

# LES RELATIONS BIOLOGIE/MATHÉMATIQUES INTERROGENT L'ENSEIGNEMENT DES SCIENCES DE LA VIE

Jean-Marc Lange

*L'histoire de l'émergence des biostatistiques montre l'importance de la modélisation probabiliste dans les sciences de la vie. Cette modélisation est à la fois aide et obstacle et participe pleinement à la conceptualisation en biologie comme le montre le cas de la génétique. En permettant l'imputation causale elle est aussi un critère de scientificité comme l'est la validation expérimentale. Par contraste, son absence des programmes des Sciences de la Vie et de la Terre au collège et au lycée en France soulève des interrogations.*

les relations  
biologie/  
mathématiques  
à la fois  
polémiques et  
complexes...

La nature des relations existant entre la biologie et les mathématiques est à la fois polémique et complexe.

Elle interroge le didacticien parce qu'elle pose le problème des relations qu'entretiennent entre elles deux disciplines scientifiques. S'agit-il de relations hiérarchiques dans lesquelles la biologie trouverait des solutions "clés en main" dans le champ des mathématiques ou dans lesquelles la biologie chercherait à protéger son autonomie contre une science impérialiste (1) ? S'agit-il au contraire de relations interfécondes pour les deux champs disciplinaires ?

Elle interroge aussi le didacticien parce que ces relations renvoient aux paradigmes fondateurs de la biologie elle-même. Le statut des mathématiques dans le travail scientifique en général, et dans les sciences de la vie en particulier, est l'enjeu de débats mais aussi de représentations. Selon la pensée commune, les mathématiques ne sont qu'un simple outil servant à décrire et à mettre en forme de façon neutre des résultats expérimentaux. Qu'en est-il réellement et quelle place tiennent-elles dans l'enseignement des sciences de la vie ?

...sont  
interrogées à  
travers l'usage  
et les fonctions  
joués...

Nous nous proposons ici de nous interroger sur la nature de ces relations à travers l'étude de l'usage et des fonctions jouées par les statistiques et les probabilités dans le savoir biologique. Le point de vue adopté sera celui de l'histoire des sciences. Non que celle-ci soit le seul outil à la disposition du didacticien, mais elle est un moyen nous permettant de poser des repères. Cette approche sera complétée ailleurs par les moyens de l'enquête auprès de jeunes ensei-

(1) Voir sur ce thème : Stengers, I. (1997). *La guerre des sciences*. Paris : La Découverte.

... par les statistiques et les probabilités dans le savoir biologique

ce domaine bien que non exhaustif apparaît représentatif de l'ensemble des biomathématiques

l'introduction de son usage en biologie est liée à celle de son usage en médecine

gnants en formation initiale, par des analyses de manuels scolaires et celles des instructions officielles.

Le terme de probabilité renvoie à la volonté de mathématiser les jeux de hasard (2). Le terme de statistique est polysémique. Il recouvre à l'origine une méthodologie mathématique de recueil de données. Ces mathématiques sont très anciennes et remontent de fait à l'antiquité avec la volonté de recenser les populations. Elles se développeront à partir de la Révolution française du fait d'une volonté politique de mieux connaître la situation démographique, sociale et économique de la nation. Ce terme de statistique recouvre aussi une méthodologie d'analyse des données recueillies. Cette méthodologie, appelée parfois inférence statistique, se développe lentement durant le XIX<sup>e</sup> siècle et le XX<sup>e</sup> siècle. Elle naît progressivement par incorporation et développement de la pensée et de la méthode probabiliste, en particulier avec la naissance du concept de test d'hypothèse (3). Cette émergence aboutit dans le domaine des sciences de la vie à la formation des biostatistiques.

Ce domaine des biomathématiques n'est pas en soit représentatif de l'ensemble des biomathématiques contemporaines qui comportent également la bio-informatique et la modélisation. Cependant, il nous semble qu'il peut l'être en terme de relations parce qu'il est à la fois plus ancien et, *a priori*, accepté actuellement par l'ensemble des acteurs du savoir biologique. Pourtant son histoire est longue, parsemée de difficultés et d'avancées par ruptures, au sens que lui donne G. Bachelard. Cet historique n'a été effectué que partiellement et de façon dispersée. La synthèse que nous tentons ici a pour but de contribuer à éclairer les objectifs didactiques suivants :

- mieux cerner les rapports interdisciplinaires ;
- repérer la nature des aides et obstacles qui sont intervenus, et qui peut-être interviennent encore ;
- clarifier la signification et éclairer l'intérêt même de tout essai de quantification des sciences biologiques du point de vue scientifique et de celui de son enseignement.

L'histoire de l'introduction de l'usage des statistiques et probabilités dans le domaine des sciences de la vie est liée à celle de son usage en médecine sur la période que nous allons examiner ci-après. En effet, la constitution de la biologie comme science autonome ne s'effectue que très progressivement (R. Rey, 1994) :

- d'une part, autour de l'idée d'une sorte de physiologie générale,

(2) Cette volonté fut initiée par Pascal et le chevalier Méré.

(3) D. Schwartz propose ainsi de distinguer "les statistiques" de "la Statistique" née de l'union des statistiques et des probabilités.

- d'autre part, par la recherche d'un niveau élémentaire commun à l'ensemble des règnes végétal et animal, l'homme y compris.

Ce double mouvement s'accompagne d'une double émancipation :

- émancipation avec l'histoire naturelle,
- émancipation avec la médecine.

De ce fait, nous ne pouvions examiner ici l'ensemble des domaines liés aux sciences de la vie. Celui de la physiologie et de la médecine, là encore en tant qu'exemple, nous servira de support.

## 1. ÉMERGENCE DES BIOSTATISTIQUES

### 1.1. Des tentatives d'émergence avant le XIX<sup>e</sup> siècle

en 1662, le pharmacien Van Helmont propose le premier essai thérapeutique "randomisé"

En 1662, le pharmacien belge J.-B. Van Helmont propose, pour tester les nouveaux traitements qu'il a élaborés, contre les fièvres et les pleurésies, de séparer au hasard en deux groupes un nombre de deux à cinq cents patients recevant l'un ses médications, l'autre les traitements traditionnels. Il inaugurerait ainsi ce que nous appellerions aujourd'hui un essai thérapeutique randomisé, c'est-à-dire dont la constitution des échantillons est effectuée au hasard (M.H. Gail, 1996) Cette proposition fut rejetée par les médecins de l'époque probablement du fait d'une conception de la médecine très centrée sur une relation médecin/malade.

