

Article extrait de C. Debru, J Gayon et J-F Picard, *Les sciences biologiques et médicales en France, 1920-1950, Cahiers pour l'Histoire de la Recherche, Paris, CNRS ed., 1994*

Les biochimistes français entre légitimité médicale et légitimité biologique, 1930-1960.

Jean-Paul Gaudillière (INSERM U 158)

Les liens entre biochimie et médecine ont jusqu'ici peu retenu l'attention des historiens des sciences ou de la médecine et ont surtout été abordés à propos de périodes où l'existence de la biochimie comme discipline fait problème. Robert Kohler a, par exemple, indiqué à quel point l'expansion de la recherche biochimique aux États-Unis, dans les années dix et vingt, a été dépendante de son intégration à la formation médicale (Kohler 1982). De façon complémentaire, S. Sturdy a montré, à partir du cas britannique, comment les chimistes médicaux se sont progressivement investis dans le travail hospitalier (Sturdy 1992). Pour des périodes plus récentes, quelques études sur la contribution des biochimistes à l'émergence de la biologie moléculaire mentionnent la rupture progressive avec le contexte médical (Abir-Am 1992, Rheinberger 1991). La question apparaît ainsi comme pertinente aux deux extrémités de la chronologie : lorsque la biochimie émerge de la chimie médicale et lorsqu'elle s'associe à la biologie moléculaire. L'historiographie existante pourrait donc laisser penser que l'entre-deux-guerres ou les années cinquante représentent un moment privilégié où les liens à la médecine ne sont plus un enjeu parce que la biochimie est une discipline admise, une référence plus ou moins générale.

L'hypothèse retenue ici est différente. Il semble que la culture et les activités des biochimistes, tout particulièrement en France, aient fait intervenir le lien à la médecine suivant des modalités très différentes, que l'histoire de la discipline procède de solutions transitoires aux tensions résultant de deux modes de légitimation : l'un biologique, l'autre médical. C'est durant l'après-guerre, moment où les relations entre biologistes et médecins sont en pleine transformation, qu'il est le plus facile de mettre en évidence leur dynamique. On s'intéressera donc particulièrement aux années quarante et cinquante. Les tentatives de reconstruction de la biologie française s'appuient alors sur ce que l'on peut appeler un discours du "déclin" caractérisé par l'association de deux thématiques : d'une part, le constat répété du faible développement des disciplines biologiques "modernes" qui incluent la biochimie; d'autre part, la contestation du conservatisme des Facultés de médecine, du statut subordonné qu'elles accordent à ces mêmes disciplines et plus généralement à la recherche. Notre argumentation tient en deux moments. D'abord, illustrer l'existence entre les années trente et les années cinquante d'un régime de croisière où les biochimistes sont *en majorité* des auxiliaires médicaux, où les positions institutionnelles, les activités de laboratoire et les interlocuteurs privilégiés forment un ensemble dont la cohérence tient à la fonction de service du laboratoire de biochimie médicale. Ensuite, montrer que cette articulation s'est érodée dans l'après-guerre avec l'expansion de la biochimie métabolique et de l'étude des macromolécules, avec le développement de la discipline hors des centres médicaux. En conséquence, l'expansion

de la recherche biologique et l'essor de la biologie moléculaire, dans les années soixante, coïncident avec la mise en place d'un autre régime centré sur l'étude des propriétés fondamentales des êtres vivants, sur les échanges avec les autres biologistes, sur un lien avec la médecine privilégiant les retombées potentielles de la recherche fondamentale. Il s'agira donc ici du remplacement d'un "contrat" direct entre biochimistes et cliniciens par une articulation de long terme caractérisée par une distance accrue entre le laboratoire de recherche et le service hospitalier, par une *démédicalisation* de la biochimie qui, paradoxalement, prend forme au moment où la "biomédecine" devient en France, une priorité affichée.

Légitimité médicale et légitimité biologique.

Il a été souligné (Picard 1992, Gaudillière 1991a) que les transformations de la recherche biologique et médicale qui interviennent dans la France d'après-guerre procèdent de la juxtaposition (et des tensions entre) des initiatives prises par deux groupes d'acteurs : d'une part, quelques biologistes fondamentalistes ; d'autre part, par des cliniciens hospitaliers en quête de scientificité. Deux exemples de 1956, moment où se multiplient les plaidoyers en faveur de la rénovation de la recherche biologique et médicale, peuvent illustrer cette recherche d'une nouvelle alliance. Au premier rang des biologistes "rénovateurs" se trouvent les biochimistes et généticiens de l'Institut Pasteur qui prônent dès la Libération le développement d'une biologie *démédicalisée*. L'intervention de J. Monod au colloque de Caen¹ de 1956 fait ainsi écho aux débats accompagnant la mise en place du CNRS en 1945 :

*"Le faible développement de ces disciplines (génétique, biochimie, embryologie, physiologie générale et microbiologie), leur importance nulle en pratique dans les études médicales, le rôle effacé des scientifiques par rapport aux cliniciens (résultat de l'organisation hospitalière), les cloisons étanches qui séparent Facultés de Médecine des Facultés des Sciences, l'absurde système de l'agrégation favorisant systématiquement les qualités formelles et l'érudition livresque, ignorant pratiquement les titres scientifiques véritables mais n'ignorant pas hélas les lois non écrites de cet état féodal qu'est une Faculté de Médecine, sont autant de causes qui ont écarté la Médecine française de la seule voie de progrès : les disciplines scientifiques fondamentales."*²

Parallèlement les médecins actifs, durant la préhistoire de la réforme hospitalo-universitaire de 1958, dressent un bilan très critique de l'état de la médecine française qui est nourri par la comparaison avec la situation britannique et par la mise en avant de la notion de "cercle vertueux" des échanges laboratoire-hôpital illustré par la "révolution des antibiotiques". Dans le cadre de l'Association Claude Bernard, de l'Institut National d'Hygiène ou même dans les commissions du Plan, ils affirment la nécessité d'une rupture avec une clinique centrée sur la combinaison anatomie-histologie-pathologie, revendiquent la systématisation des créations de laboratoires hospitaliers. L'horizon est une *biologisation* de la recherche médicale. En 1956, ils créent une nouvelle revue médicale dite d'études "biologiques et cliniques". L'éditorial du premier numéro proclame :

*"...la médecine de recherche diffère aussi bien de la clinique pure que des sciences dites fondamentales. De la première, elle se distingue non pas tant par les méthodes utilisées (l'examen d'une lame de sang, d'un tracé électrique ou d'une courbe d'électrophorèse est tout aussi "clinique" que les quatre opérations classiques d'inspection, palpation, percussion, auscultation) que par une constante volonté d'induction. Des secondes (...) elle se sépare par une constante préoccupation humaine, les questions posées par la maladie gouvernant immédiatement et directement les recherches..."*³

Même si ces indices, du fait de leur contexte de production et du rôle de leurs auteurs, sont des points de repère importants, il faut, pour pouvoir étayer l'idée selon laquelle on passe dans l'après-guerre d'une spécialité médicale à une discipline biologique, disposer d'une évaluation globale des pratiques des biochimistes français. Parler d'une dominante n'a en effet de sens que si l'on peut préciser ce qu'est l'activité de recherche 'moyenne'. On partira donc de deux indicateurs : le *Bulletin de la Société de Chimie Biologique* et les *Exposés Annuels de Biochimie Médicale*. Le *Bulletin* est la principale revue des biochimistes français, publiée par une société savante qui compte quelques

centaines de membres dans les années vingt et plus d'un millier dans les années cinquante⁴. Les *Exposés Annuels* sont l'émanation d'un petit groupe de biochimistes des Facultés de Médecine ou de Pharmacie, au premier rang desquels se trouve M. Polonovski, professeur à Lille puis à Paris, qui dans les années trente se lance dans la publication d'une revue de synthèse. Jusque dans les années cinquante, il s'agit d'une des principales publications tournées vers les cliniciens.

