

Christiane SINDING

Les métaphores en biologie : analogies ou outils de pensée ?

S'il est un domaine de la biologie où les métaphores cognitives abondent c'est bien celui de l'endocrinologie. Le concept de sagesse du corps en est pratiquement constitutif puisqu'en 1923, dans une conférence mémorable intitulée *La Sagesse du Corps*, Ernest Starling donne ses lettres de noblesse à cette discipline médicale jusque-là bien controversée. Dès 1905 le même Starling conférait aux extraits glandulaires une fonction de messenger chimique à des substances dont on examinait surtout alors les effets thérapeutiques et physiologiques immédiats. Plus récemment le concept de récepteur endocrinien a été affecté d'une fonction de reconnaissance et de discrimination entre les hormones, leurs analogues et leurs antagonistes. Les récepteurs ont une fonction de réception et de transmission de messages venus des glandes endocrines ; ces glandes quant à elles sont informées des besoins de l'organisme. Rien de plus flou que cette notion de besoin en biologie : il nous faudra la clarifier. Dans l'immédiat remarquons que la métaphore de la sagesse utilisée par Starling est encore présente dans les écrits des scientifiques modernes. En 1983 un spécialiste des récepteurs endocriniens écrivait :

“The hormone in the blood delivered to the target cell represents the succinct distillate of all the biological wisdom and considered judgment of the secretory cells”¹.

La persistance de cette métaphore au cours de l'histoire indique clairement qu'elle remplit une fonction : tout le problème est de savoir laquelle. En première approche je serai tentée de dire que le

langage cognitif en biologie permet de pallier à l'insuffisance de concepts purement réductionnistes. Parler de sagesse du corps c'est reconnaître que le seul alignement de séquences physiologiques ou biochimiques ne parvient pas à répondre à la question de l'organisation du vivant. Mais la question posée par John Stewart dans les prémisses de ce numéro spécial oblige à aller plus loin : l'équation vie= sagesse ou cognition, ne revêt-elle pas une signification plus profonde, n'y a-t-il pas une forme de connaissance élémentaire chez tout organisme vivant ? Sans prétendre apporter une réponse satisfaisante à cette question je voudrais tenter de l'éclairer en analysant la place et la signification des métaphores cognitives en endocrinologie ou plus largement dans ce qu'on désigne — là encore de manière métaphorique — sous le nom de science des communications chimiques entre les organes, les cellules ou les molécules.

On peut distinguer à cet égard trois étapes historiques dans la constitution et l'évolution de ces métaphores : 1) la formation des concepts de messenger chimique ; 2) le formation des concepts d'homéostasie puis de rétrorégulation ; 3) l'émergence de réflexions sur le rôle régulateur des récepteurs, auparavant considérés comme purement passifs.

1. Connaissance élémentaire : réflexe et messenger chimique

De même qu'un certain nombre de philosophes et de théoriciens de la connaissance ont cherché à décomposer toute forme élaborée de connaissance en éléments simples (Hume, Condillac), de même les neurophysiologistes ont cherché à expliquer le fonctionnement du système nerveux à partir du schéma simple stimulus-réponse. Le réflexe neurologique constituait ainsi pour les biologistes mécanistes du début du XXe siècle l'élément de base à partir duquel on pouvait construire la physiologie nerveuse. A cette époque (1902-1905) Bayliss et Starling travaillaient au University College de Londres sur la physiologie digestive dans le cadre des modèles élaborés par Pavlov, notamment à propos des sécrétions digestives. C'est en étudiant et finalement en réfutant l'idée d'une stimulation nerveuse réflexe de la sécrétion des enzymes digestifs pancréatiques — provoqué par l'arrivée du bol alimentaire dans le duodeno-jejunum

