

Jean Claude Dupont (CRATS, Université Lille III)

Autour d'une controverse sur l'excitabilité : Louis Lapicque et l'école de Cambridge

La destinée du physiologiste et médecin français Louis Lapicque (1866-1952) offre le contraste saisissant entre une brillante carrière nationale et une reconnaissance médiocre hors de nos frontières. Alors que, relayant la science allemande, les anglo-saxons nous lèguent tous les concepts de base de la physiologie du signal nerveux, la France, dominée par les conceptions chronaxiques, connaît un échec cuisant et un retard incontestable en ce domaine, et ceci au moins jusqu'à la seconde guerre mondiale.

Nous nous sommes précédemment Interrogés sur les circonstances de cette faillite spécifiquement française en analysant les résistances de Lapicque à la transmission chimique de l'influx nerveux, voie de recherche pourtant ouverte dès le début du siècle par l'école de Physiologie de Cambridge (Elliott, Langley) [1]. Lapicque se présentait alors comme un farouche partisan d'une transmission purement électrique de l'excitation. On se propose ici d'examiner plus particulièrement la deuxième controverse connexe à la première, qui l'opposera à l'école de Cambridge (Lucas, Rushton) et qui concerne plus spécialement les conditions de l'excitabilité. On dégagera l'enjeu biologique commun de ces discussions sur les phénomènes d'excitations. On tentera alors de comprendre, parallèlement à leur rejet par le monde anglo-saxon, le relatif succès initial et la persistance des thèses chronaxiques en France.

Position du problème, genèse de la notion de chronaxie

Il est plus facile, pour suivre les débats assez techniques qui vont avoir lieu, d'envisager d'abord les origines des conceptions chronaxiques [2].

La notion de chronaxie et la loi de l'isochronisme sont nées de la critique par Lapicque des thèses de C. Bernard, Du Bois-Reymond et son élève Brücke concernant l'excitabilité et l'intoxication par les curares.

L'excitabilité avait été étudiée dès l'âge classique en tant que phénomène distinctif des tissus vivants (Glisson, Von Haller). La préparation musculaire de grenouille (muscle gastrocnémien; Swammerdam) s'imposera comme le modèle expérimental classique de la neurophysiologie après Volta, lorsqu'on utilisera systématiquement le courant électrique comme agent excitant. Pour exciter un tissu, ce courant doit posséder certaines caractéristiques : "brusquerie", intensité, durée... Ces facteurs seront étudiés au XIXe siècle par divers auteurs, parmi lesquels Du Bois-Reymond [3]. A la suite de ses travaux entre 1843 et 1848, Du Bois-Reymond propose comme mesure de l'excitabilité, l'intensité liminaire d'un courant établi instantanément, c'est-à-dire la valeur minimale en dessous de laquelle l'excitation ne peut plus être

obtenue (“seuil galvanique”). Ce seuil d’intensité était valable quelle que soit la brièveté du passage du courant. Pour cet auteur, la seule condition chronologique de l’efficacité de l’excitation est la variation de l’intensité en fonction du temps [4].

Mais le chariot que Du Bois-Reymond utilisait ne pouvait donner des temps de passage très brefs du courant excitant. On chercha d’abord à dépasser cette limite instrumentale en travaillant sur des tissus moins excitables... Fick, Engelmann montreront l’importance de la durée d’excitation: le courant doit, pour être efficace, être plus intense pour des passages brefs que pour des passages longs [5]. Mais le “dogme” de Du Bois-Reymond et les conditions chronologiques de l’excitation ne seront véritablement révisés qu’après qu’Hoorweg, utilisant des décharges de condensateurs (1892), puis que Weiss, grâce à un dispositif balistique (1901), parviennent à obtenir des durées d’excitation extrêmement brèves [6]. La durée du courant excitant s’impose alors comme le principal facteur chronologique de l’excitation. Ces premières courbes hyperboliques intensité-durée d’excitation sont tracées et Weiss énonce ainsi sa loi de l’excitation électrique des nerfs: “Quand une excitation électrique parcourant un nerf a une durée t , la quantité d’électricité ($Q = it$) nécessaire pour provoquer la réponse minima est liée au temps par la formule $Q = a + bt$, a et b étant deux coefficients dépendants des conditions de l’expérience” [7].

Partant de cette loi d’Hoorweg-Weiss, les travaux de Louis et Marcelle Lapique, vont aboutir à la fameuse notion de chronaxie comme caractéristique de l’excitabilité tissulaire. A partir de 1903, ils montrent que tous les tissus donnent une courbe semblable sous réserve du choix convenable de l’échelle graphique. Pour des temps longs, la courbe est horizontale, pratiquement parallèle à l’axe de temps. Le seuil galvanique, que Lapique appelle rhéobase, est lié à l’excitabilité. Mais puisqu’il y a convergence asymptotique, la mesure ne peut être effectuée avec précision et dépend en outre de certaines conditions expérimentales. Une fois déterminée la rhéobase, il est en revanche facile de chercher la durée pour laquelle on est au seuil avec une intensité double par exemple... Cette constante de temps, que Lapique nommera plus tard chronaxie (1909) rend inutile le tracé de la courbe intensité-durée point par point et suffit à caractériser avec précision l’excitabilité [8].

Genèse de la loi de l’isochronisme

Pour obtenir ces résultats, L. et M. Lapique avaient du multiplier les mesures d’excitabilité sur des muscles variés de vertébrés et d’invertébrés. Mais une question s’imposait alors à eux s’agissait-il réellement de chronaxies musculaires? Le courant électrique pouvait avoir atteint les filets nerveux épars dans le muscle... C. Bernard avait établi “la conservation de l’irritabilité musculaire” en montrant que lorsque le complexe nerf-muscle est curarisé de façon à ce que le nerf paraisse inexcitable, l’excitabilité musculaire paraissait inchangée [9]. Brücke (1867) avait montré qu’en réalité, pour les courants brefs, l’excitabilité du muscle curarisé était diminuée [10]. Or selon la conception Bernardienne, le muscle n’est pas touché par le poison. Comme l’explique bien Prochiantz : “Parce qu’il suit l’activité nerveuse par ses effets sur la fibre musculaire et parce que la fibre musculaire reste stimulable directement, même en présence de curare, C. Bernard conclut que c’est le nerf moteur qui est touché” [11]. La théorie suivante s’était alors naturellement imposée: à l’état physiologique, l’excitabilité musculaire est moins importante que celle du nerf. On ne peut donc l’atteindre avec des courants brefs. Autrement dit, l’excitabilité “lente” du muscle est normalement masquée par l’excitabilité plus “rapide” des éléments nerveux, qui sont toujours excités les

premiers, et elle est démasquée seulement lorsqu'on supprime le nerf par la curarisation. Selon cette conception, le facteur temps de l'excitabilité, représenté par la durée de l'excitation, est modifié, par la curarisation. Mais c'est de l'excitabilité nerveuse dont il s'agit.

