

## **Julien Joseph Virey et la naissance de la chronobiologie**

A. E. Reinberg & H. Lewy

### **Résumé**

*Julien-Joseph Virey (1775-1846) fut pharmacien chef de l'Hôpital militaire du Val-de-Grâce (1804-1813). Il est connu comme pharmacien novateur, naturaliste, anthropologiste et philosophe de la nature. Auteur prolifique, touche-à-tout, certaines de ses idées furent contestées, parfois durement. Le regain d'intérêt pour son œuvre est dû à sa thèse de doctorat en médecine (Paris 1814) consacrée aux rythmes biologiques. Pour Virey, ils ont un caractère «inné»; ils sont contrôlés par des «horloges vivantes» elles mêmes «entraînées» par les variations périodiques de l'environnement comme l'alternance jour/nuit. Il rapporte que les effets des médicaments varient en fonction de l'heure de leur administration. Mais surtout, il publie la première observation quantifiée des rythmes circadiens et annuels de la mortalité humaine.*

*Les résultats de méthodes statistiques appropriées confirment le bien fondé des vues de Virey et permettent de vérifier que les caractéristiques de ces rythmes ont peu varié depuis 1807 malgré les modifications profondes de notre environnement. Ainsi, Virey fut probablement le premier chronobiologiste.*

### **Summary**

*Julien-Joseph Virey (1775-1846) was pharmacist-in-chief at Val-de-Grâce, a military hospital in Paris (1804-1813). He is regarded as an innovative pharmacist, a naturalist, an anthropologist and a philosopher of nature. Virey was a prolific author, with writings encompassing a wide range of interests, although many of his ideas were sometimes harshly contested.*

*The renewal of interest in Virey's work is based on his doctoral thesis in medicine (Paris 1814), the first one ever devoted to biological rhythms. According to Virey, biological rhythms are "innate in character" and are controlled by "living docks" which themselves are "entrained" (synchronized) by environmental periodic changes e.g. day/night alternation. He reported as well that the effects of drugs vary according to the time of their administration. But above all, he published a table with quantified time series showing circadian and annual mortality rhythms in humans. Results of appropriate statistical analyses confirm Virey's views and show that the characteristics of these rhythms have changed very little since 1807 despite major changes in environmental conditions. Thus, Virey may be considered the founder of chronobiology.*

### **Introduction**

Julien Joseph Virey (figure 1), né à Hortes (Haute-Marne) en 1775 et décédé à Paris en 1846 fut un auteur particulièrement prolifique dans plusieurs domaines des sciences de la vie (1, 2). La liste complète de ses publications,

*Alain E. Reinberg, Unité de Chronobiologie. Fondation A. de Rothschild. 29, rue Manin, 75940 Paris cedex 19, France.*

*Hadas Lewy, Department of Human Genetics and Molecular Medicine, Faculty of Medicine, Tel Aviv University; 69978, POB 39040, Israël*

encore qu'incomplète, est d'une longueur et d'une diversité qui impressionnent (1, 2).

Virey entra dans le service armé en 1795 comme pharmacien de troisième classe. Il fut remarqué puis patronné par Antoine Augustin Parmentier, et accéda par la suite au poste de Pharmacien Chef de l'Hôpital militaire du Val-de-Grâce où il termina sa carrière en 1813. Il soutint sa thèse de doctorat à la Faculté de Médecine de Paris en 1814 (3), à l'âge de 39 ans. Pétri de savoir, défendant des idées originales, il fut élu membre de l'Académie de Médecine le 16 avril 1823 puis secrétaire de la Section de Pharmacie, poste qu'il tiendra de 1825 à 1829. Politiquement, il faisait figure de modéré, une sorte de libéral de centre gauche (2); il fut élu député de la Haute-Marne en 1831, réélu en 1834 mais cet aspect de son activité n'a pas laissé de marque impérissable. A sa mort, survenue le 9 mars 1846, à Paris, les *Archives Générales de Médecine*, l'organe du "matérialisme de l'école anatomo-clinique" publia une notice biographique, malveillante et anonyme (4).

Au crédit scientifique de Virey, il faut porter ses idées novatrices ou réformatrices. En 1811, dans son *Traité de Pharmacie* il introduit l'usage du système métrique; un grain vaut désormais 0,053 g. La Matière Médicale, (nomenclature des substances employées en médecine), à laquelle Antoine François Fourcroy avait consacré un cours en 1785 ... ne prendra son allure moderne qu'avec Virey et Guibourt [en 1820], l'un donnant des tableaux des drogues d'après les principes de la classification botanique, l'autre en indiquant, pour la première fois, la structure chimique (5). A part ces réformes du codex, Virey fut un des fondateurs de l'anthropométrie facilitant ainsi l'étude de la diversité des types humains.

