

**Centenaire de la naissance
de Sir Henry Hallett DALE ^(*)
(1875 - 1968)**

par Jean CHEYMOL

La notion de *transmission chimique* des impulsions nerveuses aux synapses et aux terminaisons du système nerveux est tellement bien acceptée par tous qu'il paraîtrait extraordinaire à nos jeunes collègues, — physiologistes ou pharmacologues —, qu'elle ait pu être mise en doute il y a seulement quelques décennies.

J'ai, pour ma part, assisté à cette évolution entre la transmission strictement nerveuse et la médiation chimique. La polémique fut vive, faite souvent d'intolérance et d'incompréhension réciproques, avant de parvenir à une harmonisation entre les deux théories.

C'est déjà un peu, là, un conflit entre deux générations, les aînés étant de formation anatomo-physiologique, les jeunes fortement imprégnés par la biochimie et la pharmacologie naissante.

Si Cl. Bernard avait utilisé largement les *scalpels chimiques* des pharmacologues dans ses inoubliables recherches, leur apport devint ici primordial. Daniel Bovet a pu écrire, en 1948 : « L'histoire des progrès réalisés depuis 50 ans dans le domaine de la physiologie du système nerveux végétatif se trouve jalonnée par les apports de la pharmacodynamie et de la chimie biologique. » [1].

Dans la chaîne des travaux qui vont se succéder dans le premier tiers du XX^e siècle, on relève les noms de nombreux auteurs, la plupart d'origine anglo-saxonne. Citons plus particulièrement : T.R. Elliott, Dixon, Hunt, Dale, O. Læwi, Cannon, Feldberg, Gaddum, etc., tous apportant des pierres à la construction du mur solide des conceptions admises actuellement.

* Communication présentée à la séance du 29 novembre 1975 de la Société Française d'Histoire de la Médecine.

Parmi les auteurs de ces tentatives dispersées mais convergentes, deux noms se détachent nettement :

— Dale (1875-1968) qui, à partir de ses découvertes personnelles, sut y réunir les idées flottantes des autres partenaires dans une synthèse cohérente, claire, et inventer une terminologie simple et évocatrice ;

— Otto Lœwi (1873-1961), qui apporta au moment voulu (1921-1926) un ensemble d'expériences démonstratives cruciales, coupant enfin court aux discussions stériles.

Bien que travaillant séparément et loin l'un de l'autre, ces deux savants furent liés par une amitié inaltérable (1). Leurs travaux complémentaires sur ce même sujet furent consacrés par le partage du Prix Nobel de Physiologie, en 1936.

Ayant évoqué ici même, il y a quatre ans, le 50^e anniversaire des expériences d'Otto Lœwi [2], je me devais de célébrer avec vous le centième anniversaire de la naissance d'Henry Hallett Dale (1875), pour les réunir dans l'hommage que physiologistes et pharmacologues leur doivent.

**

Nous diviserons cette étude en deux parties :

1. Une sèche biographie (faute de temps et d'espace) ;
2. L'évolution des recherches et idées qui ont conduit Dale à une notoriété mondiale méritée.