Les articles du *Bulletin* qui présentent des résultats originaux sont d'un intérêt particulier puisqu'ils permettent d'accéder aux thèmes de recherche privilégiés dans les laboratoires. On peut discuter des critères permettant d'établir une classification générale (Gaudillière 1991a). Celle qui est proposée ici s'appuie sur la structure des manuels publiés après la guerre et sur les regroupements adoptés dans le *Bulletin* à la fin de la période qui nous intéresse. Dans la mesure où les articles abordent souvent deux ou trois thèmes, on a privilégié ce qui semblait le plus important aux yeux de l'auteur à partir des titres et résumés. Ces précautions ne suppriment pas la part d'arbitraire de toute catégorisation et un autre historien pourrait choisir d'autres critères, obtenir des résultats sensiblement différents. L'analyse ne permet donc que des comparaisons internes, destinées à repérer les changements entre les années 1921-1924, 1950, 1960 et 1971 (Tableau 1).

On peut opposer la relative continuité des années vingt aux années soixante à la rupture qui intervient entre 1960 et 1970. Quatre indices en témoignent : la part de la biochimie clinique, le rôle de la physiologie, les études sur le métabolisme et l'apparition de la biologie moléculaire. Les applications cliniques (techniques de dosage, traits biochimiques des pathologies, étude des modèles animaux) occupent la première place avant la guerre et restent importantes jusque dans les années soixante. L'examen de la localisation institutionnelle des auteurs fournit un premier élément d'interprétation. Jusque dans les cinquante, il s'agit pour plus de la moitié de biochimistes des Facultés de Médecine ou de Pharmacie et plus rarement de services hospitaliers. A la fin des années soixante, moins du tiers des auteurs travaillent dans ces laboratoires "médicaux". Les évolutions de la population d'enseignants et de chercheurs élisant les membres de la Commission de Chimie Biologique du CNRS confirment que la rupture a bien lieu dans les années soixante, qu'elle correspond à deux tendances : la croissance des effectifs de chercheurs des grands organismes (CNRS et INSERM) et le développement de l'enseignement de la biochimie dans les Facultés des Sciences (Gaudillière 1990).

Le déclin de la biochimie clinique s'accompagne d'une croissance importante des travaux sur les macromolécules - protéines et acides nucléiques, principaux objets d'investigation dans les années soixante. En la matière, une première étape intervient dès la fin des années quarante : la structure des protéines devient thème d'importance. Ceci renforce une tendance qui marque toute la période étudiée : la priorité accordée à l'étude des structure par rapport aux recherches sur le métabolisme, les voies de biosynthèse et de dégradation des composés biologiques. Il faut toutefois souligner l'expansion significative de cette même biochimie dynamique au cours de la dernière décennie examinée, phénomène marqué par un nombre croissant d'études sur les enzymes et plus marginalement sur les séquences réactionnelles. Finalement, la physiologie apparaît comme la première discipline associée à la biochimie mais une redistribution des cartes substitue les hormones et l'endocrinologie chimique à l'ensemble nutrition-vitamines.

La rupture des années soixante coïncide donc avec le développement de la biologie moléculaire ; elle s'accompagne de la disparition ou de l'atténuation de trois traits que l'on peut considérer comme caractéristiques de l'avant-guerre : l'importance des applications cliniques, l'étude des structures et le lien à la physiologie. Ce changement est anticipé ou préparé par les infléchissements des années cinquante. Il semble s'appuyer sur un déplacement des lieux de production depuis les Facultés de Médecine vers le CNRS et les Facultés des Sciences.

Plutôt qu'un accès à ce qui se fait, les *Exposés Annuels de Biochimie Médicale* donnent une image de la culture des biochimistes, une indication des thèmes de référence (Tableau 2). Les *Exposés* contiennent ainsi de nombreuses contributions rédigées par des chercheurs étrangers et destinées à présenter l'état de secteurs peu représentés en France. La part de la clinique est naturellement élevée dans cette revue de biochimie médicale. Pour la fin des années trente et les années quarante (Vol. I-X), les *Exposés* confirment

l'importance du triptyque clinique-structure-physiologie. Par contre, pour les années cinquante (Vol. XI-XX), ils invitent à considérer l'hypothèse d'un renouveau précoce des centres d'intérêt. D'une part, parce que les protéines deviennent des objets privilégiés (y compris parfois dans la recherche des applications cliniques avec ces synthèses sur les maladies de l'hémoglobine). D'autre part, parce que la biochimie métabolique représente une part beaucoup plus importante que dans les articles originaux du *Bulletin*. Il semble donc que se constitue une culture centrée sur un combinaison clinique-physiologie-métabolisme bien avant la rupture des années soixante.

Il faudrait prendre de nombreux autres indicateurs : des revues comme *La semaine des Hôpitaux de Paris*, les *Annales de Biologie Clinique*, la *Revue Française d'Études Biologiques et Cliniques* ou encore ces multiples rapports produits dans les années cinquante sur la situation de la recherche et de l'enseignement médical. Ces indications liminaires suffisent cependant à repérer l'existence puis la remise en cause d'une relation privilégiée entre biologistes et médecins. On peut admettre que la recherche biochimique est, en France, jusque dans les années cinquante, une activité à légitimité médicale. Parler de légitimité, à l'image des spécialistes de sciences politiques, a dans ce contexte deux intérêts. D'une part, insister sur le fait qu'un thème, un résultat ou un programme de recherche est un produit collectif, qu'il n'existe que s'il acquiert une *légitimité* au sein de la communauté, c'est-à-dire s'il correspond au moins partiellement aux critères et aux valeurs reconnues comme guides pour choisir entre les multiples pistes d'investigation, pour organiser une démonstration. Cette légitimité "interne" a un rôle essentiel dans les multiples variantes du *peer-review system* qui a joué un rôle croissant, après-guerre, du fait de l'expansion des financements étatiques. Le terme vise d'autre part le caractère non autonome d'une communauté scientifique, le fait qu'elle dépend d'une série d'interlocuteurs qui pourront être soit des pourvoyeurs de ressources (d'abord matérielles mais pas uniquement), soit des destinataires (réels ou potentiels) des produits et résultats de la recherche. La recherche de légitimité vise donc à assurer les échanges avec les acteurs qui définissent l'horizon du laboratoire, à entretenir les demandes auxquelles les chercheurs vont tenter de répondre.

L'idée selon laquelle les biochimistes français ont développé un mode de légitimation à dominante médicale permet de souligner les liens entre une série de traits caractérisant la biochimie française jusque dans les années cinquante⁵ :

La place essentielle des Facultés de Médecine et des Hôpitaux dans la formation puis la pratique professionnelle ;

Le rôle des cliniciens dans l'organisation du travail illustrée par ces collaborations qui ont pour but la description des cas pathologiques, plus rarement l'évaluation des thérapeutiques ;

La logique de l'innovation centrée sur l'élaboration de produits transférables vers le laboratoire d'analyses médicales ou vers le service de clinique : d'une part, les techniques de dosage utiles au diagnostic, au pronostic ou à la gestion des traitements ; d'autre part, plus rarement (il s'agit du rôle traditionnel des pharmaciens-chimistes), les molécules à activité thérapeutique ;

La logique de démonstration basée sur la mise en évidence de corrélations entre un changement de composition chimique (repérable dans l'urine ou le sérum) et l'apparition d'un nouvel état physiologique (jeûne, stress...) ou pathologique ;

Une approche des mécanismes centrées sur les liens avec la physiologie générale, visant à repérer les supports moléculaires des fonctions des organes ; dans ce cadre les vitamines et hormones jouent un rôle essentiel et donnent tout leur poids à deux règles implicites :

Les activités biologiques sont dues à des "petites molécules catalytiques".