Mais Virey était aussi un touche-à-tout, une disposition d'esprit banale en son temps, mais qui était mal perçue du fait d'un manque d'esprit critique. Blanckaert (6) résume cela en écrivant:

"Virey est un auteur indécis et indécidable. Il pratique de façon déroutante et systématique la conciliation des contraires".... "Virey dit toujours trop de choses et pas assez". Une dispute opposait les «monogénistes» soutenant l'idée que toutes les races humaines dérivent d'un type primitif unique, aux «polygénistes» pour qui l'homme est représenté par plusieurs espèces. Bien qu'il fut plutôt monogéniste, Virey donne de certains noirs d'Afrique des descriptions provocantes et explosives en un temps où l'on se bat pour ou contre la traite des noirs. Le résultat est que : "Virey a l'estime des esclavagistes et la censure des abolitionnistes" (6). Autre dispute, celle qui oppose les «transformistes» (avec Lamarck et Geoffroy Saint-Hilaire) aux «fixistes» (avec Cuvier). Grand admirateur de Buffon, Virey est plutôt favorable à l'idée d'une évolution des espèces sous l'influence du milieu (7).

En outre, Virey est «vitaliste». La définition commune lui convient assez bien car il croit en un «principe vital» qui se distingue de l'âme pensante, d'un côté, de la matière, de l'autre (*De la puissance vitale*, 1823). Il n'y a pas, pour Virey, de connaissance possible de l'homme sans connaissance de la nature, c'est pourquoi l'investigateur doit être à la fois médecin, naturaliste, chimiste et philosophe. Son vitalisme est finaliste et providentialiste (8). Cette position est inadmissible pour les médecins «matérialistes» de son temps qui reprochent à Virey d'avoir favorisé la spéculation au détriment de l'investigation. Il s'agit là d'un mauvais procès car, nous allons le voir, Virey fut le premier chercheur à publier et analyser des tableaux chiffrés d'observations relatives à des rythmes humains.

Si l'on fonde exclusivement son jugement sur l'œuvre philosophique de Virey on est tenté de suivre Bénichou (9) lorsqu'il déclare : "J.J. Virey: un songe creux". Mais, heureusement pour sa mémoire posthume, il nous laisse une thèse qui fait indiscutablement de lui le fondateur de la chronobiologie. C'est cela qui donne à Virey un regain d'actualité scientifique depuis 1972 (1, 10, 11, 12, 34).



• Fig 1. Portrait de Julien-Joseph VIREY. Académie Nationale de Médecine. Paris

Un rythme se caractérise par sa ou ses périodes prépondérantes (24h, 1 an et leurs harmoniques respectives), l'emplacement des pics et des creux dans l'échelle du temps considérée, l'amplitude (différence des valeurs entre le pic et le creux). L'emplacement des pics et des creux des différentes variables biologiques correspond à une organisation temporelle, véritable anatomie dans le temps d'une espèce donnée. La chronobiologie se définit comme l'étude de l'organisation temporelle des êtres vivants, des mécanismes qui la contrôlent et de leurs altérations.

Ces rythmes ont un caractère génétique (origine endogène); ils sont contrôlés par des horloges biologiques circadiennes, dont les noyaux suprachiasmatiques (NSC) situés dans l'hypothalamus antérieur des mammifères et de certains oiseaux, découverts par Moore (15) et par Stephen (16). Ces horloges biologiques (ou oscillateurs, ou pacemakers circadiens) sont remises à l'heure tous les jours par des signaux périodiques de l'environnement, dont l'alternance jour nuit (avec les signaux que sont l'aube et le crépuscule).

Cet article a pour objectifs :

- 1- de montrer que Virey fut le premier à formuler clairement un ensemble cohérent de principes - aujourd'hui acceptés - relatifs aux rythmes biologiques,
- 2- d'analyser les rythmes de mortalité humaine à partir de ce que Virey observa en 1807-1808 au Val-de-Grâce, en fait, la première recherche de ce genre,
- 3 - d' étudier dans quelle mesure les rythmes de la mortalité humaine se sont modifiés depuis plus de 150 ans.

### **La chronobiologie et les propriétés des rythmes biologiques**

Pour faciliter l'étude des apports de Virey, un court rappel est utile. Les rythmes biologiques correspondent à des variations périodiques, donc prévisibles dans le temps, des fonctions des organismes vivants. Ils correspondent à l'adaptation d'une espèce donnée aux variations périodiques de l'environnement liés à la rotation de la Terre sur elle-même en environ 24h (rythmes circadiens) et autour du Soleil en environ 1 an (rythmes saisonniers ou circannuels) (12, 13). Ceci se vérifie pour plus de 170 rythmes de fonction physiologiques ou biologiques étudiées chez l'homme (14).

### **Ephémérides de la vie humaine**

Nous ignorons qui inspira la thèse de Virey et même si elle fut inspirée. Le texte publié ne comporte ni remerciement, ni même la liste des membres du jury. Cependant, la lecture du document laisse le sentiment que l'auteur, par les lectures et les observations personnelles qu'il rapporte, avait acquis de solides connaissances sur les rythmes biologiques, ce qui lui permit de formuler des hypothèses et lui donna l'idée de tenter de les éprouver. Soutenir une thèse de médecine à 39 ans ne peut résulter que d'une mûre réflexion.

