

# **L'apport des scientifiques français à l'anesthésiologie**

## **Les curares et la jonction neuromusculaire \***

par Marie-Thérèse COUSIN \*\*

### **I - Claude Bernard**

Dès l'introduction de l'anesthésie chirurgicale, la France a été l'un des premiers pays où les scientifiques se sont emparés du sujet et l'ont étudié expérimentalement, en laboratoire et méthodiquement. Pour ne citer que Flourens et Longet, dès février 1847, c'est-à-dire moins de trois mois après la première anesthésie à l'éther à l'hôpital Saint Louis, ils présentaient à l'Académie des Sciences le résultat de leurs investigations. Dans une série de leçons au Collège de France publiées en 1875 (1), Claude Bernard exposa ses expériences sur l'action des anesthésiques. Et c'est également au Collège de France que fut enseigné le résultat de ses recherches sur les curares (2).

Lorsque Claude Bernard (1813-1878) aborde l'étude du curare, il y a déjà presque soixante ans que l'abbé Félix Fontana (1720-1805) en Italie a décrit sa principale propriété : paralysie des muscles striés, à l'exception du cœur, absence d'effet lorsqu'on l'applique directement sur le système nerveux (3). Il y a trente ans que Benjamin Collins Brodie (1783-1862) a su maintenir en vie une ânesse curarisée grâce à la ventilation artificielle.

Au XVIII<sup>e</sup> siècle, les voyages d'explorateurs en Amérique Latine se multiplient. Charles de la Condamine (1701-1774), dans une expédition scientifique ordonnée par le Roi pour la mesure du méridien terrestre, observa le poison de flèche et ramena des échantillons qui provenaient de la forêt amazonienne ou peut-être de Guyane (4). A l'aube du XIX<sup>e</sup> siècle, Alexandre de Humboldt, Charles Waterton et Boussingault rapportèrent à leur tour divers poisons de flèche. Celui qu'étudia Claude Bernard avait été donné par un Français, Goudot, à un collègue qui dirigeait un laboratoire où Bernard collaborait, Pelouze. Quel était ce curare ? Goudot qui avait vécu au Brésil pendant dix ans, l'avait acheté en 1842 auprès des "Andaques", Indiens vivant près de la Nouvelle Grenade, c'est-à-dire la Colombie actuelle. On ne sait pas de quel végétal

---

\* Comité de lecture du 26 juin 1999 de la Société française d'Histoire de la Médecine.

\*\* 9 rue du Haras, 78530 Buc.

ce curare avait été extrait. Mais suivant la répartition géographique des plantes qui contiennent des alcaloïdes myorelaxants (fig.1), essentiellement *Strychnos toxifera* et *Chododendron tomentosum*, on peut supposer qu'il s'agissait bien de ce dernier, riche en l'alcaloïde le plus puissant, dont Harold King plus tard devait extraire la tubocurarine. Le curare de Claude Bernard a la forme d'un extrait mou, "noir, à cassure brillante, présentant assez bien l'aspect du jus de réglisse noir de nos droguistes". Ce curare était donc vieux d'au moins deux ans mais on verra que cet extrait conserve "son activité de manière indéfinie, même à l'état de solution dans l'eau". Claude Bernard devait recevoir au cours de ses études ultérieures d'autres extraits, mais dit-il, "j'ai constaté, que pour tous ces curares de diverses provenances des effets toxiques tout a fait semblables, sauf peut-être des nuances dans l'intensité du poison" (5).



Fig 1 - Répartition de *Strychnos* et de

On ne sait pas exactement dans quel *Chododendron tomentosum* en Amérique du Sud. ordre Bernard a procédé à ses expériences avec les curares. Dans son livre *De la Physiologie Générale* (6), il révèle qu'il a attendu plusieurs années avant d'en faire un exposé public, qu'il a réalisé ses expériences sur différents animaux, chien, lapin, oiseau, grenouille (7), et qu'il les a démontrées maintes fois dans des cours particuliers. Lors de sa première communication à l'Académie des Sciences le 14 octobre 1850 (8), Claude Bernard décrivait la progression de la paralysie : "les chiens, les lapins se couchent comme s'ils étaient fatigués et ont l'air de s'endormir, puis leur respiration s'arrête, leur sensibilité et leur vie disparaissent sans que les animaux aient poussé un cri ni manifesté aucune douleur. (...) Le sang est constamment noir". Cette action, toujours mortelle lorsque le curare est injecté dans le sang, dans les muscles ou sous la peau, contraste avec son inefficacité après introduction dans le canal digestif "qui se refuse à son absorption". Suit un véritable petit cours de pharmacocinétique sur le transport du curare par le sang et sur l'absence d'absorption par différentes membranes : estomac, vessie, à l'exception du poumon. Deux mois plus tard, à la Société de Biologie, dans une courte note de dix lignes, il allait à l'essentiel au plan physiologique (9). Sur le modèle de la grenouille de Galvani (10), il observait que la galvanisation du muscle persistait sous curare alors que celle du nerf n'entraînait plus de contraction. Mais à ce stade, Claude Bernard commettait une première erreur qu'il devait corriger plus tard : il croyait que le curare affecte aussi bien le système nerveux sensitif que le moteur.

