand, nobélisé en 1956 pour ses investigations en cardiologie, mais dont : «*l'installation et le succès aux États-Unis l'avaient, dit-il, frappé comme un avertissement grave*»³¹

Après avoir animé les débats de l'après-guerre R. Debré participe à l'organisation du colloque de Caen, manifestation organisée en 1956 sous le patronage de l'ancien président du Conseil P. Mendès France pour la modernisation de l'université et de la recherche françaises. C'est à Caen qu'un élève de Debré, Jean Dausset, signale que notre diplôme de médecine n'est pas reconnu par l'American Medical Association, comme le sont ceux des facultés de Genève, de Louvain ou de Leyde en Europe. Mais les débats du colloque voient surtout le pasteurien A. Lwoff reprendre les arguments pour la dé-médicalisation de la recherche devant un aréopage de cliniciens parfois circonspects. Parmi ceux-ci, Paul Milliez évoque par exemple les aléas du métier de chercheur pour un jeune médecin soucieux de sa carrière.³²

Mais, avant même l'aboutissement de la réforme, le virage vers la science aboutit à l'installation du laboratoire à l'hôpital. Cet événement procède de l'effort d'une poignée de cliniciens modernistes, participants du colloque de Caen, des professeurs de médecine quadragénaires qui s'appellent Jean Bernard, Jean Hamburger, Jean Dausset, Bernard Halpern et quelques autres. Les traits communs de cette génération de "néo-cliniciens" mériteraient d'être creusés. Notamment, ces médecins sont passés peu ou prou au laboratoire au début de leur carrière (à Pasteur ou en fac. de sciences) ce qui demeure exceptionnel dans la médecine française de l'époque. Par ailleurs, pendant la guerre leur patriotisme et les lois d'exclusion de Vichy ont tissé des solidarités qui s'incarnent dans la Résistance et dans la France libre, aux côtés de leurs maîtres que sont Debré ou Pasteur Valléry-Radot.³³

Retenons ici un point crucial qui concerne leur relation à la recherche. Ces néo-cliniciens cessent de s'intéresser aux maladies infectieuses - en passe d'éradication du fait des nouveaux bactéricides, la streptomycine pour la tuberculose par exemple - pour s'occuper de pathologies chroniques, ces "maladies des matériaux" selon le mot d'Hamburger que constituent cancers, néphrites, maladies cardio-vasculaires et allergies.³⁴ Ce type de pathologie peut requérir un geste de substitution, tel que la greffe. Ainsi, est-ce à partir de l'exsanguino-transfusion pratiquée chez J. Bernard et M. Bessis (1947) ou de la greffe de rein chez J. Hamburger (1952) que les médecins se heurtent à de redoutables problèmes d'histo-compatibilité. Pour comprendre les rejets d'organes greffés, la nouvelle clinique doit aborder l'histologie à l'échelle cellulaire.

Pour cela, il faut des laboratoires et comme ces médecins dépendent tous de l'Assistance publique de Paris (A.P.), ils vont se tourner vers leur administration. Depuis 1949, l'A.P. est dirigée par un médecin de santé publique le dr. X. Leclainche, conseillé par le pneumologue R. Kourilsky, deux hommes soucieux de moderniser la vénérable institution en suivant les voies de la recherche. En juillet 1952, le Conseil municipal parisien - le bailleur de fonds de l'A.P. - décide la création d'une "Association Claude Bernard" (tandis qu'est introduit un premier dispositif de plein temps hospitalier). Le choix du nom de l'association paraît constituer un programme scientifique, avec "Claude Bernard" la physiologie entre enfin à l'hôpital. Huit laboratoires sont installés par la nouvelle association (1956), celui de J. Bernard (leucémie à Saint Louis), de R. Fauvert (cancérothérapie à Beaujon), de B. Halpern (allergologie à Broussais), de J. Hamburger (néphrologie à Necker), de R. Kourilsky (pneumologie à Saint Antoine), d'A. Minkowski (périnatalité à Cochin), de J. Scherrer (neurophysiologie à la Salpêtrière). D'autres suivront (l'A.C.B. existe toujours aujourd'hui).³⁵

Des exemples illustrent la démarche des cliniciens qui partant d'un problème pathologique aboutissent à de nouvelles avancées en biologie. Chez Hamburger la réussite des greffes rénales procède de travaux sur les mécanismes de l'immunosuppression et c'est à Necker que J-F. Bach découvrira un test d'inhibition de la formation de rosettes de globules rouges (lymphocyte thymo-dépendant).

