

MARINESCO ET LA THEORIE DU NEURONE: LES BALKANS ET LE MICROSCOPE

ALEXANDRU MARINESCU*, MATEI MARINESCU**

Abstract. The authors remind the origins, the formation and the career of Gheorghe Marinescu (1863–1938), his privileged relations with Jean-Marie Charcot and with the other great neuropathologists of his time (Nissl, Ramon y Cajal, etc.). They briefly describe the fields of work of Marinescu, his place in the history of neuronal researches and of the medical cinematography.

Keywords: Gheorghe Marinescu, Neuronal Theory, microscope, neuronal researches.

Le professeur Georges Marinesco est l'une de plus importantes figures de la science médicale roumaine, avec Francisc Rainer, Jean Cantacuzène et Victor Babes, une figure qui hante encore les couloirs sombres du service de Neurologie de l'hôpital Colentina, avec ses salons à plusieurs lits et ses marches ébréchées. La neurologie roumaine a été fondée par le professeur Marinesco et ses suivants ont tous fait appel à sa figure tutélaire dans l'enseignement de la neurologie. Le professeur Serbanescu, qui a enseigné la neurologie à un des auteurs de cet article, évoquait le sens du diagnostic, la quête des signes cliniques et, enfin, le lien indestructible entre la maladie dans la chambre du malade et la nécessité de visualiser la lésion par le biais de la neuropathologie. Mais le chemin de la connaissance a été bien tortueux pour Marinesco, des quartiers pauvres de Bucarest à Paris, dans la proximité de Charcot, puis à la consécration comme neuropathologiste et neurologue, comme auteur de « La cellule nerveuse », préfacée par Santiago Ramon y Cajal.

Il est né le 28 février 1863 dans la « mahala » (périphérie pauvre) de Bucarest de « Marin Procopiu, décédé et Maria, veuve », comme le dit son certificat de naissance. Sa mère, qui vendait des ingrédients pour les gâteaux ecclésiastiques, se dévoue pour l'éducation de ses enfants, Ana et Gheorghe. Comme tous les enfants de milieu pauvre et qui sont doués pour les études, Gheorghe s'oriente, dans un premier temps, vers le séminaire, qu'il débute en 1874. Entre temps, en 1877, l'Indépendance de la Roumanie après avoir vaincu le pouvoir turc, change la donne politique. Marinesco continue son séminaire, redouble en 1878 à cause du « Latin, Grec et Musique d'Eglise » et commence à lire les articles de Victor Babes dans « Contemporanul » (« Le Contemporain ») articles dans lesquels les notions du darwinisme font leur apparition et ébranlent les convictions du jeune séminariste.

* Biologiste, Membre du Comité d'Histoire et Philosophie de la Science de l'Académie Roumaine.

** Psychiatre, C.H.S. G. Mazurelle, 85000, LA ROCHE SUR YON, C.H.U. Bichat-Claude Bernard, 75018 Paris (E-mail: m.marinescu@ch-mazurelle.fr).

En 1882, Marinesco finit le séminaire et il s'empresse de racheter ses années d'études pour se libérer de l'obligation de prêtrise, même si cette démarche met à mal les finances du jeune homme et de sa mère. La même année, il s'inscrit aux études de médecine qu'il suit l'après-midi, avec les cours de dissection du professeur Petrini-Galati, et à l'école des Ponts et Chaussées, où il suit les cours le matin. Marinesco dira plus tard que « la réflexion mathématique et biologique ne s'excluent pas, mais se complètent pour mieux analyser les organismes vivants ». Néanmoins, 1883 est l'année des choix où il est contraint d'abandonner les Ponts et Chaussées. Il devient externe des hôpitaux de Bucarest, avec des maîtres comme Constantin Istrati (1850–1918) en chimie, Jacob Felix (1832–1905) en hygiène et, enfin, Petrini-Galati en histologie. Il lit « Les Centres Nerveux » de Boicescu, « La cellule nerveuse » de Valentin (1831). Il devient, en 1886, préparateur en histologie et touche sa première paye « quel soulagement pour quelqu'un dont l'existence était tellement précaire », dira-t-il. Il devient interne de l'hôpital Brâncovenesc et son professeur C. Buicliu lui évoque Charcot et les « leçons du mardi ». Sous l'impulsion de celui-ci, Marinesco publie son premier article, inspiré par des patients présentant des paralysies progressives des membres inférieurs. Il se demande « qu'elle est l'origine du phénomène qui peut aboutir à une telle altération des cellules nerveuses, des centres nerveux, dans lesquels s'entrecoupent des innombrables fils qui conduisent vers le haut et vers le bas l'influx nerveux? ». Après le décès de ses patients ils préparent des lames et il retourne dans le laboratoire d'histologie: « y'a-t-il une relation entre les symptômes de ces patients et les modifications de forme, de morphologie, et du contenu histologique des cellules nerveuses? ». Il montre les lames à son professeur d'histologie et pose des questions à son professeur de médecine interne, Buicliu: « peut-il y avoir une origine infectieuse? ». Celui-ci lui répond par la négative car, dit-il, « Charcot, le plus grand neurologue français, soutient que les centres nerveux sont tellement bien défendus, qu'aucun microbe ne peut les atteindre. ».

Le numéro 4 du 21 février 1887 de la revue « Le Progrès Médical Roumain » publie le premier article de Marinesco « Notes sur quatre observations de myélite transverse lombaire, recueillis dans le service du Dr. C. Buicliu à l'hôpital Brâncovenesc ». Il devient rapidement un collaborateur assidu de la publication et écrit un article sur « Le mutisme hystérique » avec l'aide d'un oto-rhino-laryngologiste, le Dr. Marcel, pour prouver l'intégrité de la muqueuse laryngée et des cordes vocales. Il passe son internat et demande une répartition dans une « clinique des maladies nerveuses ». En 1887, étaient revenus dans le pays Victor Babes, professeur d'anatomie pathologique et bactériologie à l'Université de Budapest et Georges Assaky (1855–1899), chirurgien, anatomiste et gynécologue de renom, de retour de Paris. Assaky avait fait ses études à Montpellier (1873–1875) et Paris (1875–1886), avant de soutenir son doctorat avec la thèse « De la suture des nerfs à distance » (1886), travail distingué par le prix Amussat par l'Académie de Médecine, avant d'être nommé professeur agrégé d'anatomie à Lille (1886–1887) puis Tours 1895–1896). Marinesco se rapproche de Victor Babes qui lui explique la méthode expérimentale

dans l'approche de la rage. En 1888, la sœur de Marinesco, Ana, s'éteint de la tuberculose. Il ne lui reste plus que sa mère et son travail. Sur un fond de lutte de pouvoir entre les « autochtones » qui s'opposent à la nomination des médecins ayant fait leurs études et leurs preuves à l'étranger, Marinesco devient le président de l'Associations des Etudiants en Médecine en 1889. Et, le 20 juillet 1889, il est envoyé à Paris, par Victor Babes, pour « se parfaire et apprendre un esprit critique ». Sans bourse de l'état roumain, dans une petite chambre rue d'Ulm, il commence à fréquenter la Salpêtrière, dans le service de Charcot. Il travaille très vite comme assistant bénévole, pour préparer des lames pour les leçons du maître. Depuis peu la coloration de Nissl avait fait son apparition.

