

Jean-Claude Dupont

Éléments d'histoire de la neurotransmission

La version définitive de ce texte est parue en 2000 In :
Conférences d'Histoire de la médecine, Institut d'Histoire de la Médecine, Université Claude Bernard Lyon I. Lyon : Editions Fondation Mérieux, 99-105.

Mots-Clefs : neurotransmission, neurochimie, électrophysiologie.

Résumé : Les différentes étapes de l'histoire du concept de neurotransmetteur sont évoquées depuis les conditions de sa naissance (début du XXe siècle), ses premières validations expérimentales, jusqu'à son adoption définitive, malgré les résistances des thèses électriques.

La question historique de la neurotransmission

Dans son ouvrage de 1974¹, le pharmacologue Zénon BACQ écrivait : « À ma connaissance, ni les marxistes, ni les teilhardiens, ni les poppériens, ni les théoriciens de la biologie moléculaire n'ont exploité systématiquement la richesse des faits mis à jour grâce à la théorie des transmissions chimiques ». Il soulignait déjà par là l'extrême vacuité du champ épistémologique et historique représenté par la neurotransmission.

Plus de vingt-cinq ans plus tard, la situation a peu évolué. En dehors d'une somme considérable d'articles scientifiques originaux, on ne dispose que de revues générales éparses qui permettent d'étudier l'évolution de la problématique à différentes époques. Certains ouvrages abordent des épisodes de cette histoire, ou contiennent des récits ou des données biographiques en concernant ces acteurs. Ceci est d'autant plus surprenant que loin d'être un épiphénomène, la naissance de concept de neurotransmetteur est réellement un moment capital de l'édification de la pensée biologique et pharmacologique du XXe siècle. Ce concept est devenu un des fondements de la neurochimie et de la pharmacologie moléculaires. En faire l'histoire est donc décrire l'émergence de ces nouvelles disciplines et la construction d'un nouveau savoir biologique. Mais au-delà de ce champ de neurosciences, faire l'histoire de la neurotransmission revient à élucider, en partie du moins, les origines de la communication cellulaire, notion très large qui se développera aussi tout au long du XXe siècle dans des disciplines comme l'endocrinologie, la génétique,

¹ Bacq Z.M., *Les transmissions chimiques de l'influx nerveux*, Gauthier Villars, 1974, p. 104

l'embryologie ou l'immunologie. Faire l'histoire de la neurotransmission est aussi comprendre comment l'esprit, par le biais de l'approche moléculaire a cru pouvoir s'attaquer au "cerveau - citadelle" selon l'expression de François DAGOGNET. Enfin, faire l'histoire de la neurotransmission est décrire et s'interroger, comme on va le voir, sur l'opposition de deux théories, de deux modèles chimiques et électriques, également cohérents, mais dont un seul sera adopté tandis que l'autre sera finalement rejeté.

En résumé donc, il faut souligner le grand intérêt biologique et médical, mais aussi épistémologique et même philosophique de cette question, historiquement peu traitée, de la neurotransmission. On en rappellera ici quelques étapes, en considérant d'abord la construction de la problématique.

La problématique de la neurotransmission et son contexte : la naissance du concept de neurotransmetteur (1857-1921)

La neurotransmission est une notion élaborée, dont l'origine n'est compréhensible qu'à partir d'un réseau conceptuel construit au XIXe siècle, auquel nous sommes renvoyés. Il faut rappeler la difficile émergence des concepts de neurone, de synapse et de potentiel d'action.

C'est SHERRINGTON qui, pour expliquer l'arc réflexe, avait introduit le terme de synapse et était venu ainsi au secours des thèses neuronistes. Car au début du XXe siècle, le débat histologique entre réticularistes et neuronistes est encore très vif, dans la mesure où l'on n'avait pas encore pu visualiser la fente synaptique. Ce débat était d'une importance considérable, car au-delà de la morphologie, il s'agissait de généraliser la théorie cellulaire.