que W. Bayliss et E. Starling élaborent le concept de “réflexe chimique”². Ce qui provoque la sécrétion pancréatique, ce n’est pas une stimulation nerveuse, mais une substance chimique véhiculé par le sang, du duodenum jusqu’au pancréas : l’arrivée du bol alimentaire dans le duodeno-jejunum provoque la sécrétion de cette substance (la sécrétine). Il n’y a donc pas de réflexe neurologique mais bien une sorte de “réflexe chimique” selon l’expression utilisée par Starling. Le concept de réflexe chimique est donc un concept hybride forgé à la croisée de concepts de réflexe neurologique et de sécrétion interne³. Starling crée en 1905 le terme de messenger chimique pour remplacer celui de sécrétion interne emprunté à Claude Bernard, et qui jusque-là servait à désigner ce qu’on appellera en 1911 les hormones⁴. Le terme de messenger chimique avait l’avantage de mieux convenir à l’élaboration d’une théorie de la régulation chimique de l’organisme, dans laquelle les différents organes communiquent entre eux et avec l’extérieur à l’aide de ces messagers chimiques. De même que Sherrington élabore et publie en 1906 une théorie de l’intégration nerveuse⁵, de même Starling propose à partir d’un schéma simple de type stimulus-réponse une théorie de l’intégration chimique du corps.

On peut d’emblée remarquer que cette théorie comporte bien l’idée d’une connaissance du corps par lui-même : à tout instant chaque partie du corps est informée de ce qui se passe dans les autres parties ou au dehors, et ajuste son fonctionnement pour répondre à ces informations. Mais comment s’opère la synthèse des informations élémentaires véhiculées par les hormones ?

II. Sagesse du corps et homéostasie

Starling n’apporte pas réellement de réponse à cette question ; en fait il l’évade en utilisant la métaphore de la *sagesse du corps*, qui a l’avantage de permettre de glisser sur une difficulté d’ordre théorique par l’utilisation d’une figure de rhétorique. La difficulté est d’ailleurs clairement soulignée par le fait qu’à tout instant dans sa conférence de 1923, Starling s’extasie sur les ajustements miraculeux qu’opère sans cesse l’organisme pour répondre à ses besoins. En conséquence son discours oscille entre une explication

mécaniste et froide des régulations biologiques et l'émerveillement devant ces remarquables ajustements. Certes l'explication mécaniste satisfait jusqu'à un certain point : ainsi le coeur, confronté à l'obligation d'augmenter son débit, par exemple durant l'effort physique, répond par l'augmentation de la force contractile de ses fibres, elle-même consécutive à leur distension sous l'effet du retour veineux accru. Mais l'étude faite sur des préparations "coeur-poumons" animales⁶ ne tient pas compte de divers facteurs tels que l'innervation cardiaque, la pression d'oxygène, etc. L'adaptation du coeur aux besoins de l'organisme occupe en fait plus de la moitié de la conférence de Starling, d'abord parce que ce fut son principal sujet de travail tout au long de sa carrière, ensuite parce on est bien loin de connaître le rôle de la plupart des hormones, loin aussi de les avoir toutes isolées et purifiées. C'est donc d'une manière très spéculative que Starling leur confère la fonction de messenger chimique, à partir de l'exemple atypique de sa propre découverte de la sécrétine, qui elle, n'est pas secrétée par une glande bien individualisée comme les autres hormones, mais par des cellules sécrétoires dispersées dans la muqueuse intestinale. Surtout, la plupart des hormones n'ont pas été identifiées de manière expérimentale, comme la sécrétine, mais par leurs effets thérapeutiques : c'est en fabriquant des extraits glandulaires et en les administrant à des malades thyroïdectomisés⁷ ou à des animaux dont on avait enlevé une glande, que l'on avait mis en évidence leurs effets physiologiques les plus évidents. Mais on n'avait pas la moindre idée du mécanisme d'action de ces hormones et il fallait bien de l'audace pour leur conférer la fonction de messenger chimique.

Avec le concept d'homéostasie, on semble franchir une étape dans la compréhension des mécanismes de régulation des fonctions de l'organisme. W.B. Cannon invente le terme en 1925 et écrit un long article pour préciser le contenu de ce nouveau concept. L'analyse de cet article fait en réalité apparaître que si le mot est nouveau, le contenu conceptuel n'est pas réellement original⁸. Certes, en 1926 les connaissances sur les fonctions régulatrices des hormones, du système nerveux autonome ou central, sur les fonctions de thermorégulation ou de régulation hydrique ont beaucoup progressé. Mais cela ne signifie pas pour autant que