L'étude de leur structure est le préalable indispensable à la connaissance de leur fonction et surtout à leur synthèse et à celle d'analogues à activité pharmacologique.

Cette combinaison doit être comprise comme un produit historique et non comme le résultat d'une mécanique sociale. Il ne s'agit pas simplement des effets de la fonction de service clinique ou de la configuration institutionnelle. Les liens entre demandes médicales et pratiques de laboratoire ne sont pas déterministes et univoques ; ils relèvent d'interactions prises dans la durée, dans les contraintes et contingences des enchaînements chronologiques. L'héritage physiologique et le problème des "petites molécules

catalytiques" suffisent à illustrer ce point. La comparaison des manuels de biochimie médicale français et anglo-saxons publiés jusqu'au milieu des années cinquante révèle la persistance dans les premiers d'une classification des molécules du vivant où une catégorie regroupant les ions métalliques, les hormones et les vitamines est rendue responsable des activités biologiques et de leur spécificité (Gaudillière 1991a). On établit ainsi un réseau de correspondance entre une fonction physiologique repérable au niveau de l'organe ou de la cellule et une petite molécule que le biochimiste peut isoler, purifier, décrire et éventuellement synthétiser. La catalyse enzymatique est donc, par exemple, moins un problème de structure macromoléculaire qu'une question d'assemblage entre un support protéique (aux propriétés colloïdales et au rôle mal défini) et ces petites molécules biologiquement actives. Les études sur la nutrition, un des champs forts de la biologie française avec leur programme d'identification des vitamines et coenzymes, représentent un modèle du genre. De fait, on retrouve l'horizon des petites molécules à activité physiologique jusque dans l'analyse des facteurs de croissance et de leur relation aux enzymes menée par un A. Lwoff à l'Institut Pasteur (Lwoff 1943).

On ne peut rendre compte d'une telle culture par une explication fonctionnaliste de la contrainte médicale⁶. Pourtant, les "petites molécules catalytiques" règnent sans partage dans les cours de Facultés de Médecine. Il nous semble qu'il faut en chercher la raison dans deux phénomènes. D'une part, dans une tradition de "longue" durée qu'on peut présenter comme une prégnance particulière de la physiologie dans les cultures biologiques françaises depuis la fin du XIX^{ème} siècle⁷. La signification biologique et médicale des "petites molécules catalytiques" pouvait ainsi être illustrée par un paradigme dérivé du modèle endocrinien (Sinding 1990). D'autre part, un trait de moyenne durée, un *effet de fondation* avec la configuration des années vingt qui voit Gabriel Bertrand et ses élèves dominer la scène biochimique puisque celui-ci associa pendant plus de trente ans la direction du service de chimie biologique à l'Institut Pasteur et l'enseignement à La Sorbonne dans le cadre de la seule chaire de Faculté des Sciences existant en France (Gaudillière 1991b).

Il serait bien sûr abusif de prétendre que *toute* la biochimie française est réductible à un régime à légitimité médicale. D'une part, parce que la demande de chimie biologique n'est pas seulement clinique ou pharmacologique : quoique de moindre importance, l'agronomie offre une deuxième niche aux biochimistes⁸. D'autre part, parce que le schéma médical est lui-même soumis à de nombreuses variantes locales. A commencer par l'Institut Pasteur où il peut s'accommoder de la mise en avant d'un travail de laboratoire de long terme, sans relation de service, où les transferts vers la clinique sont soutenus, depuis la fondation de l'Institut, par la prise en charge de la production des sérums et vaccins. Enfin, parce que certains instituts incarnent un autre mode de légitimation. Le premier d'entre eux est l'Institut de Biologie Physico-Chimique où, dès 1927, sur le modèle de l'Institut Rockefeller, les interlocuteurs officiellement privilégiés sont des physiciens et des chimistes.

On peut opposer à ce schéma la situation qui prévaut à la fin des années soixante. Le basculement vers une légitimité biologique privilégiant la production de connaissances générales sur les phénomènes de la vie à l'échelle "moléculaire" peut être illustré par les débats de la commission de Chimie Biologique du CNRS (Gaudillière 1990). L'insertion institutionnelle majoritaire s'est déplacée vers les Facultés des Sciences et les laboratoires propres du CNRS. Les collaborations et la définition des perspectives de la biochimie privilégient : d'une part, les physiciens et des chimistes, source de questions, de modèles et surtout de techniques⁹ ; d'autre part, les autres biologistes - zoologistes, botanistes, embryologistes, spécialistes du système nerveux ou endocrinien - compris comme les bénéficiaires de la généralisation d'un corpus biochimique "général" compris comme une description des voies de transformation des molécules¹⁰. L'étude du métabolisme devient prioritaire; elle est relayée par l'importance croissante accordée aux mécanismes de contrôle de l'activité cellulaire : changement d'activité des enzymes puis contrôle de leur synthèse. Il y a là trame pour une articulation de "long terme" avec la clinique où les transferts de méthodes et de techniques sont considérés comme sous-produits des interprétations "moléculaires" des pathologies reposant sur l'édification de systèmes modèles (par exemple, la synthèse de l'hémoglobine par les réticulocytes en culture).

Deux exemples du changement de légitimité : M. Macheboeuf, G. Schapira

On pourrait objecter que cette présentation transforme en une succession temporelle deux pôles d'un continuum biologie-médecine qui existerait de façon plus ou moins permanente. Plutôt que d'accumuler les *indices généraux* de pertinence de la succession, on peut illustrer l'intérêt du schéma en partant des itinéraires de quelques groupes de médecins-biochimistes. Les deux parcours choisis montrent les tensions résultant de la juxtaposition partielle des deux modes de légitimation et révèlent quelques facteurs à l'origine de la transition.

Michel Macheboeuf pourrait être pris comme archétype de la tradition de l'entre-deux-guerres : sa carrière comme celles de ses élèves furent partagées entre l'Institut Pasteur et l'enseignement médical¹. Médecin, moniteur puis assistant de Gabriel Bertrand, M. Macheboeuf devient, à l'Institut Pasteur, en 1929, sur proposition d'A. Calmette, responsable d'une petite unité de "chimie bactérienne" destinée à l'étude des antigènes des micro-organismes pathogènes (avant tout le bacille tuberculeux du fait de l'impact social et culturel de la tuberculose). L'enjeu de cette création est la caractérisation, la purification et si possible la production en masse des antigènes responsables du pouvoir immunisant du bacille afin d'obtenir un vaccin plus spécifique et protecteur. En-dehors de sa connaissance de la maison, plusieurs motifs qualifient M. Macheboeuf pour ce rôle. Tout d'abord, il s'agit d'un des rares spécialistes des molécules complexes doté d'une expérience en matière d'innovation médicale. Après sa thèse de médecine portant sur le dosage du phosphore sanguin (Macheboeuf 1927), il a identifié des associations lipides-protides du sérum, les "cénapses", dont il a isolé quelques types (Macheboeuf 1928). Dans la mesure où certaines de ces "cénapses" semblent particulièrement abondantes dans les cas de néphrose, il a développé (en collaboration avec R. Wahl) un test diagnostique basé sur la détermination du rapport des concentrations sériques en albumines et lipides (Macheboeuf 1931). Par ailleurs, M. Macheboeuf a effectué en 1928 un long stage, financé par la Fondation Rockefeller, pour apprendre chez le chimiste Sørensen les techniques d'étude des protides et colloïdes : dénaturation par la chaleur, par les solvants, influence du pH... Tout ceci permet d'espérer le bon déroulement d'un travail portant sur des substances dont on soupçonne la structure colloïdale.

