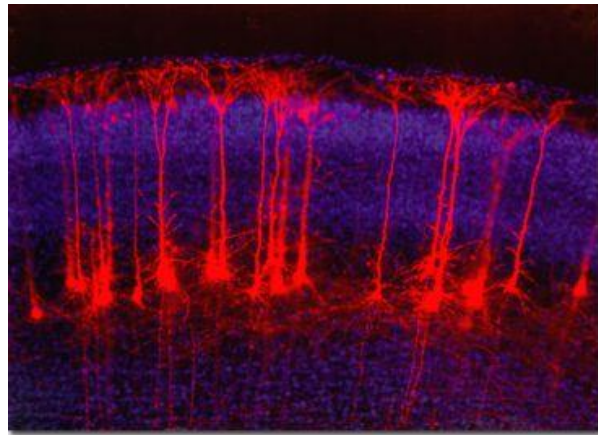


## Genèse

### Le bouillon et l'étincelle



Neurones du cortex cérébral d'un jeune rat vus en fluorescence

**Nos pensées, nos rêves et sensations, nos émotions, les images du monde que nous nous forgeons naissent des « messages » que se transmettent les quelque 100 milliards de cellules nerveuses de notre cerveau. Mais comment ces cellules communiquent-elles ? Par des signaux électriques, comme on l'a longtemps cru ?**

**En fait, cette transmission est de nature essentiellement chimique. La longue histoire de cette idée illustre superbement comment la conjonction d'avancées conceptuelles, d'expériences et de techniques nouvelles dues à des scientifiques talentueux peut bouleverser les représentations de la réalité.**

Intuitivement, chacun d'entre nous se représente le cerveau humain comme une sorte de machinerie chimique ; la meilleure preuve n'en est-elle pas l'influence, sur nos comportements, des médicaments psychotropes ou de certains aliments comme le chocolat ou la café ? Si cette idée paraît aujourd'hui aller de soi, il n'en a pas toujours été ainsi, comme en témoigne le débat sur la neurotransmission qui fit rage sous le surnom de querelle du bouillon (*soup*) et de l'étincelle (*spark*).

La neurotransmission, c'est-à-dire la transmission de signaux ou messages entre les cellules nerveuses (neurones), est une notion élaborée, dont l'origine n'est compréhensible qu'à partir d'un réseau conceptuel construit au XIXe siècle. C'est le Britannique **Charles Sherrington** qui, pour expliquer l'arc réflexe, avait introduit en 1897 le terme de synapse (du grec *synaptein*, lier ensemble). Il était venu ainsi au secours des thèses neuronistes qui, au début du XXe siècle, étaient aux prises avec les idées des réticularistes. Selon ces derniers, le tissu nerveux était constitué d'un réseau cellulaire continu (réticulum), alors que pour les neuronistes, les cellules, seulement contiguës, gardaient leur individualité. Le débat opposant ces écoles était encore très vif, dans la mesure où l'on n'avait pas encore pu visualiser la fente synaptique – celle-ci,

### Charles Scott Sherrington (1857-1952)



Après des études de médecine et de physiologie à Londres et Cambridge, il s'intéresse à la neuropathologie sous la direction de **Ramón y Cajal**, en Espagne, et de **Robert Koch**, à Berlin. Professeur à Liverpool en 1895, il entreprend l'étude de la moelle épinière et des réflexes chez le chat, le chien et le singe et étudie des neurones isolés. Selon lui, les réflexes

réflexes chez le chat, le chien et le singe et étudie des neurones isolés. Selon lui, les réflexes

étroite de quelque 20 nanomètres (un nanomètre vaut un milliardième de mètre), ne pourra l'être que grâce au microscope électronique, à partir des années 1950.

