

> Comprendre les mécanismes de génération d'un organisme lors de son développement embryonnaire est une préoccupation centrale de la science, aujourd'hui essentiellement dévolue à la génétique et à la biologie dite du développement. Cette question a pourtant aussi intéressé nombre de physiciens classiques, de philosophes et de théologiens par le passé. Deux grands paradigmes ont divisé les penseurs pendant des siècles. L'épigenèse est la théorie selon laquelle un organisme acquiert sa complexité progressivement à travers la croissance et les modifications successives d'un germe ou d'un œuf. Elle suppose que les parties futures de l'organisme ne figurent pas encore en tant que telles dans le germe initial. La préformation, au contraire, suppose que la formation d'un organisme résulte du déploiement dans l'espace de parties préformées dans le germe, faisant de ce dernier une sorte de version miniature de l'organisme achevé.

ÉPIGENÈSE OU PRÉFORMATION ?

Ce débat, ouvert par Aristote, qui défendait l'épigenèse, a duré jusqu'au XIX^e siècle. Au XVIII^e siècle, l'épigenèse avait ainsi la faveur du plus grand nombre quand le savant néerlandais Antoni van Leeuwenhoek observa pour la première fois un spermatozoïde, ce qui remit la préformation au goût du jour : comment un animal adulte dans toute sa complexité aurait-il pu se former à partir d'un objet aussi primaire ? Son confrère Nicolas Hartsoeker suggéra que le futur animal était préformé dans le corps du spermatozoïde ou dans l'œuf.

Cette théorie plut à l'Église, qui trouvait tout à fait à son goût l'idée que toutes les générations à venir étaient emboîtées dans les premiers hommes et animaux créés par Dieu. Au XVIII^e siècle, la préformation avait donc le vent en poupe, comme en atteste l'entrée « Génération (Physiologie) » de l'*Encyclopédie* de Diderot et d'Alembert : après avoir relaté l'histoire des idées sur le sujet de Platon au XVIII^e siècle, son auteur, le médecin Arnulphe d'Aumont, y recense les arguments en faveur de celle la plus en vogue au moment où il écrit, selon laquelle « les œufs contiennent les rudiments du fœtus », « la semence du mâle » servant à les « vivifier ».

Cependant, le débat était loin d'être clos. Des voix dissonantes continuaient à se faire entendre, comme Pierre Louis Moreau de Maupertuis qui, dans sa *Vénus Physique*, défendait l'idée d'une attraction physique plus forte entre les parties embryonnaires appelées à devenir voisines dans l'organisme achevé. Au début du XIX^e siècle, les progrès de la microscopie permirent à l'embryologiste germano-balte Christian Heinrich von Pander d'observer pour la première fois les feuillets embryonnaires, des territoires cellulaires distincts appelés à constituer les futurs tissus et organes. Cette découverte, ainsi que l'émergence de la théorie cellulaire, selon laquelle tous les



organismes sont constitués d'une ou plusieurs petites unités nommées cellules, sonnèrent le glas de la théorie de la préformation, du moins dans sa forme littérale.

Au XIX^e siècle, l'épigenèse bénéficiait donc d'un large consensus. Pourtant, elle manquait d'un mécanisme causal expliquant l'organisation d'une masse initiale informe de cellules en un organisme structuré. De nombreux scientifiques firent alors appel à une forme ou une autre de « force vitale », vecteur commode de l'organisation de l'embryon lors du développement.

Précurseur du vitalisme et épigéniste, le physiologiste allemand Caspar Wolff fit appel

Stéphane Leduc (1853-1939), professeur à l'école de médecine de Nantes, était un chercheur reconnu par ses pairs jusqu'à ce qu'il se mette à défendre la génération spontanée. Pourtant, ses réflexions sur l'apparition de la vie sur Terre sont toujours d'actualité.