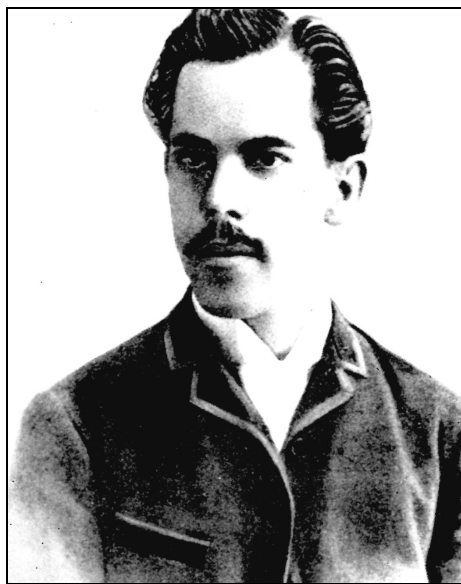


Fig. 1. *Marinesco, étudiant en 1887.*

Marinesco s'intéresse au nerf périphérique, et sa dégénérescence dans des diverses pathologies, alcoolisme, diabète, fièvre typhoïde, diphtérie. C'est une période d'effervescence pour la recherche sur le système nerveux, et Marinesco est plein dedans. Ses qualités de histo-pathologiste l'imposent, il intervient en 1890 aux Leçons de Mardi, « première fois qu'un étranger parlait à l'auditoire de Charcot ». Il s'intéresse à l'ataxie de Friedreich, avec Pierre Blocq, le responsable de l'hospitalisation, trouvant, sur un patient, l'origine de la maladie comme une dégénérescence des voies myélo-cérébelleuses et ils décrivent ensemble dans le cerveau d'une personne âgée épileptique les « plaques séniles ». Avec Pierre-Marie, ils pratiquent des autopsies sur des acromégales s'intéressant à l'hypophyse. En fin 1890, Marinesco part à Frankfurt, chez Weigert, pour se perfectionner dans les techniques de préparation et coloration du tissu nerveux. La méthode de Weigert mettait encore mieux que la

technique de Nissl en évidence la myéline. Il présente, au Congrès International de Médecine de Berlin, « L'anatomie pathologique de l'acromégalie », avec, comme co-auteur Pierre-Marie, présentation reçue avec énormément d'intérêt. Le congrès de Berlin, auquel il est le plus jeune participant, permet à Marinesco de revoir Babes, qui lui promet de lui garder une place universitaire à Bucarest, malgré les pressions politiques contraires « s'ils partent, qu'ils y restent alors ». Babes propose à son protégé de travailler ensemble sur une œuvre unique dans son genre, « L'Atlas de Histopathologie du Système Nerveux », en demandant la participation de Ehrlich et Mendel, les Allemands, de Pierre-Marie et de Blocq, les Parisiens, du suisse von Monakow, des russes Dogiel et Korsakov et enfin, de l'espagnol Ramon y Cajal. Après le Congrès, il reste travailler dans le laboratoire de Du Bois-Raymond, opposant de Darwin, auteur de la célèbre boutade « pourquoi? » et sa réponse « Ignorabimus! ». Mais son laboratoire et à la pointe de la recherche européenne: Marinesco travaille avec Gad sur le « nœud vital » de Flourens, la « clé de la vie », le bulbe. Les chercheurs cautérisent le bulbe et le chien continue de respirer: la publication de leurs résultats ébranlent le monde scientifique et ajoutent à la renommée naissante de Marinesco.

C'est à Berlin que le Roumain va faire en 1891, à la Société de Psychiatrie, la communication nommée « Les lésions de la moelle épinière chez les amputés ». Il montre, en partant des préparés macroscopiques, puis microscopiques qu'après l'amputation d'un membre, la moelle s'atrophie dans région correspondant au membre amputé. Pour conclure sur l'action trophique, théorie selon laquelle les excitations centripètes venant de la périphérie permettent le développement de la cellule nerveuse centrale. Cette idée était issue d'une observation clinique à la nécropsie et venait à l'encontre de la théorie en cours, celle de la dégénérescence wallérienne qui soutenait le contraire: après la section d'un nerf périphérique celui-ci s'atrophie en aval, les centres médullaires gardant leur trophicité. Donc, pour le savant roumain, la fonction trophique des neurones moteurs médullaires est une fonction réflexe, due à l'excitation périphérique arrivant par les fibres sensibles. On lui propose de publier ses conclusions dans « Neurologisches Zentralblatt ». Avec un apport clinique et anatomo-pathologique d'excellente qualité, la théorie de la « trophicité réflexe » de Marinesco s'impose rapidement, étant acceptée par Ramon y Cajal, Goldscheider, Flatau ou Dana : Jules Soury affirme que sans « la trophicité réflexe la neurologie ne peut pas être conçue ! ».