Une autre préoccupation biologique d'importance était représentée par l'ancienne problématique de l'électricité animale. Si l'influx nerveux était bien reconnu comme étant la propagation le long de l'axone d'un potentiel d'action (PA), dont la forme physique avait même été expérimentalement établie par l'électrophysiologiste allemand **Julius Bernstein** (1871), on ignorait encore tout de la nature exacte de ce processus, même si on le soupçonnait déjà comme la résultante de mouvements ioniques à travers la membrane de l'axone.

doivent être vus comme des activités intégrées et coordonnées impliquant l'organisme dans son ensemble, et non comme des activités isolées. Ces travaux lui vaudront de partager le prix Nobel de médecine 1932 avec le Britannique **Edgar Adrian** (1899-1977).

## La naissance de l'hypothèse chimique (1860-1920)

C'est pourtant à partir de ces concepts de synapse et de potentiel d'action, encore imparfaitement validés, que le problème de la neurotransmission devient possible au début du XXe siècle : on se pose pour la première fois la question de la transmission de l'influx d'un neurone à l'autre. Le concept de neurotransmetteur va constituer une réponse théorique plausible, qui est formulée dès le début du siècle par l'école de physiologie de Cambridge (**Thomas Elliott** et **John Langley**) : puisqu'il y a des substances chimiques reproduisant l'effet de l'excitation, celles-ci pourraient représenter les agents physiologiques de la réexcitation des cellules qui reçoivent l'influx. Autrement dit, le potentiel d'action pourrait franchir la synapse – d'autant plus qu'on en ignore la dimension – par l'intermédiaire de substances chimiques.

Il existait pourtant une autre réponse théorique plus simple. Le potentiel d'action aurait pu être l'agent direct de la réexcitation. En 1909, le Français **Louis Lapicque** donne à cette thèse une forme élaborée, la théorie chronaxique. Celui-ci définit la chronaxie comme une constante de temps caractéristique de l'excitabilité d'un tissu ; autrement dit, c'est le temps nécessaire pour qu'une stimulation d'une intensité donnée atteigne le seuil de réponse nerveuse. Cela lui permet de préciser expérimentalement les conditions de la transmission. Grâce à un circuit électrique approprié, il utilise comme excitant un courant de forme analogue au potentiel d'action. Il en déduit que la transmission n'est possible que lorsque les éléments du circuit nerveux sont « accordés chronologiquement », sont isochrones. Dans ce schéma, il n'y a pas intervention de substance chimique.

## Les mérites de l'électricité

Il faut insister ici sur l'extrême vraisemblance de la théorie électrique par rapport à sa rivale chimique. Le courant aurait très bien pu franchir une fente synaptique dont on ignorait la dimension. Elle était plus satisfaisante d'un point de vue expérimental, alors qu'aucune preuve directe de l'existence d'une substance neurotransmettrice n'avait été apportée. Les données pharmacologiques pouvaient, elles aussi, être interprétées dans le cadre de la théorie électrique, car les poisons modifiaient la chronaxie des éléments du circuit.

Mais surtout, au-delà, les conceptions électriques ouvraient la perspective d'une théorie physique globale du fonctionnement de la machine nerveuse et de l'aiguillage de l'influx par les centres nerveux. Si les chronaxies étaient subordonnées aux centres inférieurs, ceux-ci à leur tour étaient subordonnés aux centres supérieurs. Cette généralisation fonctionnelle ne postulait aucune donnée autre que celles que fournissait l'électrophysiologie élémentaire de l'époque, et restait parfaitement compatible avec les données issues des travaux sur les réflexes de **Sherrington** et du Russe **Ivan Pavlov**. Elle s'insérait donc parfaitement dans le corpus des connaissances neuroscientifiques et le style de pensée d'une période de la science dominée par la physique.