C'est en 1852 qu'il réalisa ses fameuses expériences sur la grenouille prouvant que le curare permet de distinguer les nerfs sensitifs des nerfs moteurs. En ligaturant les vais-

seaux d'une patte postérieure et en laissant intact son nerf sciatique (fig 2), il démontre qu'après une injection souscutanée de curare :

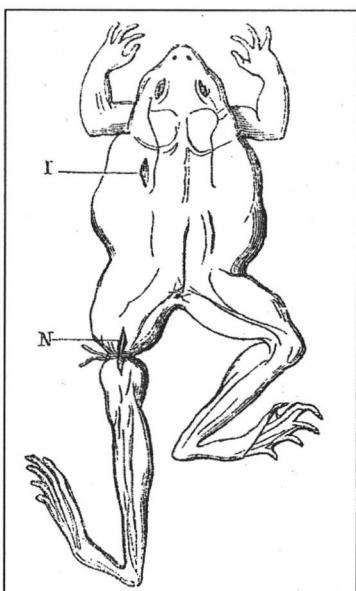
1°- l'excitation d'un point quelconque du corps de la grenouille empoisonnée ne provoque pas de contraction sauf dans la seule patte indemne de curare.

2°- le curare étant transporté par le sang, la ligature du vaisseau empêche la paralysie de la patte. Le nerf, même imprégné de curare, n'empêche pas la contraction du muscle qui est préservé du poison.

Comme le dira bientôt Vulpian dans une formule que Bernard devait reprendre à son compte "*la sensibilité est conservée mais cette sensibilité est muette*" (11). De même, l'intelligence est conservée pour autant qu'on puisse en juger sur un animal. "*Lorsqu'on appelle un chien dont les membres sont déjà paralysés, on reconnaît de manière évidente par des mouvements de certaines parties, tels que ceux de la queue et des yeux qui résistent plus longtemps à l'action du poison, que l'animal entend, sans qu'il puisse cependant exécuter des mouvements pour venir vers la personne qui parle*" (12). Et encore lorsque la respiration s'est arrêtée : "*le cadavre que l'on a devant les yeux entend et distingue ce que l'on fait autour de lui, il ressent des impressions douloureuses quand on le pince ou qu'on l'excite (...) Peut-on concevoir une souffrance plus horrible que celle d'une intelligence assistant ainsi à la soustraction successive de tous les organes (...) se trouvant en quelque sorte enfermée toute vive dans un cadavre ?*" (13). Son raisonnement lui faisait alors affirmer, et c'est là sa deuxième erreur qu'il

reviendra à Vulpian de redresser, que le nerf moteur est atteint par le curare. Malgré les observations de Kölliker qui s'efforçait de démontrer que le curare n'agit pas sur les troncs nerveux mais "*sur les nerfs du muscle eux-mêmes*" (14), il persista et affirma que le curare agit de la périphérie vers le centre et en quelque sorte "*décroche le nerf de la moelle*" même s'il concédait à Kölliker que le curare agissait "*sur les rameaux nerveux aussi près du muscle que l'on puisse les prendre*" (12).

Pourtant il était bien près de la solution quand il réalisait une petite expérience, en apparence toute simple, qu'il exposa dans ses *Leçons sur les effets des substances toxiques* (15). Soit deux verres V et V' contenant une solution de curare et un muscle isolé avec son nerf moteur (fig 3). En V il plaçait le nerf dans le curare et le muscle à l'extérieur. L'excitation du nerf provoquait la contraction du muscle. En V' c'était le muscle qui était plongé dans le curare et le nerf laissé à l'extérieur. L'excitation du nerf ne provoquait plus la contraction du muscle. On a presque envie de dire : vous brûlez ! quand il concluait "*en V' le nerf a donc perdu sa propriété excitatrice du mouvement bien que son tronc n'ait pas été mis en contact avec le poison alors qu'en V*



*Fig.2 - Préparation de la grenouille de Galvani pour démontrer l'action différentielle du curare sur les nerfs moteur et sensitif.*

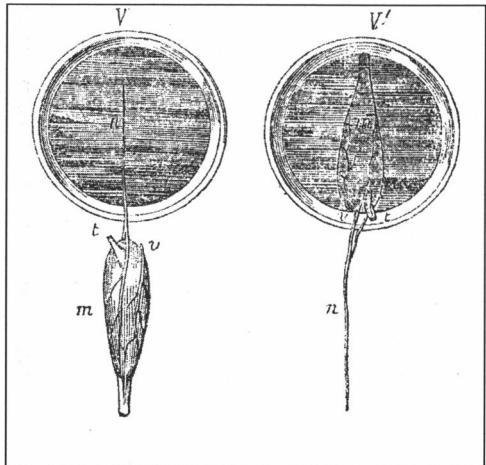


Fig.3 - Les deux verres de montre.

*il a pu baigner dans la solution sans perdre sa propriété”.*

L'étude du curare a préoccupé Claude Bernard tout au long de sa carrière scientifique. Dans ses *Carnets* de l'année 1872 on ne retrouve pas moins de dix notes se rapportant au curare, réflexions sur ses effets, projets d'expériences, idée de chercher dans des domaines inexplorés physico-chimiques le mécanisme de son action (fig 4). Constatant que le curare abolit la motricité volontaire alors que la motricité réflexe et celle obtenue par la galvanisation du nerf moteur persistaient durablement il voyait dans le curare un moyen de dissocier le réflexe médullaire de l'action des centres supérieurs (voir figure).

