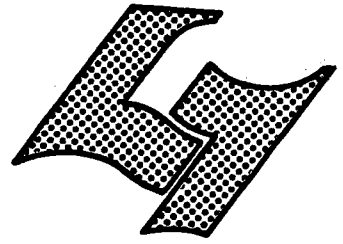


UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON-I
43, Boulevard du 11 novembre 1918
69621 VILLEURBANNE



Diplôme d'Etudes Supérieures Spécialisées

informatique documentaire

* **MEMOIRE DE STAGE**

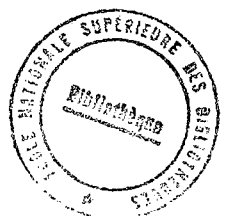
* **NOTE DE SYNTHESE**

LA THEORIE DE L'ISOCRONISME DE LAPICQUE.

AUTEUR : CLAUSE Guillemette

DATE : Juin 1980

DESS
1820
2
A



3

SUJET PROPOSE PAR MONSIEUR HOLLEY
PROFESSEUR D'ELECTROPHYSIOLOGIE
A L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD.

RECHERCHER DES DOCUMENTS(LIVRES, ARTICLES DE REVUES
FRANCAISES OU ETRANGERES)PERMETTANT DE SITUER DANS
UN CONTEXTE SCIENTIFIQUE, ACADEMIQUE, ET EVENTUELLE
MENT POLITIQUE, LES DEBATS ET QUERELLES NES AUTOUR
DE LA THEORIE DE L'ISOCHRONISME DE LAPICQUE.

S O M M A I R E

	<u>pages</u>	<u>Réf.Bibl</u>
- <u>CHAPITRE I</u> - LA THEORIE DE L'ISOCHRONISME DE LAPICQUE : CONTEXTE DE SON DEVELOPPEMENT.	1 à 4	
- <u>CHAPITRE II</u> - ANALYSE DE QUELQUES DOCUMENTS IMPORTANTS.	5	
- Bourguignon A. - Sur la pluralité des unités contractiles du muscle strié.	7 - 8	1
-Lapicque L. - Supplément II (1919-1927) à la notice sur les titres et travaux scientifiques de M. Louis Lapicque.	9 à 12	17
- Lapicque L. - Neuro-Muscular Isochronism and Chronological Theory of Curarization.	13 - 14	22
- Lapicque L. - La Chronaxie en Biologie Générale.	15 à 27	23
-Lapicque L. - La Machine Nerveuse.	29 à 37	25
-Lapicque L. - Aiguillage de l'influx dans les Centres Nerveux.	39 - 40	27
- Notice Nécrologique par le Président Monsieur Albert Caquot.	41 - 42	25
- Monnier A.M. - Les aspects bio-électriques et bio-chimiques de l'activité nerveuse.	43 - 44	40
- Rushton W.A.H. - EXCITABLE SUBSTANCES IN NERVE-MUSCLE COMPLEXE.	45	42
- Rushton W.A.H. - Lapicques's Theory of curarization, 1933	47 à 62	49

	<u>page</u>	<u>Réf.</u>
- Rushton W.A.H. - The Time Factor in Electrical Excitation.	63 à 72	50
- <u>CHAPITRE III</u> - BIBLIOGRAPHIE.	73 à 77	

C H A P I T R E I

LA THEORIE DE L'ISOCRONISME DE LAPICQUE : CONTEXTE DE SON DEVELOPPEMENT.

C'est au début du 20^{ème} siècle ,que le physiologiste français Louis Lapique émit la théorie de l'isochronisme neuro-musculaire;et voici comme il l'a définie:

Lorsqu'on excite électriquement un tissu, la courbe de l'intensité de l'excitation, en fonction du temps d'application nécessaire pour obtenir une réponse, est toujours la même, qu'élque soit le tissu.

Il suffit de prendre, dans chaque cas , une échelle des intensités, dont l'unité est l'intensité liminaire invariable pour les temps les plus longs(rhéobase); d'autre part, de prendre comme unité de durée, la durée d'une excitation liminaire ,dont l'intensité est égale à deux fois la rhéobase, c'est-à-dire la chronaxie sensu stricto.

Selon la loi de l'isochronisme, l'influx nerveux ne peut passer qu'entre deux tissus de même chronaxie.

Comme de nombreux physiologistes de son époque, Lapique étudiait le problème de l'excitabilité nerveuse en appliquant à ses préparations des stimuli électriques.

Si sa théorie fut suivie par beaucoup de chercheurs en France, au moins pendant de longues années elle ne fit pas l'unanimité à l'étranger : l'école anglaise de Cambridge représentée, en particulier par K. Lucas, puis par W.A.H. Rushton ne fut pas la seule à soutenir des opinions différentes de celles de Lapique.

Lapique naquit en 1866. Licencié ès-Sciences Naturelles en 1886, il fut nommé Docteur en Médecine en 1895, Docteur ès-Sciences en 1897, Maître de Conférences à la Sorbonne en 1899.

