

L'essor des sciences du neurone au XX^e siècle

Partie 2

Des nouvelles sciences du neurone à la neuroscience (1940-1980)

Version auteur : J.G. Barbara, 2011. L'essor des sciences du neurone au XX^e siècle. Seconde partie : des nouvelles sciences du neurone à la neuroscience (1940–1980). Psychiatr. Sci. Hum. Neurosci., 9, 145-152. (PSN éd., Paris, ISSN 1639-8319)

BARBARA Jean-Gaël
Chargé de recherche au CNRS
Université Pierre et Marie Curie
CNRS UMR 7102
Université Denis Diderot
CNRS UMR 7219

Université Pierre et Marie Curie
Case 14, Laboratoire de neurobiologie
des processus adaptatifs,
7, quai Saint Bernard, 75005 Paris
jean-gael.barbara@snv.jussieu.fr

Résumé

Un grand bouleversement des recherches sur le système nerveux se produit dès les années 1940 et se développe considérablement après la Seconde Guerre mondiale. Les questions laissées en suspens avant la guerre concernent des points aussi fondamentaux que la nature de la neurotransmission, chimique ou électrique. Le premier tournant concerne la discipline reine de la neurophysiologie avec l'introduction de l'enregistrement intracellulaire qui permet de comprendre l'électrogenèse neuronale et la dissection fine des réseaux de neurones. En association avec la biophysique, la microscopie électronique et l'ultracentrifugation, la technique intracellulaire emporte la conviction de tous sur la nature chimique de la neurotransmission par l'élaboration de la théorie quantique et de la théorie vésiculaire. La voie est ouverte à la caractérisation des neurotransmetteurs avec l'aide de la biochimie. Les voies noradrénergiques et aminergiques sont décrites par de nouvelles techniques histologiques, tandis que l'électrophysiologie caractérise leurs fonctions. Toutes les sous-disciplines concourent à étudier l'organisation synaptique des centres nerveux et les phénomènes d'inhibition locale. Avec la neuropharmacologie, les sciences du neurone constituent une nouvelle neurochimie, et les progrès des dissections, des techniques de traçage morphologique de voies nerveuses et les techniques opératoires offrent de nouvelles possibilités d'intervention et d'expérimentation. Toutes ces innovations des années 1950 et 1960 sont au cœur de la constitution de la nouvelle communauté internationale qui se fédère autour du mouvement de la neuroscience américaine.

Mots clés (6) : neuroscience, microélectrode, histofluorescence, théorie chimique de la neurotransmission, théorie quantique de la neurotransmission, vésicules synaptiques.

Abstract:

In the field of study of the nervous system, a great revolution starting in the 1940s takes place after the Second World War. Before the war, fundamental questions at stake dealt with the nature of neurotransmission, chemical or electrical. The first turning point was made in the distinguished field of neurophysiology where a better understanding of neuronal electrogenesis and fine dissections of nervous networks followed the introduction of the new intracellular recording technique. This technique is associated with biophysics, electron microscopy and ultracentrifugation. Consequently, the chemical theory of neurotransmission is uniformly adopted with the appearance of the quantal theory and the vesicular theory. The new path of the discovery of neurotransmitters is open with the help of biochemical methods. Noradrenergic and aminergic paths are described with novel histological techniques, whereas electrophysiology is used to find their functions. All disciplines work together in the study of the synaptic organisations of nerve centres and local inhibition phenomena. Neuronal sciences adopt neuropharmacology to create a novel neurochemistry. New dissection procedures, morphological network tracing tools and surgical techniques offer novel ways of intervening and manipulating. These innovations of the 1950s and 1960s are central in building a new international community unified by the American neuroscience movement.

Key words : neuroscience, microelectrode, histofluorescence, chemical theory of neurotransmission, quantal theory of neurotransmission, synaptic vesicles.

INTRODUCTION

Les années 1930 avaient abouti à l'émergence de la nouvelle discipline de la *neurophysiologie* dont les nouveaux outils étaient l'oscillographe cathodique, l'électroencéphalographie et les appareils inscripteurs et enregistreurs associés [1]. Ce nouveau domaine, essentiellement britannique à son origine, avait reçu, dès 1932, une impulsion donnée par le prix Nobel de physiologie ou médecine décerné à Charles Sherrington et Edgar Adrian. Une large communauté internationale s'était mise en place par des échanges entre laboratoires et par la participation à des congrès internationaux comme celui des psychologues qui s'était tenu à Paris en 1937 et où Hans Berger, le découvreur de l'électroencéphalographie, avait été invité.

