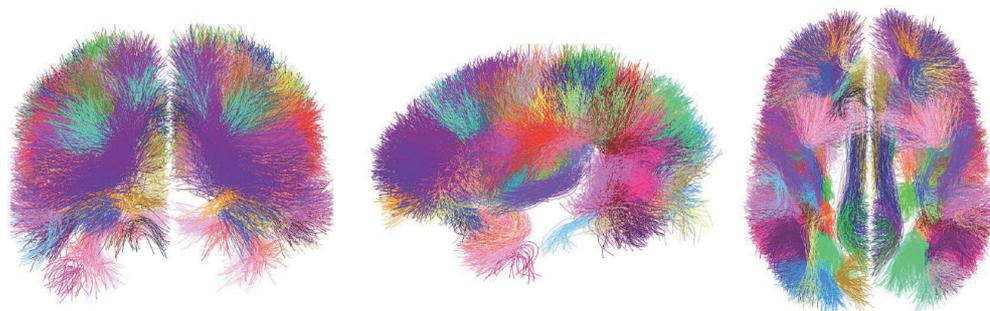
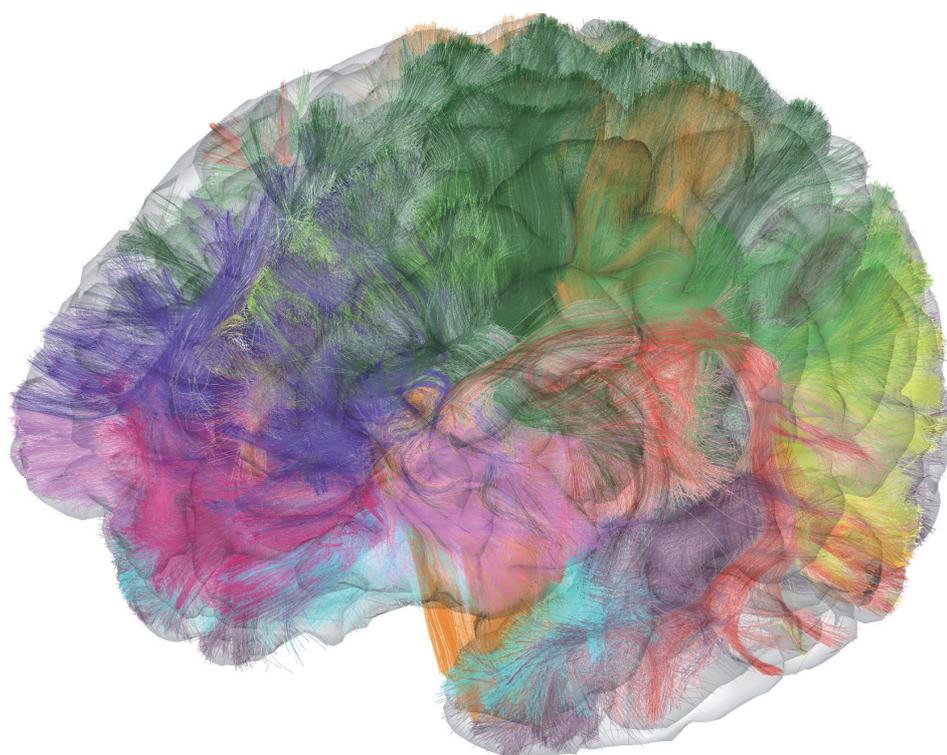


la Lettre

LA LETTRE DES NEUROSCIENCES / AUTOMNE HIVER 2016

NUMÉRO

51



Imagerie : une palette dans la tête

■
Editorial 3

Histoire des Neurosciences 4

René Couteaux
& la cytologie de la synapse
neuromusculaire

Dossier 10

L'olfaction : de la molécule
au comportement (suite)

Tribune libre 33

Être conscient de sa conscience

Nouveautés en neurosciences 36

Cartographier le cerveau, le grand
défi du XXI^e siècle

Journées thématiques Tours 42

mai 2016

Lecture Alfred Fessard 43

Geneviève Rougon

Assemblée Générale 44

Semaine du Cerveau 48

Vie de la Société 49

NUMÉRO

51

ISSN 2117-5535

La Lettre des Neurosciences
est éditée par la **Société des Neurosciences**

Université de Bordeaux · case 67
146, rue Léo-Saignat
33077 Bordeaux Cedex · France
Tél. : +(0)5 57 57 37 40 | Fax : +(0)5 57 57 36 69
info@societe-neurosciences.fr
www.neurosciences.asso.fr

Directeur de la publication-Rédacteur en Chef :

Yves Tillet
INRA, PRC, CNRS UMR 7247, Université de Tours
IFCE, Centre de Recherche INRA Val de Loire
37380 Nouzilly, Fax : +(0)247 42 77 43
yves.tillet@societe-neurosciences.fr

Fabrication : I. Conjat, J.-M. Israel, J.-F. Renaudon

Concept maquette : Mazarine communication

Comité de rédaction :

J.-G. Barbara (Paris), C. Cleren (Rouen), B. Dehouck (Lille), A. Didier (Lyon), F. Eustache (Caen), S. Gaillard (Strasbourg), M. Garret (Bordeaux), J.-L. Gonzalez De Aguilar (Strasbourg), S. Pinto (Aix-en-Provence)
A. Réaux-Le Goazigo (Paris).

Ont participé à ce numéro : S. Anton, D. Aunis, J. Beaujoin, M. Bensafi, A. Bertin, F. Bonadonna, E. Chaillou, C. Destrieu, P. Durbec, C. Ferdenzi, F. Feron, J. Gascuel, G. Gheusi, J.-A. Girault, P. Guevara, M. Hamon, C. Léna, P.-M. Lledo, P. Lucas, N. Mandairon, J.-F. Mangin, O. Menant, E. Pajot, S. Palfi, S. Potier, C. Poupon, F. Poupon, C. Rouby, R. Salesse, Y.S. Senova, S. Sultan, J. Taxi, A. Teillac.