La physiologie nerveuse du 19^{ème} siècle avait été marquée par la loi de Du Bois-Reymond, posée en 1848. Elle définissait

"l'excitation comme une fonction de la dérivée de la densité du courant par rapport au temps".

Mais, au début du 20ème siècle, divers auteurs soulignent l'influence de la durée de l'excitation appliquée sur nerf.

Peu de temps après que Madame Lapicque (1903) (réf. 12) eut mis en évidence un facteur de temps, important pour la stimulation, Carlson aux U.S.A. (1905-1907) établit un rapport entre la durée de contraction du muscle et la vitesse d'influx du nerf correspondant.

Ces diverses informations permirent à Lapicque de concevoir sa théorie de l'isochronisme neuro-musculaire. Mais, c'est seulement après avoir rencontré Langley, en 1907, à un congrès de physiologie, et l'y avoir entendu nier l'existence de la plaque neuro-musculaire, que la physiologiste française se décida à affirmer sa théorie. (1919) (réf. 15).

Il conçoit immédiatement l'extension de cette théorie au fonctionnement des centres nerveux.

La loi de l'isochronisme fut étayée par un raisonnement physique qui comparait l'excitabilité à un phénomène de transmission radio-électrique, élevant ainsi cette loi au-dessus de l'empirisme.

Cependant K. Lucas menait à Cambridge, depuis le début du siècle, des études sur l'excitabilité, qui lui permirent de distinguer, contrairement à Lapicque, des excitabilités différentes pour le nerf et pour le muscle.

Or Lucas mourut accidentellement en 1916, à l'âge de 34 ans, sans avoir pu entamer de discussion avec Lapicque; mais son élève Rushton poursuivit les travaux de son maître. Il étudiait la théorie de Nernst et son rapport avec la structure du nerf : cela l'amena à mesurer une durée caractéristique du temps de l'excitation du nerf.

Lorsqu'en 1926, parut le livre de Lapicque, développant la théorie de l'isochronisme (réf. 16), Rushton décide de défendre les résultats obtenus par Lucas. C'est ainsi que, de 1931 à 1935, Lapicque (réf. 18 à 23) et Rushton (réf. 42 à 50), échangèrent des arguments, principalement sous la fo

d'articles parus dans le "Journal of Physiology" .

Des litiges apparurent entre les deux chercheurs, quant aux conditions expérimentales, au matériel utilisé, aux délais respectés, aux renseignements appliqués et aux conclusions tirées.

Des deux côtés, les chercheurs fournirent de multiples justifications, s'appuyant sur les travaux d'autres chercheurs dont :

- Davis (réf. 5), Watts (réf. 5I), Jinnaka et Azuma (Réf. 9) pour ce qui concerne la taille des électrodes.
- Langley (réf. 11), qui montre la non-existence des plaques neuro-musculaires.
- Weiss (réf. 52), qui complète la loi Du Bois-Reymond, en montrant l'influence de la durée de l'excitation.
- Hill qui en 1910 affirma que la polarisation provient de l'excitation (réf. 7) et en 1933 montra son accord avec Rushton (Réf. 8).
- Grundfest qui nia l'isochronisme nerf-muscle et prouva l'existence de différentes substances excitables dans le nerf et le muscle (réf. 6)
- G. Bourguignon qui, lui, mesura la chronaxie chez l'homme (réf. 2).
- Monnier qui mena des études physiques sur l'excitabilité et défini la pararésonance entre le nerf et le muscle.

Lapicque, à la fin de sa carrière vers 1936, se tourna vers d'autres sujets de recherches, développant toutefois encore sa théorie dans son livre de 1943 "La machine nerveuse" (réf. 25) et dans celui de 1946 (réf.26), mais alors ce sujet n'était plus au centre des préoccupations.

La polémique s'était éteinte car les travaux de H. Dale et H. W. Dudley en 1929, ceux de W. Feldberg et de J. H. Gaddum en 1933 avaient l'existence et le rôle des neuro-médiateurs comme l'acétyl-choline.

D'autre part, Kuffler et Katz enregistrèrent dans le muscle différentes excitabilités (Multiple motor innervation of frog's sartorius muscle- J. Neurophysiology 1941,4,209).

Les techniques de mesures de l'excitabilité avaient été reléguées à l'arrière-plan par la possibilité d'enregistrer directement l'activité spontanée du nerf.

Si l'isochronisme est maintenant abandonné, l'étude de l'excitabilité, de sa périodicité, peut, cependant, continuer à susciter un intérêt pour les neuro-physiologistes.

A N A L Y S E

DE QUELQUES DOCUMENTS IMPORTANTS.

BOURGUIGNON A.

SUR LA PLURALITE DES UNITES CONTRACTILES DU MUSCLE STRIE.

Extrait de la Revue Française d'Etudes Cliniques et Biologiques, 1956. I, 7 pp.789-801.

Dès 1873, Ranvier reconnut dans les muscles qu'il étudiait, l'existence de deux types de fibres musculaires, différents par leur aspect et leurs propriétés.