Les Lopicque vont contester cette théorie. Ils constatent des accroissements de chronaxie d'autant plus grands que la dose de curare était plus forte. Il n'y avait donc pas de chronaxie musculaire définie, accessible après que le curare ait mis les nerfs hors de cause... Pour Lopicque cela signifiait que le curare pouvait agir sur le muscle pour changer son excitabilité. Ceci impliquait la remise en cause de la doctrine de C. Bernard concernant le mode d'action des curares, sensé être limité aux terminaisons nerveuses... De son propre aveu, il n'osera formuler cette hypothèse qu'après avoir entendu Langley émettre une opinion semblable au Congrès de Physiologie de Heidelberg (1907) [12]. Langley s'appuie sur des considérations fort différentes pour rompre avec la conception classique du mode d'action des poisons. Au début du siècle, Cambridge est considéré comme le premier centre de recherche sur le système nerveux autonome grâce aux travaux de Langley, Gaskell, Dickinson, qui en étudient de façon approfondie l'anatomie et la physiologie depuis 1880, en utilisant des techniques de dénervation et de badigeonnage des ganglions à la nicotine [18]. Langley avait noté que les extraits surrenaux avaient les mêmes effets que ceux de l'excitation des nerfs sympathiques (1901). Dans les expériences après dégénérescence, les extraits agissent directement sur le muscle lisse. Par ailleurs, pour certaines cellules musculaires lisses, la stimulation du sympathique et l'injection d'adrénaline produisent une contraction et pour d'autres un relâchement. Pour expliquer ces effets opposés d'agents identiques Langley s'inspirant des conceptions d'Ehrlich sur l'immunité, va formuler l'hypothèse qu'il existe dans les cellules réagissantes deux types de "substances réceptrices" excitatrice et inhibitrice. Lorsque l'adrénaline atteint une cellule, elle se fixe et son action est déterminée par le type de substance réceptrice qui y est présente (1905). C'est la naissance du concept de récepteur. Poursuivant ses études pharmacologiques sur la contraction musculaire, il montre que la contraction de certains muscles causée par la nicotine est inhibée par le curare, même après dénervation. Cet effet n'est donc pas du à l'excitation des terminaisons nerveuses présentes dans le muscle. La nicotine comme le curare doivent agir sur des substances réceptrices situées à l'intérieur de la masse musculaire (1906) [14]. Mais les milieux pharmacologiques seront longtemps divisés entre partisans d'une action directe des poisons sur la masse musculaire (Langley, Lopicque) et partisans de l'action directe sur le nerf (Dixon) selon la conception ancienne. C'est que le débat, alimenté par des expériences d'inhibition de l'action de l'adrénaline par des substances telles que codeine, éserine, pilocarpine, avec ou sans dégénérescence provoquée des nerfs (Travaux de Dixon, Brodie, Anderson), est fort complexe. Dans les manuels de Physiologie (A. Waller, H. Fredericq) on préfère encore reprendre l'idée de Vulpian et envisager une action des poisons sur une structure intermédiaire ("matière organisée") entre le nerf et muscle, appelée "plaque terminale" (Rouget) ou plus tard "jonction neuro-musculaire" (Brodie).

Bien qu'encore confuse, cette notion de substance réceptrice apporte un soutien important à la théorie chimique de la transmission de l'excitation, dont la première exposition claire est due à un autre physiologiste de Cambridge, Elliot (1904), presque vingt années avant ce qui en représente la première validation expérimentale, les travaux de Loewi et ceux de Dale [15]. Mais cette notion n'impliquait pas à elle seule celle d'une neurotransmission de nature chimique. Lopicque révélera plus tard son opposition farouche à cette hypothèse, qui pourtant ouvrait la voie à un champ

d'investigations extraordinaire tant sur le plan physiologique que pharmacologique [16].

En 1907, Lapicque ne retient de Langley que sa prise de position en faveur d'un tropisme musculaire de curare. Car pour lui, cette action directe des curares sur l'excitabilité musculaire a surtout deux conséquences: d'une part à l'état normal, l'excitabilité d'un muscle est chronologiquement identique à celle de son nerf moteur. Comme il l'explique : "Dans l'excitation du complexe nerf-muscle, la chronaxie pouvait être indifféremment celle du nerf ou du muscle parce que toutes deux étaient égales" [17]. D'autre part cet isochronisme est *nécessaire* à la transmission de l'excitation du nerf au muscle. Ainsi, de l'analyse chronologique de l'intoxication par le curare naquit cette loi de l'isochronisme au lieu de l'hypothèse de la neurotransmission chimique. Cette loi de l'isochronisme permettra à Lapicque de rendre compte du mode d'action des poisons (strychnine, pilocarpine, atropine, nicotine...) qui seront systématiquement interprétés en terme de curarisation neuro-musculaire, entendu comme arrêt de la transmission entre nerf et muscle par modification de la chronaxie d'un des éléments [18].