Photographie de couverture : Atlas des faisceaux longs (en haut) et des faisceaux courts sous-corticaux (en bas) de la substance blanche construits à partir de la base de données CONNECT/Archi (Projet européen CONNECT). Voir les détails dans l'article de Cyril Poupon et collaborateurs, page 36.

Rappel : dates limites pour nous adresser vos textes et annonces : le 31 janvier pour le numéro de printemps, et le 1^{er} septembre pour le numéro d'hiver.

Les neurosciences moléculaires récompensées !

Il y a quelques jours, la prestigieuse fondation

Balzan a décerné son Prix 2016 à Reinhard Jahn de l'Institut Max-Planck de chimie et biophysique à Göttingen en Allemagne, pour ses travaux sur la caractérisation moléculaire des vésicules synaptiques et le rôle des protéines SNARE dans le processus d'exocytose. Ce prix prestigieux considéré parfois comme l'équivalent du Nobel distingue un neurobiologiste comme l'avaient été René Cousteaux en 1994 et Jean-Pierre Changeux en 2001. Dans ce numéro, René Cousteaux est encore à l'honneur dans l'histoire des Neurosciences, où Jacques Taxi et Jean-Gaël Barbara reviennent sur ses travaux concernant la cytologie de la synapse neuromusculaire. Plus de 40 années après, les travaux de Reinhard Jahn sur les processus d'exocytose viennent compléter ceux de René Cousteaux, et la synapse n'a toujours pas livré tous ses secrets. Jean-Gaël Barbara et Jacques Taxi, dignes successeurs de René Cousteaux à l'université Paris VI – Pierre et Marie Curie, retracent ici le parcours scientifique de ce dernier.

Dans ce numéro, nous poursuivons également notre voyage dans le système olfactif et je vous invite à lire le second volet de ce Dossier. Vous saurez tout sur les cellules-souches olfactives mais aussi sur les capacités olfactives d'autres espèces comme celle des oiseaux auxquels on prête habituellement des performances plutôt modestes, l'olfaction des batraciens un modèle de choix pour l'étude de cette fonction, celle des insectes où les enjeux sont importants pour lutter contre les ravageurs de cultures ou les vecteurs de maladies graves. Dans cette seconde partie, vous lirez également que la perception des odeurs n'est pas uniquement une question de nez mais aussi une question de culture, et aussi comment on peut fabriquer un nez artificiel, bref ne manquez sous aucun prétexte la suite de ce Dossier !

Les Nouveautés en neurosciences remettent de la couleur à la neuroanatomie trop souvent considérée comme une discipline du passé. Cyril Poupon, spécialiste de l'imagerie IRM nous présente les derniers développements basés sur l'imagerie de diffusion, permettant d'identifier le trajet des fibres nerveuses à travers le cheminement des molécules d'eau dans les membranes des neurones. La puissance des traitements mathématiques appliquée à ces données permet d'observer, *in vivo*, tous les trajets nerveux



PAR YVES TILLET

quels que soient les espèces et les modèles, sous un déluge de couleurs. Cyril Poupon nous montre aussi qu'avec cette modalité, l'IRM va beaucoup plus loin que la simple neuroanatomie, puisqu'elle permet d'apprécier des variations de densités dendritiques au niveau du cortex en fonction de son activation. Ces méthodes offrent des perspectives considérables pour l'exploration du fonctionnement cérébral par des approches non invasives, notamment chez l'homme. Laissez-vous porter pour un voyage sur les réseaux de communications du cerveau.

Comprendre la structure fine de la synapse que René Cousteaux a si bien décrite, voir le cortex en action avec l'imagerie par IRM, nous permettent d'analyser le rôle du cerveau dans l'expression de certains comportements. Mais le défi est bien plus important. Le cerveau est-il capable de comprendre son propre fonctionnement ? Dans la Tribune libre, Dominique Aunis va plus loin et pose la question de savoir, si à partir des connaissances de plus en plus importantes que l'on acquiert en neurosciences, nous parviendrons à comprendre comment les signaux cellulaires, les activations de réseaux neuronaux se transforment en conscience. Il attire notre attention sur la complexité des phénomènes qui accompagnent des événements simples comme la perception de notre environnement, de notre conscience. Ne ratez pas son analyse et ses réflexions très pertinentes sur ce sujet !

Bien d'autres informations sont à découvrir dans cette Lettre et bien sûr, le rendez-vous incontournable :

NeuroFrance 2017
BORDEAUX 17.19 MAI

Colloque international

Voilà autant d'occasions pour vous souhaiter une très belle année 2017 autour des neurosciences, beaucoup de succès dans vos projets. Bonne lecture !

Histoire des Neurosciences

René Couteaux & la cytologie de la synapse neuromusculaire*

| JACQUES TAXI, JEAN-GAËL BARBARA



Cet article est une version courte d'un travail plus long de J. Taxi qui apparaîtra en 2017 dans l'ouvrage, Le Cerveau au Microscope, la Neuroanatomie française aux XIX^e et XX^e siècles, Jean-Gaël Barbara & François Clarac, éd., Paris, Hermann.

René Couteaux (1909-1999) a été professeur titulaire de la chaire de cytologie de la faculté des sciences de Paris, puis de l'université Paris VI - Pierre et Marie Curie. Il a d'abord mené de front ses études en faculté de Médecine et une licence de Sciences naturelles en faculté des sciences, avec la ferme intention de consacrer sa vie professionnelle à la recherche en biologie.