De même sous l'impulsion de J. Bernard et de son service sur les leucémies, l'hôpital Saint Louis devient un nid de la recherche médicale. J. Dausset qui venait du Centre national de transfusion sanguine découvre à la surface des leucocytes le premier antigène tissulaire, ce qui débouche sur une nouvelle classification des groupes sanguins et sur la description du système d'histocompatibilité HLA (*Human Leucocyte Antigene*) qui vaudra le Nobel à son auteur (1980). C'est encore à Saint-Louis que Georges Mathé réussit les premières greffes de moelle osseuse tandis qu'une première guérison de la leucémie est obtenue en 1967. Car la recherche bouleverse la clinique, le diagnostic de la leucémie infantile qui débouchait sur 100% d'issue fatale à la fin des années quarante autorise entre deux tiers et trois quarts de guérisons une trentaine d'années plus tard.

C'est ainsi qu'on arrive au début des années soixante à la rencontre de la médecine et de la biologie. Après le retour aux affaires du général de Gaulle, la Cinquième République installe un comité des Sages (Comité Consultatif de la Recherche Scientifique et Technique : CCRST) et une délégation générale (DGRST) constituant *de facto* un véritable ministère exerçant une tutelle financière sur l'ensemble des organismes scientifiques publics grâce à l'"enveloppe-recherche".³⁶ L'importance donnée au secteur biomédical dans les programmes nationaux est considérable, ce à quoi l'intervention du pr. Debré le père du Premier ministre, n'est pas étrangère.³⁷ Parmi les douze premiers Sages (CCRST) on relève la présence de Jean Bernard.

Le CCRST a décidé d'initier des programmes pour stimuler la recherche dans certains secteurs, les "actions concertées". Sur les douze premières actions, toutes disciplines confondues, cinq concernent la médecine ou la biologie : "neurophysiologie et psycho-pharmacodynamie", "nutrition", "génétique", "cancers et leucémies", "biologie moléculaire". Un médecin participe à l'action "biologie moléculaire" menée par le pasteurien Jacques Monod, Georges Mathé. Présence d'autant plus significative qu'ancien adjoint de J. Bernard à Saint-Louis, Mathé aurait pu trouver placé dans l'action concertée de son ancien patron (cancer). En fait, Mathé est représentatif d'une nouvelle génération de praticiens pour lesquels la frontière entre la biologie et la médecine est en passe de s'estomper. Il transforme le laboratoire que

lui avait installé l'Association Claude Bernard en un "Institut de cancérologie et d'immunogénétique" organisme pour lequel il obtient une large autonomie tant scientifique que financière. Il y développe l'immunothérapie adoptive (transfert de lymphocytes) et se lance dans la recherche des antigènes du cancer.³⁸ Simultanément, comme conseiller du ministre de la Santé, Raymond Marcellin, Mathé va jouer un rôle central dans la transformation de l'INH en INSERM.

Car la rencontre de la médecine et de la recherche, c'est aussi la transformation du vieil INH en un organisme nouveau, l'INSERM. Les réformes entreprises par la nouvelle administration de la science sous la Cinquième République accumulent les menaces sur l'INH. L'incapacité de cet établissement à organiser de manière satisfaisante la recherche médicale conduisent la Cour des comptes à proposer sa fusion au sein du CNRS (1959). La partie santé publique devant revenir au ministère de tutelle. Mais, sauvé par le ministère de la Santé qui redoute les conséquences d'une coupure entre la recherche et la clinique et surtout refuse de se dessaisir de la recherche³⁹, l'INH connaît un sursis mis à profit par G. Mathé et J-P. Bader (l'adjoint de L. Bugnard) pour préparer une réforme .

Celle-ci aboutit à la transformation de l'INH en Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM, décret du 18 juillet 1964). Pour l'immédiat, la nouveauté réside moins dans le nouveau sigle ou dans la mission confiée à l'INSERM - primo tenir le Gouvernement informé de l'état sanitaire du pays (santé publique), secundo effectuer toute recherche concernant la santé humaine - que dans la mise en place d'une nouvelle direction (dr. E. Aujaleu) et surtout dans le choix de nouveaux modes de fonctionnement. A l'instigation de Mathé, l'INSERM installe un Conseil scientifique divisé en Comités scientifiques spécialisés (janvier 1965) dont l'agencement est éloquent par rapport à la manière dont avait fonctionné l'INH. Alors que ce dernier avait été créé dans une préoccupation principale de santé publique, le premier conseil scientifique de l'INSERM s'intitule "pathologie cellulaire et tissulaire, cancérologie", le second "génétique, immunologie et pathologie moléculaire", le suivant "microbiologie", et ainsi de suite jusqu'au dernier (treizième), l'"épidémiologie". D'ailleurs l'INSERM est très officiellement chargé de reprendre en main certaines actions concertées de la DGRST. Le nouvel organisme inaugure enfin une pratique résolue d'implantation de laboratoires dans les hôpitaux tout en prenant la gestion de certaines unités créées par l'Association Claude Bernard.