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 une "variation négative", ou potentiel d'action (PA), dont la forme physique avait même été déterminée par l'électrophysiologiste Julius BERNSTEIN, on ignorait encore tout de la nature exacte de ce processus, même si on en soupçonnait déjà la nature ionique.

Et c'est pourtant à partir de ces concepts de synapse et de potentiel d'action, encore imparfaitement validés, que le problème de la neurotransmission devint possible. Là encore, l'enjeu était considérable, car au-delà d'un simple processus élémentaire, il s'agissait de comprendre les mécanismes physico-chimiques sur lesquels reposaient les régulations physiologiques que l'on commençait à mettre en lumière, (le système nerveux autonome s'étant révélé comme innervant et régulant l'activité de tous les organes), et au-delà, de ce que SHERRINGTON appelait « l'intégration nerveuse ». Par ailleurs, la pharmacologie avait, depuis Claude BERNARD, posé le problème du mécanisme de l'action des substances neurotoxiques (curares) et depuis les travaux de l'école de

Physiologie de Cambridge de celui des substances neuromimétiques (adrénaline).

Le concept de neurotransmetteur va constituer une réponse théorique, et se trouver au centre de toutes ces questions de la physiologie, de l'histologie et de la pharmacologie du XXe siècle. Le syllogisme représenté par la théorie chimique est énoncé dès le début du siècle par l'école de Physiologie de Cambridge : puisqu'il y a des substances chimiques reproduisant l'effet de l'excitation (neuromimétisme), celles-ci pourraient représenter les agents physiologiques de la réexcitation. Autrement dit, le Potentiel d'action pourrait franchir la synapse par l'intermédiaire de substances chimiques (médiateurs chimiques).

Il faut noter pourtant qu'il existait une autre réponse théorique plus simple. Le potentiel d'action (PA) aurait pu être en effet l'agent direct de la réexcitation. LAPICQUE va donner à cette thèse une forme élaborée, la théorie chronaxique. Critiquant les travaux sur l'électrophysiologie allemande (DU BOIS-REYMOND) il va montrer que l'excitabilité d'un neurone est sous dépendance de deux facteurs : l'intensité du courant excitant (il y a un seuil d'excitation) mais aussi la durée de ce courant excitant (il y a un temps utile T d'excitation). Il définit la chronaxie comme une constante de temps caractéristique de l'excitabilité d'un tissu. Plus la chronaxie sera courte, plus l'élément est excitable. Ceci va lui permettre de préciser les conditions de la transmission. Grâce à un circuit électrique approprié, il va utiliser comme excitant un courant de forme analogue au PA. Il en déduit que la transmission n'est possible que lorsque les éléments sont «accordés chronologiquement», sont isochrones : c'est la fameuse loi de l'isochronisme. Dans ce schéma, il n'y a pas intervention de substance chimique : seule la forme physique de l'influx excitant compte pour qu'il y ait transmission.

Sans parler du facteur institutionnel propre à la recherche française qui contribua aussi à l'établissement et au maintien de cette théorie électrique, il faut insister ici sur son extrême vraisemblance par rapport à sa rivale chimique.

- A la différence de cette dernière elle aboutissait à une compréhension satisfaisante des modalités d'aiguillage dans les centres nerveux. Les aiguillages de l'influx étaient réglés par les centres qui modifiaient les chronaxies des éléments ainsi que par les rythmes d'influx, et ceci compte tenu des phénomènes de sommation qui seront également étudiés par LAPICQUE.

- Le courant transsynaptique aurait très bien pu bien franchir une fente synaptique dont on ignorait la dimension. La théorie n'expliquait pas les influx inhibiteurs, et l'irréciprocité des influx mais elle était plus compatible que sa rivale chimique avec ce que l'on savait de la rapidité des transmissions.