La thèse de Virey s'intitule : *Ephémérides de la vie humaine, ou recherches sur la révolution journalière, et la périodicité de ses phénomènes dans la santé et les maladies*. L'éphéméride est le récit d'événements quotidiens mais aussi un ouvrage indiquant, pour l'année à venir, les faits

astronomiques ou météorologiques sujets à calcul et prévision (heures du lever et du coucher du soleil, etc...)- Par ce titre, Virey met l'accent sur la périodicité et, par conséquent, sur le caractère prévisible des variations de certains processus biologiques. Faisant référence au nycthémère, l'alternance nuit jour, il donne un copieux inventaire de ce qu'on sait alors des rythmes biologiques végétaux, animaux et humains. Certains auteurs (dont Murât (17) non cité) ne s'intéressaient qu'à ce qui se passe la nuit. Judicieusement, Virey insiste sur la nécessité méthodologique d'étudier l'organisme pendant tout le nycthémère :

*"On a eu tort de ne considérer que l'influence partielle de la nuit sur nos corps; ce n'est voir que la moitié d'une révolution importante dans le jeu de notre économie : il faut donc étudier l'action du nycthéméron entier".*

#### **«Des causes des mouvements périodiques dans la vie animale»**

Virey cherche à connaître l'origine des manifestations rythmiques en physiologie et en pathologie. Il rejette l'idée d'un contrôle exclusif des rythmes biologiques par des variations périodiques externes à l'organisme (origine exogène). Autrement dit, Virey pense que les rythmes biologiques sont innés (origine endogène) et ne résultent pas d'une acquisition individuelle, sous l'effet des facteurs périodiques de l'environnement, acquisition qui se répéterait à chaque génération.

La persistance des rythmes biologiques dans un environnement constant (l'obscurité) est un argument puissant en faveur de leur caractère endogène. De manière pertinente, Virey fait état, sans citer l'auteur, du résultat que d'Ortous de Mairan fit publier en 1729 (18) :

*"D'ailleurs ce n'est pas toujours la présence ou l'absence de la lumière et de la chaleur qui détermine une plante à s'ouvrir, à veiller. Dans les souterrains les plus obscurs, la tendre sensitive déploie son feuillage à me-*

*sure que le soleil de lève; elle le ferme lorsqu'il se couche sans avoir senti ou pu percevoir cet astre, et l'on ne parvient à la tromper qu'après de longs essais"*

Inspiré par Bryan Robinson (1680 - 1754) qu'il cite (19) il propose de rattacher "...la périodicité aux mouvements journaliers de l'économie". Autrement dit, il est en faveur de l'origine endogène des rythmes biologiques, de leur caractère inné, de leur contrôle par des horloges biologiques, entraînées, remises à l'heure par l'alternance jour/nuit :

*"... cette rotation successive de nos fonctions chaque jour, de la veille, du sommeil, de la réparation nourricière, des excréments et sécrétions, n'établit-elle pas une périodicité habituelle et comme innée dans tout le jeu de nos organes ? N'est-ce pas comme un système de rouages engrenés l'un dans l'autre, une sorte d'horloge vivante, montée par la nature, entraînée par le mouvement rapide du soleil et de notre sphère. "*

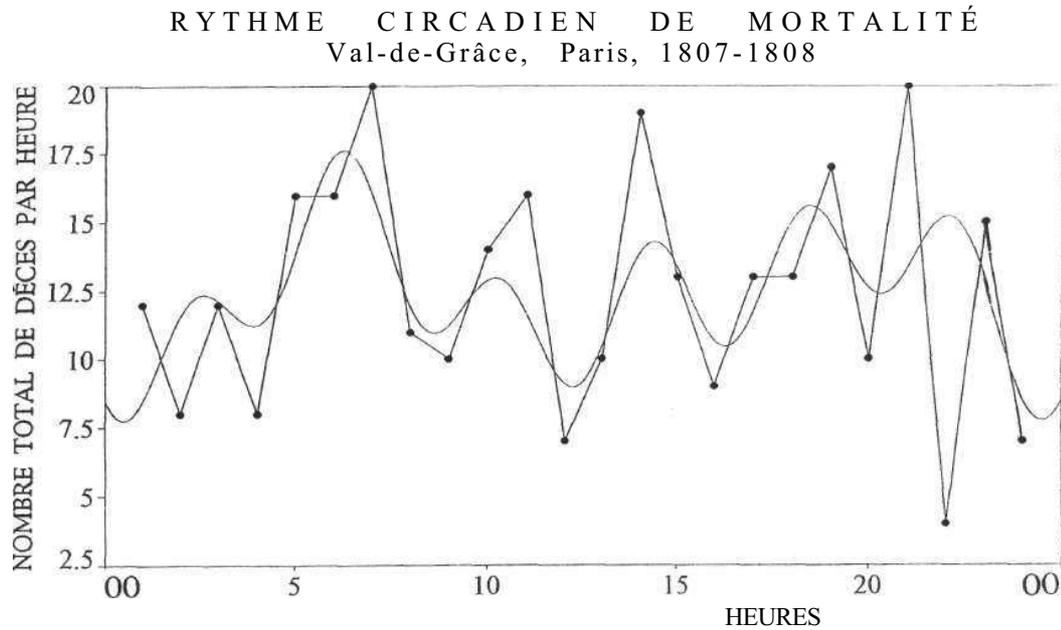
Virey imagine même un modèle qui préfigure celui qu'a formulé van der Pol en 1926 (oscillations de relaxation) et qui fait encore le bonheur des théoriciens des rythmes (20)