M. Macheboeuf dirige le service jusqu'à sa nomination comme professeur à la Faculté de Médecine de Bordeaux en 1937. Parallèlement, il collabore aux *Exposés Annuels de Biochimie Médicale*. A Paris, l'étude du bacille tuberculeux s'inspire du travail sur les cénapses, des travaux de Landsteiner sur les antigènes artificiels et de la caractérisation de la substance utilisée pour le diagnostic sérologique de la syphilis : l'antigène de Wassermann, alors obtenu par extraction alcoolique de tissus animaux. M. Macheboeuf parvient ainsi à isoler des extraits capables de réagir avec des anticorps dirigés contre le bacille tuberculeux. Étudiée en détail, la fraction active semble ne contenir que du phosphore et des lipides (Macheboeuf 1935). Plus, elle acquiert la capacité à stimuler la synthèse d'anticorps spécifiques par association avec des protéines, de façon analogue aux haptènes de Landsteiner (Macheboeuf 1936). On est ainsi très près d'obtenir de nouvelles préparations vaccinales. Ce, bien que les préparations artificielles résultant du mélange de ces antigènes lipoidiques et de protéides simples se révèlent moins efficaces que la vaccination classique.

Justifiée par ses liens avec la sérologie-bactériologie, tournée vers la production de vaccins, cette recherche pourrait être présentée comme caractéristique d'une légitimation par la demande. Pourtant, elle montre que la cohérence de l'articulation médicale est plus qu'une recherche de "débouchés". L'antigène lipidique du bacille tuberculeux confirme la vision de la structure des anticorps développée à partir de l'héritage local : en l'occurrence, à partir du modèle petites molécules biologiquement actives et des coenzymes de Bertrand. Dans les années vingt, Macheboeuf avait participé à l'amélioration des méthodes de dosage des ions métalliques et au travail de Bertrand sur l'insuline, le nickel et les métaux (Macheboeuf 1926). Il s'agissait de montrer que l'hormone était analogue à une

diastase ou à un catalyseur biologique, c'est-à-dire qu'elle facilitait l'oxydation du glucose dans les cellules et qu'elle agissait en synergie avec les métaux ou par association avec eux. De façon analogue, M. Macheboeuf considère que la spécificité des anticorps résulte de l'association entre des protéines normales sans activité particulière (les globulines du sérum) et des petites molécules, des groupements prosthétiques (des co-anticorps comme il y a des coenzymes) qui permettent la liaison à un antigène donné en apportant des fonctions chimiques précises, localisées (Macheboeuf 1937). Le modèle semble d'autant plus important qu'il reflète les procédures utilisées pour rendre immunogènes les petites molécules. L'immunisation par les complexes antigène lipidique-protéines peut donc être appréhendée comme une confirmation du modèle des petites molécules catalytiques et, comme ses collègues, M. Macheboeuf regroupe dans ses cours vitamines, enzymes et hormones dans un même ensemble¹².

En 1942, M. Macheboeuf revient à l'Institut Pasteur pour prendre la succession de G. Bertrand. En 1950, il est nommé professeur de chimie bactérienne à la Faculté des Sciences de Paris et abandonne l'enseignement médical. Le changement institutionnel est parallèle à une redéfinition des objectifs et pratiques de recherche. Pendant la guerre, le développement de l'électrophorèse, basé sur une technologie locale, contribue à recentrer la recherche immunochimique vers les anticorps plutôt que vers les antigènes, vers les protides plutôt que vers les lipides¹³. Dans le même temps, M. Macheboeuf abandonne progressivement l'idée du groupement co-anticorps pour se rallier à une hypothèse de modelage des précurseurs des anticorps autour des antigènes¹⁴, un thème dominant parmi les immunochimistes qui s'intéressaient aux *protéines* (Mazumdar 1988). En conséquence, les contributions sur la synthèse des anticorps présentées dans les revues médicales accordent de plus en plus d'importance à la spécificité de la partie protéique (Macheboeuf 1948). Les anticorps deviennent exemplaires des mécanismes généraux de synthèse des protéines, susceptibles de révéler les propriétés physico-chimiques responsables de la spécificité des macromolécules¹⁵. Cette évolution théorique s'inscrit finalement dans les systèmes expérimentaux puisque l'introduction des techniques de marquage radioactif, à partir de 1947, est destinée à suivre les étapes de synthèse des anticorps. Un examen des autres activités du laboratoire, en particulier l'étude du mode d'action des antibiotiques (Gaudillière 1991a), initiée à la Libération pour des motifs médicaux mais conduisant, sous l'impulsion de F. Gros, à l'étude du métabolisme des acides nucléiques chez les bactéries, montrerait que cette évolution de l'immunochimie médicale et structurale vers l'étude du métabolisme et des macromolécules n'est pas un phénomène isolé.

On peut donc pointer ici quelques ingrédients du changement de régime. Le déplacement institutionnel est conséquence de l'introduction, à la Libération, de la microbiologie ou de la génétique dans quelques Facultés des Sciences. Il réduit l'importance des demandes médicales, en particulier en matière d'innovations transférables. La logique du lien indirect et de long terme (connaître la synthèse des anticorps ou le métabolisme des glucides pour que d'autres améliorent ensuite vaccins ou antibiotiques) peut primer sur la "recherche-développement". L'arrivée dans le laboratoire d'une nouvelle génération (F. Gros, J.M. Dubert, J. Polonovski...) facilite la rupture avec la tradition physiopathologique, avec les petites molécules catalytiques. Elle s'accompagne du déploiement d'une nouvelle logique de démonstration qui est moins centrée sur les corrélations et la classification. Enfin, la multiplication, après-guerre, des contacts avec les chercheurs anglo-saxons qui ont assuré le développement de la biochimie métabolique joue un rôle essentiel pour l'introduction ou la pérennisation de l'usage de quelques innovations conceptuelles et techniques : la théorie du modelage des protéines soutenue par le chimiste L. Pauling ou le marquage par le carbone 14.

M. Macheboeuf disparaît en 1953. Pour suivre la constitution de ces nouveaux réseaux, un des itinéraires les plus significatifs est sans doute celui d'un élève de M. Polonovski : Georges Schapira. Médecin, ayant comme M. Macheboeuf une formation de docteur ès sciences qu'il termine juste avant la guerre, G. Schapira est, à la Libération, l'un des premiers stagiaires de recherche de l'Institut National d'Hygiène dirigé par L. Bugnard. En 1949, il bénéficie de l'appui de R. Debré dont il a été l'interne et qui obtient pour lui la création d'un petit laboratoire de biochimie à l'hôpital des Enfants Malades (Schapira 1959). Deux médecins, Jean-Claude Dreyfus et Jacques Kruh, l'y rejoignent

pour poursuivre une thèse de doctorat. Les centres d'intérêt du groupe sont caractéristiques de la biochimie en contexte hospitalier : les visées médicales sont réfractées dans les méthodes disponibles, les possibilités locales de collaboration. La maîtrise des techniques de dosage du fer plasmatique et tissulaire apportée par G. Schapira ouvre ainsi la voie à l'étude du fer des hématies au cours des anémies, du fer des muscles au cours des myopathies, du fer dans la cirrhose hépatique. Pourtant, ce qui est d'abord une recherche de corrélations biochimico-pathologiques et d'innovations en matière de diagnostic devient graduellement une étude du globule rouge ou du muscle qui tend à redéfinir la demande médicale en fonction de la constitution d'un objet de biochimie générale : le métabolisme du fer.

