

**Jean-Claude Dupont**

**L'activité réflexe, ou le cerveau entre neurochimie et électrophysiologie.**

La version définitive de ce texte est parue en 2001 dans les *Cahiers Alfred Binet*, n°2, 667, 2001, 51-58.

Mots-clefs: réflexe, circuit, neurophysiologie, électrophysiologie, neurochimie.

Résumé: Une des difficultés historiques de l'application de théorie chimique de la neurotransmission au niveau cérébral fut représentée par les théories de l'activité réflexe ne nécessitant pas de recours à la neurochimie.

**La neurotransmission périphérique dans les années cinquante.**

La neurochimie fonctionnelle est historiquement une chimie des nerfs avant d'être une chimie du cerveau. L'histoire des neurosciences est à la fois progression de techniques, histoire de l'instrumentation, et confrontation de modèles. L'histoire de la neurotransmission, en particulier peut être lue comme la confrontation de modèles électriques et chimiques.

Considérons brièvement la neurotransmission au niveau des nerfs périphériques. Vers 1950, soit une quinzaine d'année après la remise du prix Nobel à Loewi et à Dale pour la découverte de la neurotransmission chimique (1936), on sait encore très peu sur les mécanismes intimes de cette neurotransmission: où et comment est libérée l'acétylcholine, comment le médiateur est-il stocké, synthétisé, dégradé, comment agit-il sur le versant post-synaptique? La floraison de travaux sur la neurotransmission à laquelle on assistera alors ne réussira que partiellement à élucider ces mécanismes. D'où l'existence de résistances, de difficultés importantes de la théorie chimique même au niveau périphérique, laissant la place au développement de conceptions électriques élaborées. Ces conceptions électriques, développées par notamment par Eccles, vont relayer l'ancienne théorie chronaxique de Lapicque devenue caduque, et ceci en dépit des expériences prétendues cruciales de Dale, Loewi, Cannon et Bacq.

Au début des années cinquante, le débat autour de la neurotransmission périphérique a pourtant perdu de sa vigueur. C'est que la biochimie de la synapse a progressé, grâce à Nachmansohn, et surtout depuis l'identification par Von Euler du transmetteur adrénergique à la noradrénaline. Il se dégage donc 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 (François Dagoguet) et ceci malgré l'ambiguïté des preuves pharmacologiques elles-mêmes en faveur de la neurotransmission. Chez les électrophysiologistes la situation est plus complexe, le débat s'enlisant sur l'interprétation à donner aux potentiels synaptiques, et qui ne se clarifiera qu'après les travaux de Eccles sur les potentiels post-synaptiques .

### **La neurotransmission centrale et les réflexes**

Bien entendu ce consensus autour du chimique reste limité au nerf et ne touche pas le cerveau. Pourquoi dans les années cinquante, la théorie chimique de la neurotransmission ne s'est-elle pas encore étendue au niveau cérébral? La théorie chimique de la neurotransmission rencontrera au niveau cérébral des obstacles qui seront à la fois instrumentaux et conceptuels.

Passons rapidement sur les obstacles instrumentaux. L'anatomie du système nerveux central rendait difficiles les techniques de perfusion *in vivo* que l'on utilisait au niveau périphérique. L'existence d'une barrière hématoencéphalique plus ou moins imperméable le rend difficilement accessible aux substances injectées dans le torrent circulatoire. Les études de la neurotransmission chez les Invertébrés sont plus faciles et seront particulièrement développées dans les laboratoires de Biologie Marine, mais elles ne pouvaient se substituer à l'étude de la neurotransmission centrale chez les Vertébrés.

Mais surtout et c'est aussi là un obstacle conceptuel majeur, on affirme généralement du processus chimique que la nécessité de son intervention n'est pas démontrée au niveau central. Les caractéristiques du fonctionnement nerveux le plus élémentaire, à savoir l'activité réflexe, restaient très compatibles avec une transmission électrique et ne nécessitaient pas le recours à une substance chimique. C'est ce point particulier qui sera développé ici.

C'est l'étude de l'activité réflexe qui avait suggéré à Sherrington l'idée de la synapse. Dès 1906, il considère que le mécanisme de transmission devait être le même dans toutes les synapses<sup>1</sup>. Après les premières expériences de Loewi, on discutera naturellement davantage la possibilité d'appliquer le mécanisme chimique au niveau central. Il ne s'agissait pas seulement d'un raisonnement par analogie. Certaines caractéristiques de l'activité réflexe suggéraient aussi cette idée.