Conclusion

L'INSERM incarne donc les aboutissements réussis d'une politique volontariste de la science dont l'effort principal tendait à rapprocher la médecine de la biologie. Ainsi, sa création paraît inscrite dans une histoire qui voit la médecine française retrouver le rang qui était le sien un siècle plus tôt, lors de la publication de l'œuvre majeure de Claude Bernard. Mais depuis que la médecine a rencontré la biologie, certains évoquent la naissance d'une "biomédecine"⁴⁰. En réalité ce néologisme est récusé par Jean Bernard, le premier président de l'INSERM, qui réfute la conception dualiste de la médecine telle que nous l'avons évoquée *in limine* :

«il ne paraît pas indispensable de remplacer le terme honorable et classique de recherche médicale par celui récemment formé de recherche "biomédicale" qui a l'inconvénient d'être un barbarisme étymologique avec sa tête grecque et sa queue latine, et qui n'a aucun avantage, car on ne peut concevoir une recherche médicale

indépendante de la vie.../ Le langage employé néglige la fécondation donnée à la recherche fondamentale par les données cliniques, l'impulsion, la nourriture de ces recherches théoriques par des faits observés sur l'homme».⁴¹

S'il n'existe pas de "médecine scientifique" aux côtés d'une autre "qui ne le serait pas", peut-on dire que la réalisation de l'INSERM préjuge d'un équilibre satisfaisant enfin réalisé entre la clinique et le laboratoire? En fait, cet organisme a continué de privilégier les voies de la biologie - aujourd'hui de la génétique pour la médecine prédictive - souvent fort éloignées du lit du malade. Ce qui a pour conséquences, d'une part des rivalités avec les autres établissements scientifiques fondamentalistes qui lui disputent ses labos (rivalités avec Pasteur ou le CNRS), de l'autre le regret parfois exprimé dans le corps médical de le voir négliger la santé publique, la part de l'héritage INH. Or, si un rééquilibrage entre tâches ne paraît pas exclu, il semble évident que l'avenir de la recherche médicale se trouve inscrit entre les murs de ses laboratoires, tant il est vrai que la médecine expérimentale est loin d'avoir épuisé la compréhension des pathologies humaines au niveau cellulaire, *a fortiori* infra-cellulaire. Mais si telle est l'évolution, elle confirmerait le paradoxe de la dé-médicalisation d'un établissement créé par - pour? - des médecins. En effet, alors que la mission principale de l'INH avait été de gérer un système de bourses essentiellement destiné à ces derniers, l'INSERM a ouvert largement ses portes aux chercheurs professionnels (avec un statut adopté en mai 1964). A la fin de la décennie 1980, le flux d'embauche y représente trois quarts de chercheurs pour un quart de médecins et cette proportion - identifiée rappelons-le au modèle d'organisation britannique cinquante ans plus tôt - est présentée comme le gage de ses succès.⁴²