La vie est un phénomène dont le mécanisme ne peut être que purement physique

Stéphane Leduc





Stéphane Leduc effectua lui-même plusieurs expériences de « croissance osmotique », produisant de façon artificielle des formes ressemblant à des champignons (ci-dessus) ou des plantes : « Lorsqu'une substance soluble en solution concentrée est plongée dans un liquide formant avec elle un précipité colloïdal, osmotique, elle s'entoure d'une couche de précipité qui forme une membrane osmotique [...], inégalement perméable pour les différentes substances [et surtout] perméable à l'eau », explique-t-il dans sa *Théorie physico-chimique de la vie* (1910). Les substances à l'intérieur créent une forte pression osmotique qui pousse la membrane et fait croître la structure...

dès 1759 à une *vis essentialis* et déclara dans sa *Theoria Generationis* que tous ceux qui croyaient en l'épigenèse étaient nécessairement vitalistes. Louis Pasteur, un siècle plus tard, affirma sa conviction que la fermentation était irréductible à la chimie ordinaire et était donc un phénomène vital. Plus tard encore, le philosophe Henri Bergson rejeta, dans son *Évolution créatrice*, les interprétations mécanistes du vivant, faisant appel à son fameux « élan vital » et défendant la spécificité du vivant.

À contre-courant du vitalisme, cependant, se construisait à la fin du XIX^e siècle un nouveau courant mécaniste. Suivant l'idée partagée par le naturaliste Jean-Baptiste de Lamarck que la vie devrait émerger des seuls principes physiques et chimiques, plusieurs « morphogénistes », comme Moritz Traube, Denis Monnier ou Carl Vogt, cherchaient à générer, par des expériences purement physiques, des structures propres à la vie, notamment des cellules artificielles.

Au tout début du XX^e siècle, Stéphane Leduc, médecin et physicien nantais spécialiste d'électrophysiologie et de radiothérapie, s'appropriait cette thématique émergente. Leduc souhaitait aussi combler l'absence de mécanisme dans la théorie de l'épigenèse : « La doctrine [de la sélection naturelle] nous montre comment les variations acquises sont transmises et accentuées par la sélection, mais elle ne nous montre pas comment ces variations sont acquises. La même ignorance règne d'ailleurs sur les raisons

physiques du développement ontogénique, c'est-à-dire de l'évolution embryonnaire », écrivait-il en 1910 dans son ouvrage *Théorie physico-chimique de la vie et générations spontanées*.

Outre ce livre, Leduc a publié à la même époque une série d'articles et d'ouvrages dans lesquels il fustige le vitalisme, qu'il assimile à du mysticisme, selon lui encore omniprésent en biologie : « Le vieux anthropomorphisme, le finalisme, le merveilleux, le métaphysique, l'extra et l'ultrascientifique ont persisté, dans les sciences biologiques, sous des formes et à des degrés divers. On y admet l'existence d'un principe indépendant de la matière, ou d'une force vitale spéciale à la vie, le finalisme s'y rencontre partout », dénonce-t-il en 1912 dans son livre *La Biologie synthétique*. Il recommande l'adoption du « physicisme », une démarche expérimentale analogue à celle des sciences physiques, non spécifique au vivant, et donc fondamentalement mécaniste : « L'observation nous montre que partout les forces et les lois de la nature s'exercent avec une régularité absolue, excluant tout arbitraire, tout choix, toute intention, [...] tout finalisme [...]. Partout, dans les sciences de la nature, la condition du progrès est le remplacement du mysticisme par le physicisme. »

PAS DE FRONTIÈRE ENTRE LE VIVANT ET L'INANIMÉ

Joignant l'acte à la parole, Leduc conçut de nombreuses expériences fondées sur la diffusion et la croissance osmotique, assez proches des « jardins chimiques », des structures minérales aux formes étonnantes que l'on obtient par précipitation (voir la photographie page 74). Il rapporte la formation spontanée de formes similaires à des formes vivantes – plantes, champignons (voir la photographie ci-dessus), cellules – et de comportements supposés spécifiques au vivant, comme la segmentation d'un milieu en cellules ou la division cellulaire (voir l'encadré page 78). Deane Butcher, dans la préface de l'ouvrage de Leduc intitulé *The Mechanism of Life* (1911), traduction augmentée de sa *Théorie physico-chimique de la vie*, écrit : « Il n'y a, je crois, pas de spectacle plus magnifique et éclairant que celui d'une croissance osmotique : un corps brut de matière inanimée qui germe devant nos yeux, [...] sans la moindre présence de matière organique. » Si diffusion et osmose suffisent à générer des structures complexes, régulières, et qui plus est ressemblant à celles du vivant, pourquoi alors invoquer d'autres « forces mystérieuses » ?

