

# Santiago Ramon y Cajal, l'art du dessin au service des Neurosciences

Charles Oliver et Michel Kasbarian (Marseille)



A la fin du XIXe siècle et au début du XXe siècle, la microscopie et la photographie étaient en plein développement, mais elles n'avaient pas encore été assemblées, la photomicrographie n'était pas disponible et il était impossible d'obtenir des images microscopiques. A cette époque, les chercheurs utilisaient le dessin pour reproduire ce qu'ils voyaient au microscope. Ainsi, la structure microscopique et le fonctionnement du système nerveux ont-ils été déterminés grâce à l'art du dessin et notamment au talent artistique d'un médecin et scientifique espagnol, Santiago Ramon y

Cajal (1852-1934), souvent considéré comme le Père des Neurosciences.

Santiago Ramon y Cajal est souvent nommé Cajal (patronyme de sa mère) dans la littérature\*. Il en sera de même dans ce texte.

## Enfance, formation

Santiago Ramon y Cajal est né en 1852 dans un petit village, Petilla de Aragón en Navarre. Il est le fils de Justo Ramon Casaus et de Antonia Cajal Puente. La famille vivait modestement ; son père était le chirurgien- barbier du village. Santiago était un enfant rebelle, il était passionné par le dessin et ne voulait pas étudier les matières scolaires. Il fut renvoyé d'une école religieuse et avait une relation conflictuelle avec son père qui le plaça en apprentissage chez un cordonnier, puis un barbier. . En 1869, la famille s'installa à Saragosse, où son père avait obtenu, à l'issue d'une formation à Madrid et d'un concours, un poste de médecin à l'hôpital provincial et un poste de professeur auxiliaire de dissection à l'Université. Justo Ramon suscita alors l'intérêt de son fils pour la médecine en lui faisant dessiner des os humains qu'ils allaient chercher dans

\*Santiago Ramon y Cajal est souvent nommé Cajal. En Espagne, le nom du père (Ramon dans ce cas) est utilisé si un seul nom est utilisé. Toutefois, lorsque le nom du père est commun, c'est le nom de la mère qui peut être utilisé : ainsi, le nom de Cajal est utilisé car moins commun que le nom de Ramon (qui de plus est un prénom). Pablo Picasso est un autre exemple. Il s'appelle Pablo Ruiz (nom du père) Picasso (nom de la mère). Le nom de Picasso a été utilisé car moins commun que celui de Ruiz en Espagne.

les cimetières. Santiago s'inscrivit à l'Ecole de médecine et il obtint sa licence en 1873. Il s'engagea alors dans le service de santé des armées et participa à la troisième guerre carliste avant de partir à Cuba en tant que Médecin capitaine des troupes coloniales, il y contracta la dysenterie et le paludisme ; son état ayant été jugé très grave, il fut rapatrié en Espagne.

## **Retour de Cuba, thèse, mariage**

En 1875, après avoir récupéré une bonne santé, il occupa temporairement un poste de médecin à l'hôpital Nuestra Senora de Gracia de Saragosse. Il ne souhaitait pas exercer la médecine, mais faire de la recherche. Il prépara une thèse sous la direction d'Aureliano Maestre de San Juan, un grand histologiste de Madrid, qui l'initia aux techniques d'observation microscopique. En 1877, il obtint son doctorat en médecine à l'Université Complutense de Madrid. Il avait acheté avec les économies faites lors de l'expédition à Cuba, un vieux microscope Verick, un microtome et il créa un petit laboratoire dans les combles de la maison. Il effectua ses premiers travaux, en solitaire, sur l'inflammation et la structure des fibres musculaires, travaux à l'origine de ses deux premières publications : *Investigaciones experimentales sobre la inflamación en el mesenterio, la córnea y el cartílago* en 1880 et *Estudios anatómicos. Observaciones microscópicas sobre las terminaciones nerviosas en los músculos voluntarios [de la rana]* en 1881.