Notes

- ¹ J. Bernard, C'est de l'homme qu'il s'agit, Paris, O. Jacob, 1988.
- ² Gilbert-Dreyfus, "Le point de vue du clinicien", La Nef, 1954, pp. 160-166.
- ³ Archives utilisées pour une recherche en cours : (CNRS) versement AN 80284 (notamment liasses 201 et 216). (INSERM) versement AN 760215 (liasses anciennement cotées SAN 71394 à 71409). Institut Pasteur (dossier Tréfouël). (DGRST) versement RE 104. Parmi les entretiens réalisés, J. Bernard (26 oct. 1990 et 29 mai 1991)
- ⁴ P. Gorny, L'aventure de la médecine, Paris, J-C Lattès, 1991.
- ⁵ J. Hamburger, Demain les autres. L'aventure médicale en contrepoint de l'aventure humaine, Paris, Plon, 1979.
- ⁶ Cité par C. Sinding in Le clinicien et le chercheur. Des grandes maladies de carence à la médecine moléculaire (1880-1980), Paris, P.U. F., 1981.
- ⁷ Voir par exemple une polémique déclenchée par la publication du dictionnaire de médecine de Littré peu après la publication du livre de C. Bernard. Cité par Florkin "L'homme objet de science", La Nef, 1954.
- ⁸ C. Salomon Bayet, Pasteur et la révolution pastorienne, Paris, Payot, 1986.
- ⁹ M. Morange, (Sous la direction de --) L'Institut Pasteur. Contributions à son histoire, (ouvrage réalisé à partir des communications présentées au colloque international sur l'histoire de l'Institut Pasteur, 6-10 juin 1988). Paris, La Découverte, 1991.
- ¹⁰ H. Jamous, Sociologie de la décision. La réforme des études médicales et des structures hospitalières. Paris, Editions du CNRS, 1969.
- ¹¹ L'affaire Ramon est un bon exemple des relations ambiguës de Pasteur avec la clinique et des ambiguïtés de la médecine à propos de la vaccination. Vétérinaire de formation G. Ramon est l'auteur de recherches sur les antitoxines qui donnent les vaccins antidiptériques et antitétaniques. Mais en 1936, une campagne est lancée contre l'obligation légale du vaccin et il écrit : «...Jalousies et inimitiés qui jusque là s'exerçaient à la dérobée, devaient éclater au grand jour, il y a huit mois, sous le prétexte du vote par le Parlement de l'obligation de la