Les anatomistes établirent l'hétérogénéité des muscles chez l'homme et divers animaux, mais les critères de comparaison variaient de l'un à l'autre ainsi que la définition des deux types de fibres musculaires.

G. Bourguignon, Humbert et Verne observèrent un troisième type intermédiaire et d'autres chercheurs postulèrent l'existence de tous les types intermédiaires possibles.

Des études physiologiques du muscle furent menées grâce à des enregistrements myographiques. Deux excitabilités musculaires sont ainsi révélées. Bourguignon en découvre une troisième grâce à l'enregistrement piézographique.

Les études électromyographiques furent moins nombreuses mais elles permirent d'observer deux excitabilités différentes.

L'évolution de l'excitabilité en fonction du temps fut l'objet de nombreuses controverses pendant 40 ans, au terme desquels, on distingua de manière unanime deux excitabilités alpha et gamma. Lucas avait caractérisé une troisième excitabilité bêta qui ne fut retrouvée ni par Rushton ni par Kuffler mais par Bourguignon et Humbert en 1937 et 1947. Ces deux chercheurs postulèrent l'hétérogénéité du muscle et l'isochronisme nerf-muscle.

L'excitabilité gamma fut pour beaucoup de physiologistes dont K. Lucas, Rushton, Kuffler, une fausse excitabilité musculaire. Il n'y avait donc pas d'isochronisme neuro-musculaire.

A l'inverse, Lapique et son école affirmaient l'isochronisme nerf-muscle; l'excitabilité alpha ne serait celle du muscle. Cependant, dans un ouvrage de 1946 : "L'isochronisme neuro-musculaire et l'excitabilité rythmogène" (réf 26), Lapique définit l'excitabilité alpha comme l'excitabilité rythmogène du muscle, différente de l'excitabilité gamma syncytogène du muscle. Les études biochimiques et surtout pharmacologiques décelèrent l'existence de deux types de fibres ou deux types de jonctions neuro-musculaires.

Au cours des dix dernières années, le motoneuron périphérique a donné naissance à des recherches importantes. Le problème des fibres musculaires intrafusales a été posé à cette occasion.

L'observation anatomique permet aux auteurs de signaler deux types de fibres; deux (K. Lucas) ou trois (G. et A. Bourguignon) types de contraction musculaire sont observés.

Les phénomènes mécaniques et électriques accompagnant la stimulation des diverses fibres nerveuses motrices décelent aussi deux types de fibres nerveuses motrices; mais leur organisation varie selon l'espèce étudiée.

Chez les batraciens, à l'hétérogénéité structurale et fonctionnelle des fibres extrafusales, s'ajoute peut-être une hétérogénéité intrafusale. Chez les mammifères on n'a trouvé seulement l'hétérogénéité extrafusale et beaucoup de physiologistes pensent qu'un même type de fibre donne deux types de contraction, mais cela semble peu probable à l'auteur.

De nombreux points restent à éclaircir; cela pourra se réaliser par la mise en oeuvre des diverses techniques d'étude du muscle strié.

LAPICQUE L.

SUPPLEMENT II (1919-1927) A LA NOTICE SUR LES TITRES ET TRAVAUX SCIENTIFIQUES DE MONSIEUR LOUIS LAPICQUE.

Paris, Imprimerie de la Cour d'Appel, 1928 (52p)

Paris Mussum B 3662

Définition expérimentale de la chronaxie.

Technique pratique de la mesure

chronaximètres, condensateurs gradués

Signification fonctionnelle de la chronaxie

La chronaxie mesure la sensibilité du nerf et du muscle à la durée et donc la vitesse fonctionnelle qui lui est liée.

Place prise par la chronaxie

Historique de la chronaxie (ses antécédents, les étapes de la pensée de Lopicque, son succès dans différents domaines de la science et différents pays.

Isochronisme du nerf et du muscle. Curarisation.

Etude de l'excitabilité musculaire grâce à l'action du curare et autres drogues curarisantes.

Négation de l'existence de la plaque motrice comme support électif de l'action toxique par Lopicque, et démonstration de la nécessité de l'isochronisme nerf-muscle. Etude des différentes drogues curarisantes et du type d'hétérochronisme qu'elles entraînent.

Renvoi à une publication de 1925. Celle-ci démontre que le muscle normal ne possède pas une chronaxie supérieure à celle du nerf, comme celle qui apparaît sous l'action du curare et que la théorie supposait préexistante.

Allusion de Lopicque à l'admiration du physiologiste américain Eulton pour son livre de 1926.

Reproduction physique de l'excitation sélective par la durée.

Développement par Lopicque de l'analogie entre la résonance nécessaire à la transmission des ondes et

5

l'accord entre les constantes de temps du nerf et muscle qu'il innerve.

Présentation des expériences de 1908 utilisant un double condensateur.

Lorsqu'on augmente la capacité progressivement le voltage liminaire pour exciter le nerf ou le muscle décroît, passe par un minimum avant d'augmenter.