Les premiers maillons de cette évolution peuvent être repérés dans la dynamique qui accompagne l'introduction des techniques de marquage par le fer radioactif. L'opération est d'autant moins anodine que l'usage des isotopes radioactifs a été codifié par les biochimistes anglo-saxons, en premier lieu le groupe de Schoenheimer à Columbia (Kohler 1977). Ce dernier en a fait un instrument permettant de suivre les transformations d'un métabolite, de repérer les équilibres entre vitesse de synthèse et vitesse de dégradation qui président au renouvellement des protéines ou des lipides. Ainsi le fer 59 produit par le laboratoire de Lawrence à Berkeley (Heilbron 1989), a été utilisé par Rittenberg, un collaborateur de Schoenheimer, pour suivre la synthèse de l'hémoglobine. L'importation de la technique est en même temps importation de son contexte d'utilisation et des interprétations qui lui sont attachées : en particulier la comparaison des activités spécifiques après incorporation comme indicateur des filiations métaboliques. De ce fait, l'usage du fer 59 comme traceur peut être le vecteur d'un attachement croissant à l'étude générale du métabolisme¹⁶. Il y a dans le même mouvement établissement de la confiance dans le nouvel instrument et prise de distance avec les visées cliniques (Gaudillière 1992). J.C. Dreyfus est le premier à utiliser l'isotope radioactif lorsqu'il finit sa thèse. Le traceur est un indice pour confirmer l'existence de deux catégories de fer musculaire mais il reste un critère parmi d'autres, dans le cadre d'une étude où voisinent situation physiologique normale et pathologie expérimentale comme ces atrophies musculaires obtenues par section nerveuse (Dreyfus 1950). Au même moment, J. Kruh débute ses recherches. Il fait du traceur le principal instrument d'une approche qui laisse de côté la physiopathologie hématologique pour l'étude de la synthèse de l'hémoglobine (Kruh 1952). Le marquage radioactif est critère fondamental pour démontrer l'existence de deux sortes d'hémoglobine dans les hématies. Et puisque l'incorporation du traceur donne accès au métabolisme, J. Kruh peut *légitimement* considérer que les différences de fixation du fer 59 reflètent des différences d'activité métabolique portant, hypothétiquement, sur la vitesse de synthèse de la molécule ou sur la durée de vie des globules rouges. A partir de cette première enquête, J. Kruh s'engage dans un programme de recherche portant sur la formation de l'hémoglobine illustré dès 1952 par des tentatives de mise au point d'un système de synthèse *in vitro* (Schapira 1953c). L'étude de la synthèse de l'hémoglobine *in vitro* devient un objectif sans référent médical direct dont l'évolution est avant tout contrainte par les choix présidant à la construction d'un système expérimental basé sur le marquage radioactif des acides aminés et les préparations a-cellulaires (Gaudillière 1992).

Les traceurs ne modifient pas seulement l'organisation interne, les thèmes et les buts de l'expérimentation, ils affectent aussi les relations avec la clinique. A partir de 1953, le groupe se fait avocat de l'utilisation du fer radioactif pour l'exploration du métabolisme du fer sérique dans quelques situations pathologiques (Schapira 1953a). Le transfert potentiel est facilité par le fait que le champ d'extension visé est l'hématologie, une spécialité dont les promoteurs sont des familiers du laboratoire. Un premier travail réalisé en collaboration avec le groupe de J. Bernard (alors installé à Necker) sur les anémies associées à certaines leucoses a ainsi pour but de redéfinir non le diagnostic hématologique ou le suivi des traitements mais les mécanismes explicatifs de l'anémie en partant de l'estimation de la synthèse d'hémoglobine (Schapira 1954). La culture métabolique semble donc prendre pied en pathologie. Pourtant, dans le service clinique, la technique correspond à un autre usage et prend un autre sens qu'au laboratoire. Le marquage est voie d'accès à une série de réactions de l'*organisme*. Il est exploration d'un ensemble complexe incluant l'activité de la moelle, la circulation des hématies et le catabolisme hépatique. De plus, la multiplication des études de *cas* ramène au premier

plan les variations individuelles avec pour résultat l'abandon de l'interprétation "inductive" et causale pour une typologie de la diversité des associations entre leucoses et anémies (Boiron 1955). Le transfert change donc les instruments. La polarité - marquage indicatif de la physiologie ou marquage preuve d'activité métabolique - redouble la spécificité des pratiques professionnelles et les différences de projets.

L'utilisation des traceurs est ainsi vecteur et indicateur d'un phénomène plus général : une *désarticulation* entre la vie interne du laboratoire et son environnement. Pourtant l'origine du groupe, son statut, ses interlocuteurs cliniciens et ses bailleurs de fonds pèsent en faveur de la légitimité médicale. Les travaux consacrés aux myopathies sont l'illustration des tensions qui en résultent non seulement en matière de transferts, mais aussi dans la définition des programmes. L'unité bénéficie à la fin des années cinquante d'une subvention de la Muscular Dystrophy Association of America qui représente un tiers du budget global (Gaudillière 1992). Dans ce cadre, l'analyse du métabolisme du muscle chez les patients vise à repérer des anomalies métaboliques corrélées aux manifestations précoces de la maladie. Parce que l'étude directe du muscle est une activité difficile en routine, la mesure systématique des activités enzymatiques du sérum reste l'exploration de choix. Elle débouche sur une tentative de mise au point d'un test de diagnostic. A partir de 1953, la mesure de l'aldolase sérique (Schapira 1953b) est proposée aux cliniciens. Ils restent réticents devant un test sanguin dont les résultats n'ont qu'un lien controversé à l'évolution de la pathologie et ils sont plus enclins à faire confiance aux biopsies standards (Aronson 1957). On pourrait donc opposer cette activité classique de sémiologie biochimique à l'étude du métabolisme du fer et insister sur la juxtaposition dans le laboratoire de systèmes expérimentaux distincts illustrant la *cohabitation* des légitimités. L'étude des myopathies n'est toutefois pas réductible à la seule mise au point de techniques pour la clinique. L'enquête entretient un rapport complexe à l'idée qu'il existe une cause biochimique à la dégénérescence des fibres musculaires, cause qui ne pourra être identifiée que par une analyse approfondie du métabolisme normal. En conséquence, le lien classique se double d'une articulation de long terme centrée sur l'idée de "pathologie moléculaire" (Schapira 1959), sur la recherche de modèles "complétant" les explorations *in vitro*. Ces souris, découvertes aux États-Unis en 1954 et introduites dans le laboratoire en 1956, qui présentent des atrophies musculaires analogues à celles des myopathes, en sont un exemple. A l'image des hématies de lapin utilisées par J. Kruh pour suivre la synthèse de l'hémoglobine, le lien entre le système expérimental et la pathologie à laquelle il renvoie aurait pu s'estomper et déboucher sur une étude en soi de l'énergétique musculaire. Le choix fait à Necker est différent, les souris à mutation paralysante restent des modèles de myopathies et leur fonction a surtout été de contribuer à argumenter la valeur d'un test diagnostic reposant sur le dosage de l'aldolase sérique (F. Schapira 1957). Ainsi l'existence d'alternatives dans la construction des systèmes expérimentaux, ni la dynamique des importations méthodologiques, ni la référence au corpus métabolique n'ont changé les finalités et démarches d'un programme de biochimie médicale qui contribue fortement au statut public du laboratoire.