L'apport de Claude Bernard ne s'est pas limité à l'étude de l'action neuro-musculaire du curare. Bien d'autres aspects ont été étudiés. Nous avons vu que d'emblée il s'était préoccupé de la cinétique. Il constata que le curare est éliminé par le rein et que “*le poison était passé dans l'urine, de sorte qu'en concentrant ce liquide, on y retrouvait le curare avec ses propriétés ordinaires*” (16). Il reconnut en 1857 que l'absorption digestive est possible mais qu'elle est si lente qu'elle n'arrive pas à compenser l'élimination rénale ce qui explique l'innocuité de cette voie d'administration. Observant les atteintes des différents groupes musculaires, il constata la diplopie. La progression de la paralysie est prévisible et de petites doses permettent d'épargner le diaphragme qui est le dernier muscle atteint. La mort n'est pas due à la toxicité directe du curare mais à

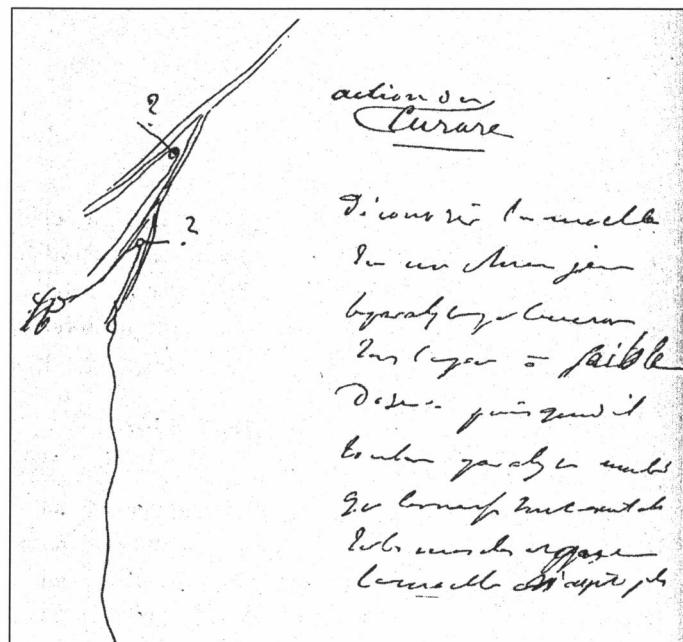


Fig. 4 - Projet d'une expérience sur le curare dans le Carnet.

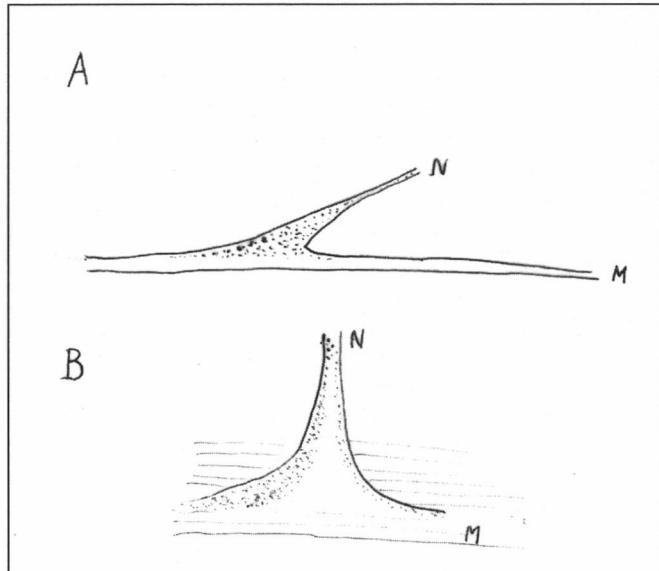
l'asphyxie par paralysie respiratoire. L'*"insufflation artificielle"* "à l'aide du moteur que vous connaissez" maintient l'animal en vie et permet de procéder aux expériences sur l'animal de laboratoire. (Cette méthode sera adoptée par les physiologistes). D'ailleurs *"l'insufflation artificielle peut très bien être appliquée à l'homme et il existe des appareils pour la pratiquer. Si un homme était empoisonné par le curare la seule manière de le sauver consisterait à le faire respirer artificiellement"* (16). Lorsqu'un membre est blessé avec un instrument imprégné de curare, il faut placer un garrot en aval que l'on déliera en de courts instants pour *"laisser entrer une quantité non mortelle"* de curare *"jusqu'à élimination complète"* (16).

La curarisation dans le traitement du tétanos avait été proposée et appliquée pour la première fois par le chirurgien Vella en 1859 en déduction des travaux de Claude Bernard. Dans deux cas sur trois le curare ne sauva pas les blessés, du moins furent-ils soulagés. Le troisième guérit. Ces observations dont le rapporteur à l'Académie des Sciences était Claude Bernard en personne furent vivement contestées par Velpeau qui prétendit que la guérison était le fait de la chance (17). S'il défendit vigoureusement la démarche de Vella, Claude Bernard savait bien qu'il ne s'agissait que d'un traitement symptomatique, *"le curare employé dans le tétanos ferait cesser les convulsions, il ne le guérirait pas pour cela"* (2).