Signalons aussi que Buffon est le premier à établir des tables de mortalité en 1777, peut-être sous l'influence de sa double formation de naturaliste et de mathématicien.

en 1760, le mathématicien D. Bernoulli propose pour la médecine le concept de risque et de gain à propos de la variole...

En 1760, le mathématicien français Daniel Bernoulli propose de déterminer l'efficacité de l'inoculation de la petite vérole en calculant le gain moyen d'espérance de vie des patients inoculés. Le projet de Bernoulli est de mesurer l'avantage effectif de l'inoculation pour la prévention de la variole au niveau collectif. Pour lui, la conclusion est sans équivoque, dans la mesure où ses hypothèses numériques sont significatives : il montre que, pour le même âge, les risques de mort sont de 1/64 pour la variole contre 1/473 pour l'inoculation. L'inoculation effectuée avant l'âge de cinq ans est d'intérêt public (A. Fagot-Largeault, 1989). Cette proposition restera sans suite du fait :

- que la technique d'inoculation est très contestée à cette époque (il faudra attendre les travaux de Jenner et sa vaccine, c'est-à-dire l'inoculation de pus de pustule de vaccine présent sur les pis de vache, puis ceux de Pasteur, pour emporter l'adhésion médicale) ;

- du manque de données empiriques fiables concernant les tables de mortalités;
- de raisons éthiques : selon son ami mathématicien d'Alembert, le gain individuel ne pouvait être ramené à une moyenne de gain pour la collectivité.

...dont l'analyse mathématique est reprise par Tremblay (1796) puis Duvillard (1806)

Sa méthode mathématique est ensuite améliorée par Tremblay en 1796. Pour celui-ci, l'influence exacte de la variole dans la mortalité humaine est un fait caché, révélé par l'analyse mathématique. Grâce à ses travaux sur des registres d'état civil, Duvillard, en 1806, montre par l'analyse mathématique, que, conformément à l'hypothèse de Bernouilli, la mortalité due à la variole est moindre pour les adultes que pour les enfants.

Cuvier est à l'origine du concept de corrélation utilisé en mathématiques

Du côté du développement des mathématiques, nous considérerons comme fondateurs les travaux de Laplace (4) commencés en 1795. La publication en 1812 de sa "*Théorie analytique des probabilités*" ébauche mathématiquement la notion de corrélation ce qui renvoie au problème de la recherche de l'imputation causale, celle de convergence stochastique qui vise à traiter des données dans le but d'aider à la décision, et précise la loi des grands nombres selon laquelle il faut multiplier observations et expériences. Remarquons cependant que le concept de corrélation provient de celui de corrélation organique (I. Stengers, 1987) proposé par le naturaliste G. Cuvier (1769-1832), fondateur de la paléontologie moderne. Laplace, très influencé sur ce point par les travaux de Bernouilli, propose en 1795 une méthode mathématique d'élaboration de tables de mortalité.

## 1.2. Une rupture au début du XIX<sup>e</sup> siècle

deux méthodes de validation dans la recherche des causes émergent au XIX<sup>e</sup> siècle.

Dans le monde biomédical, c'est autour de l'épidémie de choléra en 1832 que différentes approches nouvelles vont se cristalliser et s'affronter, tel que le montre Piquemal (1993). Ces approches ont en commun de rompre avec les pratiques traditionnelles dans lesquelles la renommée du médecin et la lecture de signes cliniques restent prépondérantes. À cette médecine du savoir s'oppose alors la médecine comme ensemble de conduites cliniques et thérapeutiques. Cette rupture se produit dans les nouvelles structures que sont devenus les hôpitaux, sous l'influence de la montée en puissance des chirurgiens (5) qui privilégient l'action à l'observation. La déduction qui rend compte des faits cliniques de façon plausible est alors complétée

(4) Voir pour cela l'article "Laplace" de P. Costabel dans *Encyclopædia Universalis*.

(5) Voir pour cela : Foucault, M. (1963). *Naissance de la clinique*. Paris : PUF.

... elles  
seront vécues  
comme étant  
antagonistes

par deux méthodes de validation vécues comme antagonistes et concurrentielles :

- l'expérimentation sur le vivant pour vérifier un lien causal, ce que préconise Magendie puis son élève Claude Bernard;
- le contrôle statistique des relations supposées ou des efficacités de médications rivales, tel que le propose P.C.A. Louis.

Il existe bien une forte tradition de statistiques médicales en Angleterre (Piquemal, 1993) comme le montre par exemple l'existence du traité de F.B. Hawkins datant de 1829 "*Element of medical statistics*". Mais cette tradition est fortement marquée par un point de vue hygiéniste et sociologique et elle concerne plus les gouvernants que les praticiens. Elle se situe davantage dans la lignée du projet politique issu de la Révolution française.

L'approche de Louis est fondamentalement différente. Elle se place en rupture avec la médecine anatomo-clinique pour qui seule l'observation spontanée permet de distinguer les maladies et pour qui souvent le hasard guide la découverte thérapeutique.

P.C.A. Louis  
propose  
des règles  
codifiables...

Il propose une méthode, c'est-à-dire des règles codifiables. Cette méthode peut se caractériser par :

- la volonté d'établir une statistique anatomique universelle et uniforme : l'interprétation des observations cliniques ne peut se faire que grâce à un ensemble statistique permettant de comparer les signes et lésions observés à des données établies chez le normal ou dans d'autres maladies ;
- la volonté du pathologiste d'appliquer un ensemble de règles pour dégager des essences et des lois prenant la forme de faits généraux ;
- la prise en compte des statistiques comme l'une des modalités obligées de toute recherche médicale, comme principe décisif de toute analyse et de toute preuve.

... constituant  
la méthode  
numériste...

Cette méthode, nommée méthode numériste, atteint son apogée avec la publication du traité de P.C.A. Louis "*Recherches sur les effets de la saignée*" en 1835. La saignée était, en effet, encore couramment pratiquée dans les hôpitaux, sous l'influence du médecin F. Broussais (1772-1838). Dans cette étude, Louis veut tester l'efficacité de la saignée. Pour cela, il propose le suivi comparatif de deux populations, l'une ayant subi la saignée, l'autre non. Les résultats sont les suivants (J.R. Matthews, 1998) :

- sur 47 patients ayant subi une saignée, 18 meurent (soit 38 %);
- seuls 9 des 36 patients n'ayant pas subi de saignée meurent (soit 25 %).