Il faut finalement évoquer une étape décisive de la transition vers la "biomédecine" marquée par la constitution d'un nouveau cercle de relations et de collaborations à dominante biologique. Il s'agit de l'intégration, au tournant des années soixante, du groupe de l'hôpital Necker à l'action concertée "Biologie Moléculaire" mise en place par la DGRST (Gaudillière 1991a). La recomposition du réseau scientifique et institutionnel met fin à la désarticulation entre pratiques de laboratoire et fonction médicale dans la mesure où elle permet de transformer les visées médicales en problème de long terme, les retombées en sous-produits potentiels de la logique de laboratoire. L'appui des biologistes moléculaires de la DGRST permet de remplacer l'aide de la Muscular Dystrophy Association par des contrats "nationaux" portant sur l'étude de la synthèse des protéines dans les hématies, et sur l'identification des anomalies génétiques à l'origine des enzymopathies. La DGRST permet aussi la construction d'un nouvel institut destiné à l'équipe dit *Institut de Pathologie Moléculaire*, situé à l'hôpital Cochin. Parallèlement, les liens établis avec les chercheurs pasteurien qui animent l'action concertée sont un facteur important de l'adoption des modèles bactériens de synthèse des protéines comme guide pour l'approche des désordres métaboliques. Ils contribuent à déplacer le centre de gravité d'une "pathologie moléculaire" dont les concepts et techniques provenaient de la

biochimie générale vers une "pathologie *moléculaire*" privilégiant les ressources de la biologie moléculaire¹⁷.

Conclusion

Au terme de cette présentation, il nous faut revenir sur le problème général posé par la succession des deux modes de légitimation. La description proposée suggère qu'il y a de part et d'autre de la période de transition une certaine cohérence des façons de faire et de faire reconnaître la biochimie, qu'il y a une rupture majeure entre la dominante médicale des années trente et la dominante biologique de la fin des années soixante. Pourtant, une fois acceptée cette polarité, suivant les niveaux d'activité pris en compte, on peut obtenir des images très contrastées des ressorts de la transition : de la primauté des transformations institutionnelles au déterminisme local des innovations techniques et expérimentales. En conséquence, chacune des étapes d'un processus qui s'étend sur une trentaine d'années devrait être abordée plus finement, ce qu'il s'agisse des transferts vers la clinique ou de la définition des politiques dans les grands organismes. La complexité des relations entre biochimistes et biologistes moléculaires, entre le CNRS et la DGRST, analysées ailleurs (Gaudillière 1990), suffit à indiquer les limites d'un tableau général. Les indications fournies ici permettent toutefois de suggérer quelques hypothèses et problèmes.

La chronologie retenue consiste en une rupture majeure dans les années soixante et une évolution lente des thématiques de travail dès les années cinquante. La comparaison avec la Grande-Bretagne ou les États-Unis montrerait qu'elle est spécifique puisque la mise en place d'une recherche biomédicale à dominante biologique apparaît décalée d'une vingtaine d'années. Ce constat suffit à souligner l'importance des transformations institutionnelles : tant en matière de budget que de réformes de structure, les grands changements ont lieu à partir de la fin des années cinquante. Quel est leur rôle dans le transfert de légitimité ? Il semble qu'un effet du développement du CNRS, de l'INH-INSERM et de la réforme hospitalo-universitaire ait été de fournir les moyens permettant de remplacer le contrat direct entre biologistes et cliniciens par une articulation indirecte où l'État - en l'occurrence les gestionnaires de la recherche - sont les principaux médiateurs car ils matérialisent la demande de biologie et donnent la possibilité du long terme.

Nos deux études de cas suggèrent que l'immédiat après-guerre constitue une étape intermédiaire où la rupture avec les visées cliniques aurait d'abord été une question "interne", basée sur l'introduction de systèmes expérimentaux orientés vers l'étude du métabolisme. Dans chaque cas, on peut identifier une période de *désarticulation* où des activités aux logiques différentes se trouvent associées dans les laboratoires: analyse de modèles fondamentaux et mise au point de tests cliniques, expérimentations *in vitro* et collaborations médicales, objets biologiques et administration hospitalière. Il faudrait donc multiplier les comparaisons pour rendre compte de la diversité des possibles, du jeu des alternatives qui sous-tendent l'émergence de la nouvelle culture biochimique. Ceci est par exemple indispensable pour pouvoir évaluer l'héritage de traditions "françaises" comme la physiologie des "petites molécules catalytiques" ou la priorité aux études structurales.

Enfin, parmi les nombreux facteurs ayant contribué au changement de légitimité, deux phénomènes méritent une mention particulière du fait de leur importance pour la définition d'un nouvel espace pour la biochimie, la conquête de nouveaux interlocuteurs. Il s'agit d'une part, de la recomposition des réseaux scientifiques visible à travers les changements de générations, la reprise des contacts avec la recherche anglo-saxonne à la Libération, la construction du CNRS ou plus tard la mise en place des réseaux DGRST. Il s'agit d'autre part de l'évolution des demandes qui fait de la *démédicalisation* de la biochimie, et plus généralement de la recherche médicale, une perspective acceptable (et même nécessaire) pour nombre de cliniciens et de responsables de fondations.

Notes

- * INSERM U 158, Hôpital Necker et Mellon fellow 1992. Science, Technology and Society Program, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge (USA).
Le travail présenté ici a, en partie, été réalisé dans le cadre d'un stage post-doctoral qui a rendu possible grâce au soutien de la Mellon Foundation. Je tiens à remercier Claude Debru, Jean Gayon, Ilana Löwy, Anne-Marie Moulin et Patrice Pinell dont les conseils et l'appui ont permis à cette exploration de voir le jour.
- ⁱ Sur le rôle fondamental du colloque de Caen, voir Prost 1989, Picard 1990, Gaudillière 1991a.
- ⁱ J. Monod. Rapport de la Commission "Recherche et Université". Colloque de Caen. 1956. Archives de l'Institut Pasteur.
- ⁱ J. Bernard, P. Castaigne, C. Debray, R. Fauvert, J. Hamburger, A. Lambling, J. Mathey, P. Soulié, J.P. Soulier. *Revue Française d'Etudes Biologiques et Cliniques*. Janvier 1956.
- ⁱ J.E. Courtois, P. Malangeau. *Historique de la Société de Chimie Biologique*. Paris, 1952.
- ⁱ En plus de la lecture du *Bulletin de la Société de Chimie Biologique*, cette description s'appuie sur une analyse (en cours) de l'activité des laboratoires de M. Polonovski à la Faculté de Médecine de Paris, de P. Boulanger à Lille, de J. Roche à Marseille et de P. Mandel à Strasbourg.
- ⁱ Bien sûr les applications médicales ne sont pas absentes : le traitement des carences vitaminiques ou des déficiences hormonales fournissent quelques exemples majeurs de l'intérêt thérapeutique des petites molécules biologiquement actives. On peut ainsi noter que l'un des seuls projets à visée médicale mené par A. Lwoff, dans le cadre de la mobilisation scientifique de 1939, fut la mise au point d'une méthode de dosage bactériologique de la nicotinamide (Lwoff 1939). Pourtant il faut souligner que les projets (repérables dans le *Bulletin*) semblent surtout concerner les vitamines et les oligo-éléments, la nutrition et l'agronomie.
- ⁱ Une évaluation de l'héritage "bernardien" des chimistes biologiques reste à effectuer. J. Gayon et R. Burian ont fourni des indications fortes quant à son importance dans le contexte pasteurien et pour le renouveau de la génétique après-guerre (Burian, Gayon 1991 ; Burian, Gayon et Zallen 1988).
- ⁱ Il faut penser non seulement aux laboratoires des écoles agronomiques mais aussi aux quelques chaires de "chimie agricole" des Facultés des Sciences, par exemple celle occupée à Lyon par C. Fromageot dont le laboratoire travaille sur les fermentations bactériennes.
- ⁱ Il a été souligné à de nombreuses reprises que l'édification du domaine "étude des macromolécules biologiques" après 1945 a reposé sur les transferts de méthodes (spectroscopie X, ultracentrifugation, traceurs radioactifs ou électrophorèse). Le processus peut être illustré par les réponses de la Fondation Rockefeller aux demandes d'aide des biochimistes français pour l'acquisition des ultracentrifugeuses ou par l'histoire d'un laboratoire de chimie physique comme celui de C. Sadron à Strasbourg, où les acides nucléiques deviennent à la fin des années cinquante le principal objet d'investigation. Pourtant, un examen des travaux sur la synthèse des protéines réalisés avant 1960 suggère que l'impact des transferts et le rôle des physico-chimistes sont restés limités à de quelques centres : la principale activité est l'étude des compositions en acides aminés puis le séquençage partiel (Gaudillière 1991a).
- ⁱ Archives CNRS. Rapport de conjoncture 1963. Commission de Chimie Biologique.
- ⁱ Pour la biographie de M. Macheboeuf on pourra se reporter à Tayeau 1983 ; pour la biochimie et l'immunochimie à l'Institut Pasteur, voir Morange 1991.
- ⁱ M. Macheboeuf. Cours à la Faculté de Médecine de Bordeaux, 1938. Archives de l'Institut Pasteur. Fonds Macheboeuf.
- ⁱ La mobilisation scientifique liée à la guerre amena toutefois M. Macheboeuf à occuper un poste de conseiller scientifique du Commissariat général au ravitaillement de Vichy et, pendant un temps, vitamines et substituts alimentaires dominent la vie du laboratoire.
- ⁱ M. Macheboeuf. "Données modernes sur la constitution chimique des anticorps." Conférence à la Maison de la Chimie. Janvier 1943. Archives de l'Institut Pasteur. Fonds M. Macheboeuf.
- ⁱ M. Macheboeuf. "Experimental facts and hypothesis about the formation and the destruction of protein molecules in animal tissues." *VIIIth Annual Protein Conference*. Rutgers University. 1952. Manuscrit Archives de l'Institut Pasteur.