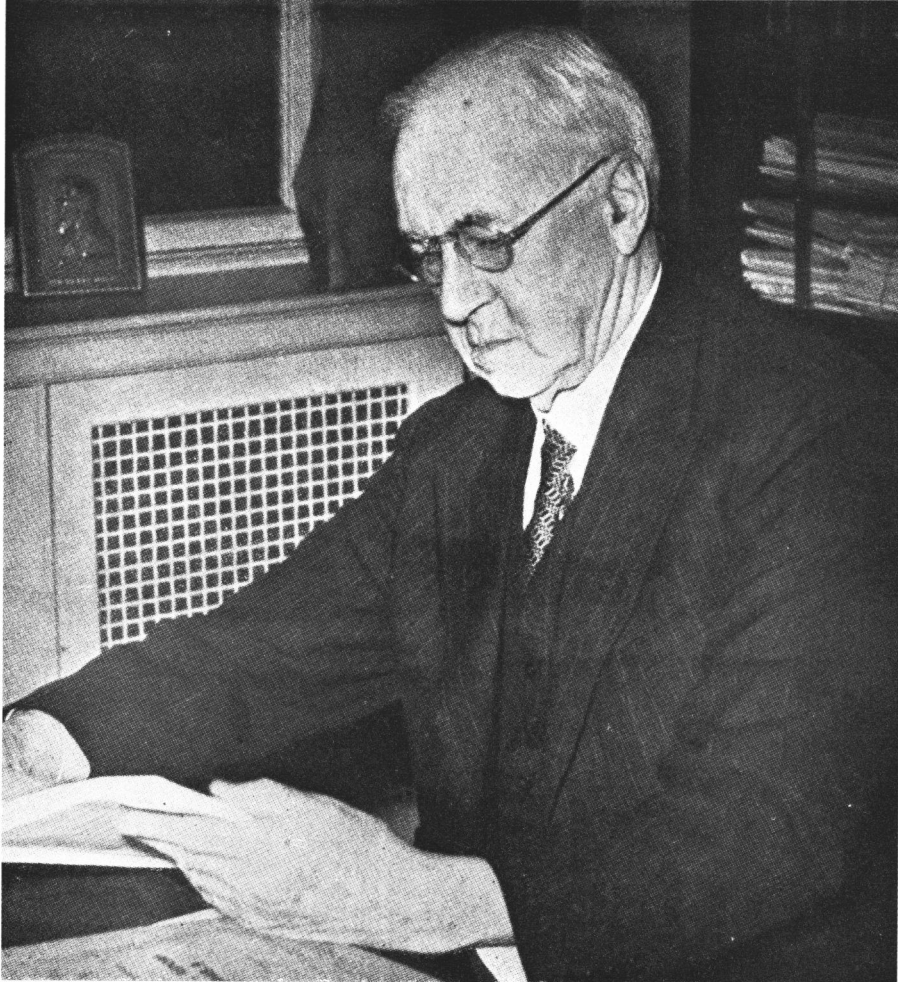
I. — BIOGRAPHIE

Henry Hallet Dale est né à Londres, le 9 juin 1875. Il fait ses études à Cambridge, au Trinity College, et y passe sa licence de physiologie-zoologie à 22 ans (1897).

Pendant trois ans (1898-1900), il s'initie à la recherche physiologique, sous la direction des maîtres de cette université : J.N. Langley (1852-1925) et W.H. Gaskell (1847-1914). Sa formation médicale comporte une partie clinique au *St Bartholomew's Hospital* de Londres, et il termine ses examens de médecine à Cambridge, en 1901 (il a 34 ans).

(1) L'amitié Dale-Lœwi s'exprima dans de multiples circonstances. Une paraît digne d'être contée. Le XVI^e Congrès International de Physiologie se tint à Zurich, en 1938. On était en plein nazisme en Allemagne. Otto Lœwi y était emprisonné comme israélite. Dale depuis Londres, Cannon depuis Boston, écrivirent à Rothlin, le pharmacologue de Bâle, Secrétaire général organisateur de la réunion, déclarant que si Otto Lœwi était toujours incarcéré lors du Congrès, il y aurait des affrontements sévères entre les délégations anglo-saxonnes et allemandes. Muni de ces deux lettres, Rothlin agit auprès de deux scientifiques allemands (un à Heidelberg, un à Munich), la fille de l'un d'eux était filleule d'Hitler.

Lœwi fut libéré et autorisé à émigrer. Il dut payer son tribut (l'équivalent de sa part Nobel) au régime nazi, mais sa famille fut maintenue en Allemagne. Sa femme ne put le rejoindre aux U.S.A. qu'en 1941, trois ans plus tard [6].



H. H. Dale

Fig. 2. — H.H. Dale et sa signature à 84 ans.

Mais dès 1904, ne voyant pas de place universitaire possible, il accepte un poste de pharmacologue dans l'industrie, aux Wellcome Research Laboratories, dont il devient le chef d'équipe en 1906 et le restera jusqu'en 1914.

En même temps, il perfectionne sa formation scientifique auprès de W.M. Bayliss (1860-1924) et d'E.H. Starling (1866-1927, à Londres. Il y rencontre et s'y lie d'amitié avec Otto Lœwi [2]. Un stage de quelques mois à Francfort-sur-Main, chez Ehrlich, l'initie à la chimiothérapie.