*"... les accès sont une sorte de décharge qui arrive nécessairement lorsque les retours de nos mouvements (sic) vitaux, rappelés par la révolution journalière, sont parvenus au même degré d'embarras où ils se trouvaient à l'accès précédent".*

#### **«Conséquences pour l'hygiène, la pathologie et la thérapeutique de l'observation des périodes diurnes»**

Parfois, Virey se fait bucolique, chantant : "...l'homme simple, l'enfant, le villageois qui suivent ces impulsions de l'instinct..." levés et couchés tôt, à heures régulières, etc. L'important est de respecter la périodicité de 24h. Christian Hufeland a dit à peu près la même chose en 1788, dans un livre intitulé : *L'art de prolonger la vie humaine* (21, 22).

Fig 2. Rythmes circadiens et autres de mortalité d'adultes mâles. Série temporelle recueillie par J.-J. Virey en 1807-1808 à l'Hôpital du Val-de-Grâce, à Paris. • = Moyenne horaire (base annuelle) et fonction d'approximation statistiquement significative ( $r = 0,529$  -  $F_{stat} = 1,1$  -  $p < 0,05$ ).



La même idée est encore exprimée par Lavoisier en 1790 (23). Virey ne cite pas ces auteurs.

Cette idée n'est pas très originale. Les «Techniques de Longue Vie», comportant le respect des rythmes, furent enseignées par le «Vieux Maître» chinois Lao-zi (Lao-Tseu) (- 570 à - 490) ce que, semble-t-il, ignoraient Hufeland, Lavoisier et Virey (24).

L' idée de respecter la synchronisation de 24h n'est pas très convaincante car aucun de ces auteurs ne fournit de preuve expérimentale pour étayer ses assertions. Avraïdire, la lecture de ces documents, publiés à l'aube du XIXe siècle, s'apparente à une visite du marché aux puces: on y rencontre beaucoup de choses, mais les vraies antiquités chronobiologiques y sont rares. Heureusement, ce chapitre fournit une sorte de bulletin de naissance de la chronopharmacologie et de la chronothérapie.

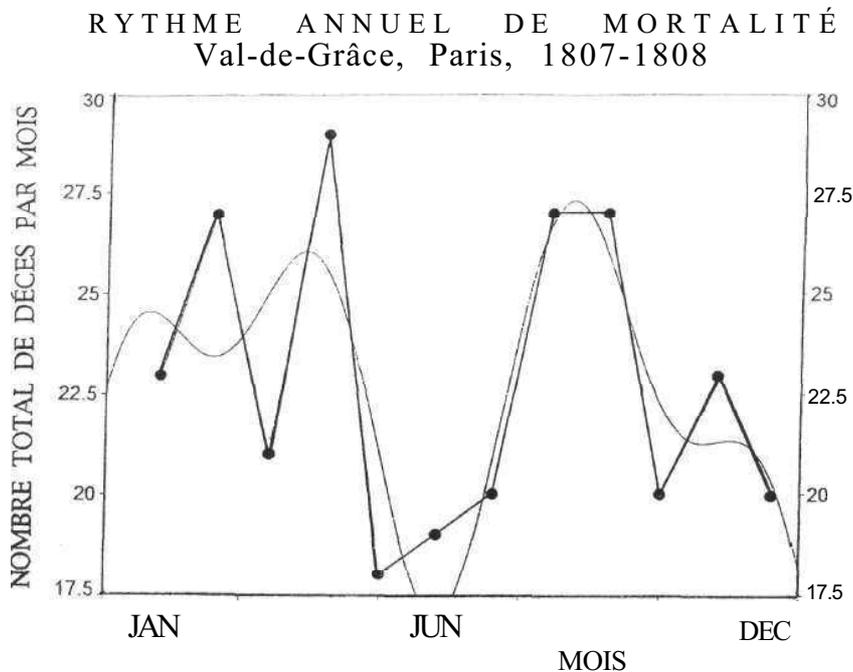
Virey étudie aussi les rythmes des symptômes et mentionne le caractère nocturne des crises de goutte, citant Sydenham, et des attaques d'asthme, citant Floyer. En fait, ces dernières furent décrites remarquablement par So-

ranus d'Éphèse (25) au second siècle (voir note: Soranus). Se fondant sur l'existence des rythmes biologiques Virey en vint à penser que les effets des médicaments varient en fonction de l'heure d'administration :

*"Tout médicament n'est pas également indiqué à toute heure, et ici encore la période diurne a besoin d'être consultée. Les hypnotiques, les narcotiques, l'opium, hors les conjectures extrêmes, ne seraient pas bien placés dans la matinée, lorsque toutes les facultés tendent au réveil; mais ces remèdes ont une action plus intense et plus salutaire dans la soirée, parce que les forces de la nature aspirent au sommeil et au repos. C'est ainsi que Sydenham prescrivait toujours un parégorique opiatique le soir du jour où il avait donné une purgation ou un émétique, et cet usage est assez imité maintenant, pour calmer l'irritation".*

Virey était très en avance sur son temps. Après 150 ans d'attente, Scheving (26) mit en évidence le rythme circadien du pentobarbital chez le rat. Pour une même dose la durée du sommeil induit est 1,6 fois plus longue au début du repos (diurne) qu'au début de l'activité.