## II - A. Vulpian et la jonction neuromusculaire

L'action du curare ne saurait être comprise si l'on n'a pas la connaissance de la jonction neuro-musculaire. Or, au moment des travaux de Claude Bernard, on est encore loin de connaître cette structure dont l'étude ne sera vraiment achevée que dans notre XXème siècle. Il faut souligner que l'apport des scientifiques français dans ce domaine est loin d'avoir été négligeable.

Les physiologistes de la fin du XIXème siècle attribuaient à Louis Michel François Doyère la première description de la plaque motrice. Jusque là, on pensait que le nerf moteur formait une anse au niveau du muscle pour revenir ensuite sur lui-même. En fait Doyère dans sa thèse, publiée en 1842, étudia de près l'innervation des muscles du Tardigrade, acarien microscopique qui vit dans la gouttière des toits et qui a cette propriété étonnante de *"ressusciter"* après dessiccation et, sec, de pouvoir supporter des températures de l'ordre de 100°. Le nerf du Tardigrade à sa terminaison s'épanouit parallèlement à la fibre musculaire et *"prend l'aspect d'une matière gluante et visqueuse qui serait coulée sur le muscle, (...) sur une des faces en une couche de plus en plus mince"* (18). Le naturaliste Armand J.L. de Quatrefages confirmait en 1843 l'absence d'anse récurrente et voyait à l'extrémité du nerf *"une augmentation de son diamètre, de manière à former un cône dont la base se confond avec la substance même du muscle (...) une véritable fusion de substance"* (19) (fig 5). On savait donc à ce moment que la jonction nerf-muscle se faisait *"au niveau d'une sorte de colline ou cône collé contre la surface du muscle et contenant une matière granuleuse. Le nerf s'y termine et l'on était porté à croire qu'il se soudait à la substance contractile"* (20). On est encore loin de la plaque motrice. Les physiologistes allemands Eckardt et Funke - et Claude Bernard ne l'ignorait pas (6) - avaient parlé d'un *"End Apparat"* sur lequel aurait agi le curare. Et dans ses *Leçons sur les substances toxiques et médicamenteuses* en 1857, Claude Bernard rappelle les connaissances du temps : la terminaison nerveuse *"présente une*



*Fig.5 - Les premières descriptions de la jonction neuro-musculaire. A Selon Doyère. B Selon Quatrefages.*

*intumescence particulière*". "On ne sait pas comment les nerfs se terminent dans la fibre musculaire" mais il pense qu'il s'agit de rapports de contact (2). Un début de réponse fut donné à partir de 1861 lorsque W. Kuhne décrivit des "*bourgeons nerveux périphériques*" engainés par le cylindraxe qui était, lui, en contact avec la substance contractile striée (21). Cette étude valut d'ailleurs à son auteur le prix Montyon de l'Académie des Sciences, prix pour lequel le rapporteur n'était autre que...

Claude Bernard. L'année suivante Kühne complétait sa description en révélant l'existence d'une couche intermédiaire, qui sépare le cylindraxe du muscle. Cette fois, le nerf "ne pénètre jamais à l'intérieur du cylindre contractile" (22). Description confirmée par Charles Marie Benjamin Rouget (1824-1904), professeur au Museum, qui apporta des précisions sur la configuration de ce qu'il appela la plaque motrice terminale : "une plaque de substance granuleuse de 0, 004 à 0, 006 mm d'épaisseur s'étale sous le sarcolemme à la surface des fibrilles dans un espace ovalaire (...). Mais ce qui caractérise essentiellement ces plaques motrices terminales des nerfs moteurs c'est une agglomération de noyaux...". Et il ajoute : "Les muscles n'entrent en rapport intime avec leur nerf que dans des régions très limitées (...). On sera forcé d'admettre que le plus grand nombre de fibrilles ne reçoit pas directement la transmission du mouvement nerveux et ne se contracte que par une espèce d'*'induction'*" (23). Rouget a pressenti les phénomènes électriques de la plaque motrice.

Dès 1853, Edme Felix Alfred Vulpian (1826-1887) jeune physiologiste au Museum dans le laboratoire de Flourens et qui suivait passionnément les leçons de Claude Bernard au Collège de France, entreprit de refaire ses mêmes expériences sur le curare. Après avoir, dans un premier temps, conclu comme Claude Bernard que les nerfs moteurs perdaient leur fonction, il arriva quelques années plus tard à une position toute différente.

Retenant étape par étape toutes les phases de l'action du curare sur le modèle de la grenouille de Galvani (24, 25), il retrouva comme Claude Bernard

- 1° que l'excitation du nerf ne se transmet pas au muscle
- 2° que le muscle reste directement excitable ; il est donc "*hors de cause*"

- 3° que le nerf d'un animal curarisé peut transmettre son excitation sur un muscle non exposé au curare.