Dès 1933, il entra au laboratoire de biologie expérimentale de la Sorbonne et se polarisa rapidement sur l'étude histocytologique des relations entre tissus musculaire et nerveux. Ce laboratoire était alors dirigé par Étienne Rabaud, connu pour son rationalisme intransigeant, et c'est sans doute cela qui attira Couteaux, en un temps où persistaient encore des relents de finalisme chez certains biologistes. Mais, aux dires de Couteaux lui-même, celui qui l'a le plus influencé, c'est Jean Nageotte qui, devenu sourd, venait de prendre sa retraite du Collège de France, quand Couteaux, admirateur de son œuvre, l'a rencontré à plusieurs reprises. Malgré les difficultés de communication liées à son infirmité, Couteaux a tiré un réel parti des échanges avec lui, appréciant son esprit critique particulièrement aigu tout en restant constructif.

Pour bien comprendre les raisons du choix et la portée des contributions de René Couteaux, il faut rappeler la situation en histocytologie nerveuse dans les années 1930-1940, sur la nature des connexions entre neurones, ainsi qu'avec leur effecteur le plus commun, les muscles striés. Une controverse fondamentale née au cours du XIX^e siècle continuait à diviser les « neuronistes » et les « réticularistes ». Or, le point de vue réticulariste connaissait dans les années 1930 un regain d'actualité, sous l'impulsion de Stöhr en Allemagne et de Boeke en Hollande. En particulier, Boeke avait décrit dans la plaque motrice des Mammifères un « *réseau pérterminal* » (periternal netzwirk) de fibrilles établissant une continuité entre la terminaison nerveuse et le système fibrillaire de la

fibre musculaire striée. La qualité des préparations de Boeke était unanimement reconnue. Cependant, l'interprétation qu'il en donnait pouvait être contestée en raison de l'électivité incertaine des imprégnations argentiques utilisées et aux limites de leurs possibilités pour la mise en évidence du réseau pérterminal.

De leur côté, les physiologistes étaient divisés sur la question du mécanisme de la transmission synaptique, entre ceux qui y voyaient un mécanisme électro-ionique, tandis que d'autres penchaient pour l'intervention d'un médiateur chimique.

Ce sont ces controverses qui ont incité Couteaux à reprendre l'étude des jonctions neuromusculaires, modèle plus accessible à l'expérimentation que les connexions interneuronales dans les centres nerveux.

La synapse neuromusculaire : constituants de la plaque motrice et son développement

Après une courte période de tâtonnements consacrée à la recherche du matériel le plus favorable, Couteaux fixa son choix sur la jonction neuromusculaire de vertébrés.

La première étape de cette recherche fut l'étude du développement de la plaque motrice des Mammifères, dans l'idée que la mise en place de ses divers constituants devrait apporter des informations sur l'origine du cytoplasme formant la sole de la plaque motrice, structure au sein de laquelle se trouve située l'arborisation terminale de la fibre nerveuse motrice.

Cette étude, très minutieuse, fut menée principalement à l'aide de méthodes d'imprégnation argentique¹. Dans ces conditions, il a observé que la plaque motrice se développe au contact d'une fibre nerveuse dite exploratrice avec une fibre musculaire embryonnaire, de faible diamètre. Au moment où le contact s'établit, ce qui deviendra la sole comporte toujours au moins un noyau musculaire, relativement gros, peu colorable, avec un ou plusieurs gros nucléoles, eux très colorables ; le nombre des noyaux de ce type augmentera rapidement au cours du développement : ce sont les noyaux fondamentaux de la sole. À la fibre nerveuse est généralement associé un noyau schwannien, souvent plus petit et toujours plus colorable que les noyaux fondamentaux. Par la suite, le rameau nerveux va donner naissance à plusieurs courtes ramifications plus ou moins contournées, formant l'arborisation terminale, elle-même accompagnée de sa gaine de Schwann, représentée essentiellement par ses noyaux, peu nombreux². Il s'y ajoute, un peu plus tard, un troisième type de noyaux, allongés et très chromophiles, appliqués à la surface de la sole, qui avaient été reconnus de longue date par Louis Ranvier, comme noyaux vaginaux, de nature conjonctive, représentant la gaine de Henle qui entoure chaque fibre nerveuse myélinisée. Cette mince gaine conjonctive se développe également à la surface de la fibre musculaire, mais elle n'est pas encore présente au moment où s'établit le contact neuromusculaire. Au début du développement, il est assez facile de distinguer dans la sole la partie musculaire de la partie neuro-schwannienne qui est plaquée sur elle et présente une colorabilité un peu différente. L'enfoncement progressif de la partie neuro-schwannienne dans la partie musculaire rend cette distinction beaucoup plus délicate, voire impossible chez l'adulte. Même la distinction entre les divers types de noyaux devient plus difficile, l'enchevêtrement des structures entraînant des juxtapositions trompeuses. L'ensemble de ces observations fut présenté dans sa thèse de médecine en 1941.

La synapse neuromusculaire : l'appareil sous-neural

De ce travail approfondi, ce qui s'imposa à Couteaux fut que la plaque motrice résultait bien de l'intrication étroite de l'arborisation neuro-schwannienne avec le cytoplasme musculaire de la sole. Mais le problème essentiel des rapports entre les cytoplasmes de ces deux constituants ne pouvait être résolu par la seule utilisation des imprégnations argentiques, puisque ces méthodes ne mettent pas en évidence les membranes, mais seulement des structures fibrillaires intracellulaires. C'est pourquoi, il entreprit en 1942 de tester sur les plaques motrices adultes toute la gamme de colorants disponibles au laboratoire pour tenter de visualiser d'autres structures. Après bien des essais décevants, c'est avec le Vert Janus B, habituellement utilisé comme colorant vital des mitochondries, qu'il vit apparaître au sein de la sole, dans des

conditions très précises de coloration, un ensemble de gouttières délimitées par une fine membrane et portant chacune une série de lamelles régulièrement espacées et disposées perpendiculairement à l'axe des gouttières (Fig. 1). Dans ces gouttières sont logés les rameaux de l'arborisation nerveuse, eux-mêmes non colorés. Ces images, observées d'abord sur du tissu frais, peuvent être stabilisées par le molybdate d'ammonium et définitivement fixées par le formol, ce qui permet de les inclure à la paraffine et d'en faire des coupes transversales, où les gouttières, les lamelles associées et souvent la fine membrane qui les unit sont particulièrement bien visibles.