En 1877, il fut nommé assistant auxiliaire en anatomie à l'Ecole de médecine. En 1878, il contracta la tuberculose et fut traité pendant quelques mois dans un sanatorium des Pyrénées aragonaises. En 1879, il fut nommé, après un concours, directeur des musées anatomiques de l'Université de Saragosse. La même année, il épousa Silveria Fananas Garcia. Le couple eut sept enfants dont deux décédèrent en bas âge. Ramon y Cajal souhaitait obtenir un poste de professeur d'anatomie ou de chirurgie dans une université non seulement pour l'intérêt scientifique, mais aussi pour un meilleur salaire, il avait maintenant des responsabilités familiales ! Il présenta, sans succès, sa candidature dans les universités de Grenade et de Saragosse.

## **Carrière universitaire**

### ***A Valence***

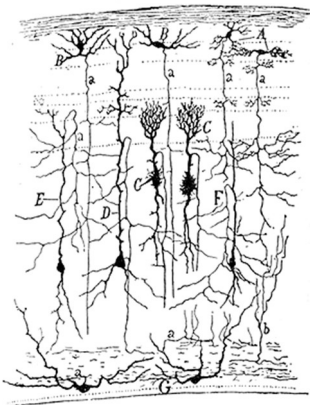
C'est à l'Université de Valence qu'il fut nommé Professeur d'anatomie générale et descriptive en 1883. En 1885, il fit partie des médecins nommés par le gouvernement pour lutter contre l'épidémie de choléra qui ravageait l'Espagne. En récompense de sa monographie, *El microbio virgula del Colera*, le gouvernement espagnol lui remit un microscope Zeiss moderne. À l'époque, Cajal étudiait le système nerveux pour collecter des illustrations appropriées

pour un livre de techniques histologiques et il avait réalisé qu'il n'y avait pas de bonnes méthodes de coloration pour étudier le tissu nerveux. Fin 1887, il rencontra à Madrid le Professeur Luis Simarro Lacabra, un brillant psychiatre qui utilisait l'histologie pour ses recherches. Simarro lui apprit qu'une méthode de coloration des tissus nerveux avait été mise au point en 1873 par un médecin de Pavie, Camillo Golgi.

La méthode consistait à imprégner les échantillons tissulaires par du bichromate de potassium avant de les exposer à une solution de nitrate d'argent. Le mélange induisait la formation de cristaux de chromate d'argent, qui teintaient les membranes des cellules nerveuses en noir. La *réaction noire* avait été publiée par Golgi en 1873, au moment où Santiago Ramón y Cajal terminait ses études de médecine à Saragosse. Une révélation pour Santiago ! Il écrivit plus tard dans son autobiographie : *c'est dans la maison du docteur Simarro... que pour la première fois j'ai eu l'occasion d'admirer... ces fameuses sections du cerveau imprégnées par la méthode argentique du Savant de Pavie .... les cellules nerveuses apparaissent colorées en noir brunâtre jusqu'à leurs plus fines ramifications, se détachant avec une clarté insurpassable sur un fond jaune transparent. Tout était aussi net qu'un croquis à l'encre de Chine. Dès lors, Ramon y Cajal utilisa la coloration de Golgi sur le système nerveux.*

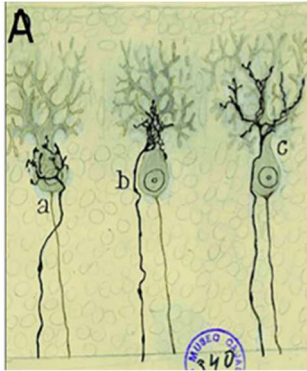
#### **A Barcelone**

À la fin de l'année 1887, Cajal s'installa à Barcelone comme Professeur d'histologie normale et pathologique. Il trouva que la méthode de coloration de Golgi n'était pas reproductible, il modifia les concentrations des réactifs, il ajouta un deuxième bain au nitrate d'argent et il choisit de travailler sur le système nerveux d'animaux immatures qui est dépourvu de gaine de myéline. Ces modifications lui permirent de distinguer les différentes structures du système nerveux central. Il étudia la structure du cerveau, du cervelet, de la moelle épinière, du bulbe rachidien de la rétine de l'homme et de nombreuses espèces animales. Il dessinait avec précision les images renvoyées par son