Pendant les dix ans d'activité aux Laboratoires Wellcome (1904-1914), il réalise un ensemble de travaux dont la plupart ont un point de départ commun : la matière première étant l'ergot de seigle et les substances biologiques extraites : ergotoxine, histamine, acétylcholine, etc., dont l'étude raisonnée le conduira à la théorie des médiateurs chimiques.

En 1914, il abandonne l'industrie (2) pour le poste de chef du Département de biochimie et de pharmacologie du « Medical Research Council », récemment créé. Il y joue un rôle important durant la première guerre mondiale et en devient le grand directeur de 1928 à 1942.

Durant la période de la deuxième guerre (1939-1944) il occupe le poste prestigieux mais redoutable de Directeur du *Scientific Advisory Committee to the Cabinet* et est membre de l'*Advisory Committee on Atomic Energy*.

De 1942 à 1946 il est « Fullerian professeur de chimie » et Directeur de recherches de la Royal Institution de Grande-Bretagne.

Entre-temps, les honneurs sont venus :

— Anobli en 1932, il est *Sir Henry* ;

— *Prix Nobel* de Physiologie 1936, partagé avec son ami Otto Lœwi « pour leurs découvertes relatives à la transmission chimique des impulsions nerveuses » ;

— Président de la *Royal Society* (1940-1945), de la *British Society for Advancement of Science* et de la *Royal Society of Medicine* ;

Il obtient l'*Ordre of Merit* (Q.M.) 1944 et est Grand Croix de *the Order of British Empire* (G.B.E. 1943).

Dans son pays et à l'étranger, il reçoit de très nombreuses et hautes distinctions : ordres nationaux, médailles prestigieuses, associé d'Académies (3), *Docteur honoris causa* d'universités (4).

Il meurt en 1968, à Cambridge, à l'âge de 93 ans.

(2) Il sera le Président du Wellcome trust de 1936 à 1960.

(3) Membre associé de l'Académie Nationale de Médecine de France, 1945.

(4) Docteur *Honoris causa*, Université de Paris, 1945.

II. — SES RECHERCHES

Il ne peut être question d'envisager les 287 publications de son exposé de titres mais de montrer le déroulement logique ou inattendu de ses recherches qui l'a conduit aux résultats les plus marquants de sa longue carrière.

Cette tâche nous est facilitée par Dale lui-même. Il a réuni en 1953, dans un livre, « *Adventures in Physiology* » [7], les trente communications allant de 1906 à 1938, groupant ses principales expériences sur les *transmetteurs chimiques*. Il en a fait hommage à T.R. Elliott qui a été à l'origine de ses *aventures* et qui fut plus tard son conseiller et ami.

C'est sur cet ensemble d'*aventures* que nous allons uniquement nous pencher.

Avec une modestie charmante, Dale parle des coups de chance dont il a bénéficié au cours de sa vie scientifique. En réalité, tous les chercheurs ont des hasards heureux, épars dans leur carrière..., des expériences conduisant à des résultats inattendus, apparemment aberrants, souvent sources de faits nouveaux si bien interprétés. Le vrai génie consiste à trouver les raisons de ces surprises, à approfondir le sillon fructueux ouvert accidentellement... *par chance!*

Dale conte les débuts de sa vie scientifique avec humour. Nous avons dit comment, jeune pharmacologue de 29 ans (1904), ne voyant pas d'avenir universitaire à sa sortie de Cambridge, il accepta — sans grand enthousiasme — un poste de recherche aux Laboratoires de Physiologie Wellcome. Ce centre de recherche dépendait de la célèbre firme Burroughs Wellcome and Co, dont le patron (devenu plus tard Sir Henry S. Wellcome) demanda au débutant de s'intéresser à l'étude de l'ergot du seigle.

Son entrée dans ce laboratoire et le sujet choisi pour lui furent sa *première chance!*

Ergot de seigle

Bien que les préparations galéniques d'ergot fussent déjà appréciées empiriquement depuis longtemps pour leurs propriétés fortement ocytotiques et vasoconstrictrices, la composition chimique de cette drogue, — très variable d'un pays à l'autre et d'un échantillon à l'autre —, était alors fort mal connue. Elle devait se révéler une mine extrêmement riche pour toute une génération de biochimistes et de pharmacologues (5).