La décennie 1940 est une période de maturation souterraine de nombreux projets de recherche en neurophysiologie cellulaire, alors que la polémique centrale sur la nature de la neurotransmission – chimique ou électrique – atteint son paroxysme. Dans le domaine des études morphologiques et biochimiques, malgré la découverte de René Cousteaux de la gouttière synaptique de la jonction neuromusculaire, dévoilée par le vert de Janus, et la mise au point de certains procédés histochimiques comme la coloration de Koelle des activités cholinestérases, c'est la microscopie électronique, la biophysique, la biochimie et la pharmacologie qui préparent l'adoption des nouveaux outils des années 1950 : microscope électronique, ultracentrifugation, radio-isotopes, microélectrodes et histofluorescence.

Dès le début des années 1950, ces techniques aboutissent à une explosion de nouvelles observations et à une reconfiguration complète du champ théorique de la neurophysiologie dans tous les domaines. La neurobiologie prend son envol, en associant la biochimie et la morphologie aux études d'électrophysiologie dans la découverte des neurotransmetteurs, comme celle du GABA chez les invertébrés par Steve Kuffler. Dès cette décennie, le projet d'une neuroscience se met en place par l'association de la neurobiologie et de la biophysique. Au cours des années 1960, sa communauté se réorganise par une nouvelle institutionnalisation qui aboutit à la création d'une société de neuroscience, non seulement aux Etats-Unis, mais dans de très nombreux pays dont la France en 1988.

La nouvelle neurophysiologie cellulaire

Comprendre l'électrogenèse des neurones

L'un des problèmes essentiels de la neurophysiologie des années 1930 concerne le modèle d'explication de la genèse des activités électriques supra-liminaires des nerfs et des neurones – le potentiel d'action – et son rapport aux activités infra-liminaires, c'est-à-dire les variations du potentiel de base des éléments nerveux [2]. Dès 1907, Louis Lapicque, professeur de physiologie en Sorbonne, imagine le modèle simple et correct du potentiel d'action généré lorsque le potentiel de base dépasse un certain seuil. L'étude par des microélectrodes extracellulaires des activités lentes infra-liminaires se développe pour comprendre leur rôle dans les phénomènes bioélectriques d'ensemble, à la fois sur des nerfs isolés, mais aussi sur des corps cellulaires de neurones géants (de l'ordre du millimètre), comme ceux des ganglions nerveux de l'aplysie.

Selon l'hypothèse ionique de Bernstein, le potentiel d'action résulte de l'ouverture supra-liminaire de pores perméables aux ions, lorsque l'activité électrique basale dépasse un seuil. A cette époque, l'électrophysiologie cellulaire est dominée par les chercheurs adoptant des modèles végétaux, comme des algues unicellulaires géantes facilement manipulables. Cette science a en effet démontré que le potentiel d'action est associé à une forte augmentation de conductibilité électrique des membranes cellulaires (Blinks). Les Américains Cole et Curtis, puis les Britanniques Hodgkin et Huxley, démontrent ce fait sur des axones géants de calamars. Puis, en 1939, les Britanniques réussissent à implanter une électrode dans un axone géant pour mesurer la polarité et la valeur du potentiel transmembranaire : le potentiel d'action se développe depuis le potentiel de repos négatif (hyperpolarisé, -50 mV) jusqu'à des valeurs très positives (+ 50 mV). Ce résultat suggère que le potentiel d'action résulte de l'ouverture de perméabilités ioniques sélectives à certains ions loin de leur potentiel d'équilibre, comme les ions Na^+ . Durant la décennie 1940, ces études sont reproduites sur des fibres musculaires, puis, au tout début des années 1950, sur des neurones (Eccles, puis Philipps, Albe-Fessard, Buser, Woodbury, Patton).

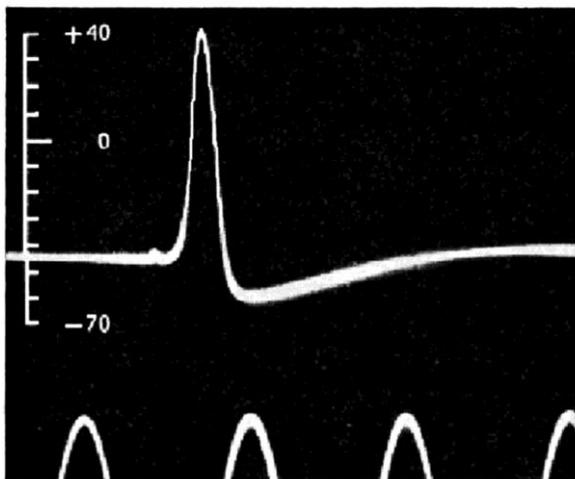


Figure 1 : Enregistrement d'un potentiel d'action intracellulaire dans un axone géant de calamar. D'après Hodgkin et Huxley, 1945. Permission de Nature Publishing Group.