... qui  
"démontre"  
l'inefficacité  
de la saignée

Il en conclut la non-efficacité de la saignée.

Il fonde ensuite la "Société médicale d'observation". Ses élèves sont désignés par le terme de "numéristes". Leur

apogée sera de 1830 à 1840. Cette méthode est fondatrice car, comme le souligne M.H. Gail (1996), elle repose sur l'idée de comparer des patients en tous points identiques, excepté le traitement, (méthode surnommée aujourd'hui "Like with Like" par les anglo-saxons). C'est également ce qui fait toute sa difficulté.

cette méthode est fondatrice

Les numéristes sont les pionniers d'une volonté de rationaliser le diagnostic médical c'est-à-dire de l'objectiver et de le conduire vers une généralisation, alors qu'à cette époque c'est plus la renommée individuelle du médecin lui-même qui donne sa valeur au diagnostic. L'impact de cette école est considéré comme essentiel dans le monde anglo-saxon pour lequel Louis est le premier et l'un des quatre noms clés de l'histoire des biostatistiques (Gail, 1996).

### 1.3. Des polémiques naissantes

Les principales critiques de l'école des numéristes au XIX<sup>e</sup> siècle viendront de Claude Bernard. Non que celui-ci soit contre toute mathématisation de la biologie, mais il pense "que les tentatives de ce genre sont prématurées dans la plupart des phénomènes de la vie, précisément parce que ces phénomènes sont complexes (...). Ce n'est point que je condamne l'application mathématique dans les phénomènes biologiques, car c'est par elle seule que, dans la suite, la science se constituera ; seulement j'ai la conviction que l'équation générale est impossible pour le moment, l'étude qualitative des phénomènes devant nécessairement précéder leur étude quantitative." De plus, pour Claude Bernard moyennes et fréquences veulent exprimer des lois élastiques et indéterminées (J. Piquemal, 1993), alors que le projet de toute expérimentation implique un déterminisme strict. Il rejette fluctuations et exceptions, même s'il existe chez lui une certaine prise en compte de la variabilité individuelle et si ses principes de constance du milieu intérieur sont la base d'une "conception probabiliste" (Canguilhem, 1994). Son rejet vient aussi de sa conception de la relation fait/théorie. "Les faits bien observés, écrit Claude Bernard, sont eux seuls les réalités invariables, indestructibles." Ce point de vue serait dû au fait que pour "le physiologiste, confronté à la grande variation des phénomènes vitaux, [celui-ci] doit d'abord s'assurer de la constance des faits qui servent de bases à ses interprétations" (C. Debru, 1998).

pour Claude Bernard, l'approche probabiliste est incompatible avec le déterminisme scientifique

Cette hostilité bernardienne à toute approche statistique et probabiliste dans les sciences de la vie et en particulier en physiologie est aussi souvent attribuée à sa conception philosophique vis-à-vis du déterminisme. Pour G. Canguilhem, elle tient à sa volonté de "conserver une spécificité aux phénomènes biologiques par rapport à un matérialisme physico-chimique de type mécaniste, montrant par là une

*certaine influence chez lui de la pensée de Bichat*" (6). Cependant, sa conception de milieu intérieur, en important le concept mécaniste (par opposition au vitalisme) de milieu en biologie, opère la dissociation entre déterminisme et mécanisme.

En définitive, (A. Fagot-Largeault, 1989) Cl. Bernard se méfie des mathématiques probabilistes au nom :

- de l'autonomie de la biologie par rapport à la physique;
- d'un déterminisme strict, mettant la biologie à la "hauteur" des sciences physiques faisant pour cela du déterminisme nécessaire des phénomènes, un principe absolu qui conditionne la possibilité de l'investigation expérimentale;
- de l'imputation de la notion de variabilité à un principe vital (ce qu'il reproche à Bichat), à laquelle il oppose une régularité des phénomènes biologiques;
- du rejet d'une conception assez lâche de la causalité qu'il décele dans la communauté médicale;
- de son adhésion (relative) au positivisme de Comte;
- et aussi du fait de son rejet de l'approche anatomo-pathologique et donc des numéristes.

Une autre critique des numéristes sera faite par J. Gavarret (1809-1890). Polytechnicien devenu médecin, il publie ses "*Principes généraux de statistiques médicales*" en 1840. Redécouvert par J. Piquemal, il reste peu connu (7) aujourd'hui. Son intérêt pour le domaine fait suite à la séance du 5.10.1835 de l'Académie des sciences portant sur les travaux du Dr. Civiale. Ce dernier se propose de déterminer, par la méthode numérique, l'avantage de la méthode de la lithotritie (fragmentation du calcul avant extraction par les voies naturelles) par rapport à la lithotomie (extraction du calcul par incision) dans le cadre du traitement des calculs de vessie : "*Sur les 5715 opérations de taille qu'il a pu analyser, il trouve 1141 morts, 4478 guérisons complètes, et une centaine d'infirmités consécutives. Ainsi dans les cas seuls dont on connaît bien les résultats, la mortalité est d'environ un cinquième pour tous les âges. Or il est bon de rappeler que plus de la moitié de ces malades n'avaient pas atteint leur quatorzième année ; et l'on sait qu'à cet âge les chances de guérisons sont au moins doubles. Par contre ces mêmes tableaux portent un total de 257 malades opérés par la lithotritie, et parmi lesquels il n'y eu que six morts, encore sur ce nombre à peine s'il y avait deux ou trois individus avant l'âge de quatorze ans ; ce qui donne un mort sur 42 malades opérés par la lithotritie.*"

un exemple  
de "méthode  
numérique"  
présentée à  
l'académie  
des Sciences  
par le Dr Civiale

(6) Sur la pensée de Bichat voir : Huneman, P. (1998). *Bichat, la vie et la mort*. Paris : PUF.

(7) Il est absent du *World Who's Who in science* et du *Dictionnaire of scientific Biography*.

...critiqué par  
J. Gavarret...

Au cours de cette séance, les rapporteurs, dont faisait partie M. Poisson (8), profitèrent de ce compte rendu pour faire une mise au point sur les difficultés et avantages liés à l'emploi des probabilités en médecine. Ainsi pour Gavarret : *"le calcul des probabilités [est] la solution aux difficultés qui se rattachent à l'emploi de la statistique en médecine [...] comme le montre le cours de M. Poisson [...] il s'agissait de rien de moins que de régulariser l'application de la méthode expérimentale à l'art de guérir"*.