« La vie est un phénomène dont le mécanisme ne peut être que purement physique ; elle est produite par les mêmes forces, régie par les mêmes lois qui agissent sur le monde non vivant. [...] Le problème de la biologie, c'est de comprendre le jeu des forces physiques sur la matière des êtres vivants », défend Leduc dans *La Biologie* ➤

synthétique. Il remplace ainsi les forces vitales par les forces physiques: «Les forces physiques ont des facultés d'organisation infiniment plus grandes que celles qu'avaient osé supposer jusqu'ici les esprits les plus audacieux.» Leduc questionne la spécificité même du vivant, mettant en exergue le flou de la ligne de démarcation entre vivant et inanimé: «Puisqu'on ne peut marquer la séparation entre la vie et les autres phénomènes de la nature, on devrait conclure que cette séparation n'existe pas, ce qui est conforme à la loi de continuité entre tous les phénomènes. Les divisions, les séparations sont faites par l'homme pour se faciliter l'étude de la nature», écrit-il dans *Théorie physico-chimique de la vie et générations spontanées*.

LEDUC L'INCOMPRIS

En cherchant à faire tomber la barrière entre matière vivante et matière inerte, cependant, Leduc rencontra une résistance vitaliste farouche, ou du moins une grande réticence à traiter le vivant indistinctement de l'inanimé. Cela lui valut en 1906 l'exclusion de ses travaux des *Comptes rendus de l'Académie des sciences*. On lui reprochait notamment de défendre le concept de génération spontanée, théorie abandonnée depuis les expériences de Pasteur.

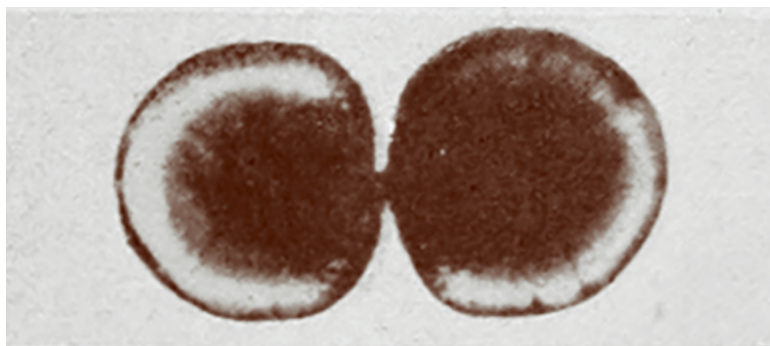
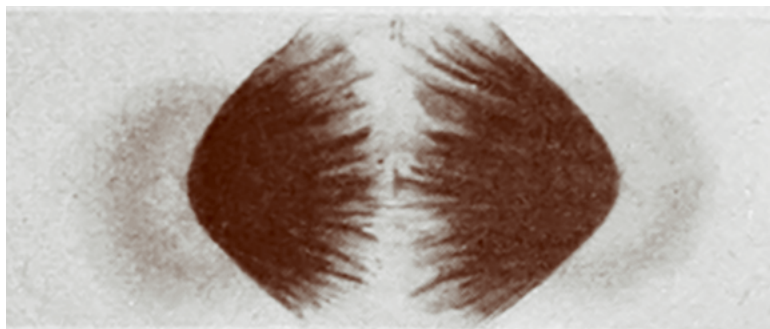
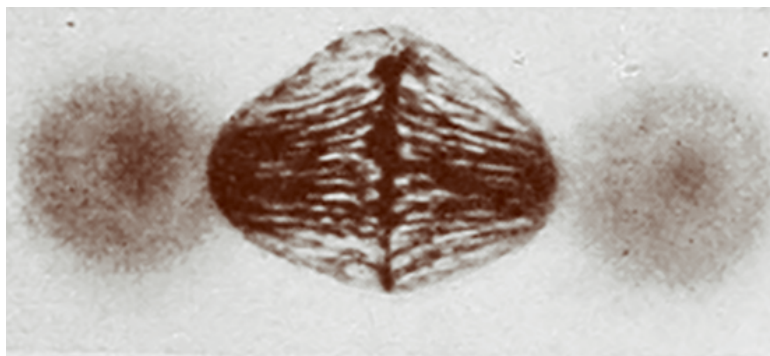
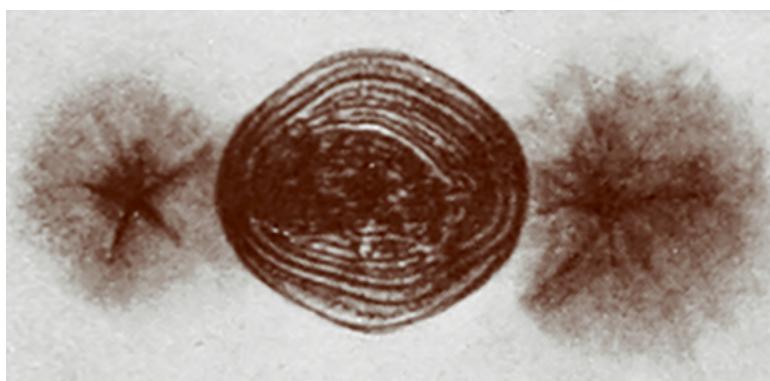
La génération spontanée revêtait pourtant chez Leduc un sens assez différent, se rapprochant plutôt de l'abiogénèse, l'apparition «originelle» de la vie à partir de matière inanimée: «On ne peut admettre que [la chaîne de la vie] soit cassée en quelque point, c'est-à-dire qu'il y ait un lien manquant entre la nature animée et inanimée. C'est pourquoi la théorie de l'évolution admet nécessairement la nature physicochimique de la vie et la génération spontanée», écrit-il dans *The Mechanism of Life*. On lui reprochait aussi de s'appuyer sur de simples ressemblances de forme entre des systèmes par ailleurs très différents.