De retour à Paris, Marinesco revient à la Salpêtrière, ou la lutte autour de l'hystérie de Charcot auquel s'oppose Bernheim de Nancy qui affirme que « Charcot guérit l'hystérie par l'hypnose, mais il l'induit de la même façon, en créant la culture de l'hystérie » fait rage. Il est attentif au propos de Bernheim malgré son admiration pour Charcot mais il est surtout attiré par les nouvelles techniques de microphotographie des lames d'anatomie pathologique, techniques venues de Gand, en Belgique, chez le professeur van Ermengen, qu'il se dépêche de voir en 1892. En janvier 1893, il écrit à son maître Istrati, que « durant le séjour à Gand j'ai construit une collection magnifique de microphotographies du système nerveux que je vais présenter, si mes moyens me

le permettent, au congrès de Rome, où, j'en suis sûr, ni leur importance, ni mon activité ne souffriront de contestation ». Car le gouvernement roumain rechigne à lui payer les 700 francs nécessaires pour son doctorat. L'Atlas de histo-pathologie du système nerveux est fini et publié, il s'intéresse avec Paul Sérieux, médecin à Villejuif, à l'anatomo-pathologie de l'épilepsie. Entre temps, un nouveau nuage sur la vie affective de Marinesco, la mort de Charcot, au mont Morvan. Il en gardera de son maître de la Salpêtrière un souvenir vif et ému durant toute sa vie, comme son texte au moment de centenaire de Charcot le prouve (annexe). La publication de la monographie sur l'épilepsie, première explication de l'origine lésionnelle cérébrale de cette maladie, post-cicatricielle (infectieuse, traumatique, etc.) ou idiopathique. Marinesco et Sérieux insistent sur l'aggravation de l'épilepsie par l'alcoolisme et la surconsommation d'absinthe. Ils gagnent le prix de 2000 franc-or, offert pour une étude sur l'épilepsie par la ville de Gand. Du Bois Raymond parle de Marinesco comme d'un vagabond « qui apparaît pour mieux disparaître, puis réapparaître dans un autre coin de l'Europe, l'affût d'une nouvelle technique ». Marinesco est d'accord avec cette description tout en évoquant la réalité de son « vagabondage » par « le manque de moyens contrebalancé par le désir de savoir ».

En 1894, il se décide de passer son doctorat, s'intéressant à des patients qu'il avait déjà croisés dans le service de Pierre-Marie, à Bicêtre, ou à la Salpêtrière, chez Raymond, l'héritier de Charcot. De âges et des professions différentes, un laitier de 60 ans, un jeune employé des chemins de fer, avec des symptômes similaires: des mains atrophiés, avec une face dorsale gonflée et des doigts, a contrario, rigides et inflexibles, certains suppurants, d'autres soumis à des amputations spontanés. Quelle est cette main pleine de jus, comme un fruit? Marinesco l'appelle la « main succulente », décrivant les lésions cavernueuses médullaires, avec des conséquences sur la périphérie, dans la syringomyélie, et il trouve là une excellente illustration de sa théorie de la trophicité réflexe neuronale. C'est le sujet de la thèse de doctorat «La main succulente dans la syringomyélie». Le professeur Raymond l'invite à faire des cours sur la cellule nerveuse normale et pathologique à la Salpêtrière, et Pierre-Marie à la Sorbonne. Mais l'idée d'un retour en Roumanie commence à le torturer, après huit années passées en France, même si il connaît les enjeux d'un tel retour car dit-il à Babes «si je n'avais pas une mère, je ne reviendrais jamais dans un pays où les intrigues et les passions individuelles freinent l'intelligence et suffoquent la conscience et la morale».

Mais en attendant le retour en Roumanie, le Roumain affine ses théories sur le neurone. Déjà, la méthode de coloration de Nissl, met en évidence des corpuscules. Quel est leur rôle? Marinesco avait observé que, dans certaines maladies, les corpuscules de Nissl, manquent dans le neurone, comme dissous dans le cytoplasme. En injectant aux animaux de la strychnine, qui induit des spasmes, il a observé une augmentation des corpuscules dans les neurones. Cette observation le mène à émettre l'hypothèse du rôle des corpuscules de Nissl dans l'énergie nerveuse, qu'ils seraient la substance dont l'utilisation énergétique va donner naissance à l'influx

nerveux. Des mois entiers il a vérifié cette hypothèse dans des conditions de maladie, d'épuisement ou de réchauffement des animaux, avant d'arriver à la conclusion qu'il transmet à Ramon y Cajal «c'est de la kinetoplasme, le plasma de l'énergie et du mouvement».

Si la kinetoplasme est témoin de l'énergie de la cellule nerveuse, la disparition des corpuscules de Nissl, nommée chromatolyse, reflète une souffrance du neurone. Marinesco met en place une nouvelle méthode de coloration pour evidencier les neurofibrilles, dont on savait qu'ils étaient les moyens de transmission de l'influx nerveux. Puis il les étudie, concluant qu'ils sont plus fines en conditions de bonne santé, devenant plus grosses dans la rage, par exemple, pour laquelle il met en place une méthode de diagnostic à la nécropsie par la taille des neurofibrilles. Le XIIe Congrès de Médecine de Moscou s'approche, Marinesco se prépare. Il arrive à la conclusion qu'on peut affirmer si la lésion a été au niveau de la cellule nerveuse, par une altération du corps cellulaire, ce qu'il appelle lésion primaire, ou dans la périphérie avec une altération secondaire du neurone, la lésion secondaire. Si la lésion n'est pas destructrice, dit-il, le neurone a la capacité de refaire, réparation du neurone et régénération de la fibre nerveuse. C'est comme ça qu'il a observé que la région des fibres nerveuses en amont de la section se régénèrent comme des racines, croissant d'environ 1 mm par jour, conséquence de la sécrétion d'une substance par le morceau périphérique, qui attire, comme un magnet, les fibres liées aux neurones centraux médullaires: ils appellent ces cellules distales «aprotrophiques», ayant un rôle de donner une direction et de nourrir le partie centrale du nerf sectionné.

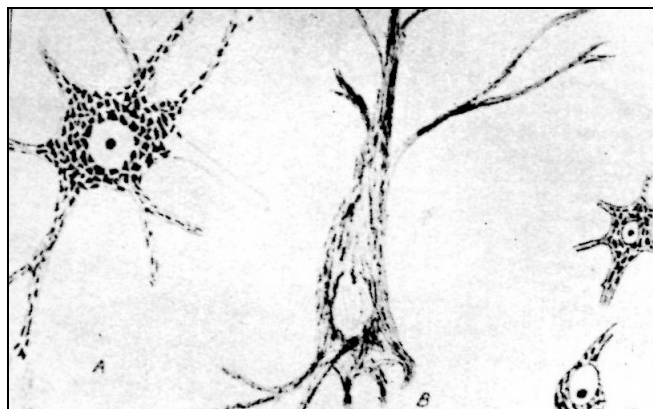


Fig. 2. Dessin de neurones par Marinesco (1897).