Il y a donc rupture de la continuité physiologique entre la fibre nerveuse et le faisceau musculaire primitif. Mais cette opinion, il ne put la formuler que progressivement face à l'autorité du Maître et pour commencer il s'abrita derrière l'opinion d'autres physiologistes : "des physiologistes (à l'opinion desquels j'adhérais alors complètement) pensent que le curare n'agit pas sur les nerfs moteurs, du moins dans une grande partie de leur parcours, et que le véritable théâtre de son action (...) est le muscle lui-même ou quelqu'un de ses éléments constitutifs" (26). Dans ses *Leçons sur la physiologie générale et comparée du système nerveux*, exposées en 1864, il reliait les expériences physiologiques de Claude Bernard (grenouille de Galvani, verres de montre) à l'étude anatomique et histologique de Rouget ainsi qu'aux études électrophysiologiques (Dubois-Reymond, Funke) qui montrent que le nerf exposé au curare a gardé son pouvoir électromoteur et avançait : "La fibre nerveuse quoiqu'ayant conservé sa propriété physiologique a bien certainement perdu tout pouvoir sur les fibres musculaires (...). Rien ne justifie l'assertion qui prévaut que l'action du curare progresse de la périphérie vers le centre", il n'y a pas d'action sur les centres nerveux, l'action est exclusive sur l'extrémité du nerf, finalement "l'action du curare interrompt la communication entre la fibre nerveuse et la fibre musculaire" (27). Toujours animé par la nécessité de réfuter l'opinion de Claude Bernard il relate en 1870 "une expérience qui m'a paru devoir faire rejeter l'explication proposée par Claude Bernard" qui lui fait affirmer : "Un obstacle se forme entre nerf et muscle qui demeure ensuite tout à fait infranchissable (...) l'abolition des mouvements volontaires est due soit à des modifications des centres nerveux soit à des modifications périphériques ultranerveuses, s'il est permis de s'exprimer ainsi" (28).

C'est dans ses *Leçons sur l'action physiologique des substances toxiques et médicamenteuses* que Vulpian, rassemblant pas à pas ses arguments, expliqua comment il avait dû se dégager des hypothèses de son prédécesseur et formula son interprétation définitive. Dans son avant-propos rédigé en 1880, Vulpian écrivait que selon Claude Bernard "le curare est le poison des nerfs moteurs il tue ces nerfs (...). Qui ne connaît ces propositions pour les avoir entendues ou même pour les avoir énoncées ? Or ce sont là tout autant de propositions inexactes, d'erreurs pour les appeler par leur nom (...). Il a bien fallu alors abandonner l'opinion de Claude Bernard et se livrer à de nouvelles recherches qui n'ont pas été absolument stériles. Il est juste de rappeler que ce physiologiste avait lui-même reconnu le peu de solidité de sa théorie ancienne sur l'action du curare et qu'il avait cherché à la modifier ; mais il ne l'avait pas entièrement abandonnée (...). N'était-il pas utile de donner un certain développement à la réfutation de cette théorie ?" (29). Il reconnaissait ce qu'il y avait encore de provisoire dans le résultat des études actuelles mais énonçait clairement ce qui devait être le lieu d'action du poison : "Une grande obscurité couvre encore, il est vrai, ce qui a lieu entre l'extrémité de la fibre nerveuse motrice et le faisceau musculaire primitif au moment où celui-ci est mis en contraction par une incitation nerveuse ; mais l'analyse des effets du curare conduit à admettre qu'il pourrait y avoir là, entre les deux sortes d'éléments, une substance unissante particulière....".

Substance unissante... Ce terme il l'avait employé quelque vingt ans plus tôt dans ses leçons. Tout son ouvrage cherche à cerner ce problème de la nature de la jonction neu-

romusculaire. Ainsi il raisonnait sur la manière dont le curare pouvait atteindre le nerf moteur. La substance toxique pourrait agir sur des ramifications qui ne sont plus isolées et protégées par la myéline et la gaine de Schwann. Mais en ce cas le nerf sensitif devrait être touché. Il devrait agir aussi sur le cylindraxe dans la substance grise de la moelle épinière. Et rappelant l'expérience des verres où l'on voit que le nerf plongé dans la solution de curare a gardé sa propriété conductrice "*l'on arrive ainsi pas à pas à conclure que ce n'est pas sur le cylindraxe que le curare agit*" et qu'il doit "*exercer son influence sur les points où les extrémités terminales des ramifications de ce cylindre entrent en connexion avec la substance musculaire*" (30).

Mais alors "*comment s'établit la relation entre les fibrilles terminales de la plaque motrice et la substance propre du faisceau musculaire strié ? Y a-t-il fusion, en un point quelconque, par l'intermédiaire d'une substance unissante, entre les extrémités des fibrilles nerveuses et les fibrilles striées du faisceau musculaire ? Y a-t-il simple contact ? Y a-t-il une autre disposition non soupçonnée ? (...). N'est-on pas en droit de supposer que le curare agit d'une façon spéciale sur la plaque motrice terminale ? C'est dans le point d'union intime de l'élément nerveux et de l'élément musculaire que s'exerce l'action du curare (...). Il se produit là peu à peu comme une rupture physiologique (...). Peut-être y a-t-il une matière organisée toute spéciale faisant la communication*" entre ces deux sortes de structures (31).

Enfin il annonçait "*Des modifications moléculaires peuvent être assez considérables pour modifier le fonctionnement de tel ou tel élément anatomique sans que le microscope ou tel autre moyen puisse le révéler à l'heure actuelle*" (32).