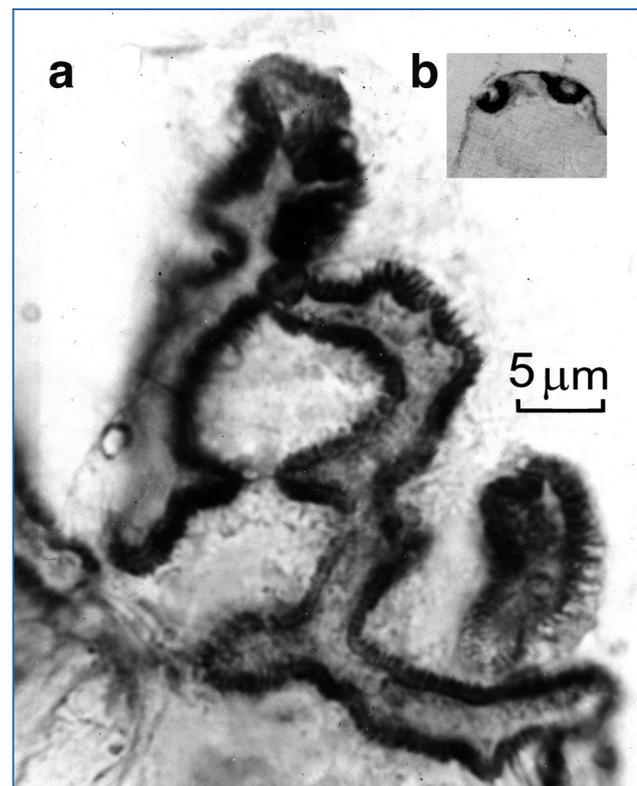


Figure 1 - a) Appareil sous-neural coloré par le Vert Janus B et fixé par le molybdate d'ammonium. Muscle de la plaque pelvienne du Léopard gris (x1900). L'appareil sous-neural est seul coloré. Les rameaux nerveux (non visibles) occupent l'axe des gouttières synaptiques, plus clair. Les lamelles de l'appareil sous-neural n'affleurent que par leur bord à la surface de la sole. Disposées parallèlement les unes aux autres et très serrées, elles donnent au premier abord l'impression d'une couche continue ; **b)** une coupe transversale du même matériel montre la continuité des lamelles sous la gouttière sous-neurale (x 1900).

Couteaux a donné à cet ensemble, observé d'abord chez la souris et le léopard, le nom d'*appareil sous-neural* en raison de sa position sous le rameau nerveux. Sa nature musculaire est attestée par sa persistance après section et dégénérescence wallérienne du nerf moteur. L'existence de cet appareil membranaire au sein de la sole démontrait la discontinuité entre cytoplasmes neuro-schwannien et musculaire et écartait donc la conception réticulariste. Cependant, la question demeurant pendante était celle de la position exacte du cytoplasme schwannien (téléglie) par rapport à l'appareil sous-

¹Méthodes en principe électives des neurofibrilles, mais qui, dans certaines conditions, colorent également les noyaux.

²C'est peut-être la raison pour laquelle leur existence n'avait pas été reconnue dans certains des travaux qui avaient précédé ceux de Couteaux.

Histoire des Neurosciences

neural. Le nom de tégoglie fut introduit par Couteaux parce que certains auteurs, et en particulier le dernier élève de Ramón y Cajal, de Castro, défendaient l'idée qu'une couche gliale était interposée entre la terminaison nerveuse et l'effecteur, jouant un rôle actif dans la transmission synaptique, ce qui impliquait que cette glie était douée de propriétés particulières. En fait, en l'absence de coloration spécifique du cytoplasme schwannien et vu l'extrême minceur de cette couche gliale supposée, la preuve irréfutable de son existence n'avait pu être démontrée, et seule la microscopie électronique pouvait apporter une réponse définitive.

La découverte de l'appareil sous-neural ne mit cependant pas fin à la controverse sur la continuité des cytoplasmes au sein de la plaque motrice, car la coloration de l'appareil sous-neural ne peut être obtenue que dans des conditions très précises, que divers auteurs ne sont pas parvenus à reproduire, jetant le doute sur son existence même. C'est ainsi que Boeke défendit l'idée en 1948 que l'appareil sous-neural était sans doute constitué de mitochondries, très nombreuses dans la sole, qui pouvaient se trouver régulièrement disposées autour des rameaux nerveux.

C'est en 1949 que le pharmacologue Koelle, associé au chimiste Friedenwald, publia une méthode de localisation histochimique des activités cholinestérasiques basée sur l'utilisation d'un substrat synthétique, l'acétylthiocholine, chimiquement très voisin du substrat physiologique de cet enzyme qu'est l'acétylcholine. Dans sa version initiale, la méthode pratiquée sur du tissu frais, montrait que le précipité de cuprothiocholine est localisé au niveau de zones très restreintes de la fibre musculaire correspondant aux plaques motrices, mais essentiellement dans les noyaux, ce qui ne manqua pas de surprendre. D'ailleurs des contrôles biochimiques effectués par Koelle montrèrent qu'effectivement la fraction noyaux de broyats musculaires était dépourvue d'activité cholinestérasique.