Marinesco décrit les phases de la lesion neuronale: l'agent pathogène induit une réaction caracterisée par la chromatolyse, suivie d'une phase de réparation ou une phase d'atrophie qui peut aller jusqu'à la disparition du neurone. Il étudie aussi le support de la cicatrisation du tissu nerveux qui se fait par le biais des cellules conjonctives péri-vasculaires ou des cellules constituant la névroglie. Il affirme

qu'en temps normal, les neurones ont une action frénatrice sur la névroglie, mais qu'en cas de lésion, cette fonction frénatrice neuronale n'est plus exercée, et la névroglie se multiplie pour permettre la cicatrisation. En 1895, à Bordeaux, à l'occasion d'un congrès, il avait rencontré le peintre Jean Neylies, dont la minutie à décrire les paysages impressionne le médecin qui lui dit « tu serra un un excellent paysagiste de la science, les sublimes paysages découverts au microscope... ». En 1896, il est un des premiers à utiliser la nouvelle découverte, les rayons Roentgen, pour étudier les mains des acromégales. Marinesco voyage, arrive de Belgique à Rome, où il rencontre Cesare Lombroso, une franche amitié naît, même si le Roumain s'oppose à la théorie de Lombroso sur le « criminel inné »

C'est le grand voyage avant le grand retour: par le biais des interventions de ses amis, Victor Babes en tête, Marinesco est nommé à l'hôpital Pantelimon de Bucarest, l'hôpital des « malades incurables ». Son premier interne s'appelle Constantin Parhon (1874–1969), futur père de l'endocrinologie roumaine et auteur du « Traité d'Endocrinologie », avec Goldstein, en trois volumes, paru entre 1923 et 1933.

Il continue ses recherches construisant la théorie neuronale: en fonction de l'agent pathogène qui agit sur le neurone, Marinesco distingue une chromatolyse centrale, une chromatolyse périphérique et, enfin, une chromatolyse diffuse. En utilisant la méthode des dégénérescences rétrogrades (les modifications dégénérantes dont souffre le neurone après une section axonale), il essaye de localiser les différentes formations nucléaires neuronales. C'est par ce biais qu'il découvre que la section du pneumogastrique provoque dans son noyau dorsal une réaction précoce, ce qui le fait dire qu'il s'agit d'un noyau moteur et pas sensitif, comme on le croyait jusque là. Il établit que la branche supérieure du nerf facial prend son origine dans le noyau commun, dans une masse nucléaire située dans le segment postérieur du groupe médian. Etudiant les lésions de la moelle épinière après amputation des membres, Marinesco, aidé par Parhon, arrive à localiser les noyaux d'origine des nerfs des divers groupes musculaires et localiser les différents segments de la moelle épinière. Ses études sur les éléments modifiant la structure des neurofibrilles lui permettent d'affirmer le rôle des facteurs nutritionnels dans la morphologie de celles-ci, en exposant les animaux à l'inanition ou à l'intoxication à la morphine ou à la strychnine.

Le neurologue roumain offre une explication au phénomène de pénétration et de croissance de l'extrémité centrale de la fibre sectionnée, à l'intérieur de l'extrémité périphérique de cette fibre : le mécanisme de la construction des prolongations du cylindraxe serait dû à la diminution de la tension superficielle provoquée par la pénétration de l'oxygène. Cette explication vient de la présence d'une quantité importante d'oxydases à l'extrémité centrale du nerf sectionné, dans les prolongements néoformés. Sa formation de mathématiques et chimie, l'aide pour affirmer le rôle des enzymes et des catalyseurs pour la régénération neuronale. Il comprend que, dans la décomposition de la myéline, dans la dégénérescence n'est pas un processus purement physique, mais aussi enzymatique: c'est un enzyme sécrété par les noyaux

des cellules de la gaine de Schwann qui décompose la myéline, donc la dégénérescence du cylindraxe est, selon lui, un phénomène de protéolyse. De là, Marinesco met en place les premières expérimentations sur les transplants nerveux: il prouve que les auto-transplants et homotransplants des fragments de nerf réussissent toujours, par la suite des formations de ce qu'il nomme cellules apotrophiques, des cellules de type syncytial, à l'intérieur de quelles progressent les néoformations fibreuses: de telles cellules n'apparaissent pas dans les hétéro-transplants car ces derniers donnent naissance à des cytokines.

L'apparition de l'ultramicroscope lui permet d'étudier les cellules nerveuses vivantes. Il constate que les corpuscules de Nissl ne sont pas visibles dans le neurone vivant et qu'on ne voit que des granulations colloïdales. Le cylindraxe est optiquement vide, donc les neurofibrilles sont constituées des particules achromiques, pareil, le noyau, forme un vide optique. Il établit que les diverses cellules nerveuses ont des structures ultramicroscopiques différentes.

Début 1900, Marinesco travaille sur la neuronophagie: la régression neuronale et la modification des cellules satellitaires névrogliales lui suggèrent une action phagocytaire des ces dernières (pour le prouver il greffe en sous-cutané des ganglions spinaux). Il démontre aussi que la cellule nerveuse ne vit pas éternellement in vitro, même dans des conditions optimales: le neurone a un cycle vital déterminé par sa structure et son état de différenciation. C'est l'origine des ses travaux futurs sur la vieillesse car il voit le neurone comme une cellule vivante en pleine évolution et non pas statique, comme l'apercevait les morphologistes.

Georges Marinesco réalise aussi, en 1898, le premier film scientifique, sur les troubles de la marche. Filmé dans une salle de rééducation de l'hôpital Pantelimon, il restera une mise en images des théories de Charcot, comparant la marche d'une patiente souffrant d'une paralysie convulsive avec la marche d'une paralysie organique, pour mettre en évidence les différences. Ce premier usage du cinéma dans l'approche scientifique reste une preuve de la capacité du savant à s'adapter très rapidement aux inventions qui l'entourent.

Il devient, en 1897, professeur titulaire à la Faculté de Médecine de Bucarest, mais en 1901 il perd sa mère. Devant le vide affectif qui s'ensuit, Marinesco sort de son laboratoire, se met à fréquenter des amis et se force à s'adapter aux mondanités: c'est de cette façon qu'il va rencontrer Olga, qui deviendra sa femme et la mère de ses trois enfants, Matei, Mircea et Marioara.