Première controverse avec Cambridge, Keith Lucas

Lapicque ne polémiquera donc pas avec Langley mais avec un autre physiologiste de Cambridge, Keith Lucas, qui présente ses propres travaux sur l'excitabilité musculaire à ce même Congrès de Heidelber (1907). A l'époque ou commence la controverse, Lucas est brillamment en passe d'étendre la "loi du tout ou rien" établie par Bowditch pour le muscle cardiaque, à la fibre musculaire du muscle squelettique, grâce à une remarquable habileté expérimentale. Voulant éviter des phénomènes de dessiccation, il utilise des électrodes liquides entre lesquelles muscle faisait pont. Lucas travaille sur un muscle connu pour être dépourvu à l'une de ses extrémités d'éléments nerveux (partie aneural du muscle couturier de la grenouille). Sur ce matériel il trouve, au lieu de la courbe unique de Lapicque, trois courbes d'excitabilité. La plus lente, c'est-à-dire celle dont Lapicque dirait qu'elle a la chronaxie la plus élevée, nommée a, correspondrait au muscle, car elle est la seule observée à l'extrémité pelvienne du couturier dépourvue de nerfs et la seule qui persiste dans le muscle complètement intoxiqué par le curare. Une seconde excitabilité, de vitesse intermédiaire, nommée g disparaît lorsque le muscle est faiblement intoxiqué; elle correspondrait au nerf. L'excitabilité la plus rapide (b), opprimée par curarisation profonde, correspondrait à la substance intermédiaire. Chacun des trois tissus est donc associé à une "substance excitable" et chacune répond ainsi différemment aux mêmes courants excitants [19]. L'influence de la théorie des substances réceptrices de Langley est claire. Comme l'explique Geison: "Langley a certainement aidé Lucas à se convaincre que la région entre le nerf et le muscle contenait quelque chose dont les propriétés différaient de façon marquante de celles nerfs et muscles ordinaires. Lucas suppose alors que ce quelque chose était un type spécial de tissu, plutôt qu'une substance chimique" ainsi que le suggèrent déjà Langley et Elliot [20].

Ce qui importe ici est que Lucas, avec ses trois courbes d'excitabilité, est très directement en désaccord avec la loi de l'isochronisme de Lapicque. Arguant d'une mauvaise reproductibilité de l'expérience de Lucas avec ses propres électrodes punctiformes, Lapicque va alors attribuer les résultats de Lucas à des artefacts liés à son dispositif. Les électrodes fluides pourraient produire des chronaxies anormales et variables par distorsion des lignes de courant à leur voisinage, ou les tissus pouvaient ne

pas être en équilibre avec le liquide de Ringer, de sorte que dans ces conditions, l'excitabilité de fibres superficielles pouvaient différer de celles des fibres profondes, ce phénomène étant pris pour différentes excitabilités [21]. La mort prématurée de Lucas (1916) mit fin, temporairement, à la polémique. Mais pour les neurophysiologistes anglais, l'hétérochronisme fait déjà loi [22]. Alors que Lapique et son école développent les conceptions chronaxiques et croient vérifier le caractère universel de l'isochronisme, l'école de Cambridge montre que les chronaxies musculaires varient systématiquement avec la taille des électrodes [23].

Deuxième controverse avec Cambridge, W.A.H. Rushton

La polémique sur l'isochronisme rebondit au début des années trente lorsqu'un autre physiologiste de Cambridge, W.A.H. Rushton, décide, pour répondre aux objections de Lapique et élucider l'influence de la taille des électrodes sur les mesures de chronaxie, de modifier le dispositif de Lucas. Il immerge complètement le muscle dans le liquide d'une cuve rectangulaire, dont les deux faces opposées sont constituées de lames d'argent formant les électrodes. Grâce à un dispositif de rotation, les lignes de force du courant sont orientables par rapport au muscle. Avec ce dispositif, Rushton retrouve les courbes g et a de Lucas. La courbe a est prédominante ou exclusive quand les lignes du courant sont parallèles aux fibres musculaires, alors que la courbe g ne se manifeste que lorsque la direction du courant est oblique ou perpendiculaire. La courbe a (chronaxie longue) est donc pour Rushton la vraie caractéristique de l'excitabilité musculaire et la courbe g (chronaxie courte) celle de l'excitabilité nerveuse. Rushton abandonnera prudemment par la suite le terme de substance excitable a ou g préconisé par Lucas. Il retrouve aussi les résultats de Lucas sur les curares et renouvelle ainsi les thèses de Brücke [24].

Face à Rushton, Lapique va alors changer de stratégie. Il ne contestera pas ses résultats, et admettra même a posteriori ceux de Lucas. Mais son interprétation sera totalement divergente [25]. Il cherchera à montrer que "la différence doit tenir à un processus particulier d'excitation se développant dans le muscle, et non dans le nerf, quand ces tissus réunis ou séparés, sont soumis longitudinalement au courant électrique sans qu'il y ait une concentration localisée de celui-ci" [26]. Ainsi pour Lapique, les courbes obtenues par Rushton et Lucas sont des effets particuliers des courants diffus sur le tissu musculaire, effets que l'on ne retrouve pas lorsque l'on emploie des électrodes étroitement localisées. Ces courbes a ne sont pas "canoniques" et ne "fournissent une valeur ferme du temps qui pourrait être pris comme chronaxie" [27]. Pour Lapique comme pour Rushton, "sur le muscle a varie systématiquement avec la grandeur des électrode, tendant vers g lorsque cette grandeur tend vers zéro" [28]. Mais pour Rushton cela signifie que les petites électrodes faussent les mesures: elles révèlent sur le muscle non une excitabilité g mais une excitabilité a artificiellement diminuée jusqu'à devenir semblable à g . L'isochronisme est donc un artefact. Pour Lapique au contraire les grandes électrodes comme celles de K. Lucas introduisent dans la chronaxie musculaire un phénomène perturbateur menant à des chiffres beaucoup trop élevés, ce phénomène étant encore amplifié dans le bain de Rushton. C'est donc l'hétérochronisme qui est artificiel... Chaque auteur propose même sa théorie pour rendre compte des effets perturbateurs des électrodes de l'adversaire. Rushton pense qu'une diffusion latérale du courant intervient pour diminuer la chronaxie lorsque l'électrode est étroite... Lapique prétend qu'avec les larges électrodes intervient un phénomène de polarisation rétrograde qui allonge les "pseudochronaxies"...

Au delà de la loi de l'isochronisme, c'est même l'existence d'une chronaxie comme réalité physiologique objective qui sera un moment contestée par Rushton. Lorsque Grundfest (1932) tentera de montrer que même la chronaxie nerveuse est sensible à cette taille des électrodes [29], Rushton déduira qu'on peut plus fixer ni pour la chronaxie nerveuse, ni pour la chronaxie musculaire aucune valeur, l'une et l'autre dépendant toujours du mode de stimulation.