Cannon ait innové en ce qui concerne la compréhension du problème de la régulation, si ce n'est sur deux points : en premier lieu il distingue deux modes de régulation des fonctions de l'organisme, l'un mis en jeu dans les situations d'urgence, de "stress", le second dans des situations pathologiques moins dramatiques. Cannon avait été confronté au cours de la première guerre mondiale aux états de choc que présentaient les blessés graves, et avait à son retour beaucoup travaillé sur la question. Il avait mis en évidence l'intervention quasi immédiate des surrénales et du système nerveux autonome dans les états de choc. L'adrénaline, "hormone du stress", avait entre autres un effet vasoconstricteur et hypertenseur, hyperglycémiant et de multiples autres effets. De ce fait, Cannon introduit une très nette dualité dans les processus homéostatiques. Il distingue les réserves, alimentaires ou hydriques, rapidement mobilisables, situées dans tissus sous-cutanées ou périmusculaires des aliments stockés sous forme de métabolites intermédiaires, reconvertis en métabolites immédiatement utilisables par l'organisme en cas de besoin. La régulation du taux de ces métabolites obéit à un double contrôle, hormonal et nerveux. Par exemple l'insuline contrôle les variations modérées du taux de glycémie ; mais si ce taux s'effondre on passe du cadre de la maladie chronique à l'urgence médicale : interviennent alors le système nerveux sympathique et les surrénales qui libèrent l'adrénaline.

La deuxième nouveauté chez Cannon consiste à identifier des couples d'agents physiologiques antagonistes : par exemple le système parasympathique et le système sympathique, l'insuline et l'adrénaline. A dire vrai la notion d'antagonisme imprègne la biologie du début du XXe siècle. Sherrington y fait largement appel dans son livre sur l'intégration du système nerveux⁹. La notion d'antagonisme constituait une sorte de principe a priori, un cadre théorique commode pour interpréter les résultats d'expériences de physiologie ou de physiopathologie. Principe assez vague, et marqué par la physique, il sous-tend la réflexion de Cannon sur l'homéostasie beaucoup plus que la notion de communication ou de message chimique : du concours de facteurs antagonistes, connus ou hypothétiques, naît l'équilibre physiologique ; quand la balance penche d'un côté il faut rétablir l'équilibre. Les principes

homéostatiques¹⁰ reposent pour la plupart sur la notion d'antagonisme. Ainsi le second principe homéostatique suppose que tout changement introduit par un facteur quelconque dans un état stable de l'organisme rencontre rapidement une résistance induite par un facteur antagoniste ; par exemple l'hypoglycémie provoquée par l'insuline est freinée par l'intervention de la sécrétion surrénalienne. Je ne crois donc pas pour ma part que le concept d'homéostasie ait une grande portée heuristique. Les données se sont accumulées sur les processus de maintien de la constance du milieu intérieur, concept élaboré comme on le sait par Claude Bernard. Mais au niveau des concepts on reste, à mon sens, dans le paradigme bernardien : stockage et libération à la demande des réserves de l'organisme dans le milieu intérieur constituant, avec l'épuration de ce milieu, les fonctions régulatrices majeures. Le système nerveux central est le grand ordonnateur de tous les processus de régulation. Quant à l'idée de *message* et de *communication* entre les organes ou les cellules par un moyen autre que le système nerveux central, elle n'apparaît pratiquement pas chez Cannon, bien que Starling ait dès 1905 développé ses conceptions sur le rôle des hormones comme "messagers chimiques"¹¹. Ainsi que je l'ai argumenté ailleurs¹² de la nouveauté du terme d'homéostasie, on a trop facilement conclu à la nouveauté des idées. Il faudra en fait attendre les années 60 pour que le concept de message chimique retrouve une portée heuristique véritable, notamment avec le concept de récepteur et de "second messenger".

Toutefois, on ne saurait dire que la notion de message soit complètement absente de l'endocrinologie de 1925 à 1960. Elle est bien présente, mais de manière implicite : le milieu intérieur est le lieu d'expression des "besoins" de l'organisme. Les glandes endocrines ne cessent d'ajuster leur sécrétion en fonction des taux sanguins de diverses substances (glucose, calcium et phosphore, potassium etc.). Il y a donc un échange constant d'information entre les glandes, le milieu intérieur et le reste de l'organisme. Dans un tel schéma, le concept de récepteur trouvera tout naturellement sa place. C'est dans le cadre implicite d'une théorie de l'information que les endocrinologues élaborent leurs schémas de régulation après 1925, même si le terme n'est pas encore employé en biologie. Quant au concept de rétrorégulation (*feed-back*), il apparaît dès 1941 dans

un article consacré à la régulation du fonctionnement des glandes sexuelles et des surrénales par l'hypophyse et l'hypothalamus. Le mot lui-même n'est pas présent mais le concept est là¹³.