En 1909, il publie, dans la collection de « L'Encyclopédie Scientifique », « La Cellule Nerveuse », en deux volumes, avec une préface de Santiago Ramon y Cajal qui écrit que « l'activité sans relâche du professeur Marinesco, ses recherches dans le domaine difficile de la microscopie du système nerveux, lui ont apporté une réputation et une autorité plus que suffisante, pour imposer à l'attention et aux éloges du monde scientifique, un livre sorti des ses mains... », pour continuer « il apporte, dans une forme concise et élégante, un état des lieux des connaissances sur la cellule nerveuse, le neurone sur un triple aspect, anatomique, fonctionnel et pathologique. »

Dans les lignes de son ouvrage, Marinesco éclaire les connaissances de 1909 sur le neurone, de ses hypothèses, de sa réflexion. Il écrira à Ramon y Cajal en 1912, « sans toi, je ne me serais pas lancé dans une telle entreprise ». Les lettres, retrouvées dans sa correspondance publiée en 1967, font part de l'accueil reçu par le livre. Des lettres de Pierre-Marie, de Jules Soury, mais aussi des prestigieuses universités américaines, d'Alexis Carrel, font part du vif intérêt suscité par la publication du neurologue roumain, qui est déjà passé à des recherches, avec Ioan Minea, sur la présence de la Tréponème dans les lésions de la paralysie générale et du tabes, en même temps que Noguchi. Toujours avec Minea, il est parmi les premiers à avoir cultivé, dans un milieu plasmatique, des ganglions spinaux, le début de la culture de tissu nerveux à l'extérieur de l'organisme. Il étudie le tropisme du virus herpétique pour le système nerveux, la poliomyélite expérimentale, puis le mécanisme à l'origine des plaques séniles. Il publie une ample monographie sur l'étude anatomo-pathologique des muscles dans les myopathies, qui devient un ouvrage de référence. Dans les mêmes années son ouvrage sur la cytoarchitecture corticale, avec M. Goldstein, fait référence dans le développement de la paliométrie (la mesure de la hauteur du cortex). Sa maison, rue Salciilor N° 29 est ouverte aux meilleurs intellectuels roumains: l'historien Vasile Pârvan, le naturaliste Grigore Antipa et son vieux maître, Victor Babes, sont parmi les invités.

La guerre arrive et avec elle l'exode de Marinesco et de sa famille en Moldavie, à Iași. De retour en 1919, cette fois-ci à l'hôpital Colentina, plus central, il a une forte activité sociale sur les conséquences de l'alcoolisme, concentre ses recherches sur l'encéphalite léthargique en démontrant le lien de celle-ci avec le mésencéphale et son rôle dans l'installation des syndromes parkinsoniens. En 1920 il décrit le reflexe palmo-mentonnier qui porte son nom et celui de son interne, A. Radovici, et les crises comitiales oculogyres. Avec Garland, il décrit le syndrome de l'oligophrénie combinée à l'ataxie cérébelleuse et à une cataracte, syndrome qui porte le nom de syndrome Marinesco-Garland.

Enfin, il a une correspondance nourrie avec Ramon y Cajal autour des oxydases et leur rôle dans la sénescence, publiant ses conclusions.

C'est les années de la reconnaissance: membre de l'Académie Roumaine, la Légion d'Honneur de la part de la France, élu à la Société Royale de Médecine de Londres, voyages pour des conférences en Amérique Latine, la création d'une vraie école de Neurologie en Roumanie, l'espoir que son fils, Mircea, puisse lui succéder.

Mais celui-ci meurt en 1926, d'une pleurésie, alors qu'il était en deuxième année de Médecine. Le ciel affectif de Marinesco s'assombrit après cette perte: il ne retrouvera plus sa joie de vivre et son optimisme «enterrer ses enfants, il n'y a rien de plus sombre» écrira-t-il à Pierre-Marie. «Toute ma science ne fait que me remplir de honte, je n'ai pas su aider Mircea », dira-t-il à sa fille, Marioara. Il est pris dans des luttes politiques dans les années de crise, avec des difficultés pour obtenir les subventions nécessaires pour moderniser son service, même pour les réparations des murs.

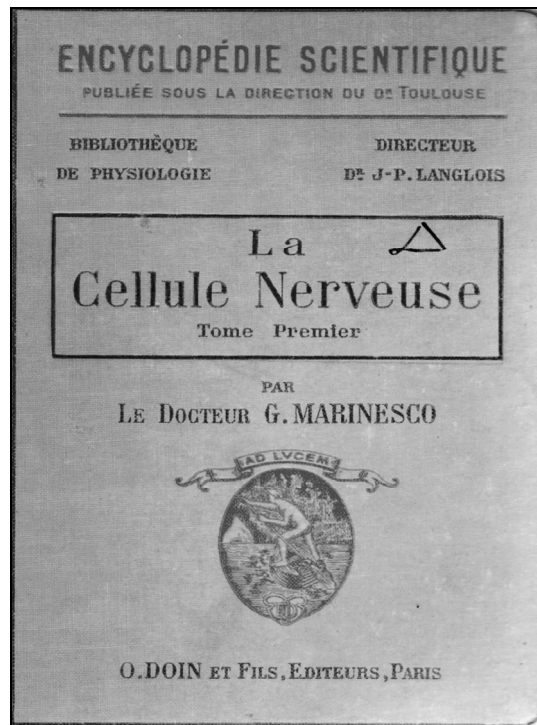


Fig. 3. « *La Cellule Nerveuse* », 1909.



Fig. 4. *Dans son laboratoire*, 1928.

Il s'oppose à l'hypnose et à la psychanalyse « s'ils veulent déceler les crimes dans l'inconscient, qu'ils soient employés par la police, car il y a tellement de crimes irrésolus », il approfondit ses études sur la sénescence: il écrit en janvier

1932 à Ramon y Cajal que « chaque chose qui suit détruit la précédente, embryon, nouveau-né, enfant, adulte, vieux, nous avons peur d'une seule mort, quand, au fait, on meurt à chaque instant ».

Il travaille sur l'aphasie avec l'aide son élève, Arthur Kreindler, en partant des théories des reflexes conditionnés de Pavlov: l'écholalie trouve son explication dans la persistance d'un reflexe accustico-verbo-moteur, alors que le reflexe optico-verbo-moteur est aboli.