Références

- P. Abir-Am, 1992. "The politics of large and small molecules : Molecular biology, biochemists and the biomolecular revolution." *Osiris*, Second Series, Volume 8.
- S.M. Aronson, R.W. Volk, 1957. "Studies on serum aldolase activity in neuromuscular disorders." *American Journal of Medicine*. Vol. 22, p. 414.
- M. Boiron, C. Paoletti, M. Tubiana, G. Schapira, J. Dausset et J. Bernard, 1955. "L'anémie des leucoses aiguës." *La Semaine des Hôpitaux de Paris*. 30 mars 1955.
- R. Burian, J. Gayon, D. Zallen, 1988. "The singular fate of genetics in the history of French biology." *Journal of the History of Biology*. Vol. 21, pp. 357-402.
- R. Burian, J. Gayon, 1991. "Un évolutionniste bernardien à l'Institut Pasteur ? Morphologie des Ciliés et évolution physiologique dans l'oeuvre d'André Lwoff." in *L'Institut Pasteur*. M. Morange (éd.). La Découverte. Paris.
- J.C. Dreyfus, 1950. "Recherches sur le fer musculaire. Etude d'une fraction nouvelle de fer non héminique musculaire." Thèse de doctorat ès sciences. Paris.
- J.P. Gaudillière, 1990. "Chimie biologique ou biologie moléculaire : la biochimie au CNRS dans les années soixante." *Cahiers pour l'histoire du CNRS*. N°7, pp. 91-147.
- J.P. Gaudillière, 1991a. "Biologie moléculaire et biologistes dans les années soixante : la naissance d'une discipline. Le cas français." Thèse. Université Paris VII.
- J.P. Gaudillière, 1991b. "Catalyse enzymatique et oxydations cellulaires. L'oeuvre de G. Bertrand et la biochimie française dans l'entre-deux-guerres." in *L'Institut Pasteur*. M. Morange (éd.). La Découverte. Paris.
- J.P. Gaudillière, 1992. "Entre le laboratoire et l'hôpital : biochimistes et biomédecine dans l'après-guerre." *Sciences Sociales et Santé*. Vol 10, pp. 107-149.
- J.L. Heilbron, R.W. Seidel, 1989. *Lawrence and his laboratory*. University of California Press. Berkeley.
- R. Kohler, 1977. "R. Schoenheimer. Isotopic Tracers and Biochemistry in the 1930's." *Historical Studies in Physical Sciences*. Vol. 8 p. 257-298.
- R. Kohler, 1982. *From Medical Chemistry to Biochemistry : The Making of a Biomedical Discipline*. Cambridge University Press.
- J. Kruh, 1952. "Contribution à l'étude de la spécificité et du métabolisme de l'hémoglobine à l'aide du fer radioactif." Thèse de doctorat. Paris.
- A. Lwoff, 1943. *L'évolution physiologique*. Hermann. Paris.
- M. Macheboeuf, G. Bertrand, 1926. "Nickel, cobalt et diabète." *Compt. Rend. Acad. Sci*. Vol. 183, p. 257.
- M. Macheboeuf, 1927. "Recherches sur les composés phosphorés du sang normal." Thèse de doctorat en médecine. Paris.
- M. Macheboeuf, 1928. "Recherches sur les stérols, les lipides et les protéides du sérum et du plasma sanguins." Thèse de doctorat. Paris.
- M. Macheboeuf, R. Wahl. 1931. "Recherches biochimiques sur le sérum des malades atteints de néphrose lipoidique." *Compt. Rend. Acad. Sci*. Vol. 192, p. 1059.
- M. Macheboeuf, 1935. "Etudes sur les antigènes fixateurs des bacilles tuberculeux. III : Purification de l'haptène lipoidique de bacilles tués par la chaleur. Etude de quelques caractères physico-chimiques de la fraction active." *Bull. Soc. Chim. Biol*. Vol. 17 p. 1210.
- M. Macheboeuf, 1936. "Etat actuel des recherches biochimiques sur l'immunisation contre la tuberculose." *Revue de Pathologie Comparée et d'Hygiène Générale*. 1936, p. 1266.
- M. Macheboeuf, 1937. "Quelques aspects de l'immunochimie." *Echo Medical du Nord*. N° spécial biochimie. Vol. 7, p. 124.
- M. Macheboeuf, 1948. "Conceptions modernes sur la structure des anticorps." *Exposés Annuels de Biochimie Médicale*. Vol. 8, p. 245.
- P. Mazumdar (ed.), 1989. *Immunology 1930-1980*. Wall and Thompson. Toronto.
- M. Morange (éd.), 1991. *L'Institut Pasteur : Contributions à son histoire*. La Découverte. Paris.
- J.F. Picard, 1990. *La République des savants. La recherche française et le CNRS*. Flammarion. Paris.
- J.F. Picard, 1992. "Poussée scientifique ou demande de médecins ? L'organisation de la recherche médicale en France de l'INH à l'INSERM." *Sciences Sociales et Santé*. Vol 10, 47-106.
- A. Prost, 1988. "Les origines de la politique de recherche en France." *Cahiers pour l'histoire du CNRS*. N°1, p. 41-62.
- H.J. Rheinberger, 1991. "Experiment, Difference and Writing. I. Tracing protein synthesis." *Studies in History and Philosophy of Sciences*. Vol. 23, p. 305-331.
- F. Schapira, G. Schapira, J.C. Dreyfus., 1957. "Hyperaldolasémie chez la souris myopathique." *Comp. Rend. Acad. Sci*. Vol. 245, p. 753.
- G. Schapira, 1953a. "Le fer radioactif dans le diagnostic de laboratoire." *La Semaine des Hôpitaux de Paris*. 30 avril 1953.
- G. Schapira, J.C. Dreyfus, F. Schapira, 1953b. "L'élévation du taux de l'aldolase sérique. Test biochimique des myopathies." *La Semaine des Hôpitaux de Paris*. 10 juin 1953.
- G. Schapira, J.C. Dreyfus, J. Kruh, 1953c. "Synthèse des hémoglobines humaines marquées *in vivo* (hommes normaux et atteints de leucémie aiguë) et *in vitro*." *Comptes Rendus de la Société de Biologie*. Vol. 147, p. 780.