Avant même que cette dernière donnée soit connue, tout à fait indépendamment, Koelle d'une part, Couteaux d'autre part, qui avait associé à ce travail Jacques Taxi, entreprirent de modifier la technique pour obtenir des résultats cytologiquement plus convaincants. C'est ainsi que furent réalisées

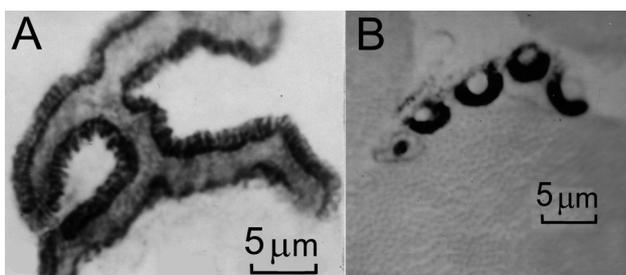


Figure 2 - *Activité cholinestérasique (méthode à l'acétylthiocholine). A : plaque motrice de muscle intercostal de souris vue de face : l'activité siège au niveau de l'appareil sous-neural. B : coupe transversale d'une plaque motrice ; les lamelles sous-neurales sont ici vues de face autour de la gouttière synaptique.*

des images de localisation d'une activité cholinestérasique dans l'appareil sous-neural tout à fait superposables à celles fournies par le Vert Janus B, mais bien plus faciles à obtenir (Fig. 2). Ceci fut bientôt fait par plusieurs auteurs, confirmant ainsi totalement les images obtenues par Couteaux avec le Vert Janus, avec cette donnée supplémentaire d'importance que l'appareil sous-neural est le lieu d'une forte concentration de cholinestérase. Cette fois la conception réticulariste était bien mise hors jeu, et d'ailleurs le coup de grâce allait lui être porté peu après avec l'avènement de la microscopie électronique.

Ces contributions de Couteaux et les schémas auxquels elles ont abouti ont inauguré la phase moderne de nos connaissances sur la jonction neuromusculaire (Fig. 3).

Les cholinestérases et la jonction neuromusculaire : données biochimiques initiales

Parallèlement à ses recherches purement morphologiques, Couteaux s'est toujours préoccupé de l'histophysiologie de la transmission synaptique au niveau de la jonction neuromusculaire. L'hypothèse faite par Dale et ses collaborateurs (1934, 1936) selon laquelle la transmission de l'excitation du nerf au muscle se faisait par une libération d'acétylcholine agissant sur un récepteur musculaire supposait un mécanisme très rapide d'inactivation de l'acétylcholine après son action. C'est à la recherche de ce mécanisme que le biochimiste David Nachmansohn s'était attaché lorsqu'il vint s'installer à Paris, fuyant la barbarie antisémite de son pays. Son hypothèse était que le mécanisme d'inactivation faisait intervenir l'enzyme cholinestérase. Un premier pas venait d'être franchi dans cette voie par Marnay et Nachmansohn (1937) lorsqu'ils établirent par dosage biochimique chez la grenouille une corrélation entre la présence des terminaisons nerveuses dans un segment de muscle et une haute teneur en cholinestérase, alors que la teneur en cholinestérase est très faible dans le muscle pris dans son entier comme dans le nerf moteur isolé. Couteaux et Nachmansohn (1938, 1942) allaient bientôt étendre cette démonstration au cas des Mammifères, en pratiquant alternativement dosage de cholinestérase et coloration histologique des plaques motrices sur le gastrocnémien du cobaye. Ils montrèrent en outre qu'après section de l'innervation entraînant la dégénérescence wallérienne des terminaisons, l'activité cholinestérasique n'était que peu affectée, et en déduisirent qu'elle était localisée essentiellement en dehors de l'élément nerveux. La découverte de l'appareil sous-neural, suivie un peu plus tard de l'avènement de la méthode de localisation histochimique des activités cholinestérasiques de Koelle et Friedenwald allaient remarquablement compléter ces données initiales en montrant que la cholinestérase était en fait localisée au niveau de l'appareil sous-neural. La localisation sous-neurale de la cholinestérase allait être également démontrée au niveau des électroplaques de l'organe électrique chez la raie et la torpille (Couteaux et Taxi, 1952 ; Couteaux, 1963), ainsi que dans les électroplaques pédicellées du malaptérure et de divers Mormyridés.