Fig 3. Rythmes annuels et autres de mortalité d'adultes mâles. Série temporelle recueillie par J-J Virey en 1807-1808 à l'Hôpital du Val-de-Grâce, à Paris. • = Moyenne mensuelle et fonction d'approximation statistiquement significative ( $r = 0,76$  -  $F_{stat} = 1,18$  -  $p < 0,05$ )



**«De la mortalité aux diverses heures du nyctéméron»**

L'hypothèse de Virey est que si les rythmes biologiques n'ont pas d'incidence sur sa survie, l'être humain devrait mourir n'importe quand. Il conçoit qu'un événement unique dans la vie de l'individu, sa naissance et sa mort, peut prendre un caractère périodique pour une population. «Si toute époque avait le même caractère, la mortalité devrait être égale...». De mai 1807 à mai 1808, heure par heure et mois par mois, il dénombre les décès du Val-de-Grâce. Il y a là une tentative de normalisation :

*"La profession, la nourriture, l'air étant à peu près uniformes, ainsi que le genre des maladies et le sexe, parmi les militaires en cet hospice, la mortalité ne devrait pas être bien différente à toute heure : sur 302 décès, chacun devrait donner 12 1/2.."*

Virey constate que plus de 1/6 (52/302) sont morts le matin entre 05 et 08 h (3 heures) et moins de 1/7 (42/302) l'après midi entre 17 et 20h. Il déclare :

*"Ainsi la plus grande mortalité a lieu évidemment à la naissance du jour, plus ou moins matin, suivant la saison, et toujours après le lever du soleil plutôt qu'avant. Le soir la mortalité a lieu surtout à la chute du jour, mais moins que dans le matinée."*

Ce n'est pas évident. Le nombre de cas est réduit et les outils statistiques usuels que nous avons initialement utilisés (ANOVA, cosinor (27)) ne permettent pas de déclarer qu'une variation est détectée. Nous avons donc utilisé «Table curve and Peak fit SPSS'programs» une méthode plus adaptée qui, par un test de corrélation fournit la fonction mathématique la plus proche des données expérimentales, les périodes détectées dans la série temporelle ainsi que leur signification statistique.

Pour ce qui concerne le rythme du nyctéméral, la figure 2 montre qu'il est présent avec une corrélation  $r = 0,307$  pour une fonction possédant des périodicités de 4h, de 24h et de 12h statistiquement significatives ( $p < 0.05$ ). Elle montre bien deux pics majeurs, l'un vers 06h, l'autre vers 20h et un creux vers minuit (et non à 22h suivant Virey).

**Tableau 1 : Rythme circadien de mortalité d'adultes**

lieu (années)	affection causale	Amplitude % de M	Heures des pics prépondérants (année)	Auteurs
Val-de-Grâce (1807-8)	toutes causes	<b>+/- 12%</b>	<b>06h</b> et 18h	Virey (1814)
Tous pays (±1930 à ±1967) " " " " " "	toutes causes	+/- 12%	<b>06h</b> et 18h	Smolensky
	" femmes adlt.	<b>+/- 20%</b>	<b>07.30h</b>	Halberg
	" hommes adlt.	<b>+/- 27%</b>	07.30h	Sargent
	cardio-vasculaire	<b>+/- 12%</b>	<b>10h</b>	(1972)
" "	insuf. respiratoire	+/- 12%	05.50h	
France (1962-68)	toutes causes	<b>+/- 10%</b>	06.10h-18h	Reinberg
Fernand-Widal (1957-67)	" "	<b>+/- 7%</b>	15.20h-06h	Gervais
	Mal.Coronaires	+/- 21%	19.30h-11h	Halberg
	Mal.Infectieuses	<b>+/- 13%</b>	05.30h	Gaultier
	insuf. respiratoire	-	<b>01 h</b>	et coll.
	intox, aiguë		20.50h	(1973)

*Nombre des cas (n). Val-de-Grâce (Paris) n = 302; USA et tous pays n = 4,2. 10<sup>5</sup>; France métropolitaine n = 3,2 10<sup>6</sup>; Fernand Vidal (Paris) n = 8111. La nomenclature adoptée par l'INSERM a été suivie (B26 = maladies des coronaires, etc.) L'amplitude de la variation est exprimée en % de la moyenne horaire annuelle M = 100%. La situation des pics et des creux a pour référence de phase OOh = minuit de l'heure locale. Pic prépondérant : gros caractère; pic secondaire : caractère plus petit*

Pour ce qui concerne le rythme annuel, non analysé par Virey, les courbes révèlent la présence ( $r = 0,587$  - Fstat = 1,18) de périodicités de 12,6 et 4 mois ( $p < 0.05$ ). Les pics annuels prédominants se situent en mars et septembre.