III. Récepteurs et second messagers : un nouveau dispositif de connaissance élémentaire

Les origines du concept de récepteur

Dès la fin du XIXe siècle l'idée se répand que l'action des médicaments s'explique par des réactions chimiques avec les constituants de la cellule. Paul Ehrlich (1854-1915) applique au début du siècle le concept de récepteur à un médicament, à partir d'une version modifiée de sa théorie cytoplasmique des fonctions cellulaires.

John Langley (1852-1925) élabore à la même époque un concept proche de celui d'Ehrlich, en travaillant sur le système nerveux autonome et la transmission de l'influx nerveux au niveau de la jonction neuromusculaire. Sans entrer dans les détails des systèmes expérimentaux et des élaborations conceptuelles de Langley, je dirai simplement ici qu'il élabora une théorie des "substances réceptives" situées dans le muscle et auxquelles se lient les substances chimiques qui transmettent le stimulus nerveux. Il propose de généraliser cette théorie à l'explication des effets de toutes les substances actives sur l'organisme, qu'elles soient exogènes comme les drogues ou les poisons, ou endogènes comme l'adrénaline et les autres "sécrétions internes" (c'est-à-dire les hormones).

Le concept moderne de récepteur endocrinien : un dispositif discriminant et régulateur

En 1976, C.R. Kahn propose une définition du concept de récepteur où trois composantes essentielles interviennent. 1) L'hormone se lie à son récepteur. 2) Cette liaison est spécifique : le récepteur "reconnait" son hormone et réciproquement. 3) La liaison de l'hormone au récepteur déclenche une séquence d'événements qui aboutissent à la réponse biologique¹⁴. Un autre spécialiste des récepteurs endocriniens, Jessie Roth, déjà cité¹⁵, insistera quant à lui sur le rôle régulateur des récepteurs : non seulement ils régulent leur propre fonctionnement mais d'une certaine manière ils interviennent sur la sécrétion centrale d'hormone. Deux voies de recherche ont conduit conjointement

mais séparément à la formation du concept de récepteur hormonal. La première voie, issue de la théorie enzymatique de l'action hormonale, aboutit à la théorie du "second messenger" ; la seconde concerne la mise au point de dispositifs visant à démontrer visuellement ou par des techniques biochimiques la liaison de l'hormone à la membrane cellulaire.

1) *Le second messenger*

Entre 1950 et 1970, Earl Sutherland, issu de milieux biologiques qui travaillent sur le métabolisme intermédiaire du glucose, élabore un schéma du mécanisme d'action des hormones, popularisé après 1965 sous le nom de concept du "second messenger". Ce schéma suppose que l'hormone (premier messenger) active par sa liaison avec une enzyme liée à la membrane cellulaire, l'adényl-cyclase, la transformation d'ATP en AMP cyclique, appelé second messenger car il déclenche la réponse biologique¹⁵. Voilà donc identifiées des séquences biochimiques qui éclairent considérablement le mécanisme d'action des hormones. Mais ce qui est surtout intéressant, en ce qui concerne notre sujet, c'est de comprendre comment Sutherland s'y est pris pour intéresser les endocrinologues à son système. C'est essentiellement à partir du moment où il a utilisé le terme de *second messenger* (1965) que cet intérêt s'est éveillé. Des endocrinologues qui envisageaient déjà le problème du mécanisme des hormones en termes d'information et de communication ont d'ailleurs facilité l'adoption des concepts de Sutherland par la communauté des endocrinologues. Ce point mériterait d'ailleurs une discussion d'épistémologie et de sociologie des sciences, celle de l'importance du langage dans les processus d'innovation scientifique. Cette discussion n'a cependant pas sa place ici.

Avec le schéma du second messenger se pose de façon plus précise le problème de la *réception* et de la *transformation de l'information* par la cellule, et celui de son utilisation après son *traitement* par divers dispositifs cellulaires. Il faudra en fait attendre qu'une théorie plus complète du mécanisme d'action des hormones soit élaborée pour qu'on puisse poser ces problèmes de manière plus précise. En effet, un élément essentiel de cette théorie manquait

dans le schéma élaboré par Sutherland¹⁶. Cet élément est le concept de récepteur.