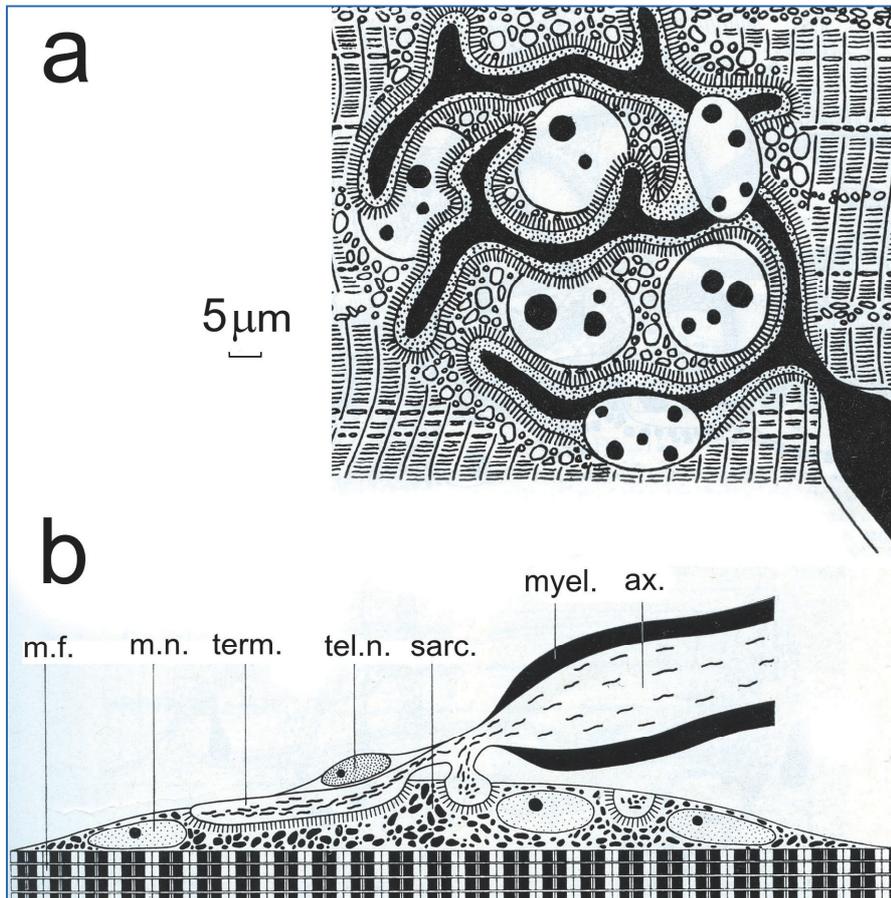


Figure 3 - Schémas originaux (1947) ; **a**) plaque motrice de Mammifère vue de face. Le cytoplasme axonal figuré en noir occupe l'axe des gouttières synaptiques ; le cytoplasme de la téloglie est représenté conventionnellement par une fine ponctuation qui borde la gouttière. Les lamelles de l'appareil sous-neural affleurent sur le bord de la gouttière synaptique. Les quatre noyaux à gros nucléoles sont des noyaux fondamentaux de la sole. Les deux autres sont des noyaux schwanniens (téloglie) ; **b**) coupe transversale. **ax.**, axoplasme avec ses mitochondries allongées ; **myel.**, gaine de myéline du rameau nerveux moteur ; **tel.n.**, noyau d'une cellule de Schwann terminale (téloglie) ; **term.**, terminaison de l'axone moteur dans sa gouttière synaptique ; les lamelles de l'appareil sous-neural coupées transversalement apparaissent comme des bâtonnets attachés à la membrane musculaire ; **sarc.**, sarcoplasme de la sole avec ses mitochondries ; **m.n.**, noyaux fondamentaux (musculaires) de la sole ; **m.f.**, myofibrilles.

Les recherches en microscopie électronique

L'avènement de la microscopie électronique comme technique courante en biologie dans la décennie 1950-1960 a été largement due à l'utilisation de matériaux d'inclusion nouveaux – les résines polymérisables – et à la mise au point d'ultramicrotomes capables de faire des coupes ultraminces, c'est-à-dire de l'ordre du dixième de micron, dans les petits blocs relativement durs de tissu inclus dans une résine. La technique utilisée pour la préparation des pièces avait en outre l'intérêt particulier pour les questions qui nous intéressent ici de mettre bien en évidence les membranes biologiques. Les premières observations sur les jonctions neuromusculaires furent publiées en 1954 indépendamment et presque simultanément par Palade et Palay, d'une part, et par Reger et Robertson, d'autre part, auteurs américains qui avaient tous plus ou moins participé aux progrès techniques indiqués ci-dessus. Leurs données confirmèrent pleinement le schéma d'organisation proposé par Couteaux à partir des observations faites avec le Vert Janus, en y ajoutant les compléments que permettait seul le pouvoir de résolution de cette nouvelle microscopie.

L'un de ces acquis fut la réponse à la question de la position du cytoplasme schwannien (*téloglie*) dans la plaque motrice. La microscopie électronique montra d'emblée qu'il n'y a pas d'élément schwannien régulièrement interposé entre le rameaux nerveux et la fibre musculaire et donc pas d'intervention directe possible de la cellule de Schwann dans la transmission synaptique. En outre, les auteurs précités virent que, comme dans le système nerveux central, les terminaisons présynaptiques contiennent des vésicules synaptiques de 45 nm environ de diamètre, sans contenu

figuré. Enfin les lamelles de l'appareil sous-neural sont en réalité des invaginations de la membrane musculaire dont la lumière s'ouvre dans la fente synaptique, espace de 50 nm de largeur, partiellement occupé par une lame basale dont les expansions occupent l'axe des plis sous-neuraux. Des observations comparées faites dans les diverses classes de vertébrés ont montré que le plan général d'organisation des synapses neuromusculaires est partout le même, avec cependant d'importantes variations concernant la forme et l'étendue de l'arborisation terminale ou la disposition et la longueur des plis de l'appareil sous-neural. Les plis sous-neuraux peuvent même être absents chez certains poissons téléostéens ou certains oiseaux.

À partir des années 1960, Couteaux et Pécot-Dechavassine se sont attachés à compléter les données sur l'ultrastructure de la jonction neuromusculaire et à établir des corrélations structure-fonction dans la transmission synaptique. Ils ont choisi pour cela la jonction neuromusculaire de la grenouille, en raison de la disposition particulière de l'arborisation nerveuse terminale, connue de longue date sous le nom de buisson de Kühne. En effet les rameaux nerveux sont rectilignes, appliqués longitudinalement sur la fibre musculaire et parallèles les uns aux autres. Ceci permet l'orientation facile des coupes, ce qui n'est pas le cas chez les Mammifères, où les rameaux nerveux ont un parcours très contourné. Couteaux (1961) avait proposé le terme de « zones actives » pour les différenciations présynaptiques décrites par Palay (1956) dans les synapses interneuronales et retrouvées dans les synapses neuromusculaires. Cette appellation suggestive, mais purement hypothétique à l'époque, allait faire fortune. Par l'observation de coupes diversement orientées, Couteaux

Histoire des Neurosciences

et Pécot-Dechavassine ont montré que ces différenciations présynaptiques se retrouvent très régulièrement en face de l'ouverture de chaque pli de l'appareil sous-neural dans l'espace synaptique. Chacune de ces différenciations apparaît comme un ruban triangulaire dense collé par sa base à la face interne de la membrane présynaptique ; situé dans une légère saillie du rameau nerveux dans l'espace synaptique, il s'étend d'un bord à l'autre de la gouttière synaptique et est flanqué de chaque côté d'une rangée régulière de vésicules synaptiques.