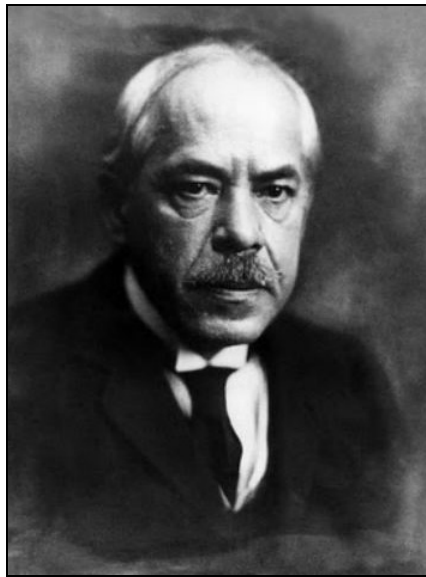


Fig. 5. *Marinresco, 1936.*

A 75 ans, Marinresco est reconnu et estimé bien plus à l'étranger que dans son pays. Le samedi 14 mai 1938, après avoir présidé un congrès pour honorer les 50 ans de la vaccination antirabique introduite par Victor Babes, il se couche pour ne plus se réveiller. Deux jours plus tôt il avait répondu au titre de « docteur honoris causa » accordé par l'Université de Paris, et son doyen Gustave Roussy, qu'il a fait tout pour « apporter un peu de lumière a la science qui pourrait servir à l'humanité, humanité qui nage dans le manque d'humanité, manque pour lequel je n'ai su trouver un traitement... ».

Bien plus tard, un des auteurs de cet article à appris les rudiments de la neurologie du professeur Stefanescu, dans les couloirs sombres et les escaliers aux marches ébréchées, qui se disait, avec les yeux bleus brillants de fierté, « élève du professeur Marinresco ».

Marinresco a laissé la théorie neuronale, « La cellule nerveuse » et bien plus que ça. Il y a des portes qu'une fois ouvertes par un précurseur de génie peuvent rester ouvertes des années entières, des générations entières.

ANNEXE

Impressions d'un élève étranger sur la personnalité de Charcot

Par Georges Marinesco

Extrait du Bulletin de l'Académie de Médecine, Séance du 26 mai 1925,
Tome XCIII, N° 21

M. Achard, notre distingué secrétaire général, a bien voulu m'inviter, au nom de notre Compagnie, à prendre part aux fêtes commémoratives de Charcot en double qualité: d'élève direct de cet illustre Maître et de correspondant étranger de l'Académie. Aussi, je me suis fait un devoir de tout abandonner: leçons, examens, séances générales de l'Académie Roumaine qui commencent aujourd'hui même, pour assister à cette fête de la Science française qui est aussi celle de la Science médicale mondiale.

J'ai eu l'honneur de connaître personnellement le créateur de l'école de la Salpêtrière. J'ai suivi ses leçons pendant plusieurs années, j'ai travaillé dans son laboratoire et j'ai eu également l'honneur insigne de collaborer aux travaux des plus éminents de ses élèves: Pierre Marie, G. Ballet, Blocq, Gilles de la Tourette, Souques. En dehors de la Salpêtrière, je pourrais ajouter à ces noms ceux de deux autres savants: Widal et le regretté Chantemesse qui ont bien voulu m'associer à leurs recherches. La large hospitalité que Charcot m'avait accordée à la Salpêtrière, je l'ai retrouvée auprès de ses successeurs: Brissaud, Raymond et Pierre Marie.

Charcot a été la figure la plus représentative de la neurologie de son temps, il fut aussi un chef d'école dans le sens antique du mot, et on chercherait en vain son pareil en médecine; en outre il fut un professeur incomparable. Dans mes nombreuses pérégrinations à travers l'Europe j'ai eu l'occasion de connaître personnellement, non seulement les plus illustres neurologistes contemporains, mais aussi des grands savants tels que Virchow, Koch et Ehrlich.

Aucun ne m'a fait une impression aussi profonde que Charcot, impression qui reste toujours vivante en moi.

Envoyé par la direction de la Semaine Médicale, il y a plus de trente ans, pour faire un compte-rendu de la neurologie à l'étranger, j'ai rendu visite en Angleterre, d'abord à H. Jackson, Gowers, Ferrier, Broadbent, Horsley, Head, Mott. Passé en Allemagne, j'ai connu de près Erb, Hitzig, Leyden, Munck, Wernicke, Kölliker, Oppenheim, Waldeyer; en Italie, je me suis entretenu avec Lombroso, Tamburini, Morselli, Golgi, Lugaro, Tanzi, Mingazzini, Bianchi, etc. J'ai fait la connaissance de Ramon y Cajal, qui, à coup sur, est un des grands savants qui sont à l'honneur non seulement de leur propre pays, mais aussi de la Science universelle. En Russie, j'ai connu Bechterew, Pusepp, Kojewnikow, Korsakow, Roth, Dogiel; en Suisse, Schiff, Forel, von Monakow; en Hollande, Lorentz, Hamburger; en Suède, Arrhenius, Retzius, Holmgren; en Belgique, van Ermengen, Heymans, van Gehuchten. Eh bien! Aucun de ces éminents savants n'a exercé une influence si considérable que Charcot sur mon esprit et mes recherches. Cette constatation est d'ailleurs aisée à expliquer

quand on pense que la nature avait allié en Charcot, à un génie d'observation, un talent remarquable de systématisation et un fort penchant pour les arts. Il se dégagait, en outre, de ses leçons et de ses causeries, une philosophie très humaine, et puis il y avait quelque chose de majestueux dans sa personne. Malgré ses qualités exceptionnelles de chercheur et de savant, Charcot avait la conscience parfaite que nous ne savons pas grand' chose et que nous sommes loin de connaître le dernier mot en matière de Neurologie.

Il me semble entendre son expression favorite: « si je ne me trompe », qui revenait comme un leitmotiv dans ses leçons. C'est là un aveu de sincérité tout à son honneur et que j'ai entendu rarement de la bouche d'autres savants. Sans doute cet aveu est un stimulant salutaire bien propre à nous pousser toujours en avant, car la Science, comme la Vérité, est toujours en marche.

Je ne retracerai pas devant vous l'œuvre de Charcot: j'en ai fait une esquisse dans la dernière séance de l'Académie roumaine, séance à laquelle le monde médical de Bucarest m'a fait l'honneur d'assister. D'ailleurs, M. Pierre Marie, l'éminent élève de Charcot, vient de vous faire un tableau lumineux de cette œuvre, avec une compétence qu'on ne saurait égaler. Mon rôle est plus modeste: il consiste en l'évocation de quelques souvenirs d'antan encore vivants dans mon esprit et qui me rappellent cette grande figure du grand Penser Neurologique dont il fut la plus parfaite expression.