2) *Le concept de récepteur : retour en force des métaphores cognitives en endocrinologie*

On l'a vu, la théorie des récepteurs a d'abord été élaborée dans le cadre de la physiologie nerveuse avec Langley et de l'action des médicaments avec Ehrlich. En endocrinologie une phase spéculative a préparé, de 1920 à 1950, la période expérimentale. En 1952 un article met en évidence la liaison de l'insuline marquée à la membrane de cellules musculaires de rat¹⁷. Dans les années qui suivent, les techniques de marquage des hormones s'améliorent de même que les dispositifs de mise en évidence des sites de liaison de l'hormone à la membrane cellulaire, ou pour certaines hormones, au noyau de la cellule. Par des techniques biochimiques ou visuelles on met clairement en évidence l'existence de sites cellulaires de liaison spécifiques de l'hormone. Beaucoup d'endocrinologues posent alors le problème du mécanisme d'action des hormones en termes de transfert d'information. Quand Sutherland commence à utiliser le même type de langage, des échanges s'établissent entre les deux voies de recherche, et aboutissent à une synthèse finale. On aboutit alors à la première formulation de la théorie moderne du concept de récepteur endocrinien vers 1970.

IV. Le fonctionnement du système endocrinien en termes de cognition

Jessie Roth a beaucoup travaillé la question des récepteurs endocriniens d'un point de vue pratique et théorique, et il a largement contribué à enseigner et répandre dans la communauté scientifique ses théories. Dans ses présentations les métaphores abondent sans qu'il semble d'ailleurs en avoir conscience. Les termes qu'on trouve le plus fréquemment dans ses articles sont : *signal, signaling systems, sensing systems, target cell, recognizing systems, biological need, recognition of need, information transfer* et plus rarement *message*¹⁸. Exceptionnellement il reconnaît utiliser une métaphore, celle... de la *connaissance* :

“Metaphorically, in the extreme, the target cell can do everything but knows nothing whereas the secretory cell knows everything but can do nothing, except tell the target cell what to do. The target cell can do everything necessary to solve the particular biological problem; it simply does not know that the problem exists. The secretory cell recognizes the biological problem but can solve the problem only by stimulating the target cell to do it”¹⁹.

On peut schématiser le mécanisme d’action des hormones de la manière suivante : comme l’indique cette citation, on distingue deux pôles complémentaires dans “l’organisation du travail” du système endocrinien. Le pôle central, celui de la glande endocrine (thyroïde, surrénales, pancréas etc) reçoit un premier message, une information sur les besoins de l’organisme. Ce terme de besoin, assez flou, peut être défini soit par la modification d’un paramètre biologique précis : ainsi une chute du taux de sucre ou de calcium dans le sang (indépendamment des causes de cette chute) soit de manière plus vague par la modification de plusieurs paramètres dont certains ne sont pas connus, par exemple au cours d’un stress. On suppose l’existence d’un premier système de reconnaissance (*recognizing* ou *sensing system*) au niveau de la glande endocrine. Celle-ci libère alors (ou freine) la sécrétion de l’hormone qu’elle synthétise, et transmet ainsi un premier message aux cellules cible. Ces dernières sont celles de l’organe qui répond au stimulus par ses actions biologiques spécifiques : ainsi les cellules hépatiques répondent à la sécrétion de glucagon par la sécrétion de glucose dans le sang (réponse biologique de l’organe cible). Ou, pour donner un autre exemple, la glande parathyroïdienne "reconnaît" à la fois les changements des taux de calcium et de phosphore dans le sang, mais l'action de hormone parathyroïdienne sur les taux sanguins de ces deux ions se fait en sens inverse : élévation des taux sanguins de calcium, abaissement des taux de phosphore. Dans les urines, l'élimination des deux ions est favorisée, l'action se fait donc dans le même sens. Il existe des récepteurs à l'hormone parathyroïdienne à la fois dans le rein et dans l'os. Comment les glandes parathyroïdiennes intègrent-elles ces différents stimuli ? On est bien loin de le comprendre, et là encore l'usage des métaphores cognitives aide sans doute à mieux problématiser toutes ces questions, mais peut aussi masquer beaucoup d'ignorance. Ceci

vaut pour les autres glandes endocriniennes, d'autant qu'on découvre toutes sortes d'effets hormonaux jusque-là inconnus, et qui dépassent une fonction strictement endocrinienne (par exemple des effets sur l'immunité).