La discussion deviendra de plus en plus âpre. Lapique ne lâchera jamais prise. Pour interpréter les courbes a de Lucas, il va s'inspirer des travaux de Fessard et ses collaborateurs (1936) sur l'activité rythmique des nerfs. Pour Fessard, il existe à côté de l'excitation classique aboutissant à un influx isolé, une excitabilité qui déclenche des pulsations rythmiques [30]. Les données de Benoit lui permettront d'appliquer cette hypothèse dualiste au muscle strié [31]. L'excitabilité a correspondrait à cette excitabilité musculaire rythmogène mise en oeuvre par les conditions expérimentales particulières de Lucas et Rushton, c'est-à-dire l'excitation par les courants diffus. Des conclusions analogues sont tirées de l'étude de la stimulation par les courants progressifs (courbes de climalyse), c'est-à-dire de l'étude du facteur chronologique de Du Bois Reymond. La stimulation a conduit à des lois d'excitation dont les paramètres chronologiques ne traduisent pas la rapidité fonctionnelle du tissu mais varient en fonction de son aptitude à l'autorythmicité.

Pour Lapique la loi de l'isochronisme se trouve donc ainsi préservée... Mais pourquoi un tel acharnement de Lapique en faveur de l'isochronisme ?

Le véritable enjeu, le fonctionnement nerveux central

Ces discussions byzantines sur l'excitabilité neuro-musculaire cachent en réalité un enjeu intellectuel considérable pour Lapique. Car dès 1907, il va être amené à des considérations plus générales sur le fonctionnement nerveux, reposant sur la loi de l'isochronisme [32]. Il va accorder au facteur temps (représenté par la chronaxie) un rôle fonctionnel considérable dans la transmission de l'influx nerveux. Dans cette théorie chronaxique de la transmission, analogue en son principe à la résonance entre émetteur et récepteur radio, il n'y a pas intervention de substances chimiques: seule la forme physique de l'influx compte pour qu'il y ait transmission. Or pour Lapique le rôle des centres consiste essentiellement en un aiguillage adapté des influx. Cet aiguillage qu'on ne peut expliquer anatomiquement, se conçoit parfaitement si les centres jouissent du pouvoir de changer les chronaxies des divers neurones, les accordant (isochronisme) ou les désaccordant (hétérochronisme) suivant les besoins. L'inhibition constatée par Sherrington dans son fameux schéma de l'arc réflexe élémentaire n'est pour lui qu'un aspect de ce mécanisme. Dès 1923 Lapique va constater l'insuffisance de cette dynamique (signe de Babinski, données de A. et B. Chauchard, de M. Lapique, de Bourguignon...). Il introduit en 1928 le concept de "subordination"; les chronaxies sont subordonnées aux centres ("métachronoses de subordination") et les centres inférieurs sont à leur tour subordonnés aux centres supérieurs. Par la suite, les nombreux travaux réalisés par lui-même et ses collaborateurs étendront cette notion de subordination des neurones moteurs périphériques aux neurones végétatifs et centraux, c'est-à-dire à tous les étages du système nerveux [33]. Car bien au delà d'une simple analyse des conditions de l'excitabilité nerveuse, l'ambition de Lapique est bien comme Sherrington ou Pavlov, de proposer un mécanisme de l'harmonie nerveuse, et le fonctionnement de la "machine

nerveuse” repose tout entier sur la loi de l’isochronisme. C’est sans doute cette ambition fonctionnelle qui va engager en partie la neurophysiologie française dans une impasse.

Echec des conceptions chronaxiques

Car il s’agit bien d’une impasse... Certes, la notion de chronaxie n’est pas artificielle et est bien en rapport avec des propriétés membranaires et certaines caractéristiques qui en découlent comme la vitesse de l’influx nerveux. Avec la chronaxie on disposait pour la première fois d’un paramètre pour mesurer les effets des divers agents sur le nerf, température, drogues, anesthésiques, et en clinique de suivre l’évolution des processus dégénératifs ou régénératifs. La chronaximétrie est introduite dans le cadre de l’électrodiagnostic... Bourguignon proposera une classification fonctionnelle des muscles et décrira des syndromes chronaxiques [34].

Mais Lapique ne travaillait pas avec des éléments isolés, mais des tissus complexes comme un nerf ou un muscle, et donc avec des systèmes hétérogènes, dans lesquels les “lois de l’excitabilité” se présentent déformées par la superposition de tout un ensemble d’éléments à caractéristique d’excitabilité différente. Il ne mesurait pas la chronaxie d’un ensemble hétérogène de fibres qui constituent le nerf, mais seulement des fibres les plus excitables. Utile en physiologie comparée ou en pathologie humaine, la chronaxie était une mesure trop grossière du facteur temps dans l’excitation et était donc difficilement susceptible de généralisation fonctionnelle au niveau central.

Par ailleurs les variations de chronaxies n’interviennent pas seules dans l’excitabilité. Monnier montre que les variations de la rhéobase, explicables par les variations de polarisation de la fibre, s’accompagnent de modifications de chronaxies. L’obstacle à la transmission pourrait résider en un désaccord entre l’intensité de l’influx excitant et la rhéobase de l’élément excité, davantage qu’en un hétérochronisme [35].

Notons en outre que même si l’isochronisme était grossièrement respecté (on devrait plutôt parler d’"homochronisme"), sa nécessité pour la neurotransmission n’a pas été confirmée. Lapique n’admettra jamais que les “médiateurs chimiques” et non l’isochronisme, sont la véritable cause de la neurotransmission, par leur action électrogène propre. Pour lui, ces derniers n’ont qu’un rôle secondaire qui est celui de modifier les chronaxies pour permettre le passage de l’influx. Lapique fait jouer aux effets le rôle de causes.