Comme références du XXe siècle nous avons choisi deux études utilisant des moyens statistiques similaires, comportant, d'une part, les données de 49 études de 15 pays dont les USA (10) et, d'autre part, les données de la France métropolitaine et d'un hôpital parisien : Fernand Vidal (28). Les résumés des résultats figurent aux tableaux 1 et 2.

Pour les rythmes circadiens (10) un pic majeur se situe à 06 h. 64% des décès se sont produits entre 04 et 11 h. Un autre pic se situe à 18h. Des périodicités de 12h, 4,8h, 4h, ont été observées. Le creux de la mortalité se situe vers OOh (minuit) avec un second pic en fin de journée. L'existence de plusieurs pics peut s'ex-

pliquer, en partie, par des différences d'horaires de mortalité entre, par exemple, les maladies cardio-vasculaires, les insuffisances respiratoires, les maladies infectieuses, etc. (tableau 1).

Pour les rythmes annuels, le pic majeur de mortalité (et de morbidité) se situe en hiver, dans les deux hémisphères (10) pour les affections cardio-vasculaires et respiratoires. Mais le pic de motilité d'autres maladies peut avoir une autre localisation annuelle. Les données recueillies par Virey révèlent que ce pic hivernal était présent en 1807.

L'interprétation moderne de ces variations repose sur les démonstrations expérimentales et cliniques de rythmes circadiens et circannuels de vulnérabilité (10, 12, 27, 29, 30) intéressant plus particulièrement telle fonction ou tel réseau (système cible) à tel moment du cycle. Des «heures de moindre résistance» peuvent être mises en évidence chez l'homme et d'autres espèces animales (27, 29, 30). L'interprétation

**Tableau 2 : rythme annuel de mortalité d'adultes**

lieu (années)	affection causale	Amplitude en % de M	Mois des pics prépondérants	Auteurs (année)
Val-de-Grâce (1807-8)	toutes causes	+/- 22	mars et septembre	Virey (1814)
U.S.A. (1940)	toutes causes	'?	hiver	Smolensky
	cardio-vasculaire	+/- 20	jan-fév	Halberg
France (1962-68)	cardio-vasculaire	+/- 21	février	Gervais
	Tumeurs malignes	+/- 3	décembre	Halberg
	cérébro-vasculaire	+/- 20	février	Gaultier
	suicides	+/- 14	juin	et coll.
	toutes causes	+/- 34	mars	(1973)
Fernand-Widal (1957-67)	cardio-vasculaire	+/- 31	fév-mars	
	cérébro-vasculaire	+/- 55	mars	
	intoxication aigüe	+/- 37	novembre	

*Nombre des cas (n). Val-de-Grâce (Paris) n=301<sup>1</sup>; U.S.A. n = 4,2. 10<sup>5</sup> & 7,0. 10<sup>3</sup>; France<sup>1</sup> métropolitaine n = 3,2 10<sup>6</sup>; Fernand Vidal (Paris) n = 8111. La nomenclature adoptée par l'INSERM a été suivie. Tumeurs malignes: B18; lésions vasculaires cérébrales: B22; Maladies cardio-vasculaires: B25 à B28; suicides BE 49. L'amplitude de la variation est exprimée en % de la moyenne mensuelle M = 100%. La situation des pics et des creux a pour référence de phase le solstice d'hiver: 22 décembre dans l'hémisphère Nord.*

de ce phénomène repose aussi sur le fait que les rythmes de plusieurs fonctions sont impliqués dans les variations périodiques de processus pathologiques (10, 13, 27, 30, 31, 32).

L'interprétation proposée par Virey, une fois de plus, allait dans la bonne direction :

*"... Il est probable que l'on est plus ou moins sujet à périr à l'heure où redouble chaque affection dont on est attaqué. Les âges, les tempéramens (sic) les saisons concourent à déterminer ce moment fatal..."*

Mis à part qu'il s'agissait de militaires, nous ne savons pas grand chose de la population étudiée par Virey en matière de morbidité et de mortalité. Le nombre des blessés devait être important. Les batailles d'Eylau (février 1807) et de Friedland (juin 1807) coûtèrent chacune environ 10.000 morts du côté français. A cela il faut ajouter que l'environnement de la population étudiée par Virey diffère considérablement du notre par bien des aspects: le soleil pour l'éclairage diurne, la bougie pour la nuit; le chauffage pauvre en hiver; l'hygiène corporelle et alimentaire relativement

médiocre. Et dans les hôpitaux, pas d'asepsie, pas d'antibiotiques et des thérapeutiques médicamenteuses balbutiantes. Les conséquences de la tempête qui a ravagé l'ouest de l'Europe en décembre 1999 nous rappellent ce qu'était la vie sans électricité, sans chauffage central, sans conservation des aliments par le froid. Si nous soulignons ces différences c'est pour mieux mettre en valeur le fait que les rythmes de mortalité observés par Virey sont très proches de ceux que nous pouvons évaluer. Cela constitue un nouvel argument solide en faveur du caractère endogène des rythmes de vulnérabilité de l'organisme humain. Tout se passe comme si leurs caractéristiques n'avait pas changé depuis 1807.