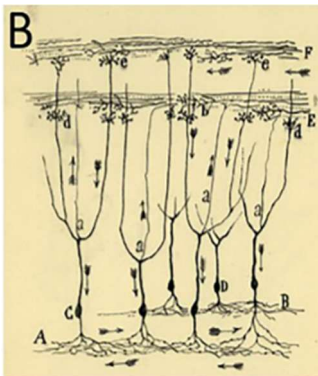
microscope. Ses talents de dessinateur apparaissent dans l'analyse des cellules du tectum optique (schéma ci-contre). Il put observer distinctement les cellules nerveuses et leurs prolongements : *à mesure que de nouveaux faits apparaissaient dans mes préparatifs, les idées bouillonnaient et se bouscullaient dans mon esprit. Une fièvre de publication me dévorait. Un travail considérable, des milliers de dessins, 45 articles publiés dans les quatre premières années. Ramon y Cajal disait que l'année 1888 avait été *mi año cumbre, mi año de fortuna* (mon année faste, mon année de fortune).*

A l'époque, il était admis que le système nerveux était un maillage de cellules fusionnelles, en continuité. Golgi avait confirmé cette théorie, dite réticulaire. Il avait proposé que les dendrites avaient un rôle nutritif sur les cellules nerveuses. Ramon y Cajal donna une interprétation différente de l'analyse des milliers d'images microscopiques. Il proposa une autre théorie du fonctionnement des cellules nerveuses.



Pour lui, les neurones étaient des entités fonctionnelles autonomes (et non fusionnées en un maillage), comportant un corps cellulaire (soma), un axone et des dendrites

(A) *Fibres grimpantes des cellules de Purkinje.*



De plus, Cajal montrait que les cellules nerveuses étaient polarisées, qu'elles recevaient des informations sur leurs corps cellulaires et leurs dendrites, et qu'elles envoyaient par leurs axones des informations d'autres cellules nerveuses plus ou moins éloignées.

(B) *Polarisation dynamique des neurones : les flèches montrent la direction des influx nerveux dans la structure (Ref 5).*

Une nouvelle théorie naissait, elle sera nommée théorie du neurone en 1891 par Wilhelm Waldeyer qui avait créé le mot neurone pour désigner la cellule nerveuse, les neurones communiquant entre eux au niveau d'espaces nommés synapses par Charles Scott Sherrington en 1897.

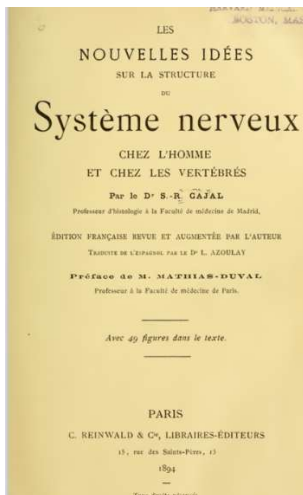
Ramon y Cajal était isolé en Espagne, il publiait en espagnol alors que les histologistes de l'époque étaient localisés surtout en Allemagne et en France. Il souhaitait présenter ses résultats à la communauté scientifique internationale. Pour cela, en 1889, il se rendit, avec son microscope et ses préparations à la Conférence de la Société des Anatomistes qui se tenait à Berlin. Il fut d'abord accueilli avec scepticisme, mais son exposé et ses préparations histologiques firent place à l'enthousiasme des congressistes, notamment de l'éminent Professeur suisse Alexander von Kolliker. La théorie de Ramon y Cajal était acceptée par la majorité des scientifiques.

Une théorie établie avec une simple coloration histologique, des observations microscopiques dessinées avec talent et patience et une somme de travail solitaire considérable : *je suis davantage un travailleur infatigable qu'un architecte calculateur. L'histoire de mes mérites est très simple : c'est l'histoire*

*banale d'une volonté indomptable résolue à triompher à tout prix.* Ramon y Cajal n'était certainement pas qu'un travailleur infatigable, il était un créateur, un génie pour beaucoup.

### **A Madrid**

En 1892, Cajal fut nommé Professeur d'histologie et d'anatomie pathologique à l'Université de Madrid. En 1900, il reçut le Prix de Moscou lors du XIIe Congrès International de médecine. A cette occasion, le roi Alphonse XIII créa le Laboratoire de Recherches Biologiques à Madrid. La théorie du



neurone était admise et reconnue internationalement grâce au Professeur von Kolliker, grand admirateur et protecteur de Ramon y Cajal depuis leur rencontre à Berlin et à ses deux ouvrages fondamentaux sur le système nerveux : en 1893, *Nuevo concepto de la Histología de los centros nerviosos. Nouvelles idées sur la structure du système nerveux chez l'homme et chez les vertébrés, édition française* ; en 1904, *Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados*. Cajal fut invité dans de grandes universités européennes et des Etats

Unis. Les nouvelles techniques, la photomicrographie et la microscopie électronique ont confirmé l'exactitude des observations de Cajal et la théorie du neurone.