Il faut rappeler qu'à partir des années trente, la recherche neurophysiologique à la suite de Sherrington s'était

---

<sup>1</sup>SHERRINGTON C.S., *The Integrative Action of the Nervous System*, New Haven-London, Yale University press-Constable & Co, 1906.

progressivement détournée de l'analyse des réactions des effecteurs périphériques et des nerfs vers la physiologie de la moelle épinière elle-même. Eccles, Renshaw, Llyod, Lorente de Nó s'attacheront à l'évaluation précise du décours temporel des phénomènes centraux au cours de l'activité réflexe : études des délais synaptiques, des phénomènes de sommations, des prolongations de l'activité réflexe, fatigue centrale.

Considérons ces derniers phénomènes. Dans certaines conditions d'excitation, il y a prolongement des effets moteurs après la fin de l'excitation. Lorsque l'on prolonge l'effet du stimulus, la réponse diminue progressivement (fatigue). Pour expliquer ce phénomène, Sherrington avait suggéré qu'un état plus ou moins persistant d'excitation centrale (*central excitatory state* = [CES]) pouvait expliquer ces phénomènes. Il postulera aussi l'existence d'un "état d'inhibition centrale" (*central inhibitory state* = [CIS]). Puisque l'on n'avait pas découvert de fibres inhibitrices pour les muscles squelettiques du moins chez les Vertébrés (ainsi qu'on l'avait montré dans le cas du système nerveux autonome), il fallait bien que cette inhibition fût d'origine centrale. Dès lors, la préoccupation des neurophysiologistes sera de déterminer le mécanisme de ces états d'excitations et inhibitions d'origine centrale, dont le jeu subtil réalisait l'intégration nerveuse. Il fut d'abord proposé par Adrian que l'action inhibitrice pourrait être causée par une substance chimique par analogie avec la substance vague de Loewi<sup>2</sup>. Fulton substituera "substance" centrale à "état" central de Sherrington et énoncera l'hypothèse de l'existence d'une substance centrale excitatrice et inhibitrice, par analogie avec le système nerveux autonome sans, bien sûr, que des preuves de l'existence d'une telle substance dans la moelle soient apportées<sup>3</sup>.

Par ailleurs d'autres phénomènes plaidaient directement en faveur d'une neurotransmission centrale de nature humorale : ainsi, la grande sensibilité des centres réflexes à l'anoxie ou aux anesthésiques, et la prolongation de l'activité réflexe viscérale.

Ainsi Rosenblueth étudiait les effets sur le cœur d'une décharge provenant des centres inhibiteurs et accélérateurs lorsque ces centres étaient affectés par des fréquences croissantes de stimuli maximaux appliqués aux nerfs<sup>4</sup>. Les modifications du rythme cardiaque en fonction de la stimulation pouvaient être représentées sous forme d'hyperboles similaires à celles obtenues pour le muscle lisse, cette ressemblance indiquant que "la sortie" réflexe des centres est directement proportionnelle à "l'entrée"

---

<sup>2</sup>ADRIAN E.D., "Some recent work on inhibition", *Brain*, 1924, 47, 399-416.

<sup>3</sup>FULTON J.F., *Muscular Contraction and the Reflex Control of Movement*, Baltimore, William et Wilkins, 1926.

<sup>4</sup>ROSENBLUETH A., "Central excitation and inhibition in reflex change of heart rate", *Am.J.Physiol.*, 1934, 107, 293-304.

excitatrice. Cette relation linéaire entre entrée et sortie pouvait s'expliquer sans invoquer d'intervention chimique dans la transmission. Mais si on augmentait la fréquence des stimuli maximaux afférents, la persistance du réflexe devenait de plus en plus importante, pouvant aller jusqu'à dix minutes.. Il était donc clair que certaines modifications induites dans les centres, qu'elles soient excitatrices ou inhibitrices, persistaient au delà de la décharge de l'impulsion nerveuse et sont responsables de la prolongation de l'activité réflexe. Cette modification pouvait bien être de nature humorale. Après tout, on avait bien fini par l'admettre au niveau de l'innervation périphérique de ce même viscère.

### **Les circuits neuronaux**

Pourtant il n'est pas nécessaire, à la fin des années trente, d'invoquer aucun postulat qui ne trouve pas son semblable dans l'activité électrique du nerf périphérique pour expliquer les phénomènes centraux. L'activité réflexe pouvait être décrite en termes purement électriques, grâce à des considérations basées sur l'architecture des circuits neuronaux

Ainsi, pour concilier état d'excitation centrale et phénomènes de sommation, Sherrington et Eccles avaient proposé l'idée d'un conglomérat de neurones moteurs maintenus dans une "frange sous-liminaire d'excitation". Un stimulus assez intense excite certains neurones moteurs d'une façon efficace tandis que les neurones voisins subissent une excitation sous-liminaire. Lorsque deux neurones sont stimulés, les états d'excitation sous-liminaires s'additionnent. Il en résulte l'excitation de ces neurones centraux, et à partir d'un seuil liminaire, la décharge nerveuse <sup>5</sup>. Après la décharge nerveuse détonante, l'état d'excitation centrale s'atténue alors progressivement.