La capacité correspondant au voltage liminaire minimum varie avec la chronaxie de l'objet excité.

L'emploi du double condensateur permet d'exciter un tissu sélectivement en changeant la capacité, c'est-à-dire en faisant varier le temps.

Lapicque conclut que la décharge du nerf doit présenter avec le muscle le même rapport que la capacité avec la chronaxie du muscle qu'elle excite.

L'accord entre le temps de décharge du nerf et la chronaxie musculaire est indispensable si l'on considère la loi du tout ou rien du courant nerveux.

Théorie du fonctionnement nerveux : aiguillages pré-synaptiques.

C'est par la concordance des chronaxies des fibres nerveuses pré et post-synaptiques que Lapicque explique le passage de l'influx dans une voie privilégiée par rapport à toutes celles du réseau complexe formé par les neurones.

Il suppose pour cela l'existence de chronaxies diverses et graduées et trouve confirmation de ses hypothèses dans les travaux de Bourguignon et de Kadovici (1921).

Ceux-ci observent que les valeurs des chronaxies sensibles se superposent topographiquement à celles des chronaxies motrices.

Dans sa thèse, en 1923, G. Bourguignon observe chez l'homme, à chaque segment de membre, que les divers muscles s'associant dans un mouvement ont des chronaxies très voisines, tandis que les antagonistes isochrones entre eux, se groupent autour d'une valeur double de la moyenne des précédents.

Bremer-Bruxelles 1924- retrouve ces résultats.

des batraciens et observe que la strychnine tend à rapprocher toutes les valeurs de chronaxie.

Lapicque trouve dans ces expériences une confirmation du rôle de l'isochronaxie, comme voie d'aiguillage de la variation électrique nerveuse.

Aiguillages secondaires par modification de la chronaxie.

Les aiguillages primaires ne suffisent pas à expliquer la fonction nerveuse. Les voies qu'ils prédéterminent doivent être susceptibles de modifications, ceci par des aiguillages secondaires.

Madame Lapicque, en 1923, constate qu'un nerf moteur ne présente sa chronaxie normale qu'à condition d'être séparé des centres.

A. et S. Chauchard, travaillant dans le laboratoire de Lapicque, mesurent des variations de chronaxie des centres psychomoteurs sous l'effet d'excitations périphériques.

Lapicque voit là-aussi ses hypothèses confirmées : un neurone peut agir sur d'autres neurones et modifier sa chronaxie. Les aiguillages secondaires peuvent ainsi être expliqués par des accords de chronaxie.

Hétérochronisme dans la moëlle : nerfs itératifs.

Les nerfs itératifs définis en 1911 par Lapicque, sont les nerfs du système végétatif. Pour les exciter il faut leur appliquer une série de stimuli.

Ce besoin existe aussi pour le système nerveux en général lorsqu'il est séparé des centres.

L'étude des paramètres de l'excitation (le nombre, la fréquence, l'intensité et la durée des stimuli) montre une intensité liminaire variant en fonction de la capacité comme pour les autres nerfs.

C'est-à-dire qu'il existe, pour une certaine capacité une intensité liminaire minimum.

Celle-ci permet de déterminer la chronaxie.

Lapicque démontre, par des expériences de changement de température, que la chronaxie ainsi déterminée est celle du nerf; tandis que les paramètres de la sommation (nombre et fréquence des stimuli) se rapportent au tissu innervé.

Après avoir déterminé, par la méthode précédente la chronaxie de différents nerfs, Lapique conclut qu'il existe dans la moëlle des chronaxies très variées.

Lapique espère mesurer la chronaxie d'un organe simplement en étudiant le nerf itératif correspondant. A. et B. Chauchard réalisent ce travail dans son laboratoire.

Dès maintenant Lapique affirme que, sur le trajet de l'arc réflexe, dans la moëlle, entre le nerf centripète et le nerf centrifuge isochrones entre eux, se trouve interposé, au moins un neurone à chronaxie beaucoup plus grande.

Questions annexes .

- Relation de la grosseur des fibres à la chronaxie.
- La chronaxie est liée à des propriétés protoplasmiques.
- La chronaxie chez les végétaux : les lois de l'excitabilité animale se retrouvent complètement chez les végétaux et la notion de chronaxie est valable pour eux avec la même signification.
- Applications pathologiques : mesure de l'excitabilité du muscle. Bourguignon la mesure chez l'homme à travers la peau.
- Théorie physico-chimique de l'excitation.

LAPICQUE L.

NEURO-MUSCULAR ISOCHRONISM AND CHRONOLOGICAL THEORY OF CURARIZATION.

J. of Physiology (London) 1934, 81, PP. 113-145

L'auteur défend dans cet article les théories de l'isochronisme et de la curarisation contre les attaques de Rushton. Lapticque emploie ici le terme "chronaxie" qu'il a lui-même défini, ainsi que le terme ET2R (temps d'excitation pour une excitation égale à 2 fois la rhéobase), expression plus précise du "excitation time" défini par Lucas.