Vulpian, à la différence de Claude Bernard qui n'avait jamais pratiqué la médecine, était médecin des hôpitaux responsable d'un service à la Salpêtrière. A ce titre, il fut amené à traiter des tétaniques mais ce fut plutôt à son corps défendant ; ainsi peu de temps après la discussion académique sur le bien-fondé de ce traitement, discussion qui opposa comme on l'a vu Velpeau à Claude Bernard, il fut appelé par le Dr Manec, dans le service de Velpeau, à traiter un tétanos ; ce fut un échec (33). Il estime d'ailleurs que c'est ajouter "*une chance de mort aux probabilités si funestes du tétanos*" (34). Plus tard il se demanda quel aurait été le résultat chez les tétaniques si l'on avait poussé la curarisation jusqu'à rendre nécessaire la respiration artificielle. "*Je sais bien que l'on pourrait en introduisant un tube par la bouche dans la trachée, au travers de l'orifice supérieur du larynx, établir la respiration artificielle sans être obligé de pratiquer la trachéotomie (...). Je crois qu'il faut se borner à produire à l'aide du curare un affaiblissement assez prononcé des puissances nervo-musculaires de la respiration (...). Mais a-t-on pu détourner le danger de l'asphyxie spastique ? Tout au plus aura-t-on diminué certains phénomènes tels que le trismus ; ce qui aura facilité l'ingestion des boissons et des substances nutritives*" (35).

S'il faut insister sur l'apport de Vulpian dans la connaissance du mode d'action du curare, c'est pour réparer une erreur qui se transmet encore actuellement. Dans nombre d'ouvrages, notamment anglo-saxons, la précision sur le point d'impact exact du curare au niveau de la jonction neuro-musculaire est attribuée à Claude Bernard. On vient de voir que la démarche de Vulpian est déterminée ; ses affirmations, prudentes au début, se feront de plus en plus fermes. En s'appuyant sur les découvertes des disciplines voisines, il postule clairement l'existence d'un appareil transmetteur spécifique, entrevoit même le mécanisme moléculaire de l'action du curare.

### III - La jonction myo-neurale vue par Couteaux

La connaissance de la jonction neuro-musculaire sur le plan anatomique ne progresse que lentement, elle est tributaire des apports techniques en histologie : Ranvier l'étudie tandis que Kühne poursuit pendant plus de vingt ans ses recherches mais la question de la nature de la plaque reste pendante jusqu'à ce que les nouvelles colorations, les procédés de dégénérescence rétrograde, la biochimie avec la découverte de sites riches en cholinestérase correspondant au transmetteur chimique, l'acétylcholine, et l'électrophysiologie permettent une interprétation plus sûre. Hodgkin et Huxley parvenaient dès 1939 à mesurer des potentiels intracellulaires au moyen de microélectrodes.

Restant dans le domaine de la micro-anatomie, René Jean Couteaux (1909) partait de l'embryologie pour arriver à un schéma interprétatif très proche de celui que nous utilisons aujourd'hui (fig. 6) et pouvait avancer "*l'hypothèse d'un engainement total du neurite*" mais-ajoutait-il- "*il convient d'attendre pour se prononcer que de nouvelles recherches cytologiques aient fourni sur ce point des données plus précises*" (36). C'est le microscope électronique, mettant en évidence la fente synaptique, la "cleft", qui permit à partir de 1955 de résoudre le problème de la continuité ou de la discontinuité entre les deux structures (fig. 7). On voit nettement sur la figure 7 les gouttières de la plaque motrice et leur double membrane, laissant un espace dans lequel doivent se trouver les récepteurs de l'acétylcholine et l'acétylcholinestérase (fig 8). Katz et collaborateurs identifiaient alors les potentiels de l'axone, de la plaque et du muscle, potentiels distincts, séparés par un laps de temps qui confirme la discontinuité fonctionnelle de la jonction.

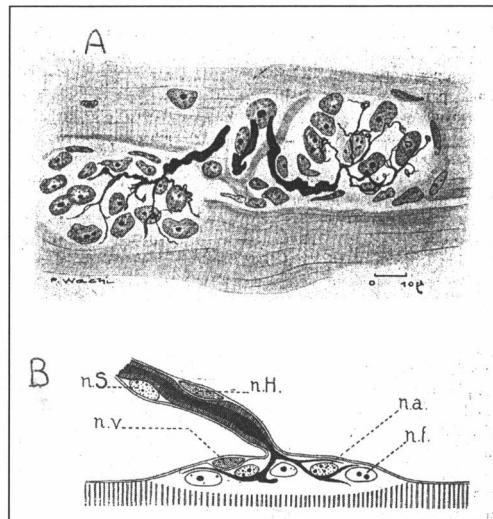


Fig. 6 - Plaques motrices. Couteaux, 1941.  
A - Photographie d'une préparation selon la méthode de Bielschowsky.  
B - Dessin semi-schématique de la terminaison nerveuse dans le muscle.



Fig. 7 - Plaque motrice au microscope électronique.