## **Le prix Nobel**

En 1906, le prix Nobel de physiologie ou médecine fut décerné à Santiago Ramon y Cajal et à Camillo Golgi pour leurs découvertes sur la structure du système nerveux et le rôle du neurone. Auparavant, il y eut un débat au sein du jury du prix Nobel. L'attribution du prix à Ramon y Cajal était indiscutable, en 1906, la théorie du neurone était bien établie, Cajal avait élucidé la structure et les mécanismes de fonctionnement du système nerveux. Le jury était partagé sur l'attribution du prix à Golgi, il se prononça finalement en sa faveur pour la mise au point de la méthode de coloration noire qui avait permis à Cajal de faire cette découverte fondamentale.

Golgi et Ramon y Cajal se rencontrèrent pour la première fois à Stochholm. Ils avaient des points communs, ils étaient tous deux fils de médecin et nés dans des petits villages de montagne, ils n'en étaient pas moins très différents, Ramon y Cajal avait exercé dans quatre universités espagnoles, il était ouvert sur le monde alors que Golgi n'avait pas quitté Pavie. Pour Tixier Vidal, le

premier était un homme du XXe siècle, le second un homme du XIXe. La cérémonie des discours des deux lauréats fut très surprenante. Le discours de Golgi, intitulé *La doctrine neuronale – théorie et faits*, fut une critique sévère du dogme de Ramon y Cajal. Golgi ne s'avoua jamais vaincu, il continua à défendre sa théorie, désormais appelée *néo-réticulaire* jusqu'à sa mort. Cajal fit bonne figure et, le lendemain, il se contenta de prononcer sa conférence prévue, évitant toute controverse. Dans ses mémoires, après avoir décrit l'attitude de Golgi à Stockholm et les réactions que sa conférence avait suscitées dans l'auditoire, Ramón y Cajal fit le commentaire suivant au sujet du prix partagé : *Quelle cruelle ironie du sort que de réunir, tels des jumeaux siamois, unis par les épaules, des adversaires scientifiques aux caractères si opposés.*

### **Camillo Golgi (1843–1926)**



Camillo Golgi est né le 7 juillet 1843 à Corteno, un village près de Brescia au nord de l'Italie, où son père était médecin. Il étudia la médecine à la Faculté de médecine de Pavie. Diplômé en 1865, il fut jusqu'en 1872 résident à l'Hôpital San Matteo à Pavie et assistant non rémunéré dans le laboratoire de Giulio Bizzozero, Professeur d'histologie et pathologie qui l'initia aux techniques histologiques. En 1872, il était médecin-chef de l'Institution des Incurables. à Abbiategrasso. C'est là qu'il mit au point en 1873 dans sa cuisine sa technique de coloration des cellules nerveuses par le nitrate d'argent. Après de courts séjours dans les universités de Sienne et de Turin, il fut nommé en 1877

Professeur d'histologie et en 1881 Professeur de pathologie générale à l'Université de Pavie. Golgi sortait très peu de Pavie, il ne se rendait pas dans les congrès ou dans d'autres universités. Des chercheurs étrangers venaient le voir dans son laboratoire, notamment von Kolliker. Golgi fut doyen de la Faculté de Médecine de l'Université de Pavie et recteur de cette université pendant plusieurs années. Il prit une part active dans la vie publique ; spécialement concernant la santé publique, et devint sénateur en 1900. Ces activités ne l'empêchèrent pas d'être très actif dans son laboratoire jusqu'à sa retraite en 1918. Son nom est associé à la découverte d'un organite intra-cellulaire, l'appareil de Golgi impliqué dans le transport des protéines intra-cellulaires et d'un organe impliqué dans le contrôle des contractions musculaires, l'organe musculo-tendineux de Golgi. Camillo Golgi s'était marié en 1877 avec Lina Aletti dont il n'eut pas d'enfant, le couple adopta la nièce de Camillo. Golgi est mort à Pavie le 21 janvier 1926.