## Henry Hallet Dale (1875-1968) et Otto Loewi (1873-1961)



Prix Nobel de médecine 1936 pour leurs découvertes de la transmission chimique de l'influx nerveux. Dale est surtout connu pour ses recherches sur les effets des

alcaloïdes et d'autres composants de l'ergot de seigle, comme l'histamine, dont il montra l'implication dans les réactions allergiques. En 1914, avec son collaborateur **A.J. Ewins**, il isole l'un de ces composés, l'acétylcholine, puis étudie son action. En 1921,



Loewi, ami de longue date de Dale, prouve expérimentalement que la réexcitation nerveuse implique une substance chimique (voir l'encadré). Puis il montre que

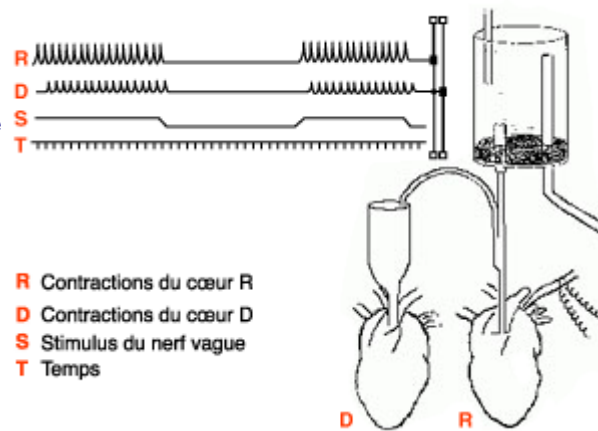
l'acétylcholine est la substance émise par les neurones du système parasympathique, tandis que le système sympathique sécrète une substance proche de l'adrénaline. Au début des années trente, Dale étend la conception chimique de la neurotransmission à l'ensemble du système nerveux périphérique.

## L'étincelle ou la soupe (1920-1950) ?

La plausibilité de la théorie électrique de la neurotransmission explique en partie l'extrême scepticisme avec lequel fut accueillie ce qui est parfois présenté comme la première preuve expérimentale de la neurotransmission chimique, à savoir l'**expérience cruciale** du pharmacologue autrichien **Otto Loewi**, réalisée en 1921 sur les cœurs de grenouille isolés (*voir l'encadré ci-dessous*). Le débat portant sur la fiabilité des expériences de Loewi dura plusieurs années. Néanmoins, grâce au perfectionnement technique des dispositifs, on arrivait à reproduire « l'effet Loewi » que l'on généralisa à toutes les terminaisons du système nerveux autonome. En 1929, le groupe d'**Henry Dale**, à Londres, identifie la « substance vague » (sécritée par le nerf vague) à l'acétylcholine ; puis l'Américain **Walter Cannon** et le Belge **Zénon Bacq**, à Harvard, montrent *in vivo* la présence de la « sympathine », assimilée par la suite à la noradrénaline ; enfin, vers 1934, **Henry Dale** et ses collaborateurs prouvent la réalité d'une transmission chimique de l'influx au niveau des ganglions nerveux et au niveau neuromusculaire. La théorie est ainsi en mesure de se généraliser à tout le système périphérique.

### L'expérience d'Otto Loewi (1921)

Des cœurs de grenouille isolés sont perfusés avec du liquide physiologique. On stimule le nerf vague (pneumogastrique) innervant l'un des cœurs. Cela provoque un ralentissement de ses battements cardiaques, alors que l'autre cœur n'est pas affecté. Mais celui-ci, perfusé avec la solution prélevée sur le premier cœur, voit à son tour ses battements diminuer. Loewi en déduit qu'une substance chimique produite lors de la stimulation nerveuse du premier cœur est à l'origine de l'effet inhibiteur observé sur le deuxième cœur, indépendamment de tout circuit nerveux(...)