Enfin, Leduc ne cachait pas son admiration pour les grands incompris de la science, tels Galilée ou Giordano Bruno, et il ne fait guère de doute qu'il se considérait comme l'un d'eux. Cette posture, associée à un dédain non dissimulé pour le «mysticisme» de certains collègues, a probablement contribué à marginaliser son travail. Et malgré une influence certaine pendant ses années d'activité et une visibilité internationale notable pour l'époque – le biologiste écossais D'Arcy Thompson le cite à plusieurs reprises dans son ouvrage *On Growth and Form* (1917), où il va même un peu plus loin que Leduc en proposant des mécanismes physiques à l'origine des ressemblances entre, par exemple, cellules et bulles de savon –, le travail de Leduc est largement tombé dans l'oubli durant le xx^e siècle, *a fortiori* après l'avènement de la génétique.

En effet, dans le courant du siècle, la génétique a transformé les sciences de la vie et

LA DIVISION CELLULAIRE: UNE HISTOIRE DE DIFFUSION

Stéphane Leduc reproduisit la division d'une cellule et de son noyau par la seule force de la diffusion de liquides. Le noyau était représenté par une goutte d'eau salée colorée avec un peu d'encre de Chine, posée sur une couche d'eau salée (le cytoplasme). De part et d'autre du noyau, il ajouta une goutte de la même solution plus concentrée, légèrement colorée. Aussitôt, les microparticules d'encre se disposèrent en un long ruban enroulé, qui peu à peu se divisa en deux faisceaux convergeant vers les gouttes plus concentrées, à l'instar des fuseaux observés lors de la division cellulaire.



Des mécanismes physiques interviennent dans des étapes clés de l'embryogenèse

Cet article est initialement paru dans le magazine *Reflets de la physique* : R. Clément, « Stéphane Leduc et la physique du vivant », n° 58, pp. 26-29, juin 2018.

BIBLIOGRAPHIE

R. Clément, **Stéphane Leduc and the vital exception in the Life Sciences**, arXiv, article 1512.03660, 2015.

S. Tirard, **La biologie synthétique : de Stéphane Leduc à Craig Venter...** *Le retour ?*, Cahiers François Viète, série II, vol. 6-7, pp. 137-150, 2012.

J. J. Kupiec et P. Sonigo, **Ni Dieu ni gène. Pour une autre théorie de l'hérédité**, Seuil, 2003.

E. Fox Keller, **Making Sense of Life**, Harvard University Press, 2003.

S. Leduc, **Théorie physico-chimique de la vie et générations spontanées**, A. Poinat, 1910.

biaisée par la spécificité du vivant. Cette révolution se dessine enfin aujourd'hui. Ces dernières années, la biologie a connu une explosion de l'utilisation de concepts issus de différents domaines de la physique comme la physique statistique, la mécanique ou l'étude des systèmes complexes.