En fait, comme l’explique bien Fessard [36], Lapique s’enferme constamment dans un seul type d’explication de la sélectivité de, aiguillages. Pour lui, l’obstacle synaptique est l’hétérochronisme. Le potentiel d’action étant de durée et d’amplitude fixes (loi du tout ou rien), c’est au second neurone qu’incombe la charge du triage: la transmission normale a lieu dans ce schéma “coup pour coup”, par impulsion unique. Lapique va certes étudier la sommation et même établir les lois selon lesquelles les voies hétérochrones peuvent être vaincues par la répétition des excitations [37]. Mais ce fonctionnement itératif reste pour lui une modalité “anormale” de transmission imposée par le physiologiste... D’autres auteurs à la suite d’Adrian, élève et collaborateur de Lucas à Cambridge, montreront pourtant en France que l’impulsion naturelle est essentiellement de forme rythmique et prolongée (Auger, Fessard, Arvanitaki). Mais pour Lapique, les travaux de Fessard par exemple, présentent surtout l’intérêt de pouvoir nier l’importance physiologique des courbes de Lucas et Rushton.

Comme le souligne encore Fessard, la rythmicité et la sommation pouvaient pourtant remplacer avantageusement l’isochronisme pour expliquer la sélectivité des aiguillages. Il n’y a plus notamment dans ce cas nécessité de postuler comme le fait

Lapicque “pour les propriétés liées à l’excitabilité, l’homogénéité de toutes les parties du neurone”, puisque l’obstacle est constitué par l’inexcitabilité du pôle récepteur du deuxième neurone à une impulsion unique. La première révolution microphysiologique, à savoir la découverte effective au niveau de la plaque motrice, de potentiels tout différents du potentiel d’action dès la fin des années trente, n’a pourtant pas conduit Lapicque à réviser ses conceptions chronaxiques [38].

De même que l’étude fine des trafics d’influx dans les voies afférentes et motrices, par les méthodes “réflexologiques”... Lapicque ne tenait pas compte de l’hétérogénéité des afférences aux centres nerveux. Car le modèle neuro-musculaire à partir duquel fut élaborée la loi de l’isochronisme était un modèle trop simple, où l’influx parcourt simultanément tout un groupe de fibres. Dans les centres nerveux, où convergent les voies afférentes, un tel synchronisme est rarement respecté. Selon Sherrington et ses élèves, c’est grâce à la participation d’impulsions multiples, convergentes, non synchrones qui édifieront un état central d’excitation (*central excitatory state*) conditionnant la transmission ou plutôt la réémission de l’influx [39]. L’obstacle devient ici l’insuffisance d’excitation apportée par une impulsion élémentaire isolée, et vaincue par la convergence sur le même neurone de plusieurs impulsions excitatrices ou la disparition d’impulsions inhibitrices. On sait comment Eccles, ultérieurement, donnera à ces impulsions une réalité électrophysiologique avec la mise en évidence des potentiels post-synaptiques d’excitation et d’inhibition (1952) et de leur sommation, grâce aux enregistrements intracellulaires inaugurant ainsi la deuxième révolution microphysiologique [40]. Mais à la fin des années trente, tandis que les auteurs anglo-saxons s’efforceront déjà de donner une base physiologique à ces conceptions, en combinant de façon souple les données électrophysiologiques déjà disponibles (cycle d’excitabilité du neurone de Graham, Erlanger, Gasser) les données histophysiologiques (réseaux neuronaux de Lorente de No), Lapicque cherche toujours à imposer sa loi physiologique univoque et les variations de chronaxie par les centres comme le seul facteur dynamique responsable de la transmission de l’excitation.

Enfin, la science anglo-saxonne, parallèlement à cette compréhension globale de l’excitation (et de l’inhibition) dans les centres nerveux, s’oriente aussi rapidement vers des études fines de l’excitation élémentaire. En dépit de virtuosités mathématiques, on ne disposait pas de véritable théorie physique ou physico-chimique de l’excitation électrique [41]. L’étude des lois d’excitation ne pouvait fournir que des informations limitées. Elle ne renseignait que sur l’aboutissement de la série d’évènements qui conditionnent la naissance de l’excitation propagée. Les équations de la théorie du câble reproduisaient les faits observés au cours de l’excitation, donnaient des indications sur les relations entre l’excitabilité et la distribution du courant dans le nerf [42]. On connaît le rôle que joueront Rushton mais aussi Katz ou Arvanitaki dans ces domaines. Rushton prévoira notamment l’existence d’une réponse locale sous-liminaire dans le nerf, trop faible pour initier une réponse propagée. Lorsque l’intensité est au dessus d’un seuil, le potentiel d’action greffe sur la réponse locale. Ce décours temporel de la réponse locale et celle de son extension spatiale permettra de comprendre les phénomènes de sommations spatiales et temporelles [43]. Les travaux de Rushton influenceront directement un autre physiologiste de Cambridge, Hodgkin, qui imposera finalement la théorie membranaire (Bernstein) et celle des circuits locaux (Hermann). Il montrera, avec le groupe de Woods Hole, (Cole et Curtis) que la conductance membranaire augmente bien durant l’émission du potentiel d’action, ce qui apportait la première preuve directe que ce phénomène résultait d’un mouvement d’ions à travers la membrane. On sait dans quelles conditions Hodgkin, grâce aux enregistrements intracellulaires, étudiera directement les processus physico-chimiques, dont la

membrane est le siège et identifiera les ions en cause. La mécanique ionique de la conduction de l'influx nerveux sera ainsi totalement élucidée par les physiologistes de Cambridge [44]. Rushton se consacrera alors à la physiologie sensorielle (vision). Lapique, en revanche, ne se préoccupera jamais des propriétés électriques fines de la membrane axonale, qui la différencierait de celles de la membrane synaptique... Sans doute cette exploration microphysiologique était rendue encore plus difficile par son postulat de l'isochronisme et de l'homogénéité des propriétés électriques du neurone. Tout à sa vision strictement physicaliste du système nerveux, il n'amorcera jamais non plus le passage de l'électrique au chimique suggéré dès le début du siècle par Bernstein et Overton, en ce qui concerne la transmission.