La sélectivité ionique est fondamentale non seulement pour la génération du potentiel d'action, mais aussi pour le maintien du potentiel de repos (ions K^+), les potentiels inhibiteurs (ions Cl^-), et les

potentiels lents suivant le potentiel d'action. Ces recherches aboutissent au concept de canal ionique sélectif, mais aussi à la réfutation de l'hypothèse électrique de la neurotransmission. Son partisan le plus célèbre, John Eccles, adopte dès lors la théorie chimique lorsqu'il enregistre certains potentiels synaptiques inhibiteurs très hyperpolarisés (1952), incompatibles avec son hypothèse électrique par des effets de champs à distance.

Ces recherches aboutissent à une synthèse présentée par Eccles lui-même au colloque du *Cold Spring Harbor Laboratory* de 1952, sous la forme d'un modèle quantitatif de l'électrogenèse du potentiel d'action et des potentiels synaptiques, basé sur des mesures neuronales directes et des analogies entre les propriétés de la membrane de l'axone géant du calamar et celle des neurones. La base de l'électrophysiologie cellulaire est posée et elle permet de mettre les études de microphysiologie des éléments excitables à l'honneur lors de l'important colloque international du CNRS organisé à Gif-sur-Yvette en 1955.

Les activités électriques des dendrites

Les premiers modèles de la nouvelle physiologie cellulaire concernent des compartiments cellulaires bien délimités, comme une algue unicellulaire, un segment d'axone géant de calamar ou le soma globuleux d'un neurone géant d'aplysie. Les premières modélisations de Wilfrid Rall sont des modèles de neurone à compartiments très simples, comportant un soma et un axone. Mais qu'en est-il des dendrites ? Le congrès de la société américaine d'électroencéphalographie de 1955 est entièrement consacré à ces structures. Le thème est ancien, mais il n'a pas connu de grand bouleversement depuis les spéculations de Ramón y Cajal et son abandon de l'idée de Golgi du rôle nourricier des dendrites, situées à proximité des capillaires sanguins dont elles extraient les éléments nutritifs. Le neurophysiologiste français Pierre Buser se souvient d'une visite à Paris de son collègue du *Rockefeller Institute*, Lorento de Nó, au cours de laquelle, ce dernier, l'un des derniers élèves de Cajal, reprit lors d'un exposé son collègue américain McCulloch en train de représenter un neurone sous une forme sphérique dans un schéma de cybernétique. « No, McCulloch, a neuron is like this », lui dit Lorento de Nó en dessinant alors un point qui schémait ainsi le soma neuronal et d'où émanaient un axone, mais surtout un immense arbre dendritique complexe¹.

Ce sont en réalité les électroencéphalographistes qui redonnent toute leur importance aux dendrites, en interprétant les potentiels corticaux évoqués comme des potentiels générés dans les territoires dendritiques des neurones. Bronk, Chang, Purpura vont ainsi imaginer que les dendrites sont, au même titre que l'axone, des éléments excitables, des lieux de genèse et de propagation du potentiel d'action, ainsi qu'il le sera démontré seulement au cours des années 1990, par la technique du *patch-clamp*. Le prix Nobel Eccles lui-même négligea pendant toute sa carrière l'impact des activités synaptiques éloignées du corps cellulaire sur l'activité neuronale d'ensemble. Comme le suggérait pourtant le neurophysiologiste du CNRS, professeur au Collège de France, Alfred Fessard, au cours des années 1950, le faible poids des synapses individuelles éloignées est en réalité un facteur de l'intégration dendritique qui dépend de la synchronicité d'un grand nombre de synapses dans des portions limitées de l'arborisation dendritique.