Du côté postsynaptique, la membrane plasmique (*plasmalemma*) musculaire est doublée entre les plis sous-neuraux et dans la partie initiale de ceux-ci d'une couche dense, que Couteaux a nommé la « strate adhérente ». Ceci l'amène à distinguer dans les plis sous-neuraux une « zone vestibulaire » pourvue d'une strate adhérente, et une « zone profonde », où se situent des invaginations du plasmalemma ou *caveolae*, généralement considérées comme liées à l'endo-exocytose. Chez certains Mammifères, et en particulier chez l'Homme, les plis sous-neuraux, qui s'enfoncent plus profondément dans la fibre musculaire que chez la grenouille, peuvent s'anastomoser par leur partie profonde pour former un véritable labyrinthe ; en outre, ils peuvent se prolonger en tubules transversaux participant aux triades de la région sous-synaptique, montrant ainsi que les relations du plasmalemma avec le système T ne sont pas fondamentalement différentes au niveau de la synapse de ce qu'elles sont dans les autres parties de la fibre musculaire.

Entre les plis sous-neuraux, dans des conditions de fixation et d'usage de contrastants appropriés, on peut observer au-delà de la strate adhérente et tangentiellement à elle un feutrage de filaments ; plus profondément, dans l'axe de chaque interpli, on trouve un « cylindre sous-neural » formé d'un ruban central dense à partir duquel rayonnent de fins trabécules zigzagant entre le ruban et le feutrage des filaments sous-neuraux. Ces cylindres sont raccordés à la membrane plasmique musculaire par leurs extrémités ; ils sont traversés par places par des diverticules du reticulum sarcoplasmique contournant le ruban central (Couteaux et Pécot-Dechavassine, 1974 ; Couteaux, 1980) Au point d'attache du ruban à la membrane de l'interpli sous-neural, la strate adhérente est interrompue. Enfin, il faut souligner l'existence de grandes différences dans la structure des cylindres sous-neuraux et leurs rapports avec le reticulum sarcoplasmique selon le type fonctionnel de la fibre musculaire, lent, rapide ou intermédiaire.

Cytophysiologie de la transmission cholinergique à la jonction neuro-musculaire de la grenouille

La démonstration de la nature « quantique » de la libération de l'acétylcholine à la synapse neuromusculaire par la découverte des potentiels de plaque miniatures (Fatt et Katz, 1952), suivie peu après de celle des vésicules synaptiques, amenèrent à la formulation de l'hypothèse vésiculaire, selon laquelle un quantum d'acétylcholine correspondrait au contenu d'une vésicule synaptique libéré par exocytose dans l'espace synaptique (Del Castillo et Katz, 1955).

Cette hypothèse avait été rapidement confortée par la démonstration de la présence d'acétylcholine dans une fraction de « synptosomes » du cerveau et un peu plus tard dans une fraction vésiculaire bien plus riche en acétylcholine obtenue à partir de l'organe électrique de torpille (Israël et al., 1968). Cependant, aucune corrélation claire n'avait pu être apportée entre une excitation de la fibre nerveuse motrice et le nombre de vésicules présentes dans les terminaisons nerveuses, et les images d'exocytose étaient rares et erratiques, sans doute en raison du fait que les paramètres temporels de l'exocytose sont d'un autre ordre de grandeur que ceux de la fixation chimique imposée pour l'observation en microscopie électronique, du moins jusqu'à la mise au point des techniques de congélation ultra-rapide.

Couteaux et Pécot-Dechavassine allaient apporter une importante contribution en faveur de l'hypothèse vésiculaire (1970, 1974) par l'observation, sur des muscles fixés aux aldéhydes, d'images d'ouverture de vésicules synaptiques dans la fente synaptique au niveau des « zones actives » du buisson de Kühne. Ces images justifiaient aussi l'appellation « zones actives », puisqu'il s'avérait que l'ouverture des vésicules n'avait lieu qu'à ce niveau, à l'exclusion de toute autre région du contact neuromusculaire. Cette observation allait être confirmée par la cryofracture après congélation ultrarapide de muscle non fixé par Heuser et Reese en 1974. Un nouvel argument à l'appui de l'hypothèse vésiculaire allait bientôt être apporté par Couteaux et Pécot-Dechavassine (1972) par la démonstration d'une corrélation entre l'existence de potentiels miniatures « géants », correspondant à la libération simultanée de plusieurs quanta d'acétylcholine, et la présence dans les terminaisons de vésicules synaptiques géantes disséminées au sein de la population des vésicules habituelles. Ceci a pu être obtenu dans diverses conditions expérimentales, en particulier sous l'effet de concentrations adéquates de vinblastine. Au cours de ce travail, s'est également imposée l'idée d'une hétérogénéité des vésicules synaptiques, certaines se révélant plus sensibles que d'autres à la fixation chimique.

Ces importantes observations n'ont pas empêché Couteaux de souligner que des zones d'ombre subsistaient dans le tableau des mécanismes de la transmission cholinergique. En particulier le fait que l'acétylcholine est synthétisée par une choline-acétyltransférase cytoplasmique entraîne qu'il existe un pool d'acétylcholine non vésiculaire, dont une partie peut avoir un devenir fonctionnel ne passant pas par les vésicules synaptiques, selon un mécanisme non encore élucidé.

En conclusion, il apparaît que les contributions originales de Couteaux à la cytologie de la jonction neuromusculaire ont porté sur (1) la démonstration de l'existence d'une discontinuité entre fibre nerveuse et musculaire au niveau de la jonction neuromusculaire, marquée par la présence d'un appareil sous-neural, différenciation de la membrane plasmique de la fibre musculaire ; (2) la démonstration en microscopie électronique d'un ensemble de différenciations tant présynaptiques que postsynaptiques, dont certaines avaient déjà été observées par d'autres dans les synapses inter neuronales et sur l'interprétation cytophysiologique

d'images obtenues sous l'action de substances pharmacologiquement actives.