### **Après le prix Nobel**

. Après l'attribution du prix Nobel, Cajal fut nommé en 1907 président de la Junta de Ampliación de Estudios (Commission pour l'extension des études et des recherches scientifiques). En 1920, un décret royal du roi Alphon XIII fonda l'Institut Cajal, un centre de recherche en neurobiologie. Ramón y Cajal y créa une école qui attira de nombreux étudiants et médecins auxquels on doit des

contributions importantes en neurosciences. Francisco Tello sur la régénération des nerfs périphériques ; Nicolas Achúcarro sur les cellules gliales ; Pío del Río-Hortega qui identifia deux des quatre cellules gliales et proposa une classification des tumeurs du cerveau ; Fernando de Castro qui décrit les chimiorécepteurs carotidiens ; Rafael Lorente de Nó qui décrit l'organisation en colonnes du cortex cérébral. Un de ses fils, Jorge Santiago y Cajal Fañanas identifia une catégorie de cellules gliales dans le cervelet qu'il appela cellules de Fañanas, en hommage à sa mère. Cajal travaillait toujours intensément, il consacrait les matinées à des travaux personnels et les après-midis au suivi des travaux des étudiants et des chercheurs de l'Institut. En 1922, Cajal reçut la médaille Echegaray, la plus haute distinction scientifique décernée par l'Académie Royale espagnole des sciences

Cajal continua à travailler de manière productive jusqu'à sa mort en 1934. En témoignage la publication, en 1933, d'un article intitulé *Neuronisme ou réticulisme* dans la revue scientifique *Archivos de Neurobiología*, contribution considérée comme son testament scientifique.

Ramón y Cajal avait d'autres activités que l'étude microscopique du système nerveux. Dès sa jeunesse, il fut passionné par la photographie. En 1878, il fabriqua des plaques gélatino-bromure améliorant la sensibilité des clichés et diminuant les temps de pose. En 1890, il fut nommé président honoraire de la Société royale de photographie de Madrid. Il s'intéressa à la photographie en couleur et publia en 1912 le livre *La fotografía de los colores: bases científicas y reglas práctica*

Ramón y Cajal publia aussi plusieurs livres destinés à un large public non strictement scientifique, notamment son autobiographie *Recuerdos de mi vida* ; un petit volume d'aphorismes ( pensées, anecdotes et confidences), *Charlas de cafe, pensamientos, anecdotas y confidencias* en 1920 ; le monde vu à 80 ans » *El mundo visto a los ochenta años* , avec le sous-titre ironique *Impresiones de un Arteriosclerótico* . Il décéda à Madrid en 1934 , 4 ans après son épouse.

## Après son décès

En 1936, deux ans après la mort de Cajal, la guerre civile espagnole éclata, elle se termina en 1939. La plupart des chercheurs de l'Institut Cajal émigrèrent à l'étranger. Le matériel et les archives de Ramon y Cajal furent préservés. Le gouvernement franquiste a ensuite freiné l'accueil de nouveaux étudiants et chercheurs et le retour à une activité normale de l'Institut.

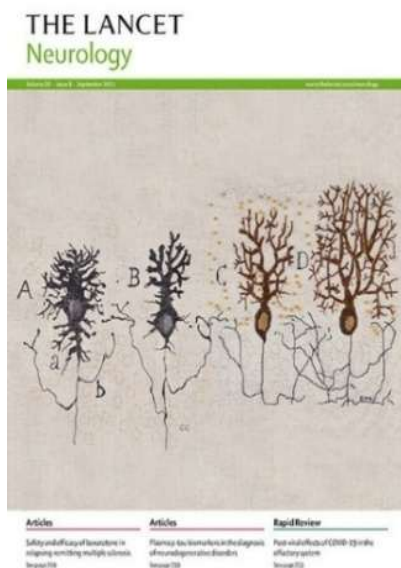
Actuellement, l'Institut est redevenu un grand centre de recherche et de



formation en neurosciences. En 1989, il a été installé dans un nouveau bâtiment, avenue du Dr Arce à Madrid. En 2017, les archives de Ramón y Cajal (manuscrits scientifiques, dessins, peintures, photographies, correspondance...) réunies dans l'Institut Cajal ont été inscrites au

Registre de la Mémoire du monde de l'UNESCO.