... qui fait de  
même pour le  
travail de Louis  
sur la saignée...

Il se montre aussi très critique envers le travail de Louis sur la saignée auquel il reproche sa faiblesse mathématique : *"Les erreurs étant les mêmes pour deux groupes de malades traités par des procédés différents, ces erreurs se compensent et peuvent être négligées sans altérer sensiblement l'exactitude des résultats. Mais c'est précisément sur cette compensation d'erreurs que les doutes ont été élevés. Les statisticiens, en substituant ainsi une affirmation à une démonstration rigoureuse, se plaçaient évidemment à côté du véritable champ de la discussion."*

... ainsi que  
pour l'ensemble  
des travaux  
de l'école  
numériste

Ses critiques portent également sur l'ensemble des travaux de l'école numériste auxquels il reproche de n'être qu'une simple réforme du langage médical utilisé pour la description clinique : *"De quoi s'agissait-il pour les uns et pour les autres ? Uniquement de savoir si on remplacerait par des rapports numériques les mots souvent, rarement, dans le plus grand nombre de cas, [...]. La méthode numérique, considérée sous ce point de vue rétréci, ne pouvait s'étendre au-delà d'une simple réforme dans le langage, mais il était impossible d'y voir une question de méthode scientifique et de philosophie générale."*

il propose  
d'introduire  
en médecine  
l'usage de  
la théorie des  
grands nombres  
...

Il propose au contraire d'incorporer les probabilités et en particulier la loi des grands nombres en suggérant une série de règles à suivre :

*"1°) Déterminer ce que l'on doit entendre par faits semblables ou comparables, propres à entrer dans la rédaction d'une statistique..."*

*2°) Prouver que toute conclusion déduite d'un petit nombre de faits ne mérite en thérapeutique aucune confiance, que toute statistique pour fournir des indicateurs admissibles doit contenir plusieurs centaines d'observations.*

*3°) Faire voir comment les lois déduites a posteriori ne sont jamais vraies que dans certaines limites d'oscillations et donner le moyen de déterminer ces limites dans chaque travail particulier.*

---

(8) Poisson, D., mathématicien français (1781-1840), auteur des *Recherches sur la probabilité des jugements* (1837) dans lequel apparaît pour la première fois la distribution dite de Poisson ou loi de Poisson des grands nombres.

*(Pour la troisième condition il est inutile de répéter qu'elle ne se trouve même pas indiquée dans les ouvrages [des médecins])"*

... pour éliminer  
la part  
du hasard

Mais l'introduction de cette loi, si elle diminue la part du hasard dans les différences numériques constatées entre deux groupes, ne permet pas de lever la contradiction collectif/individu qui reste le problème majeur du monde médical. Ses propositions restant sans grand effet, Gavarret s'orientera par la suite vers des travaux de biophysique.

L'école numériste française perdra progressivement de son influence au cours du XIX<sup>e</sup> siècle. Les principaux obstacles rencontrés sont :

- l'incapacité des élèves de Louis à dégager des généralités du fait de la grande diversité biologique à laquelle ils sont sans cesse confrontés;
- l'utilisation d'un outil mathématique mal adapté à leur but : les problèmes posés à ces mathématiques sont trop complexes pour leur état d'évolution. Ainsi, une épidémie comme celle du choléra ne peut se ramener à une loi binominale simple pour laquelle chaque tirage doit être indépendant, ce qui n'est pas le cas dans une épidémie qui contient en elle-même l'idée de contagion (J. Piquemal, 1993).

#### **1.4. Introduction des tests statistiques au XX<sup>e</sup> siècle**

développement  
de l'usage  
du test du  $\chi^2$   
en biologie  
dans les  
années 30

L'introduction des tests statistiques viendra transformer la situation au début du XX<sup>e</sup> siècle. Ainsi le célèbre test du  $\chi^2$  sera proposé en 1900 par le mathématicien anglais Pearson. Le développement de ces tests se fait en biologie dans les années 30, principalement sous l'influence de l'agronome anglais R.A. Fisher (1890-1962) (H.M. Marks, 1999). Statisticien et généticien, il est aussi l'un des fondateurs de la génétique mathématique des populations (E. Mayr, 1989). Il contribue ainsi de façon active au rapprochement entre génétique et théorie darwinienne de l'évolution aboutissant à la théorie synthétique de l'évolution. Ces travaux de biostatistiques se font dans la lignée de l'école de biométrie anglaise issue des recherches sur l'hérédité de F. Galton (1822-1911).

R.A. Fisher  
est à l'origine  
des plans  
expérimentaux  
randomisés  
en biologie

Fisher propose une méthode formelle de randomisation de l'expérimentation en recherche agronomique. Ainsi, lorsqu'on veut décider de l'efficacité d'un nouvel engrais ou d'un nouveau traitement, du fait de l'impossibilité de contrôler toutes les variables influençant l'expérience, la place de la plante dans le champ de l'expérience doit être laissée au hasard. Ensuite, pour déterminer la signification statistique de l'écart éventuel qui se manifeste, le chercheur doit faire appel à des tables de probabilités. Il s'agit d'un renversement conceptuel : le hasard n'est plus seulement évoqué

ou craint, il devient central dans le raisonnement puisque la question posée est de savoir si la différence observée entre deux échantillons est due ou non au hasard.

L'influence des travaux de Fisher sur le monde médical s'établit par l'intermédiaire des structures universitaires anglaises et américaines. Elle aboutit à la formation d'équipes de biostatisticiens aussi bien au sein de ces universités qu'au sein des grands organismes d'état comme le "Medical Research Council" (MRC) en Angleterre, le "National Institut of Health" (NIH) et la "Food and Drog Administration" (FDA) aux États-Unis.

Dans la recherche médicale, même si l'idée de randomisation existe depuis longtemps comme nous l'avons déjà signalé, la prise en compte de cette méthode sera beaucoup plus lente que dans le domaine de l'agronomie et de l'écologie. M.H. Gail suggère deux raisons à cela :

- d'une part la formation insuffisante des médecins en statistique,
- d'autre part la résistance du milieu médical à son usage pour des raisons d'éthique.

Il faudra toute la persévérance, la force de persuasion de quelques hommes au sein des organismes cités ci-dessus, pour changer la situation.