Le début de Dale en pharmacologie faillit se terminer par un échec humiliant.

(5) Dans ces études chimiques et pharmacologiques si passionnantes, plusieurs équipes se sont distinguées et ont rivalisé pendant plusieurs décennies. Citons :

- Équipes anglaises : chimistes : G. Barger, F.H. Carr, Dudley, Smith, Timis ; pharmacologues : Dale et coll.
- Équipe suisse : chimistes : A. Stoll, E. Burchardt, H. Hofmann ; pharmacologue : E. Rothlin.
- Équipes américaines (U.S.A.) : Jacobs, Craig, Thompson, Karash.

Il appréciait les propriétés hypertensives des préparations primitives d'ergot, dites alors « principes actifs » (acide sphacélinique et chrysotoxine) sur le chat anesthésié ou spinal. Lors d'une fin d'expérience sur un chat ayant reçu sans dommage apparent plusieurs doses hypertensives d'ergot, on lui apporta de la firme un échantillon de poudre desséchée de surrénales pour y apprécier la teneur en adrénaline. Le temps de faire une extraction aqueuse et de l'injecter, en fin d'expérience —, au chat et... au lieu de l'hypertension adrénalinique attendue... il constate une hypotension. « Avec la confiance de (son) inexpérience (il) condamna l'échantillon sans hésitation. » (Dale *dixit*).

Surprise de la firme ! Huit jours plus tard, nouvel échantillon de poudre de surrénale, pour estimation de sa teneur en adrénaline. Était-ce pour apprécier la qualité du produit ou la compétence du jeune nouveau pharmacologue ? (Dale ne le sut jamais). Nouvel essai, même résultat sur un animal ayant reçu comme le précédent plusieurs doses d'ergot, en début d'expérience.

Nettement intrigué par ce résultat aberrant retrouvé, il utilise l'échantillon sur un animal neuf et obtient l'hypertension adrénalinique classique. Dans la série des découvertes de Dale, ce fut le premier résultat de qualité, sa deuxième chance : *la découverte de l'inversion des effets hypertenseurs de l'adrénaline par l'ergot* (6).

Les travaux de ses amis chimistes G. Barger et F.H. Carr, de la même firme Wellcome, lui donnèrent bientôt (1907) un alcaloïde pur cristallisé, *l'ergotoxine* (7).

Vers 1908, après des études approfondies, Henry Dale aboutit à la conclusion que l'ergotoxine, *insoluble dans l'eau*, très active pharmacologiquement, ne pouvait expliquer le pouvoir tonique sur le muscle utérin gravide, si apprécié par les obstétriciens dans les préparations galéniques aqueuses d'ergot (8). Barger frisa l'obtention du produit actif, mais il fallut attendre un quart de siècle (1932-1935) pour que l'équipe amie, H.W. Dudley (chimiste) et J. Chassar-Moir (obstétricien), aidée pharmacologiquement par Dale, obtienne l'ergométrine, alcaloïde hydrosoluble (9).

(6) Phénomènes d'inversion des effets α de l'adrénaline et de la nor-adrénaline retrouvés plus purs avec l'yohimbine par R. Hamet, étude approfondie (inversion-désinversion) par R. Hazard et coll.

(7) *L'ergotoxine* lévogyre a un isomère dextrogyre, l'ergotinine cristallisée, isolée en France par Tanret, dès 1875.

(8) Incidemment, au passage, il signale le premier les propriétés ocytociques de la post-hypophyse, sur lesquelles il reviendra 25 ans plus tard en traitant de l'ergométrine.

(9) Pendant cette période, les trois équipes de chercheurs déjà signalées obtenaient des séries d'autres alcaloïdes cristallisés qui, bien que de constitution très voisine, étaient pharmacologiquement différents. Il y eut une floraison de noms et de synonymes qui nécessita une révision déchirante pour aboutir à une nomenclature simple et cohérente. L'ergotoxine devait se révéler plus tard être un complexe de trois alcaloïdes : ergocristine, ergokriptine, ergocornine, dont les produits hydrogénés de demi-synthèse devaient prendre une place importante en thérapeutique (40 ans plus tard) sous le nom d'hydergine. C'est avec un autre alcaloïde cristallisé, plus sûr et plus maniable, *l'ergotamine* (obtenu par Stoll en 1918), que la plupart des travaux furent réalisés après cette date.