Conclusion

Ainsi s'éclaire la stratégie constante de Lapique. Au fur et à mesure que les nouvelles données microphysiologiques, électrophysiologiques, réflexologiques anglo-saxonnes tendront à révéler la trop grande simplicité de son modèle, son attitude sera de nier leur validité jusqu'à ce qu'il parvienne à les concilier avec l'isochronisme qui reste pour lui la seule loi importante, ce qui revient à négliger l'importance physiologique propre à ces données. Les polémiques avec Loewi et Dale ou Lucas et Rushton sont à cet égard rigoureusement analogues. Cette obsession fonctionnelle va, peut-être davantage que l'insuffisance instrumentale, retarder en France l'étude des mécanismes élémentaires de l'émission ou de la transmission de l'influx nerveux.

Il ressort donc que la faillite des théories de Lapique est sans doute davantage liée au caractère réducteur, infécond et même stérilisant de sa rationalité chronaxique, qu'à une critique ou réfutation expérimentale directe de l'isochronisme par Lucas ou Rushton. La substance b de Lucas n'a pas persisté dans la pensée physiologique, et Rushton n'élucide pas le mode d'action des curares... Les preuves physiologiques ou pharmacologiques restent toujours ambiguës en l'absence de conceptions claires des mécanismes soutenant les fonctions.

L'insuffisance des théories chronaxiques fut pourtant rapidement perçue même en France, aussi bien dans les milieux physiologiques proches de Lapique (Monnier, Fessard, Arvanitaki, Cardot, Laugier...) que dans les milieux pharmacologiques et médicaux (Justin-Besancon). Mais ce n'est qu'au lendemain de la seconde guerre mondiale que les conditions du redressement seront réunies, notamment lorsque Fessard, disposant de la confiance du CNRS, obtient la création d'un Centre d'Etudes de Physiologie nerveuse et d'Electrophysiologie (1947) bientôt rattaché au Collège de France. Avec Albe-Fessard, Buser, Tauc, et grâce à l'introduction massive des techniques microphysiologiques, la neurophysiologie "élémentaire" fait enfin une entrée acceptable.

Mais les théories chronaxiques eurent un impact extraordinaire dans la biologie française d'entre les deux guerres. Faut-il attribuer à Lapique la responsabilité du retard? Faut-il incriminer les institutions et dénoncer les dangers du système mandarinal? Professeur au muséum d'Histoire Naturelle (1911), Professeur à la Sorbonne (1919) (les deux chaires occupées par C. Bernard), membre de l'Académie de Médecine (1925), membre de l'Académie des Sciences (1930), l'autorité et le prestige de Lapique sont immenses au moment où il défend ses conceptions chronaxiques contre les Physiologistes de Cambridge. Il y a donc incontestablement un facteur institutionnel propre à la recherche française qui explique la persistance des théories chronaxiques en dépit des oppositions endogènes. Mais si la responsabilité de Lapique,

souvent accusé d'autoritarisme, est indéniable, la fascination qu'a exercée sa vision globale du système nerveux l'est aussi auprès de ses partisans dont certains le considèrent même comme un précurseur de la cybernétique [45]. La perspective d'une "machine nerveuse" hiérarchisée et fonctionnant selon quelques principes physiques simples comme la loi de l'isochronisme n'était pas sans séduction à une époque où la biologie était encore loin d'être moléculaire.

Keith Lucas préconisait de choisir d'abord la méthode consistant "à rechercher avec tout le soin possible si les phénomènes élémentaires de conduction, tels qu'ils nous apparaissent dans le simple nerf moteur attenant à son muscle, peuvent ou non fournir une base satisfaisante des phénomènes centraux" [46]. Mais Lucas ajoute: "s'ils ne le peuvent pas, mais seulement alors, on sera contraint de postuler un mécanisme nouveau spécifique du système nerveux central". Lucas insiste d'abord de la sorte sur la nécessité de ne pas multiplier les entités et hypothèses *ad hoc*. C'est précisément dans ce piège qu'est tombé Lapique. Incapable de renoncer à sa loi de l'isochronisme qui lui permettait de "bâtir un système logique presque complet" [47], il ne pourra intégrer les données nouvelles, autrement que comme des hypothèses *ad hoc*, au lieu de chercher à leur attribuer une véritable signification fonctionnelle. Il s'enfermera ainsi dans une explication univoque et dans l'unicité de la cause.

Notes

- [1] Cf. Dupont J.C., "Les résistances à la neurotransmission chimique le cas de l'école française". *Cahiers d'Histoire et de Philosophie des Sciences* (sous presse); " les origines de la théorie chimique de la neurotransmission: contribution à une histoire de la neurobiologie et du message cellulaire". *Thèse d'histoire des Sciences et des Techniques*, Lille III, 1992.
- [2] Cf. Lapique L., *L'excitabilité en fonction du temps; la chronaxie, sa signification et sa mesure*, Paris, Presses universitaires, 1926; *la chronaxie et ses applications physiologiques*, Hermann, Paris, 1938.
- [3] Cf. Pupilly C. C., Fadiga E., "The origins of electrophysiology" *Cahiers d'Histoire Mondiale*, VII, 2, 547-589, 1963; Brazier W.A.B. *A history of neurophysiology in the 17th and 18th century*, New York, Raven Press, 1984; *A history of neurophysiology in the 19th century*, New York, Raven Press, 1988.
- [4] Du Bois-Reymond E., *Untersuchungen über tierische Electricität* (2 vol.) Berlin, Reimer, 1849-1884; *Abhandlungen zur allgemeinen Muskel und Nervenphysik*, Leipzig, Veit, 1875-1877.
- [5] Fick A., *Beiträge zur vergleichenden Physiologie der irritablen Substanzen*, Braunschweig, 1863; Engelmann, "Beiträge zur allgemeinen Muskel und Nerven Physiologie. I. Ueber die elektrische Erregung der ureter, mit Bemerkungen über die elektrische Erregung in allgemein" *Pflügers Archiv*, 3, 247, 1870.
- [6] Hoorweg J.L. "Über die elektrische Nervenregung", *Pflügers Archiv*, 52, 87-108, 1892; Weiss M.G., *Compte-rendus de la Société de Biologie*, 53, 253-255, 400-402, 466-468, 1901.
- [7] Weiss M.G. "La loi de l'excitation électrique des nerfs", *C.R Soc. Biol.*, p. 466, 1901.
- [8] Les travaux de L. et M. Lapique ayant abouti à la chronaxie s'échelonnent dans un nombre considérable de notes à la Société de Biologie et à l'Académie des Sciences. On en trouve l'essentiel dans le livre de Lapique: *l'excitabilité en fonction du temps: la chronaxie, sa signification et sa mesure*, Paris, Presses Universitaires, 1926. Cf. aussi la thèse de M. Lapique: "Recherches sur l'excitabilité électrique de différents muscles de vertébrés et d'invertébrés", Lille, 1905.
- [9] Bernard C., Pelouze T.J., "Recherches sur le curare", *Compte-rendus de l'Académie des Sciences*, 31, 533-537, 1850; Cf. aussi Notice sur les travaux d'anatomie et de physiologie de M. Claude Bernard, Paris, Martinet, 1850.
- [10] Brücke E. "Ueber den Einfluss der Stromesdauer auf die elektrische Erregung der Muskeln", *Sitz. der K. Akad. Wissensch., Wien, Math-Natur Cl.*, 2e Abth, 56, 594, 1867.
- [11] Prochiantz A., Claude Bernard: la révolution physiologique, Paris, PUF, 1990, p.76.
- [12] Lapique relate cette histoire et celle de l'isochronisme dans *L'isochronisme neuro-musculaire et l'excitabilité rythmogène*, Paris, Hermann, 1947.
- [13] On doit à Langley la majeure partie de la terminologie actuelle concernant le système nerveux autonome. (Cf. Langley J.N., *Le système nerveux autonome*, Paris, Vigot, 1921). Sur l'école de Physiologie de Cambridge, Cf.