La notion représentée par ET2R ne satisfait cependant pas Lapticque. Les expériences effectuées sur des tissus aux constantes de temps variables ou à des températures différentes (Benoit, C.R.Soc. Biol., 1934, 115, p.200, Lucas K and Mines C.R. 1907, J. of Physiologie, 36, p.334) prouvent qu'elle n'est pas le reflet des fonctions vitales contrairement à la chronaxie. De plus, ET2R varie avec des paramètres indésirables comme la longueur du muscle soumis au courant (Matton L. , C.R. Soc. Biol., 1932, 110, P. 943). Lapticque décrit cette variation par un "effet α " qui se développe sous des cathodes trop larges comme les électrodes fluides employées par Rushton. Quatre articles, de 1931 à 1933, lui ont permis d'expliquer peu à peu le phénomène, en particulier celui de la courbe α (J. of Physiology, 73, p. 189, p 219 - 76, p. 261,-78, p. 381)

Les techniques du physiologiste anglais donnent lieu à d'autres critiques de la part de l'auteur. Ainsi, Lapticque, après avoir testé la méthode de stimulation à travers un bain de Ringer, conclut que cette méthode fausse les courbes intensité-durée enregistrées. Cela a lieu dans les expériences de Grundfest réalisées avec des électrodes fines dans un bain de Ringer. Elles ne sont donc pas une preuve contre l'isochronisme. Lapticque reproche à Rushton de n'avoir pas compris son exposé sur la polarisation rétrograde, perturbation intervenant au cours des mesures dans le bain

Ce dernier l'a ainsi accusé, à tort, de séparer en dépit des lois établies par Nernst, deux phénomènes : polarisation et excitation.

L'utilisation du sartorius présente également des inconvénients auxquels on peut pallier, en évitant par exemple, la déshydratation du muscle ainsi que son utilisation au moment du printemps.

Les arguments opposés par Rushton à la théorie de la curarisation sont ensuite discutés. Lapique considère successivement les trois arguments choisis arbitrairement et critiqués par le physiologiste anglais. Le premier est, en fait, la théorie de la curarisation par l'hétérochronisme elle-même, les deux autres arguments sont ceux des courants progressifs et de l'antagonisme vératrine-strychnine.

Si Rushton n'a jamais vérifié les faits avancés par ces trois arguments, c'est parcequ'il s'est heurté à des difficultés techniques. Le muscle sartorius de la grenouille, sujet à des variations de chronaxie en fonction de la saison, de l'oxygénation et de l'humidité, était probablement hétérochrome par rapport au nerf avant même l'action des drogues. Ceci n'a pas été démontré dans les expériences de Rushton, faute de mesures précises de chronaxies. Il n'a pu rétablir le passage de l'influence du nerf au muscle par l'antagonisme vératrine-strychnine pour cette raison. Lapique y voit également la conséquence de l'inversion de l'effet de la vératrine dans une deuxième phase.

Lapique reprend également les auteurs cités par Rushton en soulignant que Jinnaka et Azuma ont observé une augmentation de la chronaxie par le curare, Boeke également, bien qu'il l'ait interprété comme la réversion de la chronaxie musculaire préexistante.

Il est également reproché à Rushton de ne se référer qu'à des auteurs utilisant la technique de stimulation à travers le Ringer (Watts et Grundfest), tandis qu'il ne mentionne pas la découverte de Brücke reconnue par tous. Ce dernier avait montré clairement que le muscle curarisé a une excitabilité ralentie.

LAPICQUE L.

LA CHRONAXIE EN BIOLOGIE GENERALE.

Biological Reviews (Cambridge) 1935 X P. 483-513.

Lyon-Doua espace EP 1 / 54, Paris Museum Pr 360 B .

I- LE CONCEPT DE CHRONAXIE; SA GENESE.

Ce sont en général les muscles à mouvements rapides qui ont été étudiés en physiologie. Cette rapidité était un obstacle pour la physique du 19ème siècle. L'appareil inventé par Du Bois -Reymond ne produisait pas encore une stimulation suffisamment courte pour étudier les muscles rapides. Il ne put donc observer la diminution d'efficacité d'un stimulus très court. Pour démontrer que la loi de du Bois-Reymond selon laquelle l'excitation est proportionnelle à la dérivée de l'intensité par rapport au temps était fausse, Fick puis Engelmann eurent l'idée de travailler sur des muscles lents. Fick avait donc, sans l'expliciter, établi une relation entre le temps d'excitation du nerf et le temps de contraction du muscle correspondant.

En 1870 Engelmann établit pour divers tissus une relation entre l'intensité du courant et la durée nécessaire de son passage pour qu'il soit efficace. Il dégagea alors la notion du "temps physiologique", observant que seuls les organes à contraction rapide répondent à un courant bref.