Le premier essai clinique véritablement randomisé (R.P. D'Arcy Hart, 1999) sera l'évaluation de l'effet de la streptomycine sur la tuberculose en 1948. Il est organisé par le MRC sous la direction médicale de D'Arcy Hart, spécialiste de la tuberculose, et sous l'autorité du statisticien A.B. Hill. Celui-ci dans ses "Principles of medical statistics" insiste dès 1937 sur la nécessité de comparer "like with like" et de façon simultanée et non *a posteriori* de façon historique, c'est-à-dire en consultant des cas cliniques. Cette fois-ci, l'approche statistique organise de façon préalable l'expérimentation. Comme dit de lui R. Doll (1998) "le génie de A.B. Hill (...) fut de prendre en compte la susceptibilité médicale vis-à-vis des problèmes d'éthique et d'exposer avec clarté et simplicité les protocoles à suivre". En particulier, son protocole comportait la possibilité de changer de traitement en cas d'aggravation de l'état de santé du malade.

Un autre statisticien dont le pouvoir de persuasion contribua à faire accepter ce type de méthode pour la conception des essais cliniques, comme le souligne Gail, est J. Cornfield. Ce dernier fut directeur de la FDA de 1958 à 1976. Il milita particulièrement pour l'introduction des méthodes bayésiennes (9) à partir de 1966.

en 1948,  
premier essai  
clinique  
véritablement  
"randomisé"

---

(9) Méthode mathématique probabiliste dérivée des travaux du mathématicien Bayes.

les statistiques  
permettent  
aussi d'établir  
l'imputation  
causale

L'autre grand domaine d'application des biostatistiques en médecine est la recherche en vue de l'établissement d'une cause et l'établissement d'un risque vis-à-vis de telle ou telle pathologie. Les premiers travaux véritablement fondateurs de cette voie sont ceux de R. Doll et de A.B. Hill. Leur étude concerne la mise en cause du tabagisme dans le cancer du poumon. Elle consista à analyser les réponses données à un questionnaire envoyé en 1951 à 59 600 membres de la profession médicale au Royaume Uni. Ils reçurent 40 701 réponses utilisables en retour. Cette cohorte fut suivie jusqu'au 31.03.56 pour déterminer les risques de cancer de poumon. Ces résultats sont confirmés en juin 1957 par le "Study Group On Smoking and Health" encadré par les grands instituts de santé américains. Ces travaux valident par la même occasion la méthode statistique utilisée par Doll et Hill dans la recherche d'une cause. Ils établissent également la notion de facteur de risque (M.H. Gail, 1996).

### 1.5. Les biostatistiques en France au xx<sup>e</sup> siècle

banalisation  
de l'usage  
des statistiques,  
à partir de 1950

L'introduction en France de ces méthodes biostatistiques s'effectuera, comme dans l'ensemble des pays développés, dans les années 50. L'usage des biostatistiques dans les sciences de la vie en France doit aussi beaucoup aux travaux de D. Schwartz (10) à l'INSERM et à ses écrits de vulgarisation. Avec J. Lellouch, il formalise en 1967 la distinction entre les modèles de connaissances ou de compréhension (c'est-à-dire l'identification de variables et la mise en évidence d'une imputation causale), et ceux d'aide à la décision qualifiés de pragmatiques (davantage en relation avec le prédictif). Les modèles pragmatiques sont utilisés lorsqu'il est impossible d'appliquer un test du genre essai en double aveugle dans lequel ni le patient ni le médecin ne connaissent la véritable nature du traitement : il est éthiquement impossible d'attendre la fin d'un essai pour décider de la mise en place d'un nouveau traitement avantageux, comme il est éthiquement impossible de laisser la population témoin avec un traitement moins performant voire un placebo (du sucre).

les modèles  
pragmatiques  
d'aide à la  
décision, face  
à une certaine  
méfiance du  
corps médical

Les modèles pragmatiques d'aide à la décision se sont souvent heurtés à une certaine méfiance du corps médical du fait d'une impression d'un manque de rigueur. Les récentes épidémies comme celle du SIDA, pour des raisons d'éthique évidentes, mais aussi sous la pression des patients eux-mêmes, finirent par en faire accepter l'usage.

(10) Schwartz, D. et Lellouch, J. (1967). Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutic trial. *Journal of Chronic Disease*, 20, 637.

Ainsi, l'étude de la naissance des biostatistiques montre que celles-ci interviennent dans la démarche expérimentale non seulement en mettant en forme et en permettant l'analyse des données, ce qui correspond à la fonction qu'on leur attribue classiquement, mais aussi en organisant l'expérience comme le montrent les travaux de Louis ou de Fisher. Elles s'affirment également, par la suite, comme méthode de validation en tant que telle dans la recherche de la preuve et de l'explication causale, clôturant par là même la polémique née au XIX<sup>e</sup> siècle.

## **2. STATISTIQUES, PROBABILITÉS ET CONCEPTUALISATION EN BIOLOGIE**

Un autre rapport aux statistiques et probabilités naîtra dans la deuxième moitié du XIX<sup>e</sup> siècle grâce aux travaux de Mendel et à la naissance de la génétique (Piquemal, 1993). L'impact des statistiques et probabilités est, dans ce cadre, alors davantage conceptuel.

à propos de  
l'hybridation  
des végétaux...

En janvier 1860, l'Académie des Sciences de Paris met au concours le problème de l'hybridation des végétaux, c'est-à-dire le problème de la fécondité des hybrides, et celui de leur stabilité en tant que variété.

Cette problématique est traditionnelle et se situe dans la lignée des travaux du XVIII<sup>e</sup> siècle, comme ceux du mathématicien français Maupertuis (1698-1759). Il s'agit :

- de poser le problème en terme de stabilité des espèces;
- et de poser celui de la variation en terme de variété.

Cette problématique tourne autour de la scientificité de la notion d'espèce sur un fond plus récent de théorie de l'évolution.

... les travaux  
de Naudin  
(1860)

Naudin, en 1860, se situe aussi dans ce cadre traditionnel. On lui doit de fait la première loi dite de Mendel sur l'hybridation de première génération, reformulée par Arnold Lang en 1914. Ce qui l'intéresse biologiquement c'est :

- la globalité de forme de la première génération qui se présente comme "espèce" nouvelle ;
- la dissolution en formes bigarrées dans les générations suivantes traduisant un retour aux formes précédentes.

L'approche de Mendel en 1865 sera tout autre. En effet, il ne connaît pas les travaux de ses prédécesseurs et ses publications ne formalisent pas de lois ni n'utilisent le mot hérédité. Elles sont cependant fondatrices d'un nouveau champ disciplinaire : la génétique.

la génétique  
mendélienne...