Des systèmes de réception et de traitement de l'information existent nécessairement dans les organes centraux (glandes endocrines) aussi bien que dans les organes périphériques (organes ou cellules cible). Ces systèmes sont mieux connus au niveau des organes cible (schéma du second messager et récepteur endocrinien) qu'au niveau des glandes centrales elles-mêmes. La figure 1 résume et concrétise ces données.

Figure 1. Représentation schématique du traitement de l'information dans le système endocrinien

Il faut ajouter enfin que les récepteurs endocriniens régulent leur propre fonctionnement en fonction du taux d'hormone circulante. Si la cellule cible est inondée d'hormone²⁰ le nombre des récepteurs diminue de même que leur affinité pour l'hormone : c'est le processus connu sous le nom de "down regulation". En somme les récepteurs ne sont pas une cible passive pour l'hormone, et participent aux processus généraux de la régulation de l'expression hormonale. Les mécanismes du processus de "down regulation" sont encore mal connus et probablement très complexes, car ils nécessitent l'intégrité des structures cellulaires. Là encore le problème du traitement de l'information est bien difficile à éclairer.

Si l'on revient à la question posée initialement, celle du rôle des métaphores cognitives en biologie des régulations et plus particulièrement en endocrinologie, il me semble qu'on peut, à la lumière de l'histoire, la voir de la manière suivante :

- Dans un premier temps la métaphore qui domine est celle de la communication entre les organes. Il s'agit là d'une métaphore fort ancienne puisqu'on la trouve dès l'Antiquité, notamment chez les Stoïciens. Dès les débuts de l'endocrinologie, elle prend une signification plus précise et une valeur heuristique plus grande avec le concept de réflexe et de messagers chimiques, concepts élaborés en partie par analogie avec certains concepts de la physiologie nerveuse. Il faut remarquer à ce propos que le système endocrinien a souvent été comparé ou assimilé à une sorte de système nerveux rudimentaire.

- Rapidement se pose le problème de la coordination des réponses endocriniennes aux divers stimuli auxquels les glandes sont soumises. Le problème est des plus difficiles, et différents auteurs le posent à travers l'utilisation de nouvelles métaphores (sagesse du corps) ou l'invention de termes nouveaux (homéostasie) qui ne font guère avancer la question.

- La mise en évidence du rôle régulateur de chaque hormone et l'étude plus précise de ce qui se passe tant au niveau des organes glandulaires centraux que des organes cible oblige à poser les problèmes en termes plus précis. On constate alors que les concepts venus des sciences cognitives servent alors d'instruments de pensée et non plus seulement de métaphores ou d'analogies. La séquence des étapes du fonctionnement des hormones est alors la suivante : réception de l'information, transmission et transformation intracellulaire de cette information, traitement des données ainsi obtenues, production d'une réponse appropriée tenant compte de toutes les données parfois fort complexes.

Deux problèmes restent pratiquement entiers, ou très partiellement élucidés, comme du reste dans les sciences cognitives :

1) Celui du traitement intracellulaire des données : comment par exemple une cellule glandulaire parvient-elle à intégrer les nombreuses informations qui lui parviennent ? Comment la cellule réceptrice (organe cible) parvient-elle elle-même à traiter l'information qui lui parvient, à transformer ces données pour obtenir une base qui lui permette de réguler de manière adéquate le nombre et l'affinité de ses récepteurs, et à produire une réponse appropriée au stimulus initial ? L'élucidation de certaines séquences biochimiques mises "en route" par la liaison entre l'hormone et le récepteur fournit des éléments de réponse à ces questions, mais laisse entier le problème de l'intégration des données.

2) De la même manière, la régulation et l'intégration centrale du fonctionnement des glandes endocrines restent bien peu comprises. Le fait qu'on utilise toujours la métaphore de la sagesse des cellules ou du corps le prouve assez.

Quoiqu'il en soit, l'utilisation en endocrinologie d'instruments de pensée empruntés aux sciences cognitives montre que les chercheurs de ce domaine considèrent, consciemment ou non, que l'organisme vivant ou les éléments qui le composent élaborent une connaissance de type rudimentaire.