Lorente de Nó va mener quant à lui en 1935 une remarquable série d'études sur le noyau de la troisième paire de nerfs crâniens (nerf moteur oculaire commun), qui va aboutir à une théorie neuronale de l'excitation<sup>6</sup>. Il pensait que le caractère durable de l'état d'excitation centrale pouvait être expliqué si on interpose plusieurs neurones intermédiaires entre les fibres sensibles et les cellules de la corne antérieure. Il se produit alors une excitation circulaire dans un groupe de neurones intermédiaires, ce qui explique la prolongation de l'activité réflexe. Dans cette hypothèse, les neurones intermédiaires ont une autre fonction que la

---

<sup>5</sup>ECCLES J.C., SHERRINGTON C.S., "Studies on the flexor reflex, I, Latent period", *Proc.Roy.Soc.B.*, 1931, 107, 511-534.

<sup>6</sup>LORENTE de NÓ R., "The synaptic delay of the motoneurone", *Am.J.Physiol.*, 1935a, 111, 279-282; "Facilitation of motoneurons", *Am.J.Physiol.*, 1935b, 113, 505-528; "The summation of impulses transmitted to the motoneurons through different synapses", *Am.J.Physiol.*, 1935c, 113, 524-528..

distribution des stimulations afférentes aux différents centres moteurs, celle de maintenir cette excitation sous-liminaire. Lorente de Nó va également proposer un arrangement polysynaptique des neurones centraux, sur des arguments histologiques une architecture avec plusieurs types de circuits assurant l'excitation répétée de neurones centraux. Dans un premier temps ces hypothèses seront bien accueillies par les neurophysiologistes car elles représentent une théorie unitaire du tonus nerveux central. La théorie de Lorente de Nó intègre la frange sous-liminaire d'excitation de Sherrington, les phénomènes de sommations centrales, les délais synaptiques, la décharge nerveuse lorsque le niveau liminaire étant atteint, les bombardements s'extériorisent dans les voies afférentes. L'idée de boucles neurales et circuits réverbérants sera par ailleurs reprise par Donald Hebb pour son hypothèse des assemblées cellulaires. Mais la théorie de Lorente de Nó intègre aussi le cycle d'excitabilité du neurone décrit suite aux travaux de Graham et d'Erlanger et Gasser <sup>7</sup>. L'état d'excitation prolongée du neurone est suivi immédiatement d'une période réfractaire absolue puis d'une réparation graduelle (période réfractaire relative) et de phases d'hyper et d'hypoexcitabilité, ces deux dernières se manifestant respectivement par des potentiels tardifs négatifs et positifs. Ces potentiels tardifs varient en amplitude et en durée avec l'histoire passée de la fibre. Ces phases de l'excitabilité des neurones intermédiaires expliquent les phénomènes centraux. L'arrêt de circuit d'excitation a lieu lorsque la somme des états d'excitation résiduels laissée par les influx successifs et manifestes par les potentiels tardifs est insuffisante pour rendre l'excitation efficace.

### **Difficultés des théories neuronales**

Des théories similaires porteront parallèlement sur l'inhibition centrale. Mais ces théories neuronales de l'excitation et de l'inhibition seront contestés. D'une manière générale, les discussions concernant les mécanismes neuronaux de l'excitation et de l'inhibition centrales seront assez complexes et polémiques.

Ainsi par exemple la théorie de l'excitation de Lorente de Nó donne toute priorité aux effets brefs (effets détonants de Eccles), tout en s'opposant à l'idée classique d'une diminution régulière et durable de l'état d'excitation centrale et de phénomènes d'excitation résiduels. L'excitation centrale est simplement explicable par le jeu des influx dans les circuits neuronaux <sup>8</sup>. D'autres garderont cependant l'idée

---

<sup>7</sup>GRAHAM H.T., "The subnormal period of nerve response", *Amer.J.Physiol.*, 1935, 111, 352-465.; ERLANGER J., GASSER H.S., *Electrical signs of nervous activity*, Philadelphia, University of Pennsylvania, 1937.