Au cours de cette période, le groupe des neurophysiologistes américains, qui s'étaient intitulé les « axonologistes », fut le plus virulent à revendiquer l'axone comme le seul élément d'initiation et de conduction neuronales à longue échelle d'un potentiel d'action véritable, de grande amplitude et de durée inférieure à la milliseconde. Il était pour eux inconcevable qu'il en soit de même pour les dendrites. Ce blocage psychologique nous laisse penser que les propriétés fondamentales du neurone n'étaient concevables qu'à son pôle de transmission et de sortie, comme si cette région condensait une sorte de virilité et de puissance inimaginables pour un élément cellulaire distant comme une

¹ Communication personnelle à l'auteur.

dendrite. Cette controverse des dendrites fut l'une des batailles reprises dans les années 1960 par la nouvelle neuroscience lorsqu'elle s'opposa aux dogmes de l'ancienne neurophysiologie des années 1930.

A l'autre bout du neurone...

Depuis le XIX^e siècle, le neurone modèle des vertébrés est très naturellement le motoneurone de la moelle épinière, un grand neurone extractible à la main par de fines aiguilles après durcissement du tissu à l'acide chromique. Au tout début des années 1860, l'Allemand Otto Deiters avait observé sur ces neurones isolés un filament fin et unique, le cylindre-axe (*axis cylinder*), première description de l'axone, c'est-à-dire d'une fibre nerveuse unique présentant une connexion à une cellule.

Au cours des années 1950, Bernhardt Katz réalise des enregistrements des activités unitaires aux extrémités d'axones de motoneurones par des microélectrodes extracellulaires et intracellulaires à la surface du muscle ou à l'intérieur d'une fibre musculaire. Il mesure des « potentiels synaptiques », soit des potentiels de jonction entre le nerf et la zone innervée, d'après la dénomination employée pour la première fois par le Britannique Brian Matthews et le Français Alfred Fessard. Katz cherche aussi à déceler des activités unitaires, notamment en baissant la concentration extracellulaire en ions calciques, et observe la nature tout-ou-rien d'activités unitaires d'amplitude minimale constante. Ce résultat pouvait être confronté à la théorie chimique de la neurotransmission ; l'invasion de l'élément présynaptique par le potentiel d'action déclenchait un phénomène tout-ou-rien analogue à la genèse du potentiel d'action, ou à la contraction des fibres musculaires isolées, mais qui aboutissait à l'extrémité des fibres nerveuses à la libération d'un paquet du neurotransmetteur dont l'effet post-synaptique était un mini-potentiel d'amplitude constante, un potentiel synaptique miniature, encore appelé aujourd'hui « miniature ». Les grands potentiels synaptiques s'expliquaient alors par l'augmentation de fréquence et par la synchronisation de ces « miniatures ».

L'adoption définitive de la doctrine de la neurotransmission chimique

Au tout début des années 1950, un consensus est adopté en faveur de la théorie de la neurotransmission chimique, après les progrès réalisés en neurophysiologie et après les nouvelles mesures de potentiels synaptiques [3]. Dès 1950, Alfred Fessard et son collègue de Genève, Jean Posternak, écrivaient une importante revue sur les derniers soubresauts de cette polémique [4]. La théorie chimique, précédemment soutenue par les données pharmacologiques, au point d'être acceptée pour la transmission des ganglions nerveux par les électrophysiologistes eux-mêmes, fut alors l'objet de nouvelles objectivations très diverses, qui tirèrent parti des techniques modernes de l'après-guerre dont initialement la microscopie électronique et l'ultracentrifugation.



Figure 2 : Alfred Fessard et Horace Magoun. Remerciements à Jean Fessard pour la reproduction de la photographie.

La découverte des vésicules synaptiques par la microscopie électronique

Le contexte de découverte des vésicules synaptiques est à l'origine celui des premiers essais de la microscopie électronique mise au point au début des années 1930. Dans le domaine biologique, Albert Claude utilise cette technologie au MIT pour isoler le virus du sarcome de Rous, puis avec Christian de Duve et George Palade, pour mettre en évidence, en conjonction avec l'ultracentrifugation et la biochimie enzymatique, certains compartiments cellulaires comme les lysosomes. Par ailleurs, Francis O. Schmitt utilise ce nouvel instrument, également au MIT, pour l'étude des constituants des nerfs et des muscles. Simultanément, De Robertis et Palay réalisent indépendamment les premiers clichés de microscopie électronique de neurones et de synapses dans lesquelles sont visualisées de petites vésicules en grand nombre et de taille uniforme. Ces vésicules contenues dans les synapses pouvaient-elles être des réservoirs pour le neurotransmetteur ? Les jeunes microscopistes spécialisés dans leur nouvelle technologie demeurèrent pour la plupart prudents dans leurs descriptions et leurs interprétations.