Cette théorie fut mal accueillie à cette époque parce qu'elle contredisait celle de du Bois-Reymond. Oubliée pendant trente ans, elle fut redécouverte par Georges Weiss (1901), lequel observe qu'il fallait augmenter l'intensité d'une stimulation dont on diminuait la durée pour que celle-ci reste liminaire.

Lapicque reprit les expériences de son côté vers 1903 en employant des tissus rapides (muscle grenouille) et lents (animaux marins). Il observe que pour tous les muscles étudiés la contraction suivait le même mouvement avec cependant une différence dans l'échelle des temps.

Ce résultat était obtenu à condition d'employer des

stimulations dont les durées étaient adaptées au muscle. Une excitation trop courte sur un nerf de muscle lent provoque éventuellement des contractures.

La courbe intensité-durée obtenue pour les différents tissus est toujours la même à condition de prendre dans chaque cas une échelle des intensités dont l'unité est l'intensité liminaire invariable pour les temps les plus longs; d'autre part comme unité de l'échelle des durées, la durée d'une excitation liminaire dont l'intensité est égale à deux fois la rhéobase, c'est-à-dire la chronaxie "sensu stricto".

Cette courbe obtenue serait, selon Lapicque, une hyperbole dont il n'a pas réussi à trouver la formule mathématique, mais dans laquelle entrerait certainement une "constante de temps".

Le "paramètre chronologique" reste donc empirique.

Dans des conditions normales, il est inutile de tracer cette courbe. On peut se contenter de déterminer par tâtonnement la rhéobase, puis de chercher la chronaxie. Cette forme simplifiée sous laquelle la chronaxie s'est vulgarisée, est utilisée dans les laboratoires de physiologie et les cliniques neurologiques.

II- GENERALITE DU CONCEPT; RELATION A LA FONCTION.

C'est le cas du muscle qui a révélé en premier une relation entre la vitesse d'excitabilité et la vitesse fonctionnelle. Cette relation existe pour les nerfs eux-mêmes : la durée d'onde d'influx varie comme la chronaxie.

On la trouve également chez les protozoaires, chez le végétal par exemple. Cet infusoire réticulé présente par son mouvement de rétraction, une courbe intensité-durée liminaire dont on peut en déduire une chronaxie.

Cette relation se retrouve chez des végétaux, les spirales. Dans chacune des cellules de ces algues, il existe un filament vert spiralé qui se resserre lors d'une excitation (Lapicque 1926, p.224).

Monsieur Lapicque a étudié au Brésil deux espèces de plantes sensibles, plantes capables de mouvements vifs ou plus lents.

selon les cas lorsqu'on les irrite.

Là aussi on constate une évolution parallèle des chronaxies et des durées de mouvement.

La contractibilité de la plante peut être la conséquence primaire d'une excitation électrique.

Au contraire, la contraction du muscle n'est qu'une conséquence secondaire et spécialisée de l'excitation.

Le processus général de l'excitation correspond dans tous les cas à une dépolarisation des cellules, même pour des cellules banales de feuille d'arbre (ne présentant pas de modifications mécaniques).

Sur le nerf, l'influx nerveux est cette perturbation électrique transmise de proche en proche. Sur le muscle il y a aussi transmission d'une sorte d'influx le long de la fibre musculaire, et c'est après lui que propage la contraction.

Le phénomène de l'excitation est une perturbation affectant simultanément la polarisation, l'imperméabilité et l'homogénéité du protoplasme. C'est ce processus que nous déclenchons lors d'une excitation et dont la mesure nous permet de déterminer la chronologie. La chronaxie est donc un phénomène protoplasmique. Ceci nous explique le caractère uniforme de la loi d'excitation sur les tissus les plus divers.

Dans le cas du muscle, cette perturbation protoplasmique déclenche une série de réactions chimiques. Ce mécanisme chimico-colloïdal une fois déclenché a son allure propre en fonction du temps, indépendante du stimulus qui l'a produit. Entre la durée de cette contraction et les temps qui règlent l'efficacité du stimulus, l'expérience montre, comme nous avons vu, un certain accord nécessaire. "On n'agite pas un grelot comme on sonne une cloche de cathédrale".

III- LA CHRONAXIE MUSCULAIRE ET LE CURARE.

Les expériences de Monsieur Lapicque ainsi que celles de Fick et Engelmann et celles des auteurs classiques sont

réalisées avec des électrodes fines et permettent d'obtenir la même chronaxie dans la stimulation d'un muscle par son nerf et dans la stimulation directe du muscle.

Bien sûr on peut penser que l'on excite des filets nerveux lors d'une stimulation du nerf. Mais Claude Bernard a montré par action du curare que le muscle lui-même est excitable.

Cependant, Brücke employant des stimulations plus courtes (chocs d'induction) montre que l'excitabilité du muscle curarisé est plus lente.

En s'appuyant sur les données de Claude Bernard alors non contestées selon lesquelles l'action du curare porte uniquement sur l'extrémité périphérique des nerfs, il conclut que l'excitabilité lente mesurée sous l'action du curare était celle du muscle, tandis que celle mesurée avant curarisation appartenait au nerf.