<sup>8</sup>LORENTE de NÓ R., "Transmission of impulses through cranial motor nuclei", *J.Neurophysiol.*, 1939, 2, 402-464.

d'une subnormalité post-réactionnelle des neurones intermédiaires et d'une décroissance des résidus d'excitation<sup>9</sup>. Car les phénomènes d'excitation et de facilitation coexistent dans les réflexes monosynaptiques et les circuits réverbérants n'expliquaient donc pas ces phénomènes dans tous les cas. D'autres encore mettront en avant l'activité autorythmique des neurones intermédiaires<sup>10</sup>. Fessard, compte tenu de ses propres données sur l'autorythmicité, critique l'approche expérimentale des phénomènes d'excitation et d'inhibition centraux étudié au moyen d'arrivées massives d'impulsions bien groupées. Pour Lapique enfin, les considérations basées sur l'architecture des circuits neuronaux et les cycles d'excitation du neurone ne permettaient pas de trouver le facteur dynamique capable de guider l'influx à travers les aiguillages. Son erreur avait été de considérer que la chronaxie des neurones intermédiaires pouvait représenter un tel facteur. Lorsqu'il critique la rigidité de la circuiterie neuronale, il n'est pas le seul: Les travaux de l'école de Bronk montrent que les centres "remanient" les fréquences. Il y aurait donc une certaine "réémission" de l'influx.

Dès lors, on comprend que pour expliquer certaines formes d'excitation centrale durable, certains physiologistes comme Bremer n'excluent pas l'intervention d'un facteur chimique. Fessard émet donc une opinion mesurée lorsque dans sa revue de 1950<sup>11</sup>, il conclut en citant Bronk à la pluralité possible des mécanismes de transmission centrale. Le débat aura tendance à s'enliser jusqu'à la mesure des premiers potentiels post-synaptiques intracellulaires... La clef de tous ces phénomènes devait résider au niveau synaptique. C'est à la suite de la reconnaissance du potentiel post-synaptique (PPSI) comme signe de l'inhibition post-synaptique que le modèle simple de transmission électrique s'effondrera définitivement, malgré la découverte tardive de synapses électriques, l'hyperpolarisation pouvant relever que d'un mécanisme chimique. Il n'en reste pas moins qu'il était théoriquement possible, d'après les seules caractéristiques des potentiels et des voies nerveuses empruntées, de prévoir quelles étaient

---

<sup>9</sup>BREMER F., BONNET V., "Contribution à l'étude de la physiologie générale des centres nerveux, II, L'inhibition réflexe", *Arch.Int.Physiol.*, 1942, 52, 153-194 ; BREMER F., BONNET V., MOLDAVER J., "Contribution à l'étude de la physiologie générale des centres nerveux, I, La sommation centrale", *Arch.Int.Physiol.*, 1942, 52, 1-56; BREMER F., BONNET V., MOLDAVER J., "Contribution à l'étude de la physiologie générale des centres nerveux", After-discharge" réflexe et la théorie neurochimique de l'activation centrale", *Arch.Int.Physiol.*, 1942b, 52, 215-248; LLYOD D.P.C., "Facilitation and inhibition of spinal motoneurons", *J.Neurophysiol.*, 1946, 9, 421-438.

<sup>10</sup>FESSARD A., *Propriétés rythmiques de la matière vivante*, Paris, Hermann, 1936.

<sup>11</sup>FESSARD A., POSTERNAK J., "Les mécanismes élémentaires de la transmission synaptique", *J.Physiol.*, 1950, 42, 319-445.

les caractéristiques du réflexe obtenues par l'influx afférent – test. Ainsi dans les années cinquante, rien ne permettait de prétendre que le facteur essentiel de l'excitation ou de l'inhibition synaptique était chimique, c'est-à-dire, d'affirmer avec certitude la nature humorale de la transmission centrale.

**Conclusion : Le nouveau contexte humoral et l'avènement de la neurotransmission chimique centrale**

Ces résistances à la théorie chimique finiront par être levées, grâce à l'électrophysiologie mais surtout à la psychopharmacologie. Dans un premier temps, plus encore que l'instrumentation et les techniques électrophysiologiques, c'est le renouvellement de tout un contexte conceptuel, l'apparition en marge de la "logique neuronale" d'une "logique humorale", qui va permettre et même exiger cette extension centrale. 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 naissant d'une psychiatrie biologique ou d'une psychophysiologie rationnelle. L'apparition des psychotropes va alors 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). Cette pénétration de la théorie chimique de la neurotransmission au niveau cérébral grâce aux apports de la psychopharmacologie, représente, avec le tracé des premières cartographies chimiques cérébrales, le véritable acte de naissance de la neurochimie fonctionnelle.