La théorie quantique de la neurotransmission

C'est lors du congrès de Gif-sur-Yvette de 1955 que le neurophysiologiste Katz formule l'hypothèse de la théorie quantique de la neurotransmission, avant qu'aucun des morphologistes ne s'avance sur cette question, mais en toute connaissance de leurs travaux. Cette hypothèse repose alors sur une idée très simple. Les vésicules synaptiques de taille uniforme représenteraient bien les paquets du neurotransmetteur libéré par le potentiel d'action arrivant à l'extrémité libre de l'axone et générant les courants synaptiques miniatures enregistrés par Katz à la jonction neuromusculaire. Katz imagine un mécanisme d'exocytose de ces vésicules à la membrane plasmique et la genèse d'un courant post-synaptique associé dans le muscle.

Une dizaine d'années plus tard, Victor Whittaker tente d'isoler par ultracentrifugation ces vésicules ; il mesure leur concentration en acétylcholine pour renforcer le schéma théorique. Mais il isole des éléments plus grands, en réalité des éléments synaptiques détachés – des

« synaptosomes » – ainsi identifiés ultérieurement en microscopie électronique. Ces recherches aboutissent à l'hypothèse de la libération vésiculaire du neurotransmetteur en lien direct avec la théorie de Katz. Toutefois, ces deux théories ont fait l'objet de polémiques jusque dans les années 1990, même si elles sont à présent unanimement acceptées.

La quête des neurotransmetteurs

Le neurotransmetteur modèle de la neurophysiologie fut longtemps essentiellement l'acétylcholine, depuis la découverte par Otto Loewi et Dale du rôle de ce neurotransmetteur dans le contrôle de la fréquence cardiaque et dans la contraction musculaire volontaire. La pharmacologie de la synapse cholinergique permettait de bloquer le récepteur par des antagonistes du récepteur à l'acétylcholine (curare), d'inhiber sa recapture ou encore sa dégradation synaptique (ésérine). Les trois effets associés étaient requis pour démontrer qu'une substance puisse être considérée comme neurotransmetteur : blocage de la réponse synaptique, allongement de la cinétique du potentiel synaptique, épuisement de la réponse par une forte stimulation. En fait, ces normes très exigeantes devinrent un obstacle pour reconnaître une fonction de neurotransmetteur aux substances comme le glutamate et le GABA. Les effets ubiquitaires de ces substances indiquaient des actions non spécifiques dans le système nerveux alors qu'il s'agit des deux neurotransmetteurs les plus généraux.

La reconnaissance du GABA comme neurotransmetteur par l'équipe de Steve Kuffler fut une aventure exemplaire alliant la biochimie régionale et l'électrophysiologie sur un modèle invertébré permettant d'isoler chimiquement la substance stockée à la terminaison des fibres inhibitrices. Ces nouvelles recherches mettaient en place une interdisciplinarité à l'image de celle d'Alfred Fessard, David Nachmansohn et Wilhelm Feldberg à la station biologique d'Arcachon (1939), qui avait permis de démontrer la transmission cholinergique de l'appareil électrique de la torpille. Mais ce type de travaux présentait de nombreux pièges, car les substances testées présentaient aussi des effets lents neuromodulateurs qui obscurcissaient les résultats et qui expliquent le retard considérable pris pour attribuer la fonction de neurotransmetteur au glutamate.

Un nouveau monde neurochimique

Durant les années 1950, un nouveau continent à explorer s'ouvre aux nouvelles sciences du neurone. L'hégémonie de la neurophysiologie classique a été battue en brèche par les succès de la théorie chimique de la neurotransmission. De même que les derniers bastions du réticularisme avaient été particulièrement résistants jusqu'à l'apparition de la microscopie électronique, Eccles avait insisté sur son modèle de transmission électrique par des effets de champs encore peu de temps avant son adhésion impromptue à la théorie chimique. Ce nouveau continent neurochimique émergeait des recherches associant d'une manière plus intégrée, et centrée sur le concept de transmission synaptique, la biochimie, la pharmacologie et l'électrophysiologie. Ses trois représentants les plus significatifs, Ulf von Euler, Julius Axelrod et Bernard Katz, obtinrent le prix Nobel de physiologie ou médecine en 1970. Tous trois, chacun à leur manière, élucidèrent certains mécanismes de synthèse, de stockage et de libération de neurotransmetteurs.