Une hypothèse mal définie circulait : « L'activité des préparations d'ergot était peut être due à des produits de putréfaction fréquente de ce champignon ? » Partant de cette supposition, Dale et Barger allaient en tirer deux découvertes importantes.

1. Ils isolent de ces préparations de l'*histamine* (1910), produit de décarboxylation d'un acide aminé, l'histidine. Ils montrent l'identité entre cette histamine d'extraction et le produit de synthèse.

Plus tard, chargé de résoudre des problèmes liés à la guerre, il devait reprendre l'étude de l'histamine pour en rapprocher les effets produits par son injection sur les différentes espèces animales de ceux des réactions anaphylactiques, montrant sa participation dans les symptômes constatés dans ce phénomène ainsi que dans les chocs traumatiques et chirurgicaux.

En 1911 avec Barger, ils sont les premiers à l'isoler des tissus animaux (muqueuse intestinale, puis poumons, glande thyroïde...) et en 1919, avec Richards, ils localisent son action au niveau des capillaires.

2. Toujours à partir de l'ergot, il obtient avec G. Barger et G.S. Walpole, l'iso-amylamine et la tyramine, également produits de décarboxylation de deux acides aminés : leucine et tyrosine. Bases hypertensives proches de l'adrénaline et des effets du sympathique, il les baptisa sympathomimétiques, il étendit cette dénomination à de nombreuses amines de synthèse qu'il étudia, ouvrant ainsi un champ rapidement exploité par de multiples équipes de chercheurs de différents pays. Ces deux coups de filet heureux dans le « marais » de l'ergot furent également des *coups de chance* (dixit Dale).

Une autre chance fut, vers 1913, l'observation accidentelle d'une action curieuse dans un extrait d'ergot envoyé par la firme pour l'essai routinier habituel. Cet extrait injecté à des chats spinaux entraînait une inhibition des contractions cardiaques ! Il ne s'agissait pas d'un phénomène vagal fortuit, mais renouvelable sur plusieurs animaux, ainsi que sur d'autres appareils et autres réactifs biologiques, comme la contracture de l'intestin isolé. Cette action *parasympathomimétique* pouvait-elle être attribuée à la muscarine (alors type d'une telle action), extraite elle-même d'un champignon, l'*amanita muscarina* ?

Il ne pouvait être question d'utiliser un tel extrait pour l'usage thérapeutique habituel de l'ergot. Le collaborateur chimiste de Dale, A.J. Edwins, put extraire et purifier à partir de cet extrait, quelques milligrammes d'un constituant beaucoup trop actif pour être de la muscarine stable. Il paraissait être un ester très labile.

Il revint alors à la mémoire de Dale le souvenir d'une observation faite huit ans plus tôt avec son vieil ami Reid Hunt. Celui-ci avait trouvé que, quand la choline était acétylée, son pouvoir dépressif (donc $P\Sigma^+$) était multiplié par 10 000. Dale demanda à son chimiste de lui préparer un peu de cet ester (l'acétylcholine)⁽¹⁰⁾ et l'identification avec le principe trouvé dans

(10) L'acétylcholine eut le sort curieux d'être synthétisée dès 1867, bien avant que son rôle physiologique (1914 à 1921) fut reconnu et son extraction des tissus animaux réalisée (1929).

l'ergot ne fit aucun doute. Dale note, au passage, sa destruction rapide, probablement par une estérase avec transformation en choline et acide acétique inactifs.

Mais nous sommes juste au lendemain de la déclaration de la guerre de 1914 [3]. Dale vient d'être nommé au *Comité du National Service du Medical Research Council*, des problèmes plus urgents s'imposent à lui pendant toutes les hostilités et après la guerre, car son influence devient primordiale dans cet organisme prestigieux dont il assurera la direction en 1928.

Durant les années où il est tenu éloigné de ses recherches habituelles, il médite longuement sur les déductions à tirer de ses propres expériences et de celles de ses contemporains.