Si Virchow a pu dire qu'on doit penser anatomiquement, Charcot, à son tour, a perfectionné au plus haut degré le Penser Neurologique. Et en cela il a été aidé par ses connaissances précises de l'anatomie fine du système nerveux, en créant, la méthode anatomo-clinique qu'il a élevé à l'hauteur d'un véritable culte et à juste raison, car elle devrait constituer la base, non seulement de la neurologie, mais aussi de la psychiatrie.

Sans doute, Charcot a eu, en France comme ailleurs, des précurseurs, tels par exemple Duchenne de Boulogne, ce grand artiste en neurologie, come le nommait Charcot lui-même, mais qui n'était pas très bien armé au point de vue de l'histologie du système nerveux, car il faisait de l'ataxie locomotrice – son véritable chef d'œuvre qu'il a décrit avec un bonheur infini – une maladie sine materia. C'est toujours la méthode anatomo-clinique qui a permis à Charcot de créer une grande partie des entités nosographiques, de compléter les symptômes des autres maladies et d'en indiquer les formes frustes.

Ce Penser Neurologique il l'a transmis à ses élèves et dans les descriptions de Pitres, Raymond, Pierre Marie, Brissaud, Babinski, P. Richer, Souques, Ballet, Joffroy et Achard, Henry Meige, Hallion, on retrouve le même talent d'observation, la même sincérité, la même tendance à faire progresser la science. Qu'on se rappelle, à ce point de vue, la description de l'acromégalie par Pierre Marie et on verra qu'elle est prise sur le vif et on y trouvera le même langage pittoresque dont le Maître de la Salpêtrière fut l'initiateur.

La lumière qui jaillissait de la Salpêtrière se répandait dans le monde entier. C'est ainsi que Leyden, un émule de Charcot, a pu écrire : « tout ce qui, dans le

vaste domaine des maladies nerveuses, était mis à jour par lui-même et par les autres, en fait de choses neuves et intéressantes se trouvait exposé et démontré dans cette enceinte de la Salpêtrière et recevait là seulement sa véritable place dans la science. Là était le centre, on peut dire le grand marché universel de la neuropathologie où tout était à voir et à apprendre, où presque quotidiennement quelque chose de nouveau était offert ». Ces paroles de Leyden nous expliquent le défilé des grands savants de l'Europe et même de l'Amérique à la Salpêtrière, qui était devenue la Mecque des neurologistes.

Tous venaient rendre hommage au Maître, qui s'imposait à la fois, par son profil d'empereur romain, par son langage sobre et correct, par sa puissance d'analyse et par la richesse de la documentation, car il se renseignait admirablement sur tout.

Qu'il me soit permis de citer à ce propos un tout petit souvenir personnel. Un jour Charcot devait présenter à son cours un malade tabétique qui avait, en outre, une paralysie glosso-labio-laryngée, il fut tout étonné de ne pas trouver, dans la littérature, une autre observation de ce genre. Je me suis alors appliqué à chercher une telle observation et j'en ai trouvé, effectivement, un cas semblable de Howerd dans le Journal of Medical Science. Charcot fut très satisfait de cette trouvaille et dans sa leçon il a parlé, à plusieurs reprises, de ma modeste personne, ce qui m'a vivement ému. C'était un trop grand honneur pour moi, jeune et obscur médecin étranger.

Dans le Panthéon des grands médecins, Charcot peut figurer avec honneur aux côtés de plus illustres disciples d'Hippocrate. Son œuvre est impérissable et si quelques incertitudes s'y sont glissées, cela ce comprend facilement, étant donné la somme immense de travail qu'elle comporte. D'ailleurs ses élèves, dans cet amour de la vérité puisé dans l'enseignement même de leur Maître et fideles à sa tradition, ont contribué à les éclaircir, c'est ainsi, par exemple, que Charcot s'est montré plus ou moins réfractaire à l'égard du rôle des agents exogènes dans la genèse des maladies et a accordé peut-être une trop grande place à la prédisposition nerveuse.

Je me rappelle qu'en lui disant timidement que la théorie des infections et des intoxications méritait de faire fortune dans la pathogénie des maladies nerveuses, Charcot n'a pas reçu de bonne grâce cette affirmation. Or, cette théorie a été mise en évidence par Pierre Marie, qui a su prévoir, avec sa lucidité d'esprit, que les microbes doivent jouer un grand rôle dans la genèse des maladies nerveuses (paralysie infantile, sclérose en plaques). Si Charcot a pu affirmer après Sydenham que l'hystérie est la grande simulatrice, c'est à son élève Babinski que revient le mérite d'avoir réduit à sa juste valeur cette prétendue simulation. Ensuite un autre élève de Charcot, Pierre Janet, a développé et complété les idées du maître sur l'hystérie.

Il y a un autre côté de l'œuvre de Charcot qui, réellement, est admirable et qui honore la science française: c'est l'influence considérable qu'il a exercé sur le progrès de la neurologie mondiale.

Pareil à ce « sacerdote chrétien » qui, dans mon pays, au moment des offices de Pâques, apparaît, sur le coup de minuit, tenant un cierge à la main, et clamant d'une voix solennelle aux fideles : « Venez chercher la lumière », tandis que les fideles s'empressent vers lui pour allumer les cierges qu'ils ont eux-mêmes apportés, Charcot,

dans ce temple de la Neurologie qui s'appelle la Salpêtrière, nous a tendu, à nous tous, neurologistes de tous les pays, le flambeau qui nous a donné la lumière et a éclairé nos esprits ; ainsi il nous a mis à même de répandre, chacun dans notre patrie, les idées et les doctrines de l'Ecole de la Salpêtrière. A leur tour ses élèves étrangers – et cette affirmation me concerne spécialement – ont répandu dans leur pays les idées et les doctrines de l'Ecole de Charcot. Cette influence a été décisive pour l'enseignement neurologique en Roumanie. C'est à la suite d'une collaboration à laquelle mon nom était attaché à celui des savants comme Pierre Marie, G. Ballet, Blocq, Gilles de la Tourette, Soucques, Widal, Chantemesse, Sérieux, que, sur la proposition de mes maîtres Kalindero, Buicli et Babès, on a créé à Bucarest une chaire et un service de Neurologie, dont j'ai été le premier titulaire. J'ai tenu à l'honneur d'être le porte-drapeau, en Roumanie, des idées, des doctrines et de la méthode anatomo-clinique de l'Ecole de la Salpêtrière.