Ce nouveau monde se dessinait également d'une nouvelle manière dans le champ parallèle de la pharmacologie clinique et de la psychiatrie, lorsque le médecin français Henri Laborit testa la chlorpromazine et découvrit son effet sédatif expérimenté avec succès comme neuroleptique à l'hôpital Sainte-Anne. Dans le domaine du développement du système nerveux, l'Italienne Rita Levi-Montalcini découvrit au même moment le facteur de croissance des fibres nerveuses dont les effets décrits n'étaient pas sans lien avec l'hypothèse de la chimiotaxie de Cajal.

Dans le monde émergent de la biochimie cellulaire et moléculaire, le séquençage de l'insuline, au début des années 1950, marque un tournant dans la découverte et l'étude de petits peptides, comme les neurohormones quelques années plus tard.

Toutefois, malgré le rôle intégrateur de la théorie de la neurotransmission chimique qui fonda en un même modèle des mécanismes biochimiques (synthèse, dégradation, recapture des neurotransmetteurs), cellulaires (l'exocytose), pharmacologiques (*binding* au récepteur) et électrophysiologiques (ouverture d'un récepteur-canal ionique), toutes ces nouvelles données générales ne furent exploitées qu'à la suite du développement de nouveaux outils spécifiques pour découvrir des voies neuronales caractérisées par un neurotransmetteur et des fonctions particulières.

Les nouvelles voies du cerveau

Le nouveau cadre théorique des sciences neuronales qui se dessine au début des années 1950 aboutit à une reconfiguration des concepts théoriques et des dogmes centraux de la neurophysiologie, mais surtout de ce que l'on nomme la *neurobiologie* [5]. Il s'agit d'un projet de recherche selon lequel les découvertes ont plus de chances d'aboutir si les nouvelles objectivations par les instruments et les techniques les plus modernes sont réalisées à l'échelle cellulaire. Au sein des anciennes écoles de neurophysiologie certaines fractures furent parfois vivement ressenties entre les partisans de ces approches cellulaires (et non pas réductionnistes) et ceux souhaitant maintenir une réflexion plus globale et intégrée en se plaçant à des échelles intermédiaires (les circuits nerveux, les aires cérébrales). Toutefois, les nouveaux outils développés au cours des années 1950 et 1960 par les premiers permettent progressivement de caractériser des circuits nerveux et leurs fonctionnements locaux (les formes de leurs plasticités synaptiques), tout en se rapprochant du mode d'explication de leurs fonctions possibles.

Le scintillement des voies nerveuses par l'histofluorescence

La technique de l'histofluorescence fut la première technique de visualisation par fluorescence qui permettait de détecter un neurotransmetteur dans des varicosités micrométriques d'axones et de suivre au microscope les trajets nerveux des voies adrénergiques. Ce fut pour le monde entier une révélation que de pouvoir cartographier finement les voies du cerveau spécifiques d'un neurotransmetteur et d'imaginer ses fonctions selon leurs connectivités aux différentes structures cérébrales connues.

La découverte de cette technique s'inscrit dans la révolution précédemment décrite et plus précisément dans le programme de recherche sur la transmission adrénergique. On souhaitait détecter la présence d'adrénaline dans certains vésicules ou granules (comme ceux des cellules de la médullosurrénale) par une réaction convertissant la tryptamine en un composé fluorescent.

Cette technique permit ensuite à Dahlström et Fuxe de cartographier les voies aminergiques. La constitution histochimique des circuits neuronaux permettait de révéler des assemblages de neurones synthétisant un même neurotransmetteur et ouvrait la porte à de nouvelles corrélations entre l'activité de réseaux et leur étude fonctionnelle par l'électrophysiologie.

La découverte de la cellule de Renshaw

Cette aventure est l'un des plus beaux exemples d'un rapprochement entre certains résultats acquis par les techniques d'enregistrement extracellulaire caractérisant assez grossièrement des activités de populations de neurones et les nouvelles techniques des années 1950. Dès 1941, Birdsey Renshaw

opère certaines décompositions des activités électriques dans la moelle épinière selon des normes permettant la distinction d'arcs synaptiques. Or le signal des interneurons brouillait ces activités. En cherchant à éviter ces potentiels interneuroniques parasites, Renshaw récolta des informations sur leur topographie. Ainsi, à partir de 1946, il identifie des activités provenant d'interneurones des racines ventrales de la moelle épinière à proximité des corps des motoneurones. Ces interneurons exercent une inhibition récurrente puisqu'elle est stimulée par une collatérale du motoneurone (un rétrocontrôle négatif).