Plusieurs exhibitions de dessins de Cajal ont été organisées en Espagne et aux Etats Unis par l'Institut Cajal et le National Institute of Health. Le centenaire de la création de l'Institut Cajal a été célébré en 2020 par le projet **BRODERIE CAJAL** ; consistant en la réalisation de broderies à partir des dessins des structures nerveuse de Cajal.



Un projet qui a jeté un pont entre l'œuvre scientifique de Cajal et l'art du dessin. Plus de 75 bénévoles ont collaboré dans six pays pour créer 81 panneaux brodés à la main, représentant des dessins de Ramón y Cajal. Ces panneaux ont ensuite été exposés par Edinburgh Neuroscience lors du forum virtuel des FENS (Federation of European Neurosciences Societies). Une de ces broderies est en couverture du numéro de janvier

2021 de *The Lancet Neurology*.

Ramon y Cajal est toujours la fierté de l'Espagne où ses découvertes sur le système nerveux en ont fait l'équivalent de Darwin ou de Pasteur. En avril 1952, le titre de marquis lui fut attribué par le gouvernement à titre posthume ainsi qu'à ses successeurs par l'ordre régulier de succession. De nombreux ouvrages ont été écrits sur lui, une mini-série de 9 épisodes lui a été consacrée par la Radiotélévision espagnole (RTVE) *Ramon y Cajal, historia de un voluntad* ainsi qu'un film *Ramon y Cajal. El premio Nobel que cambia la medicina*.

## CONCLUSION

En neurosciences, Ramón y Cajal a incarné l'avènement d'une nouvelle ère. Pour reprendre les mots de Sir Charles Scott Sherrington : « *Il y avait*

*manifestement en lui quelque chose de grandiose... un chercheur scientifique qui, par son originalité, avait transformé, en l'espace de six courtes années et à lui seul, l'étude traditionnelle de l'anatomie fonctionnelle du système nerveux des vertébrés...Il a résolu d'un seul coup la grande question de la direction des courants nerveux dans leur parcours à travers le cerveau et la moelle épinière.* Des découvertes qui doivent beaucoup au talent de dessinateur de Cajal, à son imagination, à son travail considérable et à sa motivation. Ramon y Cajal est un exemple pour les chercheurs, travailleur infatigable et d'une volonté indomptable résolue à triompher à tout prix. Dans son livre, *Reglas y consejos sobre de la investigación biológica*, Cajal insistait sur l'importance de la motivation chez tout candidat chercheur : *celui qui, face à un problème difficile, ne sent pas son enthousiasme grandir et ne voit pas son âme envahie par l'émotion anticipée du plaisir, devrait abandonner la recherche scientifique.*

## REFERENCES

1. Venkataramani, P.V. Santiago Ramón y Cajal: Father of neurosciences. *Resonance* 2010 ; 15 : 968–976.
2. Barbara J-G. Santiago Ramón y Cajal (1852-1934) et la France. *La Lettre-Société des Neurosciences*, 2007, halshs-03091254
3. Bentivoglio M. Vie et découvertes de Santiago Ramón y Cajal. *Lp Lpnguas*
4. Barbara JG. La controverse Cajal-Golgi: Stockholm, 1906 [The controversy Cajal-Golgi: Stockholm, 1906]. *Morphologie*. 2010 ; 94: 4-7
5. de Castro F. Cajal and the Spanish Neurological School: Neuroscience would have been a different story without them. *Front Cell Neurosci*. 2019 ; 13:187.
6. Tixier-Vidal A. De la théorie cellulaire à la théorie neuronale. *Biologie Aujourd'hui* 2010; 204: 253-26
7. De Carlos JA, Pedraza M. Santiago Ramón y Cajal: The Cajal Institute and the Spanish Histological School. *Anat Rec (Hoboken)* 2014 ; 297:1785-802
8. Meht A R , Abbott C M, Chandran S, Haley J The Cajal Embroidery Project: celebrating neuroscience *The Lancet Neurology* 2020; 19: 979
9. Lerma J, De Carlos JA. Epilog: Cajal's unique and legitimated school. *Front Neuroanat*. 2014; 8: 58
10. Honoring Santiago Ramon y Cajal (1852-1934) an "exemplary man". *Europ Journal of Anatomy*, juin 2019, vol 21,suppl 1.