- Geison G.L., *Michael Foster and the Cambridge School of Physiology*, Princetown, Princetown University Press, 1978.
- [14] Langley J.N., "Observations on the physiological action of extracts of suprarenals boodies", *J.Physiol.*, 27, 235-256, 1901: "On the reaction of cells and of nerves-endings to certain chiefly as regards the reaction of striated muscle to nicotine and curari", *J. Physiol.*, 33, 374-413, 1905; "On nerve endings and on special excitable substances in cells", *Proc. Roy. Soc. B*, 78, 170-194, 1906.
- [15] Cf. Elliot T.R., "On the action of adrenalin", *J. Physiol.*, 31, 20P, 1904; Loewi O., "über humorale übertragbarkeit der Herznervenwirkung", I, *Pflügers Archiv*, 189, 239-242, 1921; Dale H., Feldberg W., Vogt M., "release of acetylcholine at voluntary nerve endings", *J. Physiol.*, 86, 353-380, 1936.
- [16] Cf. Bacq Z.M., *Les transmissions chimiques de l'influx nerveux*, Paris, Gauthiers-Villars, 1974.
- [17] Lapique L., *L'isochronisme neuro-musculaire et l'excitabilité rythmogène*, Paris, Hermann, 1947, p. 14.
- [18] Lapique L., "Excitants et paralysants dans le domaine du système nerveux autonome", In: *Rapport au Congrès de l'Association des Physiologistes*, Nancy, Mai 1934, *Ann. Physiol.*, 10, 555, 1934; Les poisons, notes prises au cours de Louis Lapique par D. Kohler, Paris, CDU, 1933.
- [19] Lucas K., "The analysis of complex excitable tissues by their response to electric currents of short duration", *J. Physiol.*, 35, 310-331, 1907. "The excitable substances of amphibian muscle", *J. Physiol.*, 36, 113-135, 1907.
- [20] Geison G. L., "Keith Lucas", In: *Dictionary of scientific biography*, New York, Scribners, 1981, p.534.
- [21] Lapique L., *L'excitabilité en fonction du temps: la chronaxie, sa signification et sa mesure*, Paris, Press Universitaires, 1926.
- [22] Cf. Bayliss, *Principles of General Physiology*, Longman, New York, 1927.
- [23] Davies H., "The relationship of the chronaxie of muscle to the size of the stimulating electrode", *J. Physiol.*, 57, 81, 1923; Watts C.F. "The effect of curari and denervation upon the electrical excitability of striated muscle", *J. Physiol.*, 59, 143-152, 1925.
- [24] Rushton a publié ses principaux articles "antichronaxiques" dans le *Journal of Physiology* entre 1930 et 1935: "Excitable substances in the nerve-muscle complex", *J.Physiol.*, 70, 318-337, 1930; "The normal presence of a and g excitabilities in the nerve-muscle complex", 71, 265-287, 1931; "Nerve supply to Lucas's alpha substance", 74, 231-261, 1932; "Lapique's canonical strength duration curve", 74, 424-440, 1932; "Identification of the gamma excitability in muscle", *J.Physiol.*, 74, 161-189, 1932. "Identification of Lucas' a excitability", *J. Physiol.*, 75, 445-470, 1932. "Lapique's theory of curarisation", *J. Physiol.*, 77, 337-364, 1933; "The time factor in electrical excitation", *Biol. Rev.*, 10, 1-17, 1935. Cette défense acharnée des conceptions de Lucas contre celles de Lapique retarda le développement des propres vues originales de Rushton sur l'excitabilité et la conduction nerveuse.
- [25] On trouve également dans le *Journal of Physiology* les réponses de Lapique: "Has the muscular substance a longer chronaxie than the nervous substance?", *J. Physiol.*, 73, 189-214, 1931. "On electric stimulation of muscle through Ringers' solution", *J. Physiol.*, 73, 219, 1931. "Retrograde polarisation, a theory of systematic errors in measurements of muscular chronaxie through Ringer's fluid with large electrode", *J.Physiol.*, 76, 261, 1932. "a and g curves in slow muscle", *J.Physiol.*, 76, 1, 1933. "Neuro-muscular isochronism and chronological theory of curarisation", *J. Physiol.*, 81, 113, 1934. Il reprendra l'ensemble de ses arguments dans *L'isochronisme neuro-musculaire et l'excitabilité rythmogène*, Paris, Hermann, 1947.
- [26] Lapique L., *L'isochronisme musculaire et l'excitabilité rythmogène*, Paris, Hermann, 1947, p. 20.
- [27] Ibid p. 21.
- [28] Ibid p. 25.
- [29] Grundfest H., "Excitability of the single nerve-muscle complex", *J. Physiol.*, 76, 95, 1932.
- [30] Arvanitaki A., Auger D., Fessard A., "Existence de longues durées d'utilisation dans le déclenchement galvanique des pulsations nerveuses chez les crustacés". *C.R. soc. Biol.*, 121, 638, 1936. En dehors de *L'isochronisme neuro-musculaire et l'excitabilité rythmogène* (Paris, Hermann, 1947), on pourra trouver, également dans les Actualités Scientifiques et Industrielles, les travaux sur les propriétés rythmiques de la matière vivante de Fessard (Paris, Hermann, 1936) et Arvanitaki d'autre part (Paris, Hermann, 1938). Cf. aussi Monnier A.M., Benoit P.H., Monnier A., *Propriétés générales du nerf et du muscle*, Paris, Hermann, 1940 et pour la défense des conceptions chronaxiques: Chauchard P. *Les facteurs de la transmission ganglionnaire*, Paris, Hermann, 1939.
- [31] Benoit P.H., Benoit M., "Réponse rythmique du muscle strié à la stimulation galvanique. Influence de la dimension des électrodes", *C.R. Soc. Biol.* 122, 649, 1936.
- [32] Lapique L., "Plan d'une théorie physique du fonctionnement du système nerveux", *C. R. Soc. Biol.*, 63, p. 787, 1907.
- [33] Cf. Mollaret P., *Interprétation du fonctionnement du système nerveux par la notion de subordination*, Masson, Paris, 1937. On trouvera dans cet ouvrage une somme considérable de références bibliographiques sur les travaux chronaxiques. Lapique a résumé ses conceptions dans *la machine nerveuse*, Paris, Flammarion, 1943, ouvrage qui connut une diffusion considérable. On pourra bien saisir l'ambition des conceptions chronaxiques dans l'oeuvre de Chauchard P., *Le système nerveux et ses inconnues*, Paris, PUF, 1948, et *Les mécanismes cérébraux de la prise de conscience*, Paris, Masson, 1956.
- [34] Bourguignon G., *La chronaxie chez l'homme*, Masson, Paris, 1923.
- [35] Cf. Monnier A.M., *L'excitation électrique des tissus. Essai d'interprétation physique*, Paris, Hermann, 1934.
- [36] Fessard A., "Emission et transmission des pulsations nerveuses". *La Revue Scientifique*, 219-234, 1944; "Trois conceptions du fonctionnement nerveux central", *Journal de radiologie et d'électrologie*, 27, 145-150, 1946.
- [37] Cf. Lapique L., *L'excitabilité itérative*, Hermann, Paris, 1936.