- Elle était plus satisfaisante d'un point de vue expérimental : si les lois de l'isochronisme puis les lois de sommation (expliquant la transmission électrique en dépit d'un certain hétérochronisme) avaient été rigoureusement vérifiées par LAPICQUE et son école, il n'existait en revanche, aucune preuve expérimentale directe de l'existence de la substance neurotransmettrice, ni d'ailleurs de la substance réceptrice postulée par la théorie chimique.

- Les données pharmacologiques avancées par l'école de Cambridge (neuromimétisme et modulation des effets de ces agents neuromimétiques par des agents "lytiques" comme le curare, la nicotine, l'atropine, l'ergot) pouvaient aussi être interprétées dans le cadre de la théorie électrique, tous ces poisons modifiant la chronaxie des éléments.

- Mais surtout, au-delà, les conceptions électriques ouvrent la perspective d'une théorie physique globale du fonctionnement de la machine nerveuse. Si les chronaxies sont subordonnées aux centres inférieurs, ceux-ci à leur tour sont subordonnés aux centres supérieurs. Cette généralisation fonctionnelle ne postule aucune donnée autre que celle fournie par l'électrophysiologie élémentaire de l'époque, celle d'ADRIAN ou d'ERLANGER et GASSER. De plus, elle est parfaitement compatible avec les données réflexologiques (SHERRINGTON, PAVLOV). Elle s'insère donc parfaitement dans le corpus des connaissances neuroscientifiques et le style de pensée d'une période de la science dominée par la physique. En cela aussi, elle constituera donc longtemps à être une alternative très plausible à la théorie chimique.

Premières validations expérimentales et résistances au concept de neurotransmetteur (1921-1952).

Cette plausibilité 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 LOEWI (1921) sur les cœurs de Grenouille isolés. On en souligna, et avec raison, le manque de reproductibilité, et l'on en contesta l'interprétation qu'en fait LOEWI. Le débat dura plusieurs années. Néanmoins, grâce à l'utilisation systématique d'ésérine et le perfectionnement technique des dispositifs, on arrivait à reproduire « l'effet LOEWI » que l'on généralisa à toutes les terminaisons du système nerveux autonome. La « substance vague » est identifiée à l'acétylcholine, CANNON et BACQ montrent la présence de la sympathine *in vivo*. Et surtout, à partir des années trente, l'école de DALE pense parvenir, grâce à de rigoureuses techniques de perfusion *in vivo*, à démontrer la réalité d'une transmission chimique au niveau ganglionnaire et neuromusculaire. La théorie est ainsi en mesure de se généraliser à tout le système périphérique.

Mais en 1936, lors de la remise du prix Nobel à LOEWI et à 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 conteste l'interprétation de DALE. « L'expédition d'Arcachon » va par exemple confirmer que l'acétylcholine est électrogène, mais ceci n'impliquait pas que sa fonction fût limitée à celle de neurotransmetteur. Quant aux données pharmacologiques en faveur de la théorie neuro-humorale, il serait fastidieux d'énumérer ici toutes leurs ambiguïtés : neuromimétisme imparfait des médiateurs, sélectivité des effets des substances neurolytiques, barrière de perméabilité entourant l'axone n'excluant pas une action des anticholinestérasiques et des curares non limitée aux jonctions etc.

Tout cela va entraîner l'apparition de théories mixtes, où l'acétylcholine joue un rôle secondaire dans la transmission (thèse de LAPICQUE, MONNIER et BACQ, ECCLES) ou de théories dans lesquelles elle ne joue aucun rôle dans cette neurotransmission (NACHMANSOHN). Ces théories représentent, en réalité, un renouveau des conceptions électriques. Considérons seulement deux exemples.

L'électrophysiologiste ECCLES fondera initialement ses objections à la théorie chimique sur les délais synaptiques et l'action de l'acétylcholine et de l'ésérine sur la jonction neuro-musculaire. Plus tard, l'existence des synapses artificielles qui prouvent la possibilité d'une transmission électrique inspirera sa théorie des "courants tournoyants", dans laquelle il intégrera les données nouvelles issues de la révolution microphysiologique des années quarante, dans un modèle de transmission électrique.