Il repense aux propos de T.R. Elliot qui, dès 1905 [5], rapprocha les plaques motrices des muscles striés des cellules ganglionnaires du système nerveux autonome, non seulement sur le plan morphologique, mais sur le plan des scalpels pharmacologiques (nicotine, curare).

Déjà, dès 1904, l'école anglaise commença à émettre des doutes sur la théorie classique de l'excitation directe des cellules motrices ou sécrétoires par les terminaisons nerveuses. Elliott émit l'hypothèse que l'excitation des fibres sympathiques libère à leurs terminaisons de l'adrénaline, celle-ci jouant un rôle de transmetteur.

Plus tard Dale suggéra que les amines vasopressives isolées par lui imitent, miment les effets de l'excitation nerveuse, qu'elles sont pour celles du type adrénaline : *sympathomimétiques*, pour celles du type muscarine : *para-sympathomimétiques*.

Ce sont alors les mémorables expériences de son ami O. Læwi qui, à Graz, dans une série de notes (1921-1926) prouve, sur le cœur isolé de grenouille, après excitation prolongée du tronc vago-sympathique, l'existence de deux substances identifiables avec l'acétylcholine et l'adrénaline (v. J. Cheymol [2]).

Il existe alors une émulation créatrice exaltante mais désordonnée entre les différentes équipes travaillant dans le même champ : expériences parfois contradictoires, théories plus ou moins osées, mais les faits s'accumulent. Sympatho- et parasymphathomimétiques agissent même en l'absence de nerfs (organes isolés ou après dégénérescence des nerfs sectionnés, tissus embryonnaires au système nerveux non encore développé, etc.). Le mécanisme est donc tout autre qu'une excitation directe du nerf ; celui-ci, excité, sécrète un agent chimique, *un transmetteur* ; Otto Læwi baptise le phénomène : *transmission humorale* ; Dale s'élève contre cette dénomination pouvant conduire à une fausse interprétation. Il propose *transmission chimique*, universellement adopté.

Mais fallait-il encore prouver que l'acétylcholine était un constituant normal des tissus animaux ; c'est ce qu'obtiennent Dale et Dudley, en 1929, en l'extrayant de la rate de cheval et de bœuf.

Et alors Dale essaie de mettre de la clarté dans ces nouvelles théories en proposant une nomenclature claire, simple et logique.

Deux transmetteurs :

- pour le parasympathique : l'*acétylcholine* ;
- pour le sympathique, le problème est moins simple : l'*adrénaline* ne paraît pas coller avec tous les effets de ce système ; Cannon propose « *sympathine* » qui ne préjuge pas de la nature chimique, puis, avec Bacq, montre le rôle de la nor-adrénaline dans ces résultats aberrants (11).

Complétant les expériences de Dale, Feldberg (12) et coll. montrent que l'*acétylcholine* est également le transmetteur des fibres préganglionnaires du sympathique, La médullosurrénale étant assimilable à un ganglion sympathique, il prouve aussi la formation d'*acétylcholine* aux fibres préganglionnaires de cette glande.

Et c'est alors que « pour éviter les périphrases et avoir des idées claires », Dale résume en deux mots l'action des effets des substances type adrénaline (adrénaline like) et type acétylcholine (acétylcholine like) en *adrénergiques* et en *cholinergiques* [4].

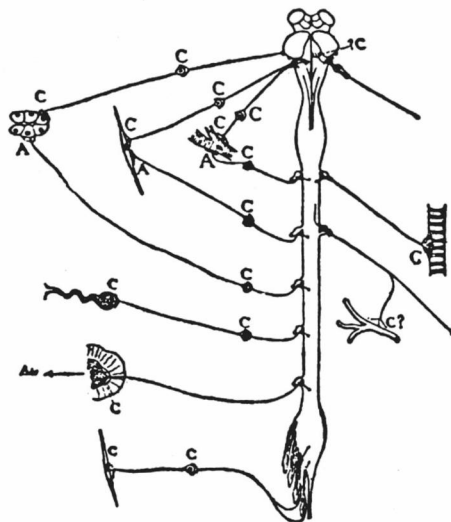


Diagram of peripheral nervous system. At points marked C there is evidence of a cholinergic transmission, at those marked A of an adrenergic transmission. Doubtful cases marked ?.