### IV - J.P Changeux. Le récepteur de l'acétyl-choline

Deux décennies plus tard, de nouveaux chercheurs, dont Jean-Pierre Changeux (1936-), entreprirent

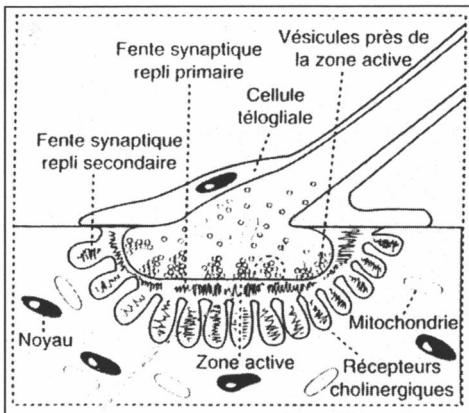


Fig. 8 - Plaque motrice. Schéma actuel.

d'isoler le récepteur postsynaptique de l'acétylcholine (37). Ils travaillèrent sur un analogue de la plaque motrice, l'organe électrique du poisson torpille, interprété comme un ensemble de "synapses qui auraient proliféré après la perte de l'appareil contractile" qui contient, comme la jonction myoneurale, un récepteur de l'acétylcholine (fig. 9). Fait intéressant, l'organe électrique contient des milliards de synapses où la masse des récepteurs peut peser jusqu'à un gramme. Cette amplification aide à leur isolement. Grâce à un marqueur spécifique, l'alpha bungarotoxine, qui ne se fixe sur rien d'autre que sur le récepteur de l'acétylcholine, Changeux pouvait suivre ce récepteur à la trace. En broyant l'organe

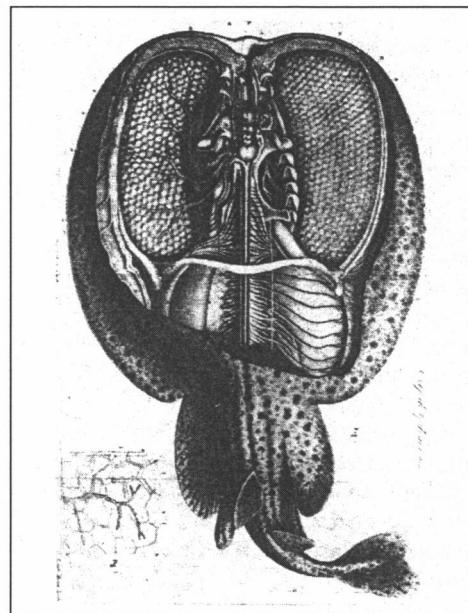


Fig. 9 - La torpille électrique.

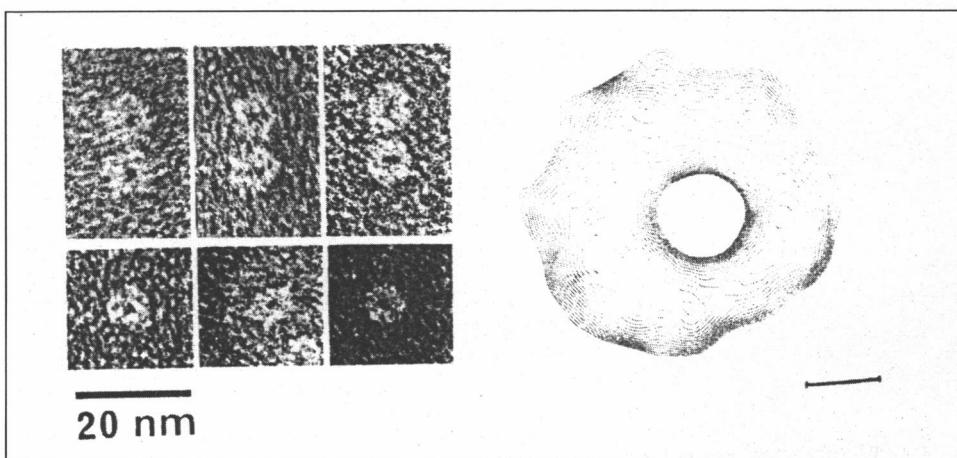


Fig. 10 - Le récepteur de l'acétylcholine et son canal ionique (d'après Changeux).

électrique et en le centrifugeant, et au terme d'une petite cuisine de physiogiste, il put obtenir la membrane postsynaptique formée presque exclusivement de récepteurs qui spontanément se referment en petites vésicules. Et, ô miracle, ainsi triturés, ces récepteurs étaient capables de fonctionner : quand on leur ajoutait de l'acétylcholine, il se faisait un transfert d'ions au travers d'un canal ionique et l'on pouvait ainsi enregistrer les mêmes courants électriques que ceux que Katz avait obtenus au niveau de la plaque motrice (38). On peut même, en microscopie électronique, réaliser des photographies de cette grosse protéine (P.M. 250 000)- qui comporte un trou central, sans doute le canal ionique lui-même (fig. 10).

L'isolement du récepteur de l'acétylcholine et la mise en évidence de ses propriétés allostériques a constitué la toute première identification d'un récepteur de neurotransmetteur.