LE RENOUVEAU DE LA PHYSIQUE DU VIVANT

En biologie du développement, l'utilisation de modèles physiques ou mécaniques pour comprendre l'émergence macroscopique de formes à partir de comportements cellulaires est devenue courante, pas seulement dans les revues de biologie théorique ou de biophysique, mais aussi dans les revues classiques de biologie ou les revues généralistes, y compris les plus prestigieuses. Des mécanismes physiques interviennent ainsi dans des étapes clés de l'embryogenèse des vertébrés comme la gastrulation (l'apparition dans l'embryon, à un stade où il ressemble à une boule de cellules, de feuillettes qui se spécialisent) et la formation du plan d'organisation, qui définit par exemple où pousseront les membres. Et la physique explique aussi en partie la phyllotaxie, la disposition des feuilles sur la tige des plantes. Leduc, en affirmant que le problème de la biologie devait être de comprendre « le jeu des forces physiques sur la matière vivante », et en mettant en lumière les considérables « facultés d'organisation » des forces physiques ordinaires, préfigurait cette évolution.

L'héritage de Stéphane Leduc ne se limite donc pas à ses expériences osmotiques parfois naïves, mais englobe son approche théorique très novatrice des questions d'organisation en biologie. Si certaines de ses idées semblent maintenant datées ou simplistes, comme l'a par exemple souligné en 2002 l'historienne Evelyn Fox Keller dans son livre *Making Sense of Life*, il a pourtant introduit l'idée remarquable, et des preuves de principe expérimentales, que les forces physiques ordinaires ont une « faculté d'organisation » largement sous-estimée jusqu'à très récemment en biologie, préfigurant ainsi le concept moderne d'autoorganisation. Comment alors expliquer que ses contributions aient été si largement oubliées ?

Certes, il a pu manquer à son travail expérimental, qui repose essentiellement sur des analogies de forme, un support théorique plus solide. Mais son éviction témoigne aussi de la réticence à adopter en biologie une démarche non spécifique au vivant. Pourtant, de plus en plus de travaux montrent aujourd'hui comment des principes physiques hérités de Leduc ou de D'Arcy Thompson peuvent aider à appréhender les mécanismes d'organisation de la matière vivante, apportant ainsi leur pierre à la grande quête des mécanismes de l'épigenèse. ■

rapidement éclipsé les approches physiques chères à Leduc. Avec la découverte de l'ADN comme base moléculaire de l'hérédité, et plus tard du rôle clé des gènes dans le contrôle des étapes de la formation d'un embryon, les biologistes se sont rapidement mis à considérer les gènes comme les blocs élémentaires de la vie et se sont focalisés sur l'influence de l'expression des gènes sur les processus cellulaires. Au-delà du monde scientifique, le gène s'est très vite installé dans l'imaginaire collectif et la culture populaire comme support de tout ce qui pouvait être spécifique au vivant, y compris à l'humain. James Watson, codécouvreur de la structure de l'ADN, déclara même en 2001 : « Nous pensions que notre destin était dans les étoiles, nous savons maintenant qu'il réside en grande partie dans nos gènes. »

À une époque où le vitalisme, du moins en science, avait complètement disparu, il est frappant de voir l'enthousiasme avec lequel le paradigme génétique et sa terminologie ont été adoptés, comme si leur caractère vital, spécifique du vivant, rendait plus facile à accepter la nature physicochimique de la vie. Malgré les progrès spectaculaires permis par la génétique, cette approche très microscopique peine pourtant parfois à établir une chaîne causale entre expression génique, comportement cellulaire et phénotype macroscopique. *Best is yet to come* (le meilleur reste à venir), titrait la revue *Nature* en 2011 dans un éditorial célébrant les dix ans du séquençage du génome humain. Et de fait, le séquençage relève encore plus « d'une prouesse de technologie que de compréhension scientifique », comme le soulignait en 2010 Philip Ball, éditeur pour *Nature* et journaliste scientifique, dans *Prospect Magazine*.

En 2003, face aux difficultés rencontrées par le paradigme du tout génétique, les biologistes Pierre Sonigo et Jean-Jacques Kupiec évoquaient, dans leur ouvrage *Ni Dieu ni gène* la nécessité d'une « révolution copernicienne » en biologie et l'adoption d'une vision moins