C'est en cherchant à démontrer une transmission cholinergique dans le système nerveux central que Eccles, Fatt et Koketsu reprennent les études de Renshaw en 1954, par la technique intracellulaire. Ils établissent par de nouvelles normes que les activités décrites par Renshaw proviennent d'interneurones inhibant les motoneurones. Pour découvrir la synapse cholinergique entre les collatérales des motoneurones et les interneurons inhibiteurs, Paul Fatt applique au motoneurone le principe de Dale, selon lequel un neurone ne peut agir que par un seul neurotransmetteur. Selon ce principe, si le motoneurone active le muscle par l'acétylcholine, ce neurotransmetteur doit également être impliqué à la synapse avec l'interneurone. Cette hypothèse juste aboutit à la découverte des « cellules de Renshaw » par le groupe dirigé par Eccles. Elle représente une application directe des nouvelles possibilités de l'intracellulaire dans la mesure des potentiels synaptiques inhibiteurs. Eccles découvre ainsi une synapse cholinergique centrale. Les effets du répertoire cholinergique, le curare et la dihydro- β -érythroïdine pour les bloquants, l'ésérine et le TEPP pour les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, et l'acétylcholine, ont permis de confirmer l'hypothèse.



Figure 3 : John Eccles (gauche) et Pierre Buser (droite) au quai Saint Bernard, Université Pierre et Marie Curie. Remerciements à Pierre Buser.

Ainsi, une convergence des données anciennes de la technique extracellulaire avec les possibilités de l'enregistrement intracellulaire, entrecroisées avec la neuropharmacologie moderne des synapses cholinergiques et une approche topographique par pénétration profonde de microélectrodes selon un gradient oblique traversant une certaine population neuronale, permit une nouvelle caractérisation d'un certain type de neurone et surtout du circuit spécifique auquel il

contribuait. Aujourd'hui encore de nouvelles données analysent avec toujours plus de détails, y compris chez l'homme, les fonctions multiples des cellules de Renshaw dans la coordination des mouvements comme la marche, par ajustement des muscles agonistes et antagonistes des deux jambes.

Les organisations synaptiques

Les enregistrements unitaires par des microélectrodes, extracellulaires ou intracellulaires, furent l'une des grandes aventures des années 1950 et 1960. Chaque laboratoire testait des protocoles variés pour élaborer ses propres électrodes très fines, certaines implantées à demeure de façon chronique chez l'animal pour des enregistrements suivis et longs. Le rêve d'Adrian d'atteindre des mesures unitaires dans n'importe quelle région du système nerveux devenait réalité, même si dans le cortex par exemple, les résultats furent longtemps décevants. Par une mesure ciblée, dans un neurone bien choisi, l'approche neurobiologique espérait comprendre l'organisation synaptique autour du neurone enregistré et la connectivité du réseau environnant. La rationalité sous-jacente était celle d'Adrian lorsqu'il interprétait dans les années 1930 les champs récepteurs des unités rétiniennes, c'est-à-dire la portion de rétine susceptible d'activer après illumination un neurone donné dont l'axone prenait part au nerf optique. Adrian avait mis en évidence une diffusion de l'excitation : une illumination rétinienne très focalisée, distante d'un millimètre du neurone rétinien enregistré parvenait encore à l'activer. Il y avait dans la rétine des circuits de l'ordre du millimètre convergents sur chaque neurone rétinien (les cellules ganglionnaires).

En 1953, lorsque Kuffler reprend ces études par des microélectrodes unitaires, il peut enregistrer les champs récepteurs des cellules ganglionnaires de la rétine du chat. Ces enregistrements révèlent pour certains neurones un centre du champ exciteur, alors que son pourtour est inhibiteur. Autrement dit, la neurobiologie gagnait son pari de pouvoir découvrir des propriétés précises des circuits nerveux par l'enregistrement d'un seul neurone. Cette démarche aboutit au prix Nobel de physiologie ou médecine de Hubel et Wiesel (1981) lesquels avaient commencé ensemble leurs études chez Kuffler quelques années après cette découverte.

Nouvelles anatomies, stéréotaxie, neurophysiologie et psychochirurgie

Les nouvelles méthodes des sciences du cerveau sur lesquelles vont reposer le mouvement des neurosciences sont beaucoup plus diversifiées encore. Elles intègrent des acquisitions méthodologiques en anatomie, notamment par de nouvelles préparations animales et techniques opératoires chez l'homme.