- vaccination antidiphthérique et devait se manifester sous la forme d'une campagne perfide de dénigrement.../ *On déniait au vétérinaire que je suis, le droit de s'occuper de médecine humaine et de jouer un rôle quelconque dans le milieu médical* ». (Ramon, lettre au Conseil de direction de l'I. Pasteur qui ne l'a pas soutenu dans cette lutte pour faire reconnaître les bienfaits de sa découverte, 14 février 1939. Arch. Ac. Sc.).
- ¹² D. Bovet , Nobel de médecine 1957.
- ¹³ Voir par exemple J-P Gaudillière, Biologie moléculaire et biologistes dans les années soixante : la naissance d'une discipline. Le cas français Thèse Paris VII, 21 mai 1991, 606 p. dactyl.
- ¹⁴ A. Lwoff (né en 1902) nobélisé en 1965 avec J. Monod et F. Jacob pour ses travaux sur la régulation génétique.
- ¹⁵ Sur le cancer comme maladie "sociale" : P. Pinell, Naissance d'un fléau, histoire de la lutte contre le cancer en France (1890-1940), Paris, Métailé, 1992.
- ¹⁶ Le ministère devient de la Santé publique le 2 mars 1930 (Désiré Ferry dans le Cabinet Tardieu). Puis sous-secrétariat à la Santé et à la famille (Ybarnegaray, Serge Huard, juillet 1940). Redevient ministère de la santé publique le 10 sept. 1944 (F. Billoux).
- ¹⁷ W.H. Schneider, Quality and Quantity. The Quest for Biological Regeneration in Twentieth Century France. Cambridge University Press, 1990.
- ¹⁸ R.F. Kuisel , Le capitalisme et l'État en France. modernisation et dirigisme au XXème siècle. Paris, Gallimard, 1984.
- ¹⁹ La section de "médecine expérimentale" du CSRS de 1938 comprend : C. Achard (Ac. sciences), J. Roche (f. méd. Marseille), L. Bugnard (Toulouse), R. Collin (Nancy), N. Fiessinger (Paris), A. Gosset (Ac. Sc.), M. Nicloux (Strasbourg), M. Tiffeneau (Lyon), A. Baudouin (Paris), E. Brumpt (Paris), R. Debré (Paris), R. Leriche (Coll. de France), G. Mouriquand (Lyon), C. Soula (Toulouse)
- ²⁰ Neurochirurgie (J. Lebeau), plasma sanguin (Th. et J. Tréfouël), pénicilline (I. Marszak) .
- ²¹ D T. Zallen, "Le cycle Rapkine, la mission Rapkine et la réorganisation de la recherche médicale", Sciences Sociales et Santé, nov.déc. 1992.
- ²² Note signée A. L. (déc 1944), arch CNRS 80284, liasse 216.
- ²³ *Comment développer en France la recherche scientifique dans le domaine de la médecine expérimentale?* par A. Lacassagne, 6 mars 1945. CNRS 80284, liasse 216.
- ²⁴ F. Billoux , Quand nous étions ministres, Paris, Éditions Sociales, 1972.
- ²⁵ "Physiopathologie musculaire" aux Enfants-malades, "physiopathologie du nourrisson" à Hérolde, "physiopathologie du rein et du foie" à l'hôtel-Dieu, "chimie biologique" à la maternité de Port-Royal.
- ²⁶ Ce qui ne signifie pas que le CNRS ne soutiendra aucune équipe. Certaines sont prises en charge ou créées, mais dans des conditions particulières. Leurs responsables sont des gens tournés vers la recherche fondamentale et issus de l'université. C'est le cas de l'"Institut de recherches scientifiques sur le Cancer" (C. Oberling, Villejuif, avril 1948) ou lorsqu'un professeur du Collège de France, Alfred Fessard, installe un "Centre d'étude de physiologie nerveuse et d'électrophysiologie" (juillet 1947). Le CNRS se lance aussi dans la pharmacie avec un "Laboratoire de chimiothérapie et de pharmacodynamie" (J. Levy). Enfin on sait l'importance prise par la biologie dans le CNRS de l'après-guerre. En 1946, à l'instigation des pasteuriens, il installe à Gif sur Yvette (Seine et Oise) un "Institut de la génétique" dont B. Ephrussi est nommé directeur, y amenant son Laboratoire de génétique physiologique de l'Institut de biologie physico-chimique.
- ²⁷ F. Jacob, La statue intérieure, Paris, O. Jacob, 1987.
- ²⁸ L. Bugnard, "Perspectives de la médecine", La Nef 1954, 11ème année, cahier n°6, pp. 145-159 et "Le présent et le futur", Les Cahiers de la République 1956 (n° spécial consacré au Colloque de Caen 1-3 nov. 1956).
- ²⁹ F. Denoix, D. Schwartz, G. Anguera, "L'enquête française sur l'étiologie du cancer broncho-pulmonaire, Analyse détaillée" Bulletin du Cancer, 1958, tome 45, pp. 1 à 37.
- ³⁰ H. Jamous, Op. cit.
- ³¹ R. Debré, L'honneur de vivre. témoignage, Paris, Hermann., 1974.
- ³² R. Debré, R. Fauvert, J. Dausset, "Un plan d'organisation de la recherche médicale en France" et R. Fauvert, J. Dausset, , "Un plan de réforme de l'enseignement médical", Les Cahiers de la République 1956, (n° spécial consacré au Colloque de Caen 1-3 nov. 1956), p. 120 et sq.
- ³³ Ainsi au début de l'Occupation, J. Bernard, B. Halpern , R. Debré, A. Mayer, R. Wurmser, pour ne citer qu'eux, sont suspendus de fonction ou d'exercice par les lois raciales de Vichy. J. Bernard prend le maquis dans le Vivarais avant d'être arrêté et emprisonné à Fresnes (J. Bernard Mon beau navirre , Buchet-Chastel, 1982) tandis qu'en 1944, avec Pasteur Valléry Radot, R. Debré est l'un des animateurs de la résistance parisienne (C. Singer, Vichy, l'Université et les Juifs, Les Belles Lettres, Paris, 1992). J. Dausset, M. Bessis, R. Fauvert, F. Jacob ont été médecins dans les Forces Françaises Libres.
- ³⁴ Hamburger, Op. cit.
- ³⁵ A. Gardie, L'Association Claude Bernard 1953-1990, 75 ff. dactyl. + annexes, Paris 14 déc. 1990 , inédit.
- ³⁶ A. Prost, "Les origines de la politique de la recherche en France (1939-1958)" Cahiers pour l'Histoire du CNRS, 1-1988, pp. 41-62, "Les réformes du CNRS 1959-1966" , Ibid., 9-1989, pp. 7-38.

-
- ³⁷ M. Debré, Gouverner. Mémoires, t. III, Paris, Albin Michel, 1988.
- ³⁸ A-M. Moulin , "L'immunologie au CNRS", Cahiers pour l'Histoire du CNRS, 1990, 7, pp.7-24.
- ³⁹ Point de vue qui pèse de quelque poids si on considère les revenus de l'INH pour 1958 : Santé 395 M.F., Commissariat à l'Énergie atomique 30 M.F., régie des Tabacs 30 M.F., Sécurité sociale 17 M.F.
- ⁴⁰ Le terme est abondamment utilisé dans la littérature CCRST/DGRST à partir de 1959.
- ⁴¹ J. Bernard, "Colloque politique scientifique et recherche médicale" organisé par le CIOMS, UNESCO, OMS, 26-29 fév . 1968.
- ⁴² P. Lazar, Les explorateurs de la santé. Voyage en centre de la recherche médicale, Paris, O. Jacob, 1989.