- G. Schapira, M. Tubiana, J.C. Dreyfus, J. Kruh, M. Boiron, J. Bernard, 1954. "Recherche sur l'anémie des leucoses aiguës. I. Métabolisme du fer dans la leucose aiguë étudiée à l'aide du fer 59." *Revue d'Hématologie*. Vol. 9, p. 3.
- C. Sinding, 1991. *Le clinicien et le chercheur*. PUF. Paris.
- S. Sturdy, 1992. "Chemical physiology and clinical medicine : academics and the scientisation of medical practice in Britain, 1900-1925." Colloque INSERM *Innovation médicale : Aspects historiques et sociologiques*.
- G. Schapira, 1959. "Leçon inaugurale. Chaire de chimie pathologique." *Semaine des Hôpitaux de Paris*. 28 janvier 1960, p. 287.
- F. Tayeau, 1983. *Michel Macheboeuf*. Mémoire dactylographié.

Bulletin de la Société de chimie biologique

	1921-24	1950	1960	1971
Clinique	27 %	16 %	15%	2 %
Structure des glucides, lipides	20 %	14 %	22 %	5 %
Structure des protéines	4 %	15 %	12 %	*
Enzymes	9 %	13 %	16 %	27 %
Vitamines	6 %	6 %	1 %	0
Hormones	3 %	4 %	10 %	5 %
Métabolisme	5 %	9 %	7 %	18 %
Acides nucléiques	0	5 %	7 %	*
Biologie moléculaire	(4 %)	(19 %)	(19 %)	38 %
Physiologie	14 %	11 %	8 %	2 %
Microbiologie	5 %	5 %	0	0
Divers	7 %	2 %	2 %	3 %

* = inclus dans Biologie Moléculaire

1921-1924 : 257 articles ; 1950 : 101 articles ; 1960 : 276 articles ; 1971 : 130 articles.

Exposés annuels de biochimie médicale

Volumes	I-X	XI-XX	XXI-XXX
Clinique	18 %	22 %	20 %
Structure	20 %	17 %	15 %
<i>dont</i>			
<i>protéines</i>	3 %	12 %	9 %
Métabolisme	12 %	22 %	28 %
<i>dont synthèse des protéines</i>	0	7 %	14 %
Enzymes	8 %	3 %	5 %
Hormones	9 %	11 %	15 %
Vitamines	9 %	1 %	1 %
Physiologie	7 %	6 %	3 %
Immunologie	4 %	3 %	9 %
Neurochimie	3 %	2 %	2 %
Divers	8 %	8 %	1 %
	100 articles	105 articles	107 articles

Notes

- ¹ Sur le rôle fondamental du colloque de Caen, voir Prost 1989, Picard 1990, Gaudillière 1991a.
- ² J. Monod. Rapport de la Commission "Recherche et Université". Colloque de Caen. 1956. Archives de l'Institut Pasteur.
- ³ J. Bernard, P. Castaigne, C. Debray, R. Fauvert, J. Hamburger, A. Lambling, J. Mathey, P. Soulié, J.P. Soulier. *Revue Française d'Etudes Biologiques et Cliniques*. Janvier 1956.
- ⁴ J.E. Courtois, P. Malangeau. *Historique de la Société de Chimie Biologique*. Paris, 1952.
- ⁵ En plus de la lecture du *Bulletin de la Société de Chimie Biologique*, cette description s'appuie sur une analyse (en cours) de l'activité des laboratoires de M. Polonovski à la Faculté de Médecine de Paris, de P. Boulanger à Lille, de J. Roche à Marseille et de P. Mandel à Strasbourg.
- ⁶ Bien sûr les applications médicales ne sont pas absentes : le traitement des carences vitaminiques ou des déficiences hormonales fournissent quelques exemples majeurs de l'intérêt thérapeutique des petites molécules biologiquement actives. On peut ainsi noter que l'un des seuls projets à visée médicale mené par A. Lwoff, dans le cadre de la mobilisation scientifique de 1939, fut la mise au point d'une méthode de dosage bactériologique de la nicotinamide (Lwoff 1939). Pourtant il faut souligner que les projets (repérables dans le *Bulletin*) semblent surtout concerner les vitamines et les oligo-éléments, la nutrition et l'agronomie.
- ⁷ Une évaluation de l'héritage "bernardien" des chimistes biologiques reste à effectuer. J. Gayon et R. Burian ont fourni des indications fortes quant à son importance dans le contexte pasteurien et pour le renouveau de la génétique après-guerre (Burian, Gayon 1991 ; Burian, Gayon et Zallen 1988).
- ⁸ Il faut penser non seulement aux laboratoires des écoles agronomiques mais aussi aux quelques chaires de "chimie agricole" des Facultés des Sciences, par exemple celle occupée à Lyon par C. Fromageot dont le laboratoire travaille sur les fermentations bactériennes.
- ⁹ Il a été souligné à de nombreuses reprises que l'édification du domaine "étude des macromolécules biologiques" après 1945 a reposé sur les transferts de méthodes (spectroscopie X, ultracentrifugation, traceurs radioactifs ou électrophorèse). Le processus peut être illustré par les réponses de la Fondation Rockefeller aux demandes d'aide des biochimistes français pour l'acquisition des ultracentrifugeuses ou par l'histoire d'un laboratoire de chimie physique comme celui de C. Sadron à Strasbourg, où les acides nucléiques deviennent à la fin des années cinquante le principal objet d'investigation. Pourtant, un examen des travaux sur la synthèse des protéines réalisés avant 1960 suggère que l'impact des transferts et le rôle des physico-chimistes sont restés limités à de quelques centres : la principale activité est l'étude des compositions en acides aminés puis le séquençage partiel (Gaudillière 1991a).
- ¹⁰ Archives CNRS. Rapport de conjoncture 1963. Commission de Chimie Biologique.
- ¹¹ Pour la biographie de M. Macheboeuf on pourra se reporter à Tayeau 1983 ; pour la biochimie et l'immunochimie à l'Institut Pasteur, voir Morange 1991.
- ¹² M. Macheboeuf. Cours à la Faculté de Médecine de Bordeaux, 1938. Archives de l'Institut Pasteur. Fonds Macheboeuf.
- ¹³ La mobilisation scientifique liée à la guerre amena toutefois M. Macheboeuf à occuper un poste de conseiller scientifique du Commissariat général au ravitaillement de Vichy et, pendant un temps, vitamines et substituts alimentaires dominent la vie du laboratoire.
- ¹⁴ M. Macheboeuf. "Données modernes sur la constitution chimique des anticorps." Conférence à la Maison de la Chimie. Janvier 1943. Archives de l'Institut Pasteur. Fonds M. Macheboeuf.
- ¹⁵ M. Macheboeuf. "Experimental facts and hypothesis about the formation and the destruction of protein molecules in animal tissues." *VIIth Annual Protein Conference*. Rutgers University. 1952. Manuscrit Archives de l'Institut Pasteur.

-
- ¹⁶ Il faut souligner qu'il ne s'agit pas d'une simple détermination par les procédures matérielles mais du résultat d'une dynamique où le temps est la principale source d'irréversibilité. L'existence d'alternatives à l'orientation métabolique peut être illustrée par le sort d'autres isotopes : par exemple l'iode 131 qui devint rapidement instrument d'exploration clinique fonctionnelle.
- ¹⁷ Archives DGRST. Avant-projet de convention (6600207) 1966. Pour l'analyse de la mise en oeuvre de ces programmes, en particulier l'expansion des travaux sur la synthèse de l'hémoglobine menés par J. Kruh et les usages du modèle pasteurien de régulation de l'expression génétique voir Gaudillière (1991b § 6).