Christiane SINDING
INSERM - CNRS - URA 583
Calcium et tissu osseux dans

l'organisme en développement
Hôpital Necker Enfants-Malades - Paris Cedex 15

Références

1. ROTH J. and TAYLOR S. (1983) : Information Transfer, Cell Regulation, and Disease Mechanisms : Insights from Studies of Cell Surface Receptors, *Harvey Lecture*, series 77, 81-127.
2. BAYLISS W. M and STARLING H. (1901-1902) : On the Causation of the so-called 'Peripheral Reflex Secretion' of the Pancreas, *Proc. R. Soc. London.*, 69, 352-35.
3. SINDING C. (1989) : *Une utopie médicale, La Sagesse du Corps d'Ernest Starling*, Arles, Actes-Sud.
4. Après consultation d'un linguiste, et à partir du terme *hormao*= exciter.
5. SHERRINGTON C.S. (1906) : Integrative Action of the Nervous System, London, A. Constable.
6. Appareil cardio-pulmonaire isolé du reste de l'organisme, avec remplacement de la circulation systémique par un réseau de tubes élastiques dans lequel on peut faire varier à volonté la pression de sang arrivant au coeur.
7. Animaux dont on a enlevé la thyroïde.
8. SINDING C. (1991) : Du milieu intérieur à l'homéostasie : une généalogie contestée, in : *La nécessité de Claude Bernard*, Paris, Méridiens Klincksieck, 65-81.
9. SHERRINGTON C.S. (1906) : op. cit., ref. 5
10. Cannon a formulé six "principes de l'homéostasie dans un article publié en 1929 : CANNON, W.B. (1929) : Organization for Physiological Homeostasis, *Physiol. Rev*, 9, 399-431.
11. STARLING H (1905) : The chemical correlation of the functions of the body", The Croonian Lectures, *Lancet*, 2, pp. 339-341.
12. SINDING C. : op. cit., ref. 8.
13. SINDING C. (1991) : *Le Clinicien et le Chercheur. Des grandes maladies de carence à la médecine moléculaire*, Paris, PUF, p. 189.
14. ROTH J. : op. cit., ref. 1.
15. ATP = acide adénosine triphosphorique, AMP = acide adénosine monophosphoré. Dans le premier modèle étudié par Sutherland, à savoir la transformation dans le foie du glycogène en glucose sous l'effet d'hormones hyperglycémiantes, le second messenger agit par le biais d'une nouvelle activation enzymatique, à savoir celle de la phosphorylase ; la phosphorylase à son tour catalyse la libération de glucose dans le sang à partir du glycogène, c'est-à-dire qu'elle produit la *réponse biologique* au sens strict du terme : une modification du milieu intérieur en réponse aux besoins de l'organisme.
16. Sutherland éludait les discussions sur le concept de récepteur, pour des raisons qu'il m'est impossible de discuter longuement ici. Brièvement, mon opinion à ce sujet est que, parti d'une théorie enzymatique du mécanisme d'action des

hormones (à savoir que les hormones activaient des enzymes du métabolisme intermédiaire), il n'a pu effectuer jusqu'au bout la "conversion" conceptuelle nécessaire et adopter un mode de raisonnement dominé par les concepts des théories de l'information. Par ailleurs, réductionniste convaincu, il admettait mal l'idée que la structure cellulaire devait être intacte pour que les hormones puissent agir sur elles. Vers 1960 cette dernière idée restait encore à l'honneur en endocrinologie, et n'était d'ailleurs pas complètement fautive. Pour réellement comprendre le fonctionnement des récepteurs et notamment leur rôle de régulateur des effets des hormones, il faut les étudier sans les dissocier de leur environnement et de leur insertion dans la structure membranaire (sauf temporairement).

17. Marquage radioactif.

18. Bien que n'étant pas directement le rival de Sutherland, J. Roth, malgré l'hommage rendu à plusieurs reprises aux travaux de son aîné, l'a critiqué, notamment pour avoir escamoté la question du récepteur. J. Roth fait rarement allusion au concept du second messager, et travaille d'ailleurs à un autre niveau cellulaire : beaucoup plus membranaire qu'intracellulaire.

19. ROTH J. : op. cit., ref. 1, p. 84.

20. Ceci a été particulièrement bien décrit dans le cas de l'insuline.