- [38] Schaefer H., Haass P., "Über line lokalen erregungsstrom an der motorischen end-plate", *Pflügers Archiv*, 242, 364-381, 1939; Eccles J.C., O'Connor W.J., "Action potentials evoked by indirect stimulation of curarised muscle", *J. Physiol.*, 94, 9P, 1938. L'école neurologique de Vienne n'admettait pas plus que l'électrophysiologie anglo-saxonne les conceptions chronaxiques (Cf. Schaefer H., *Elektrophysiologie*, 2 vol. Wien, Deuticke, 1940-1942).
- [39] Creed R.S., Denny-Brown D., Eccles J.C., Liddell E.G.T., Sherrington C.S. *Reflex activity of the spinal cord*, London, Oxford University Press, 1932. L'ouvrage physiologique majeur de Sherrington reste *The integrative action of the nervous system*, New-Haven and London, 1906.
- [40] Brock L.G., Coombs J.S., Eccles J.C., "The recording of potential from motoneurons with a intracellular electrode", *J. Physiol.*, 117, 431-460, 1952. Cette "découverte" de Eccles porta un coup fatal à la théorie électrique de la neurotransmission et acheva sa "conversion" en faveur de l'hypothèse chimique (Cf. note [1]).
- [41] Les tentatives pour donner une expression mathématique au phénomène de l'excitation furent fort nombreuses: en dehors de celles de Lapicque, on peut citer Hill, Nonnier, Blair Lassale, Fabre, Ozorio De Almedia...
- [42] Les premiers "nerfs artificiels", modèles de conducteurs nerveux d'après la conduction des métaux, apparaissent autour des années vingt à Chicago (Lillie). C'est dans le même esprit que Rashevsky y forma une école qui établit des modèles de circuit simulant les phénomènes membranaires (Cf. Rashevsky P., *Mathematical Biophysics*, Chicago, University of Chicago Press, 1938).
- [43] Rushton W.A.H. "Initiation of the propagated disturbance" *Proc. Roy. Soc. B.*, 124, 210-243, 1937. Comme le montreront Katz, Hodgkin, Arvanitaki, la réponse électrique locale de la fibre représente le processus primaire d'excitation essentielle et ne suit pas la fameuse "loi du tout ou rien".
- [44] Comme l'explique Hodgkin, c'est à la suite de la lecture de Rushton qu'il fut convaincu de l'importance de la théorie du câble dans les études sur les tissus excitables (Cf. Hodgkin A.L. "some recollection of William Rushton and his contribution to neurophysiology (1925-1952)", *Vision Research*, 22, 623-625, 1982). Il rapporte sa vision et contribution à l'histoire de la théorie ionique de la conduction nerveuse dans: "Chance and design in electrophysiology: a informal account of certain experiments on nerve carried out between 1934 and 1952", *J. physiol*, 263, 1-21, 1976; "Beginnings: some reminiscences of my early life", *Ann. Rev. Physiol.*, 45, 1-16, 1983. Cf. aussi Coles K.S. "Mostly membranes", *Ann. Rev. Physiol.*, 41, 1-24, 1979.
- [45] Chauchard P. "Les fondateurs de la neurophysiologie moderne", in: *les prix Nobel de Physiologie et de médecine*, Monaco, Union Européenne d'édition, 1962, p.343.
- [46] Lucas K. *La conduction de l'influx nerveux*, Paris, Gauthier- Villars, 1920, p.9.
- [47] Lapicque L., *La chronaxie et ses applications physiologiques*, Paris, Hermann, 1938, p.23.