En 1903 Lopicque admettait cette théorie.

Mais ses expériences postérieures réalisées avec des doses de curare variables montrèrent que le curare agit sur le muscle pour changer son excitabilité, même avant paralysie et que l'excitabilité diminuait encore lorsqu'on augmentait la concentration du curare suffisante pour paralyser.

La chronaxie accessible après curarisation et mesurée par Brücke n'était donc pas celle du muscle.

Mais il n'était pas encore question d'affirmer l'isochronisme entre le nerf et le muscle comme un état normal et l'hétérochronisme comme mécanisme de curarisation (ancienne théorie en opposition avec les théories classiques).

Pour vérifier l'isochronisme, Mme Lopicque étudia l'action de la strychnine. Comme le curare, cette substance appliquée sur le nerf ne supprime pas l'excitabilité indirecte mais la supprime en respectant l'excitabilité directe quand on l'applique sur le muscle (Claude Bernard).

Madame Lopicque constata que la strychnine ne change pas la chronaxie du muscle mais diminue la chronaxie du nerf. C'est donc un cas d'hétérochronisme du nerf et du muscle.

différent du curare mais ayant pour même effet l'arrêt de la transmission nerf-muscle.

Le congrès de Physiologie de Heidelberg en 1908 permit à Lapique de rencontrer Langley qui lui aussi était partisan de la théorie selon laquelle le curare n'agit pas sur la terminaison nerveuse mais sur le muscle. Selon ces deux auteurs "une telle localisation pharmacodynamique, indépendamment de son incapacité à expliquer leurs résultats, se heurte à des objections d'ordre général qui venaient d'être mises à jour à l'occasion d'une série de recherches des physiologistes de Cambridge". Il s'agissait du mode d'action des substances sympathomimétiques et parasympathomimétiques. Dixon, Brodie, Elliot, Anderson, tendaient à localiser cette action sur les terminaisons nerveuses, modifiées en jonctions myoneurales.

Mais Langley (1905) ne reconnaissait pas l'existence de telles structures.

Lapique reprit dans son livre (1926, p. 271, réf. 16) la critique des prétendues plaques motrices, siège de l'action du curare.

Langley : une substance n'agissant pas sur le nerf ne peut agir qu'au-delà du nerf, donc sur le muscle.

Des expériences postérieures montrèrent sur les muscles isolés que le curare modifie le comportement du muscle (en mutation du phosphagène) d'une façon qui ne peut être due aux seules terminaisons nerveuses.

Si la physiologie classique a fait erreur sur l'interprétation de l'effet du curare c'est que, n'observant pas de modification de la rapidité de la contraction par cette drogue, elle en a conclu que la rapidité d'excitation n'était pas changée. Or si les deux phénomènes sont liés, ce n'est pas de façon stricte et totalement proportionnelle. On observe cependant dans les premiers stades de curarisation une élévation progressive de la rhéobase du muscle.

IV- L'ISOCHRONISME NEURO-MUSCULAIRE : RESULTAT UNIVOQUE DES DIVERSES PERTURBATIONS.

Objectivement : l'hétérochronisme a toujours un effet perturbant même sans postuler l'isochronisme. Diverses expériences avec des drogues curarisantes le prouvent :

Les drogues supprimant l'excitabilité indirecte par leur application sur les nerfs sont de faux curarisants, poisons du nerf.

Les drogues curarisantes peuvent agir de différentes façons :

soit en changeant la chronaxie du nerf, par exemple la strychnine qui diminue la chronaxie du nerf. C'est la seule connue de Lapique.

Soit en changeant la chronaxie du muscle, par exemple le curare, la spartéine, les amines quaternaires après une phase préalable de diminution des deux types de chronaxies ou encore la vératrine, la nicotine, la physostigmine, la pilocarpine qui diminuent d'abord la chronaxie directe et l'augmentent quand l'intoxication est plus forte (Lapique 1922) .

En conclusion, les actions pharmacodynamiques curarisantes produisent un hétérochronisme en même temps qu'elles suppriment l'excitabilité indirecte.

L'hétérochronisme ne peut donc être un phénomène accessoire, surajouté ou causé par un composant de la drogue. C'est ce qu'ont dit des personnes n'ayant examiné que les effets du curare.

De plus, l'hétérochronisme peut être produit par d'autres causes :

par la fatigue musculaire par exemple. Le muscle fatigué par des stimulations indirectes ne répond plus aux stimulations indirectes mais aux stimulations directes.

L'interprétation classique admet la fatigue des terminaisons nerveuses. Mais pour Monsieur Lapique (1919), c'est la chronaxie directe qui est augmentée.

Autres preuves : antagonisme des poisons :

Pour l'auteur: "Les antagonismes dans la curarisation me semblent avoir la valeur d'une preuve cruciale transformant l'hypothèse en théorie dépontrée." On observe que les antagonistes du curare rétablissent la chronaxie altérée par effet algébriquement opposé. L'antagonisme veratrine-strychnine est plus significatif car il n'agit pas sur le même élément. La strychnine diminue la chronaxie du nerf tandis que la vératrine diminue dans un premier temps la chronaxie du muscle. Leur action conjuguée supprime l'effet toxique (1912).