Dans le domaine de l'anatomie pure, John Young isole l'axone géant du calamar et le propose comme modèle de neurophysiologie à Cole, Curtis, Hodgkin et Huxley, avec les succès qu'on connaît. Walle Nauta remet à l'honneur les techniques d'imprégnation argentique des fibres nerveuses dégénérées pour suivre leur trajet après induction de leur dégénérescence résultant de la séparation du centre nerveux par section. Sa technique connaît un succès immense qui lui vaut la médaille F.O. Schmitt du *Neuroscience Research Program*.

La neuroanatomie moderne de l'école de Ranson connaît également le succès avec la découverte de Magoun et de Moruzzi du système activateur ascendant de la formation réticulée qui apporte de nombreuses possibilités d'interprétation du sommeil et de la conscience. D'autres dissections ingénieuses permettent des préparations originales comme le « cerveau isolé » ou la préparation « médio-pontine pré-trigéminal ». Par ailleurs, le renouveau de la stéréotaxie est un facteur essentiel dans la réalisation de destructions et de sections à des endroits ciblés et profonds du

cerveau à l'aide d'un système de repérage de coordonnées prenant appui sur la surface crânienne de l'animal ou chez l'homme (appareil stéréotaxique).

Dans le domaine de la neurochirurgie, ces techniques donnent lieu à de nombreux essais cliniques dans les nouveaux traitements chirurgicaux des épilepsies, mais aussi à des abus dans le champ de la psychochirurgie héritée des années 1930.



Colloque en l'honneur de Sir Edgar Adrian à Cambridge en 1964. On peut reconnaître Edgar Adrian au centre du premier rang, et Herbert Jasper, Ragnar Granit, Hallowell Davis, Denise Albe-Fessard, Steve Kuffler, Richard Jung, Yves Laporte, Bernard Katz, Alfred Fessard, John Eccles, Alan Hodgkin.

CONCLUSION

Nous avons envisagé le contexte général dans lequel se développent les nouvelles disciplines à l'origine de l'essor du nouveau mouvement de la « neuroscience américaine ». Le premier cours intensif du *Study Program* de F.O Schmitt recense toutes ces nouvelles tendances innovantes. Il prend systématiquement le parti de l'originalité et de la qualité des nouvelles recherches. Le ton du volume, édité en 1967 à la suite du cours, prend quelque distance avec les disciplines classiques des sciences du système nerveux, en premier lieu, la neurophysiologie, hégémonique depuis les prix Nobel des années 1932, 1944, 1961, 1963 et 1967. Schmitt l'annonce explicitement, la neurophysiologie seule est stérile, tout comme aujourd'hui pour certains l'électrophysiologie.

La nouvelle neuroscience se base alors sur deux nouveaux piliers, la biophysique et la neurobiologie. Schmitt a lui-même exploité la richesse de l'analyse par rayons X et la microscopie électronique, mais en aboutissant finalement à peu de découvertes. Ses propres analyses structurales sont relativement statiques et descriptives, comme dans ses études sur les collagènes, alors que d'autres microscopistes étudient les structures synaptiques dans une perspective physiologique dynamique digne des anciens travaux de Ranvier et Couteaux.

La neuroscience appuie également son ambitieux programme sur la prise en compte des mécanismes cellulaires comme le flux axonal, et de l'approche neuronale dans l'étude des circuits nerveux. Le circuit n'est plus disséqué électrophysiologiquement de l'extérieur, comme en anatomie, mais de l'intérieur, par l'activité enregistrée dans un seul neurone et dont certains potentiels témoignent des activités de réseaux.

Le mouvement de F.O. Schmitt tire parti de la révolution technologique et conceptuelle des nouvelles sciences des neurones et parvient à rassembler autour de lui une élite de chercheurs innovants que les succès individuels placent à la tête d'une nouvelle communauté internationale. Celle-ci s'institutionnalise véritablement par la création de la société américaine de neuroscience (1969), puis par la création de sociétés de neurosciences dans différents pays, dont la France presque vingt ans plus tard.

Remerciements : l'auteur remercie Ginette Leteuré et Chantal Barbara pour leurs relectures.

Références

1. Barbara J.G. 2010. La naissance du neurone. Paris : Vrin
2. Barbara J.G. 2006. The physiological construction of the neurone concept (1891-1952). CR Biol 329 : 437-449
3. Dupont J.C. 1999. Histoire de la neurotransmission. Paris : PUF
4. Fessard A., Posternak J. 1950. Mécanismes élémentaires de la transmission synaptique. J Physiol (Paris) 42 : 319-446.
5. Barbara J.G. 2010. Le paradigme neuronal. Paris : Hermann