Pour le biochimiste NACHMANSOHN, il n'y avait aucune raison de limiter le rôle de l'acétylcholine aux terminaisons nerveuses. Elle pouvait modifier la perméabilité membranaire de l'axone aux ions et jouer ainsi un rôle dans la conduction nerveuse. Il fonde son argumentation sur l'ubiquité des enzymes, la nécessité d'un couplage entre l'anabolisme et le catabolisme de l'acétylcholine et de son intégration dans un cycle métabolique de l'activité nerveuse. Il cherchera à montrer la dépendance énergétique du phénomène de conduction nerveuse via l'acétylcholine, plutôt qu'à montrer son rôle dans la transmission.

En résumé, à partir de 1936, on va assister à une accumulation de données qui ne réussiront que partiellement à élucider les mécanismes d'où l'existence de difficultés importantes de la théorie chimique laissant la place au développement de conceptions électriques élaborées qui vont relayer l'ancienne théorie de LAPICQUE, devenue caduque. Plus profondément, ceci traduit des résistances très fortes à la "logique humorale" au profit d'une "logique neuronale", et ceci en dépit des expériences prétendues cruciales de DALE, LOEWI, CANNON et BACQ.

Pourtant, au début des années cinquante, le débat a perdu de sa vigueur. Il faut souligner que beaucoup de travaux pharmacologiques et électrophysiologiques restaient indépendants les uns des autres, et pouvaient faire l'économie d'une théorie exacte de la neurotransmission. Grâce à NACHMANSOHN, en dépit de son opposition à la théorie chimique, la biochimie de la synapse avait progressé, surtout depuis l'identification par VON EULER du transmetteur adrénérique à la noradrénaline. Il se dégagait 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 et de l'avènement dès les années trente de cette algèbre des médiations dont parlait François DAGOGNET, et ceci malgré l'ambiguïté des preuves pharmacologiques elles-mêmes en faveur de la neurotransmission. Chez les électrophysiologistes la situation était plus complexe, le débat s'enlisant sur l'interprétation à donner aux potentiels synaptiques.

Mais ce consensus restait limité au niveau du système nerveux périphérique. Si on admettait un processus chimique, on affirmait aussi avec BREMER (1949) que «la nécessité de son intervention dans les processus primaires de la transmission synaptique centrale chez les vertébrés n'est en tout cas pas démontrée et paraît même improbable». Et ce, d'autant plus qu'à cette époque, grâce aux travaux des neurophysiologistes anglo-saxons (ECCLES, LORENTE DE NO, GRAHAM, LLYOD, GASSER), il existait déjà une logique neuronale suffisamment puissante pour expliquer les caractéristiques de l'activité centrale la plus élémentaire, à savoir l'activité réflexe: et cela en évitant de sortir d'un déterminisme strictement électrique faisant à des circuits neuronaux et aux propriétés d'excitabilité du neurone. La théorie chimique ne pénétrera donc pas au niveau central et par là, n'est pas encore, au début des années cinquante, véritablement entrée en maturité.

Maturité du concept de neurotransmetteur (1952-1970).

On ne peut comprendre cette entrée en maturité, le renouveau de la problématique, et l'abandon de la théorie électrique dans les années cinquante sans faire intervenir un facteur externe représenté par l'essor de la technologie d'après guerre, et ceci dans deux domaines essentiels: l'électronique et la chimie. À partir de cette époque, la théorie chimique va évoluer dans deux directions: vers la construction d'un modèle moléculaire de la synapse et du signal nerveux, et vers une extension de la théorie au système nerveux central.

Au fur et à mesure que l'on disposera de l'appareillage et des techniques adéquats, les propriétés électriques très fines de la synapse seront assimilées à des phénomènes moléculaires.