Fig. 1. — Schéma des transmission cholinergique et adrénérique admises en 1934.

(11) Actuellement le mot *catécholamines* réunit : adrénaline, noradrénaline, dopamine...

(12) Bien des chercheurs étudiant ces problèmes (Feldberg, Gaddum, Brücke...) sont venus travailler dans le laboratoire accueillant de Dale.

D'après lui, le système nerveux autonome se divise ainsi en :

- *système cholinergique* (fibres pré- et post-ganglionnaires du parasympathique, et fibres pré-ganglionnaires du sympathique) ;
- *système adrénergique* (fibres post-ganglionnaires du sympathique).

Il rompt ainsi avec la classification anatomique, les deux ne se superposant pas entièrement.

Et avec une certaine audace, car tout n'était pas absolument sûr à l'époque, il propose, en 1934, le schéma (voir figure 1) qui résume lors de sa parution l'état de la question.

Pour que l'ensemble soit complet, il fallait qu'en 1936, Dale et coll. prouvent la libération de l'acétylcholine aux terminaisons des nerfs des muscles volontaires (13). Mais il faudra attendre 1948-1951 pour que les travaux de Feldberg et coll. prouvent l'existence de l'acétylcholine au niveau des centres supérieurs.

Le mérite d'H.L. Dale a été, à partir d'une œuvre de pharmacologie industrielle — qui aurait pu être simplement un travail honnête de routine —, d'élever constamment le débat et d'y découvrir des faits et des idées qui ont bouleversé les connaissances sur le mécanisme de la physiologie nerveuse.

Cet ensemble est à verser au dossier de l'opposition stérilisante mais toujours renouvelée entre la valeur comparée de la recherche fondamentale et de la recherche appliquée. Disons qu'il y a seulement parmi les chercheurs, des tâcherons et quelques hommes de génie !

*
**

Sur la longue route de la progression continue des sciences, il est utile pour les générations à venir de poser des bornes permettant d'en situer les différentes étapes. On peut discuter sur l'injustice que représente d'isoler dans cet effort commun continu, dates et noms. Cette réserve faite, il me paraît cependant que, pour la transmission des influx du nerf aux synapses et aux cellules effectrices, les dates de 1920-26 (expériences d'Otto Lœwi [2]) et de 1933 (nomenclature de Dale sur les systèmes cholinergique et adrénergique) méritaient d'être retenues [4].

Dale et Lœwi n'ont pas découvert la transmission chimique, pas plus que Pasteur les microbes, ou Fleming les antibiotiques, mais ils ont su mettre l'accent, le moment venu, sur les expériences probantes permettant d'édifier une théorie solide et d'assurer un bond en avant.

(13) Dale offre sa conception des transmetteurs chimiques en hommage à un de ses premiers maîtres, W.H. Gaskell, un des fondateurs de l'École de Physiologie de Cambridge.

BIBLIOGRAPHIE SOMMAIRE

1. BOVET D., BOVET-NITTI F. : « Structure et activité pharmacodynamiques des médicaments du système nerveux végétatif ». Bâle, 1948, 11.
 2. CHEYMOL J. : « En 1921, il y a cinquante ans, Otto Lœwi prouvait l'existence des médiateurs chimiques du système nerveux ». *Thérapie*, 1972, 27, 57-65. *L'information médicale*, Canada, 1972, 24, 31-36.
 3. DALE H.H. : « The action of certain esters and ethers of choline and their relation to muscarine ». *J. Pharm. and Exp. Therap.*, 1914, 6, 147-190.
 4. DALE H.H. : « Nomenclature of fibres in the autonomic system and their effects ». *J. Physiol.*, 1933, 80, 10-11.
 5. ELLIOTT T.R. *J. Physiol.*, 1905, 33, Proc. XXIX and 1907, 35, 367.
 6. ROTHLIN E. : « Outlines of a pharmacological career ». *Ann. Rev. of Pharmacology*, 1964, 4, IX-XXXII.
 7. Sir H.H. DALE : « Adventures in Physiology ». *Pergamon Press*, London, 1953, 652 p.
-