René Couteaux a disparu quelques jours après un buffet organisé par M. Ugrumov et les étudiants russes du laboratoire d'André Calas, auquel participèrent entre autres également Jacques Taxi et Yves Tillet. Comme ce dernier s'en souvient encore, il y avait de la musique, de la vodka et des spécialités russes ; personne n'imaginait l'issue prochaine. D'une courtoisie jamais en défaut, toujours accessible, René Couteaux alliait à une rigueur intellectuelle intraitable une grande bienveillance, en particulier pour les jeunes chercheurs. Il abhorrait par-dessus tout la confusion des genres : il lui importait toujours de bien distinguer les sentiments pour les personnes, positifs ou négatifs, et les jugements sur leur production scientifique, ce qui n'était pas toujours compris des intéressés. Cette attitude était basée sur un rationalisme exigeant qui l'obligeait au contrôle constant d'une vivacité de réaction spontanée. À cela, s'ajoutait le souci permanent d'objectivité. Quand il défendait une conception, c'est qu'il avait un fort faisceau d'arguments pour la soutenir, mais il n'avait garde d'oublier les difficultés qui pouvaient subsister, et surtout d'imposer à des collaborateurs ses propres vues. Cette ouverture d'esprit, associée à sa vaste culture, était certainement l'une des composantes du charme qu'ont ressenti tous ceux qui ont eu le privilège de le côtoyer.

jacques.taxi@upmc.fr
jean-gael.barbara@upmc.fr

RÉFÉRENCES

- Couteaux R. Recherches sur l'histogenèse du muscle strié des Mammifères et la formation des plaques motrices. *Bull. Biol. France Belgique*, 75, 1941, 101-239.
- Couteaux R. Nouvelles observations sur la structure de la plaque motrice et interprétation des rapports myo-neuraux. *C. R. Soc. Biol.*, 138, 1944, 976-979.
- Couteaux R., Nachmansohn D. Cholinesterase at the end-plates of voluntary muscles after nerve degeneration. *Nature*, 142, 1938, 1481.
- Couteaux R. Sur le mode de terminaison des myofibrilles et leurs connexions avec la membrane sarcoplasmique au niveau de la jonction musculo-tendineuse. *C. R. Acad. Sci.*, 246, 1958, 307-309.
- Couteaux R. Observations sur l'ultrastructure de la jonction musculo-tendineuse. *C. R. Acad. Sci.*, 249, 1959, 964-966.
- Pécot-Dechavassine M., Couteaux R. Potentiels miniatures d'amplitude anormale obtenus dans des conditions expérimentales et changements concomitants des structures présynaptiques. *C. R. Acad. Sci.*, 275, 1972, 983-986.
- Couteaux R., Pécot-dechavassine M. Les zones spécialisées des membranes présynaptiques. *C. R. Acad. Sci.*, 279, 1974, 291-293.

EN SAVOIR PLUS...

- Couteaux R. The differentiation of synaptic areas. *Proc. Roy. Soc.*, B, 158, 1963; 457-480.
- Couteaux R. *Recherches morphologiques et cytochimiques sur l'organisation des tissus excitateurs*, 225 p., Robin et Mareuge, Paris, 1978.
- Couteaux R., Mira J.C., d'Alb A. Regeneration of muscles after cardiotoxin injury. I. Cytological aspects. *Biology of the Cell*, 62, 1988, 171-182.

11th FENS Forum of Neuroscience

7-11 July 2018 | Berlin, Germany

Organised by the Federation of European Neuroscience Societies (FENS)
Hosted by The German Neuroscience Society



The 20th Anniversary of FENS
Where European neuroscience meets the world

Call for symposium and technical workshop proposals
1 February – 1 March 2017

The Programme Committee will select the scientific programme of the FENS Forum 2018 from proposals in all areas of neuroscience research, from scientists from all over the world.

For instructions and application for symposium and technical workshops proposals, please visit www.fens.org/2018

FENS Federation of European Neuroscience Societies www.fens.org/2018





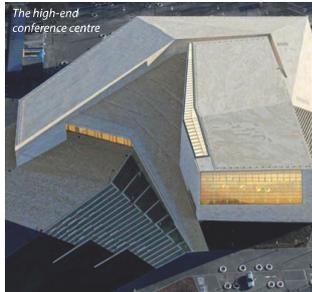
FENS REGIONAL MEETING

20-23 SEPTEMBER 2017. PÉCS, HUNGARY

The regional FENS meeting in Pécs will focus on the most recent discoveries in neuroscience from molecules to behaviour, highlighting discoveries of translational potential. In addition to the wide range of scientific insights a special emphasis will be placed on cutting-edge technologies. The conference will be held for four days and will include six plenary speaker sessions, numerous symposia and poster sessions.

PLENARY SPEAKERS

- **Thomas Südhof** Nobel Prize in 2013 (Stanford University, Howard Hughes Medical Institute, USA)
- **Attila Losonczy** (Columbia University Medical Center, USA)
- **Hannah Monyer** (University of Heidelberg, Germany)
- **Anders Björklund** (Neuroscience Center, University of Lund, Sweden)
- **Akihiro Kusumi** (Kyoto University, Japan)
- **István Mody** (UCLA, Brain Research Institute, USA)



Conference venue: In 2010 Pécs was one of the three cultural capital cities of Europe. This occasion served as a great purpose to build and design several new buildings, among these the Kodály Centre, with the Conference Centre and the Concert Hall.



CALL FOR SYMPOSIUM PROPOSALS
Deadline: 18 September, 2016

Early bird registration: 15 March, 2017
Travel grant application: 31 May, 2017
Abstract submission: 31 May, 2017

Special events and programs • "Meet the Nobel Prize winner" • "Meet the Brain Prize winner" • "NEURART": Neuroscience and Art exhibition • Scavenger hunts with the brain • "Touch the Brain" activity • Laboratory visits • Brain Awareness Events – Brain Exhibition • "Brain Bridge" Outreach Program – brain awareness from the youngest generation (PhD students are involved as instructors)

Non-scientific programs • plenty of festivals in Pécs from spring to late autumn • Villány wine region • sightseeing tour in Budapest

More information: www.fensfrm.hu • info@fensfrm.hu