Il prend à contre-pied les questions traditionnelles liées à l'hybridation en choisissant volontairement des hybridations faciles et des fécondation assurées. Ce nouveau domaine se caractérise par :

- la transmission de caractères indépendants,

... est  
combinatoire

- la mise en évidence de mécanismes de type combinatoire (11),
- le rejet du problème des types biologiques (espèce, variété).

Ses expériences sont parlantes parce qu'elles ont été instituées pour l'être et c'est sur l'aspect méthodologique qu'il demande à être jugé. Elles se fondent sur la confrontation des statistiques de fréquences des caractères étudiés avec les conclusions de modèles probabilistes. Mendel avait enseigné les mathématiques et les humanités au *Gymnasium* de Znaim et il s'était familiarisé avec l'analyse combinatoire et le calcul des probabilités en suivant les cours d'Andreas Von Ettinghausen (1853) (Y. & M. Girault, 1999). Ses idées resteront marginales du fait :

- d'un formalisme mathématique très personnel qui rebuttera la communauté des biologistes ;
- de la rupture conceptuelle que présentent ses travaux.

dans la  
même lignée  
conceptuelle,  
les travaux de  
T.H. Morgan  
sur la drosophile

Dans une même lignée conceptuelle, T.H. Morgan (1866-1945) établit à partir de 1910 (12), par l'expérimentation sur la mouche du vinaigre *Drosophila melanogaster*, la localisation des unités mendéliennes (nommées gènes par W. Johannsen). Le choix de son support expérimental, son attention portée aux exceptions aux "lois" de Mendel, une pensée de type probabiliste expliquent ce succès. Morgan, embryologiste à l'université Columbia à New York puis à l'institut technologique de Pasadena en Californie, n'est pas au départ un partisan de Mendel comme beaucoup de ses collègues zoologistes. Il change d'avis à la suite de sa visite au laboratoire de de Vries en Hollande, duquel il retient l'idée de mutation sous l'influence de facteurs physiques, et à la suite de ses premiers travaux sur un nouvel animal de laboratoire, la mouche du vinaigre "*Drosophila*" en 1909 (E. Mayr, 1989). L'obtention de la mutation œil blanc (la forme sauvage est à œil rouge) et l'étude de la transmission de ce caractère muté l'amènent à établir une relation entre la couleur des yeux et le sexe chez *Drosophila* (*sex-linked* ou *linkage*). "*C'est le point de départ de minutieuses analyses qui permettent à Morgan de prouver que le gène responsable de la couleur des yeux est localisé sur le chromosome X, Cytologie et Génétique trouvent alors un premier accord... Une année après, Morgan propose un modèle structural d'arrangement linéaire des gènes sur les chromosomes. Pour cela, reprenant l'idée de chiasmata proposée en 1909... il suggère que pendant la méiose les cassures chromosomiques observées peuvent donner lieu à des échanges d'éléments entre chromosomes homologues, dont la proba-*

(11) Voir sur ce thème Rumelhard, G. (1986).

(12) Morgan, T.H. (1910). Sex limited inheritance in *Drosophila*. *Science*, 32, 120.

les cartes  
factorielles sont  
probabilistes

*bilité dépend de leur distance.*” (D. Tesi & A. Giordan, 1987). Ces idées, constituées à partir d’une explication théorique (*crossing over*) correcte des exceptions observées aux lois de Mendel sur la ségrégation indépendante des caractères, permirent l’établissement des premières cartes factorielles. Dans celles-ci la position relative des gènes (facteurs mendéliens) est déduite des pourcentages de recombinaisons affectant les gènes (allèles mutés) ; plus la fréquence est importante plus les gènes sont éloignés les uns des autres. Par recoupement et analyse statistique de plusieurs cartes factorielles portant sur plusieurs gènes portés sur un même chromosome, Morgan a pu établir les premières cartes chromosomiques. La distance linéaire entre gènes portés par un même chromosome est exprimée dans une unité arbitraire, appelée aujourd’hui le centimorgan, dont l’unité correspond à 1 % de recombinaison.

L’exemple de la naissance de la génétique assigne aux statistiques et probabilités une nouvelle fonction vis-à-vis de la biologie : elles participent pleinement à sa conceptualisation.

### **3. LES MATHÉMATIQUES, AIDES ET OBSTACLES DANS LE DOMAINE DES SCIENCES DE LA VIE**

#### **3.1. Obstacles à la mathématisation**

Cette analyse historique des relations établies entre la médecine, la physiologie, l’agronomie, la génétique et les statistiques montre que la mathématisation se heurte à des obstacles :

- d’ordre philosophique, comme par exemple le problème du déterminisme ; l’historien des sciences G. Israël (1996) montre comment le déterminisme bernardien se structure progressivement : *“entre l’introduction à l’étude de la médecine expérimentale de 1865 et les leçons sur les phénomènes de la vie communs aux animaux et aux végétaux de 1878 se produit, dans la conception de Claude Bernard, un glissement du causalisme métaphysique [à la Leibniz, tel que la science française l’hérite de Laplace] à une vision qui tend à éliminer toute interprétation ontologique pour le transformer en une doctrine de l’analyse des conditions initiales qui déterminent des phénomènes”* ;
- d’ordre éthique et nous avons vu ci-dessus que cet obstacle ne sera dépassé là aussi que très difficilement jusqu’aux travaux de Hill et de Schwartz ;
- d’ordre biologique avec essentiellement le problème de la complexité et de la variabilité biologique et, comme le soulignait déjà Cl. Bernard, le vivant ne saurait être “enfermé” dans des lois mathématiques.

les obstacles à la  
mathématisation  
sont  
philosophiques,  
éthiques,  
épistémologiques

### 3.2. Les mathématiques, aides et obstacles

L'analyse historique permet également de faire les observations suivantes.

la  
mathématisation :  
aide à une  
rationalisation  
de  
l'expérimentation

- La mathématisation est une aide vers une rationalisation progressive de l'expérimentation dans ces domaines. Le terme de rationalisation est utilisé ici dans la lignée du rationalisme appliqué comme l'entendait G. Bachelard. Elle se situe en particulier du côté des faits scientifiques et il y a bien une volonté historique de passer d'analyses subjectives de signes cliniques dans lesquelles la personnalité même de l'auteur est primordiale, à une analyse objective de données de plus en plus préparées grâce à l'introduction des statistiques et des probabilités même si la sémiologie reste essentielle dans le diagnostic médical (G. Canguilhem, 1994). Il faudra pour cela passer d'une théorie des signes à une conception positiviste du fait scientifique puis à une vision beaucoup plus relativiste.