Il y a actuellement, en Roumanie, trois cliniques pour les maladies nerveuses ; l'une à Bucarest, une seconde à Jassy, dont le titulaire est un de mes anciens élèves M. C. I. Parhon, et une troisième à Cluj, dirigée également par un de mes élèves M. J. Minéa. En outre, il y a dans cette dernière ville une chaire de Psychiatrie occupée par M. C. Urechia. Enfin, on vient de créer un service de maladies nerveuses à l'hôpital Central de Bucarest, dirigé par un de mes élèves le Dr Démètre Paulian. Les ressources de la clinique des maladies du système nerveux, qui étaient plus grandes avant la guerre, sont actuellement modestes, à cause du change onéreux de notre monnaie et par le fait que, pendant l'occupation de Bucarest, nos instruments ont été enlevés et nos bibliothèques désorganisées.

Sans doute, la modeste école neurologique roumaine ne peut pas se comparer à d'autres à l'étranger, mais elle s'est toujours affirmée par ses tendances à cultiver la pensée neurologique de Charcot, à répandre ses idées pour le prestige de la France.

Aussi lorsque j'ai été rapporteur, au congrès de Moscou, sur la pathologie de la cellule nerveuse, un rédacteur de la Neue freie Presse a pu affirmer que j'appartenais à l'école française, ce dont je me fais un titre de gloire et dont je m'enorgueillis.

Charcot, le créateur de l'Ecole de la Salpêtrière, le professeur admirable et le maître foncièrement bon, pourrait regarder avec satisfaction son œuvre impérissable, car l'anniversaire de son centenaire marque dans les annales de l'histoire universelle de la médecine. Pasteur n'a-t-il pas dit qu'un savant doit s'inquiéter de ce qu'on dira de lui dans un siècle, et non des injures ou des compliments du jour.

L'Académie de Médecine de Paris, qui a toujours eu le culte des héros de la pensée médicale et du devoir envers la science, témoigne encore davantage ce sentiment en honorant, comme elle le fait, le centenaire de Charcot.

Ce faisant, elle s'honore elle-même, en même temps que la science française, la Patrie et l'Humanité.

Charcot a été comme tout homme de génie, un citoyen de son propre pays d'abord et, ensuite, de l'Humanité. Je m'incline donc avec une piété mêlée de regrets et d'admiration devant sa mémoire qui restera éternelle dans les annales de la médecine française et de la médecine universelle. (Applaudissements)

BIBLIOGRAPHIE SELECTIVE

1. Marinesco G., « Impressions d'un élève étranger sur la personnalité de Charcot », *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 1925, XCIII, 21, pp. 1–6.
2. Marinesco G., « L'histo-pathologie de la cellule nerveuse », *Revue Générale des Sciences*, 1897, p. 10.
3. Marinesco G., « Lésions des centres nerveux consécutives à l'arrachement des nerfs », *Soc. méd. des hôpitaux*, 1898.
4. Marinesco G., « Sur la chromatolyse de la cellule nerveuse. Intermédiaire des biologistes », 1898.
5. Marinesco G., « Etude de l'évolution et l'involution de la cellule nerveuse », *Revue Neurol*, 1899, p. 30.
6. Marinesco G., « Evolution de la névroglie à l'état normal et pathologique », *Soc. de Biol.*, 1900.
7. Marinesco G., « Recherches sur le noyau et le nucléole de la cellule nerveuse à l'état normal et pathologique », *Soc. Sciences Med. de Bucarest*, 1905, pp. 876–89.
8. Marinesco G., Minea I., « Recherches sur la régénérescence des nerfs périphériques », *Revue Neurol.*, 1906, p.7.
9. Marinesco G., « Quelques recherches sur la neuronophagie », *Soc. Biol.*, 1908, 1, pp. 29–42.
10. Marinesco G., « La Cellule Nerveuse, Encyclopédie Scientifique », 2 volumes, Doin et Fils Ed., 1909.
11. Marinesco G., « Sur la structure des plaques dites séniles de l'écorce cérébrale des sujets âgés et atteints d'affections mentales », *Soc. de Biol.*, 1911, 90, pp. 606–623.
12. Marie P, Marinesco G., « Sur l'anatomie pathologique de l'acromégalie ». *Arch. Med. Exper.*, 1892.
13. Marinesco G., « Contribution à l'étude du mécanisme des mouvements volontaires et des fonctions du faisceau pyramidal », *Sem Med*, 1903, 40, pp. 325–330.
14. Marinescu G, Minea I, Makelarie H., “Contribuțiuni la studiul automatismului ambulatoriu de natură isterică”, *Spitalul*, 1905, p. 5.
15. Marinesco G., « Maladies des muscles dans Traité de Médecine », de Bouradel & Gilbert, tome X, 1902, Doin Ed.
16. Babes V, Marinesco G., “Die Krankhaften Veränderungen der Muskelnerven und deren Endigungen”, *Atlas Der Pathologischen Histologie Des Nervensystems*, Berlin, 1892.
17. Marinesco G., « Un cas d'hémiplégie hystérique guéri par la suggestion hypnotique et étudié par la Chronophotographie », *Académie des Sciences, Séance du 4 Déc.* 1899.
18. Marinesco G., « Les troubles de la marche dans l'hémiplégie organique étudiées à l'aide de la cinématographie », *Semaine Med*, 1899, 3.
19. Bistriceanu I, *Viața și opera profesorului Dr. G. Marinescu, Omagiu la 60 de ani*. Cartea Medicală, 1924, pp. 2–47.
20. Marinescu M, Bratescu G., *Gheorghe Marinescu – Corespondența*, Ed. Științifică, București, 1968.
21. Floda L, Marinescu M, Radovici A., *Gheorghe Marinescu*, Ed. Tineretului, Bucuresti, 1958.
22. Kreindler A., *L'œuvre scientifique du Professeur Georges Marinesco*, Éditions de l'Académie de la République Populaire Roumaine, Bucarest, 1963, pp. 7–34.
23. Marinesco G., *Œuvres choisies*, Éditions de l'Académie de la République Populaire Roumaine, Bucarest, 1963.