Grâce aux électrodes intracellulaires, on mettra en évidence les potentiels post-synaptiques (PPSE et PPSI) et on élucidera la mécanique ionique de ces potentiels (ECCLES), ainsi que celle de la conduction nerveuse (HODGKIN, HUXLEY). La découverte des potentiels miniatures va conduire à l'élaboration de la théorie vésiculaire (KATZ). Les techniques isotopiques, de fluorescence, la microscopie électronique, combinées plus tard au fractionnement sub-cellulaire vont achever la construction de la synapse cholinergique et adrénergique. On spéculé déjà sur la structure de la substance, réceptrice et les modalités des interactions entre drogues et récepteurs (ARIENS, STEPHENSON, PATON). En résumé, grâce à l'instrumentation, la démarche analytique de la biologie, visant à établir les bases physico-chimiques de l'activité nerveuse sera 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 les disciplines vont se rencontrer.

Pour des raisons surtout de complexité anatomique, la pénétration de la théorie au niveau central sera plus lente. Dans un premier temps, plus encore que l'instrumentation et les techniques (microiontophorèse), c'est le renouvellement de tout un contexte physico-chimique, l'apparition en marge de la logique neuronale d'une logique humorale, qui va permettre et même exiger cette extension. Ce contexte est représenté par la naissance de la neuroendocrinologie (mise en évidence de la nature humorale du lien hypothalamo-hypophysaire) des conceptions psychosomatiques (mise en évidence de l'importance des facteurs humoraux dans la genèse des émotions) et de l'idéal d'une psychiatrie biologique ou d'une psychophysiologie rationnelle.

L'apparition des psychotropes va imprimer l'impulsion décisive; la théorie chimique va, concernant le mode d'action de ces substances, proposer une richesse d'interprétation considérable et ces psychotropes deviendront du même coup de nouveaux outils de recherche. On cherchera à extrapoler de ces modes d'action la pathogénie de maladies neurologiques (Parkinson, épilepsie) ou même psychiatriques (dépressions, psychoses). L'apport des écoles suédoises est ici considérable.

Surtout à partir des années soixante, la découverte de nouvelles substances centrales neurotransmetteurs putatifs (monoamine: sérotonine, dopamine, acides aminés, peptides) va, en même temps qu'élargir le champ de la neurotransmission et faire évoluer le concept, conduire ultérieurement à des vues plus prudentes. De même les progrès de l'histochimie permettront le tracé des premières voies chimiques se superposant plus ou moins aux voies nerveuses, mais la difficulté deviendra alors de leur attribuer un rôle fonctionnel. Sur le modèle chimique du cerveau, la rencontre des disciplines sera plus difficile que sur celui de la synapse.

Mais l'étude de ces difficultés ultérieures nous entraînerait un peu loin des origines historiques de la neurotransmission, problème qui était initialement le nôtre.

Conclusion

La théorie électrique correspond à un cheminement expérimental et rationnel qui n'est pas moins cohérent que celui de sa rivale chimique. Sans doute la théorie électrique multiplie-t-elle les hypothèses *ad hoc*, «*intestables*», résistant aux tests expérimentaux. Mais des "reproches" méthodologiques similaires peuvent être faits à la théorie chimique. Si pendant longtemps, aucune de deux théories ne pourra être définitivement réfutée, c'est que chacune procède d'une rationalité différente, d'une logique humorale ou neuronale qui lui est propre. Chacune possède sa vraisemblance et son pouvoir explicatif mais dans des champs phénoménaux qui restent disjoints : la théorie électrique est sans doute plus féconde dans le champ réflexologique, et la théorie chimique dans le champ pharmacologique. Les disciplines restent ainsi séparées et les théories relativement incomparables par leurs implications empiriques.