#### **Virey a-t-il eu raison trop tôt ?**

Virey fut attaqué par des auteurs courageusement anonymes qui ignoraient (4) ou ne saisissaient pas l'originalité de sa pensée (33). Dans l'article *Périodicité* publié en 1825 dans le «Dictionnaire (sic) Abrégé des Sciences Médicales» Virey se fait traiter d'apothicaire (?) car il a osé privilégier l'idée de rythmes endogènes, entraînés

par les facteurs périodiques de l'environnement et imaginé des oscillations de relaxation. L'origine exogène des rythmes est pour l'auteur (33) si évidente qu'il termine sa philippique par ces mots: "C'est ainsi, M. Virey, qu'on livre la médecine à la risée du public et au mépris des savans (sic). "

De tels commentaires ne sont pas de nature à favoriser une bonne réputation. En outre, les intuitions géniales de Virey, que nous citons ici, sont noyées dans un fatras de considérations naïves ou verbeuses, comme une pierre précieuse dans sa gangue. Cela ne facilite pas le travail des prospecteurs. Mais, à notre connaissance, Virey fut le premier chronobiologiste à publier des chiffres pour étayer ses idées. Ce ne fut pas le cas de ses prédécesseurs pourtant cités parmi les pionniers: Sanctorius (cf 27), de Mairan (18), Hufeland (21), Lavoisier (23). Etre en avance sur son temps ne facilite pas la mise en mémoire. Le moment est venu de donner à Virey la place qu'il mérite, celui de fondateur d'une discipline nouvelle.

#### Remerciements

Les auteurs expriment leur vive reconnaissance aux Professeurs: Jean Charles Sournia, Membre de l'Académie de Médecine; Roger Hahn, History of Science, University of California, Berkeley; Björn Lemmer, Institut of Pharmacology, University of Heidelberg; Claude Blanckaert, Historien des Sciences, Directeur de Recherches au CNRS, pour les conseils et les informations qu'ils ont reçus lorsqu'ils préparaient ce texte.

#### Note sur Soranus d'Ephèse

Ce médecin qui fut formé à Alexandrie, exerça la médecine à Rome au temps de Trajan et d'Hadrien. Son œuvre fut résumée, traduite et distribuée jusqu'au moyen âge, autant que celle de Galien et d'Hippocrate, dit son traducteur du latin en anglais, L.E. Drabkin (27). Les travaux de Soranus furent traduits du grec en latin, au Ve siècle par Caelius Aurelianus dont on sait peu de chose sinon que, comme Soranus, il appartenait à la secte des méthodistes qui professaient le scepticisme, par opposition au dogmatisme. Les premières éditions en latin de Soranus/Caelius Aurelianus dues à Johannes Sichart

furent imprimées à Bâle en 1529 par les presses de Heinrich Pétri. Elles furent suivies d'autres éditions à Venise (1547) et Lyon (1567 et 1569). Soranus fut un des premiers à décrire de façon précise et claire un certain nombre de phénomènes biopériodiques en physiologie et pathologie médicale. À part le caractère nocturne de l'attaque d'asthme, il nous faut mentionner les observations «chronobiologiques» de Soranus sur le sommeil, les fièvres, l'épilepsie, les affections rhumatismales.

#### Bibliographie

1. GILLISPIE CC. (1981), *Dictionary of Scientific Biography*. New York. Charles Scribner's sons, vol 13, pp 44-45
2. BENICHOUC, BLANCKAERT C. (sous la direction de) (1988), *Julien Joseph Virey, naturaliste et anthropologue*. Paris. Vrin. 286p.
3. VIREY J.J. (1814), *Ephémérides de la vie humaine, ou recherches sur la révolution journalière et la périodicité de ses phénomènes dans la santé et les maladies*. Thèse, Faculté de Médecine de Paris, 23 avril 1814. Paris. Didot Jeune, 39p.
4. Anonyme (1846), Biographie de J.J. Virey. *Archives générales de médecine*, (4ème série) 11 : 116 -119
5. HUARD P. (1970), *Sciences, médecine, pharmacie de la Révolution à l'Empire (1789-1815)*. Paris, Ed Roger Dacosta, pp 157
6. BLANCKAERT C. J.J. *Virey observateur de l'homme*. Cf. [2] pp 97-182
7. LAURENT G. J.J. *Virey et le transformisme*. Cf. [2] pp 61-96
8. REY R. *Le vitalisme de J.J. Virey*. Cf. [2] pp 31 -59
9. BENICHOUC. J.J. *Virey: un songe creux*. Cf. [2] pp 184 - 240
10. SMOLENSKY M, HALBERG F, SARGENT F. (1972), *Chronobiology of the life sequence*, In *Advance in Climatic Physiology* sous la dir. de S. Ito, K. Ogata, et H Yoshimura, Tokyo, Ogaku Shoin Ltd, pp 281-318.
11. ASCHOFF J. (1974), *Speech after dinner*. In : *Chronobiological aspects of endocrinology*. (sous la dir. de J. Aschoff, F. Ceresa, F. Halberg). *Chronobiologia*, 1 (Supplément 1) : 483 - 495
12. REINBERG A. (1975), *Advances in human chronopharmacology*. *Chronobiologia*, 3 : 15-166