#### NOTES

- (1) BERNARD Claude - *Leçons sur les Anesthésiques et sur l'Asphyxie*. Baillière, Paris, 1875.
- (2) BERNARD Claude - *Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses*. Baillière, Paris, 1857.
- (3) FONTANA F. - *Traité sur le venin de vipère, sur le poison américain, le laurier-cerise et quelques autres poisons végétaux*. Florence, 1781.
- (4) LA CONDAMINE C-M. - *Journal de voyage fait par ordre du roi à l'équateur*. 1751.
- (5) BERNARD Claude - *La Science expérimentale*. Baillière, Paris, 1878, p. 252.
- (6) BERNARD Claude - *De la Physiologie Générale*. Hachette, Paris 1872.
- (7) La grenouille est intéressante car, même entièrement paralysée, la respiration transcutanée suffit à sa survie.
- (8) PELOUZE et BERNARD C - Recherches sur le curare. *CR Acad Sciences*, 1850, 31, 533-537.
- (9) BERNARD C - De l'action du curare et de la nicotine sur le système nerveux et sur le système musculaire. *CR Soc. Biol.*, 1849-1850, 2, 195.
- (10) Galvani avait constaté que le train arrière d'une grenouille, posé sur un balcon en fer, se contracte lorsque le crochet de cuivre enfoncé dans le nerf crural est mis en contact avec le balcon.
- (11) Cité par Cl. Bernard. Voir note 12.
- (12) BERNARD C. - Analyse physiologique des propriétés des systèmes musculaires et nerveux au moyen du curare. *CR Acad Sciences*, 1856, 43, 825-829.
- (13) BERNARD C. - *La Science expérimentale*, op cité, p.297.
- (14) KÖLLIKER A. - Note sur l'action du curare sur le système nerveux. *CR Acad Sciences*, 1856, 43, 791-792.
- (15) BERNARD C. - *Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses*. P. 3 et suiv., Baillière, Paris, 1857.
- (16) BERNARD C. - in *La Sciences expérimentale*. P. 306.
- (17) VELLA L. - Emploi du curare dans le tétanos. *CR Acad Sciences*, 1859, 49, 330-332.
- (18) DOYERE M.L. - Mémoire sur l'organisation et les rapports naturels des Tardigrades. *Thèse*, Paris, 1842.
- (19) De QUATREFAGES A-J-L. - Mémoire sur l'Eolodine paradoxale. *Annales des Sciences Naturelles*, 1843, 19, Zoologie, 274.
- (20) KÜHNE W. - Sur la terminaison des nerfs moteurs dans les muscles de quelques animaux supérieurs et de l'homme. Note présentée par C. Bernard. *CR Acad. Sciences*, 1864, 58, 1025-1027.

- (21) KÜHNE W. - Note sur un nouvel organe du système nerveux, *CR Acad. Sciences*, 1861, 52, 316-317
- (22) KÜHNE W. - *Über die peripherischen Endorgane der motorischen Nerven*. Leipzig, 1862.
- (23) ROUGET C. - Note sur la terminaison nerveuse des nerfs moteurs dans les muscles des reptiles, des oiseaux et des mammifères. *CR Académie des Sciences*, 1862, 55, 548-551.
- (24) VULPIAN A. - Note sur quelques expériences faites avec le curare. *CR Soc Biologie*, 1853-54, T 1, S 1, 73-75.
- (25) VULPIAN A. - Expériences physiologiques faites sur des animaux empoisonnés par le curare et soumis à la respiration artificielle. *CR Soc Biologie*, 1858, 5, 33-36.
- (26) VULPIAN A. - Sur la durée de la persistance des propriétés des muscles, des nerfs et de la moelle épinière. *Gazette Hebdomadaire Méd Chir*, 1861, 8, 21, 350-352.
- (27) VULPIAN A. - *Leçons sur la physiologie générale et comparée du système nerveux*. 1866, Cité in Titres et Travaux, 1869.
- (28) VULPIAN A. - Expérience relative à la théorie de l'action physiologique du curare. *Arch. Physiol*, 1870, 171-172.
- (29) VULPIAN A. - *Leçons sur l'action physiologique des substances toxiques et médicamenteuses*. Avant-propos, p. IV-VII, Doin éd., Paris, 1882.
- (30) Ibidem p. 266 et suiv.
- (31) Ibidem p. 269.
- (32) Ibidem p. 265.
- (33) VULPIAN A. - In Titres et Travaux. Traitement d'un tétanique par le curare. *Gazette Hebdomadaire Méd Chir*, 1859, 594.
- (34) Ibidem Emploi du curare dans le traitement du tétanos. *Union Méd.*, 1857.
- (35) VULPIAN A. - *Leçons sur l'action physiologique des substances toxiques*. Ed Douin, 1882, p. 396-397.
- (36) COUTEAUX R-J. - Recherches sur l'histogénèse du muscle strié des mammifères et la formation des plaques motrices. *Thèse*, Paris, 1941.
- (37) CHANGEUX J-P. - In *L'homme Neuronal*. Fayard, Paris, 1983, P. 124 et suiv.
- (38) CHANGEUX J-P., HUCHET M., CARTAUD J. - Reconstitution partielle d'une membrane excitable après dissolution par le déoxycholate de sodium. *CR Académie des Sciences*, 1972, 274, 122.

#### SUMMARY

*In France, a number of scientists from the fields of chemistry, physiology and surgery have been interested in anaesthesiology.*

*Claude Bernard, who published in 1872 the most exhaustive studies on anaesthesia, was also interested from 1844 in drug curare. He created a methodology, studied pharmacology, including pharmacokinetics and demonstrated the specific action on motor nerves while muscle retained its irritability.*

*It was however A. Vulpian who put forward the idea that curare does not affect the nerve itself but may act on a "linking substance" between nerve and muscle.*

*In these times (1862), Rouget described the end apparatus at the nerve-muscle junction in a way which was finally accepted by German authors.*

*Fifty years later, Couteaux achieved the microanatomic study of the end plate (1909).*

*More recently (1972), Changeux and his team isolated the acetylcholine receptor from the electric organ of the torpedo fish.*