Tout ceci rend compte de la longueur des débats qui dureront plus d'un demi siècle. Il reste à comprendre l'impasse constituée par la théorie électrique. C'est à partir de l'essor des technologies des années cinquante, survenu dans des conditions historiques indépendantes de la genèse des théories elles-mêmes, que le pouvoir explicatif de la théorie électrique se révélera insuffisant. Elle sera incapable de proposer un modèle concernant le mode d'action des nouveaux psychotropes et d'ouvrir des perspectives neurologiques ou psychiatriques. La rationalité "humorale" se révélera plus féconde. Par ailleurs, l'essor des technologies va modifier les conditions de développement des deux théories. Elles deviendront comparables et les disciplines vont pouvoir se rencontrer. Mais seule la théorie chimique sera capable de développer une «*ceinture protectrice d'hypothèses*» représentée par la construction du modèle moléculaire de la synapse. Tout ceci va conduire les partisans de la théorie électrique à renoncer à leur théorie au profit de la théorie chimique devenue à la fois plus féconde et plus compréhensive. La découverte ultérieure de synapses électriques ne pourra plus modifier cette situation.

Dans l'histoire de la neurotransmission, la valeur heuristique de la technologie fut donc considérable. Cette histoire montre que s'il y a bien un développement rationnel des théories scientifiques, celui-ci est toujours historiquement contingent ; et ceci fait douter de l'applicabilité des modèles épistémologiques généraux qui marquent toujours la spécificité des cas. C'est la part respective de cette rationalité et de cette contingence, cette intrication profonde entre le rationnel, le social et le

technique comme disait BACHELARD, que l'historien des sciences a pour tâche d'évaluer et de démêler.

Bibliographie

- BACQ Z.M., "La transmission chimique des influx dans le système nerveux autonome". *Ergebn.d.Physiol.* 1935,37,82-185.
- BIOULAV B., SIMONNET G., VINCENT A.D., *Synapse et transmission chimique. L'actualité en neurobiologie*, 2, Rueil-Malmaison, Sandoz, 1981.
- BRAZIER M.A.B., *Electrical activity of the nervous system*. Baltimore, Williams and Wilkins Company, 1977.
- CANNON W.B., "The story of the development of our ideas of chemical mediation of nerve impulses". *Am.J.Med. Sci.* 1934,188,145-159.
- CARDOT H., "Mecanisme humoral de l'excitation nerveuse". *Biologie Medicale* 1929,6, 241-262.
- DALE H., *Adventures in physiology*. London, Pergamon Press, 1953.
- DEBRU C. *Philosophie moléculaire*, Paris, Vrin, 1987.
- DEBRU C. "Les conceptions neurohumorales de la neurotransmission à la neuroendocrinologie". *Cahiers d'Histoire et de Philosophie des Sciences*, 1987,22,48-60.
- DUPONT J-C., *Histoire de la neurotransmission*, Paris, PUF, 1999.
- Von EULER U.S., "Chemical neurotransmission yesterday and today". *Ciba Found. Symp* 1982,91,3-12.
- GLOWINSKI J., *Leçon inaugurale (Chaire de neuropharmacologie)*. Paris, Collège de France, 1983.
- LAPICQUE L., *La machine nerveuse*. Paris, Flammarion, 1943.
- LEMBECK F., GIERE W., *Otto Loewi, "Ein Lebensbild in Dokumenten"*. Berlin, Springer Verlag, 1968.
- LOEWI O., "The humoral transmission of nervous impulse". *Harvey Lecture* 1934,28,218-233.
- LOEWI O., "The Edward Gamaliel Janeway Lectures: Aspects of the transmission of the nervous impulse". *J. of the Mount Sinai Hospital* 1945,12,803-818 and 851-864.
- MEITES J., DONOVAN B.T., Mc CANN S.M. eds, *Pionners in neuroendocrinology*. New York, Plenum, 1975.
- MOLLARET P., *Interpretation du fonctionnement du système nerveux par la notion de subordination*. Paris, Masson, 1937.
- NACHMANSOHN D., *Chemical and molecular basis of nerve activity*. Academic Press, New York, 1959.
- STJÄRNE L., HEDQVIST P., LAGERCRANTZ H., WENNMALM A. (eds)., *Chemical Neurotransmission, 75 years*, Academic Press, New York, 1981.