13. TOUITOU Y, HAUS E. (1994), *Biologie Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine* (sous la dir. de) Berlin. Springer-Verlag. 730 p.
14. TICHERA, ASHKENAZIIE, REINBERG A. (1995), Préservation of the functional advantage of human time structure. *FASEB J.* (Federation of American Societies for Experimental Biology Journal), 9: 169-272
15. STEPHAN FK, ZUCKER I. (1972), Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. *Proc Natl Acad Sci USA*, 69: 1683-1686.
16. MOORE RY (1983), Organisation and function of a central nervous System circadian oscillator: the suprachiasmatic hypothalamic nucleus. *Fed Proc*, 42: 2783-2789.
17. MURAT JA. (1806), *De l'influence de la nuit sur les maladies ou Traité des maladies nocturnes*. Weissenbruch, Bruxelles.
18. d'ORTOUS de MAIRAN JJ. (1729), Observation botanique. *Histoire de l'Académie Royale des Sciences*, Paris, 35
19. ROBINSON B. (1732), *A treatise on Animal Oeconomy*. Dublin. 2e Ed 1734.
20. GUNDEL A, SPENCER MB. (1999), A circadian oscillator model based on empirical data. *J Biol Rhythms*, 14: 516-523
21. HUFELAND CW (1798), *The art of prolonging human life*. London. J. Bell., 201 p
22. ASCHOFF J. (1998), Bicentennial anniversary of Christoph Wilhelm Hufeland's *Die Kunst das menschliche Leben zu verlängern* (The Art of Prolonging Human Life). *J. Biol. Rhythms*, 13: 4-8
23. LAVOISIER A, SEGUIN (1797), Sur la transpiration des animaux. *Mémoires de l'Académie des Sciences*. Paris. Présenté 14 April 1790, pp: 601-612
24. REINBERG A. (1998), *Le temps humain et les rythmes biologiques*. Paris. Edition du Rocher. 250p
25. CAELIANUS AURELIANUS (1950), *On acute diseases and on chronic diseases*. LE. DRABKIN (édition bilingue). University of Chicago Press, 1019p
26. SCHEVING LE, DONALD F, VEDRAL DF, PAULY JE. (1968), A circadian susceptibility rhythm to pentobarbitol sodium. *Anat Rec*, 160 : 741-750
27. HALBERG F, REINBERG A. (1967) Rythmes circadiens et rythmes de basses fréquences en physiologie humaine. *J Physiol* (Paris) 59: 117-200
28. REINBERG A, GERVAIS P, HALBERG F, GAULTIER M, ROYNETTE M, ABULKER Ch. DUPONT J. (1973), Mortalité des adultes: rythmes circadiens etcircannuels dans un hôpital parisien et en France. *Nouv Presse Méd.*, 2 : 289 - 294
29. REINBERG A, SIDI E, GHATA J. (1965), Circadian reactivity rhythms of human skin to histamine or allergen and the adrenal cycle. *J Allergy*, 36 : 273-283
30. REINBERG A, SMOLENSKY MH. (1983), *Biological Rhythms in Medicine*. New York. Springer-Verlag, 305 p
31. REDFERN PH, LEMMER B. (1997), *Physiology and Pharmacology of Biological Rhythms*. Berlin. Springer-Verlag, 668 p
32. HALBERG F, LAGOGUEY M, REINBERG A. (1983), Human circannual rhythms over a broad spectrum of physiological processes. *Inter J Chronobiology*, 8 : 226 - 268
33. Anonyme (1825), *Dictionnaire Abrégé des Sciences Médicales*. Paris CLF Panckoucke. vol 12, article «Périodicité» pp 441 - 447
34. BOISSINJ, CANGUILHEM B. (1998), *Les rythmes du vivant*. Paris. Nathan Université. CNRS Editions.

### Biographies

*Alain E. Reinberg. Né à Paris. Etudes secondaires et universitaires à Paris. Docteur en Médecine et Docteur es Sciences de l'Université de Paris. Ex Directeur de Recherches (DRI) au C.N.R.S. Ex Président de l'International Society for Chronobiology. Co Editeur de "Chronobiology International", Marcel Dekker Inc New York. Médaille du Combattant Volontaire de la Résistance. Présentement Directeur de l'Unité de Chronobiologie Fondation Adolphe de Rothschild, Paris.*

*Hadas Lewy. Née à Tel Aviv. Etudes secondaires et universitaires à Tel Aviv. PhD de l'Université de Tel Aviv. Recherches sur les fréquences multiples des horloges biologiques hypophysaires - Department of Human Genetics and Molecular Medicine - Prof. I. Ashkenasi. Présentement Boursière de Recherches "Post-Doc". Biochimie médicale, Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière, Université de Paris VI - Prof. Y. Touitou, et Unité de Recherches de Chronobiologie, Fondation A. de Rothschild, Paris.*