... aide dans  
le dépassement  
de certains  
obstacles...

- La mathématisation est une aide dans le dépassement partiel de certains obstacles comme celui de la variabilité biologique. Ainsi pour D. Schwartz (1996), l'apport essentiel de la statistique est dans le fait de résoudre le problème de l'opposition entre l'individuel et le collectif grâce à l'usage de la moyenne et de la variance :

- la moyenne renvoie au collectif,
- la variance réintroduit l'individuel.

... mais aussi  
obstacle  
par elle-même

- Mais la mathématisation est aussi un obstacle par elle-même :

- un obstacle lorsque la mesure devient caricaturale comme dans le célèbre exemple de l'établissement d'une composition moyenne d'une urine européenne cité par Cl. Bernard (13), ou qu'elle sombre dans la démesure et dérive vers le racisme au cours du XIX<sup>e</sup> siècle ;
- un obstacle enfin lorsque l'état du développement des mathématiques se heurte à la complexité des problèmes biologiques.

## 4. MATHÉMATIQUES ET SCIENTIFICITÉ

À cette analyse s'ajoute celle de la signification de la mathématisation elle-même. La mathématisation d'une science

---

(13) "Si l'on recueille l'urine d'un homme pendant vingt-quatre heures et qu'on mélange toutes les urines pour avoir l'analyse moyenne, on a précisément l'analyse d'urine qui n'existe pas ; car à jeun l'urine diffère de celle de la digestion, et ces différences disparaissent dans le mélange. Le sublime du genre a été imaginé par un physiologiste qui, ayant pris de l'urine dans un urinoir de la gare de chemin de fer où passaient des gens de toutes nations, crut pouvoir donner ainsi l'analyse de l'urine moyenne européenne !" (Claude Bernard, 1865, p. 192).

la question  
de la possibilité  
et de la  
signification  
de la mesure

renvoie aux fondements épistémologiques de cette science voire des sciences en général. Elle est liée au concept de rationalité tel que l'entendait Gaston Bachelard. Elle renvoie aussi à l'idée de quantification et de formalisation. Par quantification nous entendons rigueur conceptuelle et mesure. Nous avons vu avec Mendel et Morgan en quoi statistiques et probabilités participent à cela en sciences de la vie. Mais il faut aussi se poser la question de la possibilité et de la signification de la mesure. Évoquons pour cela le travail épistémologique effectué par Maurice Reuchlin (1962) à propos de l'introduction de méthodes quantitatives en psychologie : *"Si mesurer consiste à attribuer des nombres aux choses selon certaines règles, certaines règles peuvent être plus ou moins restrictives. Les nombres ainsi attribués jouiront de propriétés d'autant plus nombreuses que les règles d'attributions auront été plus précises, c'est-à-dire qu'aura été plus puissante l'axiomatique de l'expérimentateur."*

Il faut donc éviter de poser le problème en termes de faits mesurables ou non mesurables mais plutôt se référer à l'idée de l'existence d'échelles de quantification liées à des niveaux de mesure tels que l'a établi S.S. Stevens (14). Selon celui-ci, nous pouvons distinguer quatre niveaux de mesure :

le problème  
ne se pose pas  
en terme de  
mesurable ou  
non mesurable  
mais en  
se référant à  
des échelles de  
quantification

- le plus faible, l'échelle nominale qui revient à attribuer un nombre à une "chose" ;
- les échelles ordinales qui permettent par exemple de situer un sujet par rapport à une variable avec la notion de décile (15), de moyenne ;
- les échelles d'intervalles qui permettent de savoir si la différence entre deux groupes est égale ou non à la différence entre deux autres groupes avec la notion, d'écart type, de test ;
- au plus puissant, les échelles de rapports pour lesquelles toutes les relations de l'arithmétique ont une signification comme, par exemple, c'est le cas pour les grandeurs fondamentales de la physique.

Nous trouvons là de ce fait une nouvelle grille d'analyse de l'évolution historique des biostatistiques puisque tout se passe comme s'il se produisait un déplacement, certes par à-coups, le long de l'axe des échelles de quantification :

- usage d'échelles ordinales avec les numéristes,
- tentatives d'usage d'échelles d'intervalles, en échec avec Louis, Gavarret, réussies avec Fisher, Hill, Doll.

Au total, nous avons pu mettre en évidence que, loin d'être un simple outil, les mathématiques :

(14) Cité par Reuchlin (1962).

(15) Par exemple le 10 % des courbes médicales de croissance.

- permettent d'expliquer des résultats expérimentaux,
- créent et constituent certaines observations,
- rendent possibles des expérimentations,
- participent à la conceptualisation de la biologie.

Elles prennent aussi leur place à côté de l'expérimentation comme méthode de validation dans la recherche de l'imputation causale (16). Remarquons toutefois (A. Fagot-Largot, 1989) les points suivants.

- D'une part, l'assignation causale balance entre deux extrêmes :

- à l'un des extrêmes, on raconte une histoire (...) (et) les critères de causalités sont essentiellement chronologiques et impurs (comme c'est souvent le cas en biologie) ;
- à l'autre extrême, on conclut à la causalité par des techniques de raisonnements sophistiquées, à partir d'expériences contraintes tout exprès, les plans expérimentaux permettant de n'observer qu'une réalité épurée, simplifiée (comme c'est souvent le cas en physique) ;
- entre ces deux extrêmes, on n'a ni une histoire complète, ni une démonstration statistique complète, mais on juge des liens causaux sur un faisceau composite de preuves fragmentaires dont il faut apprécier la valeur...

- D'autre part, les critères probabilistes ne suffisent pas en toute rigueur à rendre compte de l'écart existant entre explication et prédiction.