## Frémissements chimiques

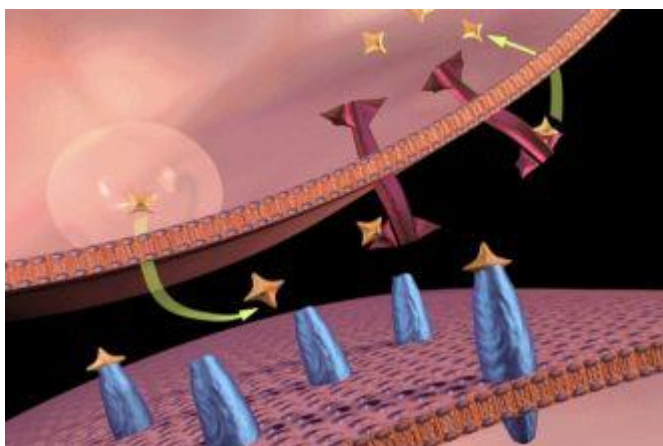
Mais en 1936, lors de la remise du prix Nobel de médecine à **Loewi** et **Dale**, on ne sait rien sur les mécanismes intimes de la neurotransmission : où et comment est libérée l'acétylcholine, comment le médiateur est-il stocké, synthétisé, dégradé, comment agit-il sur le versant post-synaptique ? On confirme par exemple que l'acétylcholine est électrogène, mais cela n'implique pas que sa fonction soit limitée à celle de neurotransmetteur.

Toutes ces inconnues suscitent l'apparition de théories mixtes, pour lesquelles l'acétylcholine joue un rôle secondaire dans la neurotransmission (**John Eccles**), ou même de théories dans lesquelles elle ne joue aucun rôle du tout (**David Nachmansohn**). Quinze ans plus tard, le débat a perdu de sa vigueur. Grâce à **Nachmansohn**, en dépit de son opposition à la théorie chimique, la biochimie de la synapse a progressé, surtout depuis l'identification par le Suédois **Ulf Von Euler**, en 1946-1948, de l'ancienne sympathine, le transmetteur adrénérique, comme étant la noradrénaline. Il se dégage alors naturellement chez les biochimistes une sorte de consensus en faveur de la théorie chimique. Ce consensus s'établit aussi chez les pharmacologues et les cliniciens compte tenu des perspectives thérapeutiques considérables offertes par la théorie chimique.

Toutefois, ce consensus reste limité au niveau du système nerveux périphérique. En effet, à cette époque, grâce aux travaux des neurophysiologistes anglo-saxons comme **John Eccles**, il existe une logique neuronale suffisamment puissante pour expliquer les caractéristiques de l'activité centrale la plus élémentaire, à savoir l'activité réflexe, en évitant de sortir d'un déterminisme strictement électrique faisant appel à des circuits neuronaux et aux propriétés d'excitabilité du neurone. La théorie chimique ne pénètre donc pas encore au niveau central.

## Les représentations chimiques triomphent (1952-1970)

La théorie électrique va cependant finir par céder le pas, en particulier sous l'influence de deux domaines techniques essentiels en plein essor : l'électronique et la chimie. Au fur et à mesure que l'on dispose de l'appareillage et des techniques adéquats, les propriétés électriques très fines de la synapse sont assimilées à des phénomènes moléculaires. Grâce aux micro-électrodes intracellulaires, on met en évidence les potentiels post-synaptiques (PPSE et PPSI) et l'on élucide la mécanique ionique de ces potentiels (**John Eccles**, 1955), ainsi que celle de la conduction nerveuse (**Alan Hodgkin** et **Andrew Huxley**, 1952). En 1955, la découverte des potentiels miniatures conduit **Bernard Katz** à élaborer la théorie vésiculaire, selon laquelle les neurotransmetteurs sont stockés dans des vésicules du côté présynaptique avant d'être libérés dans la fente synaptique. Les techniques isotopiques, de fluorescence, la microscopie électronique, combinées plus tard au fractionnement subcellulaire vont achever la construction de la synapse cholinergique et adrénérgique. On spéculait déjà sur la structure des substances réceptrices et les modalités des interactions entre drogues et récepteurs.



Modèle chimique de la synapse telle qu'on la conçoit aujourd'hui.  
© National Institute on Drug Abuse

En résumé, grâce à l'instrumentation, la démarche analytique de la biologie, visant à établir les bases physico-chimiques de l'activité nerveuse, est poussée jusqu'à son terme ultime, c'est-à-dire moléculaire. Dès la fin des années cinquante, on dispose d'une théorie moléculaire assez complète de l'influx nerveux, sur laquelle plusieurs disciplines vont se rencontrer.

Pour des raisons surtout de complexité anatomique, l'application de la théorie chimique au cerveau sera plus lente. Dans un premier temps, plus encore que l'instrumentation et les techniques (micro-ionophorèse), c'est le renouvellement de tout un contexte physico-chimique qui permet et même exige cette extension. Ce contexte est représenté par l'apparition, en marge de la logique neuronale, d'une logique humorale, avec la mise en évidence durant les

années quarante à soixante des neurosécrétions reliant l'hypothalamus et l'hypophyse, de l'importance des hormones dans la genèse des émotions, et avec la naissance de l'idéal d'une psychiatrie biologique ou d'une psychophysiologie rationnelle.

## Extrapolations...

L'apparition en clinique des psychotropes, à partir du début des années 1960, imprime l'impulsion décisive qui assure la victoire de la théorie chimique ; celle-ci propose en effet une richesse d'interprétation considérable quant au mode d'action des psychotropes, qui deviennent du même coup de nouveaux outils de recherche. On cherche à extrapoler de ces modes d'action la pathogénie de maladies neurologiques (Parkinson, épilepsie) ou même psychiatriques (dépressions, psychoses).

Surtout, à partir des années 1960, la découverte de nouvelles substances centrales, neurotransmetteurs putatifs (sérotonine, dopamine, acides aminés, peptides) élargit le champ de la neurotransmission, fait évoluer le concept, et conduira ultérieurement à des vues plus prudentes quant aux causes des maladies psychiatriques. De même, les progrès de l'histochimie permettent le tracé des premières voies chimiques se superposant plus ou moins aux voies nerveuses, mais la difficulté sera alors de leur attribuer un rôle fonctionnel. Sur le modèle chimique de la neurotransmission et du cerveau, la rencontre des disciplines est plus difficile que sur celui de la synapse. Elle sera néanmoins définitive dans les années 1960, et la découverte de quelques synapses électriques ne pourra plus modifier cette situation.

**Jean-Claude Dupont**

Institut d'Histoire et de Philosophie des Sciences (IHPST) Paris I – CNRS UMR 8590

13, rue du Four 75006 Paris

Pour contacter l'auteur  
[jean-claude.dupont@u-picardie.fr](mailto:jean-claude.dupont@u-picardie.fr)

## Pour aller plus loin

### I Sites Internet

- i Exposés des Prix Nobel de physiologie et de médecine  
<http://www.nobel.se/medicine/laureates>
- i Renato M.E. Sabbatini, *Neurons and Synapses : The History of Its Discovery*  
[http://www.epub.org.br/cm/n17/history/neurons1\\_i.htm](http://www.epub.org.br/cm/n17/history/neurons1_i.htm)
- i Sur les travaux d'Otto Loewi  
<http://www.kfunigraz.ac.at/ekpwww/loewi-e.html>
- i Institut de philosophie des sciences et des techniques, Paris I  
<http://www-ihpst.univ-paris1.fr/home1.htm>

### I Ouvrages

- i Z. Bacq, *Les transmissions chimiques de l'influx nerveux*, Paris, Gauthier-Villars, 1974.
- i J.-C. Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, Paris, PUF, 1999.
- i M.R. Bennet, *History of the synapse*, Singapore, Harwood Academic Publishers, 2001.
- i J.D. Robinson, *Mechanisms of synaptic transmission. Bringing the gap (1890-1990)*, New York, Oxford University Press, 2001.

© Vivant Editions – <http://www.vivantinfo.com>