Nous retrouvons de fait la place qu'il est reconnu aux mathématiques en tant que critère de scientificité : elles sont à la fois langage, outil et modèle (G. Rumelhard, 1997). Mais cette reconnaissance n'est pas en soit immédiate, ni sans poser des difficultés. Ainsi, dans le domaine médical et physiologique, si Claude Bernard pose en critère de scientificité l'expérimentation au laboratoire, G. Canguilhem, pour sa part, évolue de cette position, qu'il adopte plus ou moins en 1943, vers une position différente, suite aux travaux de Piquemal et de Fagot-Largeault qu'il dirige. Il admet alors que *"c'est bien dans l'effort pour probabiliser le jugement médical qu'il faut voir un des vrais commencements de la scientificité de la médecine"*. Mieux encore, *"la logique du probable que la médecine doit prendre en compte est une science de l'espérance et du risque. Sous ce rapport elle est authentiquement une science de la vie."* (G. Canguilhem, 1994). Face à une éthique qui est bien souvent fondée sur la peur (Hans Jonas), il faut apercevoir ici l'allusion à une éthique du risque assumé et du dépassement.

l'assignation  
causale  
balance entre  
histoire et  
démonstration  
rigoureuse

les probabilités  
sont au cœur  
des sciences  
de la vie

---

(16) Un autre rôle, non étudié ici, serait la modélisation.

## CONCLUSION

enrichissement  
mutuel et  
véritable  
interaction  
entre les deux  
disciplines

Cette analyse historique éclaire d'un jour particulier les relations établies entre les mathématiques et les sciences de la vie. Celles-ci ne vont pas chercher des solutions prêtes à l'emploi dans des mathématiques souveraines. Il y a au contraire enrichissement mutuel et véritablement interaction entre ces deux champs de connaissance. Cette interaction favorise le développement des mathématiques qui empruntent des concepts et des méthodes aux sciences de la vie (ex. Buffon, Fisher, Schwartz...), et dans l'autre sens ces mêmes mathématiques participent à la conceptualisation de ces autres sciences et renouvellent les démarches utilisées.

cependant  
absence des  
biostatistiques  
dans les  
programmes  
de SVT des  
lycées

S'il est clair que les biostatistiques ont permis de remarquables avancées dans les sciences de la vie, nous ne pouvons qu'en constater l'absence dans les programmes français actuels des Sciences de la Vie et de la Terre au lycée. Il nous semble pourtant qu'il y aurait avantage à introduire, dans ces mêmes programmes, les concepts de variabilité (M. Cantor, 1995), de facteurs de risques (M. Coquidé *et al.*, 1997), de causalité (G. Rumelhard, 1994), les méthodes contemporaines d'échantillonnages et de conceptions d'expériences ainsi que les problèmes d'éthique qui y sont liés.

L'objectif affiché dans les instructions officielles, est, pour les séries "S", celui de formation scientifique. Ne faut-il pas pour cela tenir compte, dès qu'elle est possible, d'une certaine mathématisation des sciences de la vie si on admet celle-ci en tant que critère de scientificité ? Cela permettrait en amont de favoriser une co-évolution de ces disciplines telle que la souhaitent aujourd'hui de plus en plus de biologistes.

Jean-Marc LANGE  
IUFM de l'académie de Rouen

## ÉLÉMENTS DE BIBLIOGRAPHIE

BERNARD, Cl. (1865). *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*. Paris : éd. Baillière ; rééd., 1984, Paris : Champs/Flammarion.

CANGUILHEM, G. (1968). *Études d'histoire et de philosophie des sciences concernant les vivants et la vie*. 7<sup>e</sup> éd. augmentée, 1994, Paris : Vrin.

- CANTOR, M. (1995). Réhabilitation de la diversité et besoin d'unité en biologie. *Tréma*, 9-10, 55-64. IUFM Montpellier.
- COQUIDÉ, M., BOURGEOIS, P., LANGE, J.-M. & LE PRIELLEC, M. (1997). L'éducation aux risques dans la formation d'enseignants : quels enjeux ? quels problèmes? In A. Giordan, J.-L. Martinand et D. Raichvarg (éds.). *Actes des XIX<sup>es</sup> J.I.E.S.* Paris.
- DEBRU, C. (1998). *Philosophie de l'inconnu : le vivant et la recherche*. Paris : PUF.
- D'ARCY HART, R.P. (1999). A change in scientific approach : from alternation to randomised allocation in clinical trials in the 1940's. *British Medical Journal*, 319, 572-573.
- DOLL, R. (1998). Controlled trials : the 1948 watershed. *British Medical Journal*, 317, 1217-1220.
- FAGOT-LARGEAULT, A. (1989). *Les causes de la mort : histoire naturelle et facteurs de risques*. Paris : Vrin.
- GAVARRET, J. (1840). *Principes généraux de statistiques médicales*. Paris : Beschet jeunes et Labé.
- GAIL, M.H. (1996). Statistics in Action. *Journal of the Statistical Association*, 91, 433, 1-13.
- GIORDAN, A. (éd.) (1987). *Histoire de la biologie*. Paris : Technique et documentation-Lavoisier.
- GIRAULT, Y. & M. (1999). *L'aléatoire et le vivant*. Paris : Diderot multimédia.
- ISRAËL, G. (1996). *La mathématisation du réel*. Paris : Le Seuil.
- MATTHEWS, J.R. (1998). In T. Colton, P. Armitage (eds.). *Encyclopedia of Biostatistics*. London : Wiley.
- MARKS, H.M. (1999). L'irruption de la preuve statistique en médecine. *La Recherche*, 316, 76-81.
- MAYR, E. (1989). *Histoire de la Biologie*. Paris : Fayard.
- PIQUEMAL, J. (1993). *Essais et leçon d'histoire de la médecine et de la biologie*. Paris : PUF.
- REUCHLIN, M. (1962). *Les méthodes quantitatives en psychologie*. Paris : PUF.
- REY, R. (1994). Naissance de la biologie et redistribution des savoirs. *Revue de synthèse : IV<sup>e</sup> S. N<sup>o</sup> 1-2*, janvier-juin.
- RUMELHARD, G. (1986). *La génétique et ses représentations*. Berne : Peter Lang.
- RUMELHARD, G. (1994). Enseignement et apprentissage de la causalité en biologie. *Biologie Géologie (APBG)*, 1, 119-129.
- RUMELHARD, G. (1997). Travailler les obstacles pour assimiler les connaissances scientifiques. *Aster*, 24, 13-35.

STENGERS, I. (1987). *D'une science à l'autre. Des concepts nomades*. Paris : Le Seuil.

TESI, D. et GIORDAN, A. (1987). Histoire des concepts de chromosomes et de gènes. In A, Giordan (éd.). *Histoire de la biologie* (p. 202). Paris : Technique et documentation-Lavoisier.

SCHWARTZ, D. (1996). Les modèles en biologie et en médecine. *Pour La Science*, 227, 38-45.