Et Lapique conclut : " Si la curarisation est produite par n'importe quel hétérochronisme, la nécessité de l'isochronisme comme état normal en découle".

La chronaxie directe mesurée dans les expériences précédentes sur le muscle normal peut être aussi bien celle de la substance musculaire que celle des nerfs.

Dans certains cas, la chronaxie directe est celle du muscle, car la chronaxie préalable, sensiblement égale à celle du nerf, évolue vers la chronaxie du muscle curarisé. Mais la chronaxie directe mesurée peut aussi être celle du nerf. Elle se maintient constante, puis celle-ci monte brusquement et c'est la chronaxie du muscle que l'on obtient alors.

En 1925, une nouvelle preuve est apportée par la théorie chronologique de la transmission. On sait que le courant voit son efficacité diminuée ou abolie quand il s'établit progressivement (du Bois-Reymond). Mais la brusquerie nécessaire est relative à la vitesse propre de l'excitabilité étudiée. Lucas a vérifié cette loi.

L'abaissement du seuil d'excitabilité du muscle curarisé observé dans le cas d'une stimulation progressive, prouve, selon l'auteur, que le curare a induit une lenteur d'excitabilité dans le muscle.

V - REPONSE AUX OBJECTIONS : FAUSSES CHRONAXIES.

En 1907, au congrès de Bruxelles, Lucas expose le résultat de ses expériences . . . La stimulation

du couturier met en évidence trois excitabilités différentes par leur caractère chronologique. L'excitabilité γ la plus rapide, est attribuée à la substance nerveuse. L'excitabilité α la plus lente, est attribuée à la substance musculaire. Et l'excitabilité β à une substance intermédiaire entre le nerf et le muscle. Le raisonnement de Lucas apparaît judicieux à Lapique et "La conclusion en plein accord avec la doctrine de Brücke classique depuis 40ans sans contestation; la différence α à γ semblait une mesure de l'hétérochronisme neuro-musculaire postulé par cette doctrine. Par cela elle était inconciliable avec notre conception, que justement Langley venait de confirmer indirectement, et d'autre part nous n'avions jamais, sur les muscles les plus délicats rien observé de pareil".

A ce moment le mot de chronaxie et la notion de base n'existaient pas.

K. Lucas et Lapique se demandent pourquoi pendant ces cinq dernières années, ils n'ont pas obtenu les mêmes résultats.

En 1930 seulement, Rushton retrouve de façon plus nette les deux courbes d'excitation déjà obtenues par Lucas-Lapique est alors convaincu de l'existence de ces deux courbes alors qu'il n'y croyait guère. Il explique la courbe α par l'effet du bain électrolytique, celui-ci étant plus ample dans la technique de Rushton que dans celle de Lucas.

La technique de Lucas consiste à suspendre un muscle dans une atmosphère close entre deux bains de Ringer. Une longueur de quelques millimètres du muscle plonge dans le tube de Ringer, et sert de cathode.

Rushton plonge le muscle entier dans un bain de Ringer siége du champ stimulant.

Ces deux techniques donnent une courbe α qui varie avec la longueur du muscle immergé (Matton, 1932)

Lapicque observe immédiatement que la courbe obtenue par ces techniques s'écarte de la courbe générale. Elle fournit des mesures de chronaxie non homogènes qu'il appelle des "pseudo-chronaxies".

Rushton refuse la limitation imposée par la théorie de Lapicque et emploie le terme "temps d'excitation" défini par Lucas. Lapicque reprend cette expression dans l'article mais en la précisant "excitation time for two rheobases" ou "ET2R". Mais ET2R pas plus que les courbes intensité-durée n'ont de signification physiologique pour l'auteur.

Lapicque examine dans cet article la variation de la chronaxie avec la taille des électrodes. Les travaux de Davis (1923) (réf. 5) et ceux de Watts (1924)(réf.51) sont cités car ils ont déjà traité de ce sujet.

L'auteur considère avoir démontré que seules les petites électrodes permettent de saisir, dans le processus de l'excitation, une caractéristique chronologique des muscles.

Ses expériences de 1932 (réf.20) sont réalisées avec des électrodes fines ou des électrodes larges comme celles de Lucas ou de Rushton. La chronaxie apparaît stable lorsque le diamètre des électrodes est inférieur à 0,6 mm, puis elle augmente avec le diamètre jusqu'à une limite supérieure vague.

Lapicque comprend ainsi que Rushton ne puisse pas donner la chronaxie de la substance alpha. Le physiologiste anglais reconnaît même que "l'excitation time" dépend des conditions physiques de la stimulation (1933) (Réf.49)

Il esquisse en 1932 une théorie sur l'altération de l'excitabilité alpha par les petites électrodes mais sans être bien certain de son importance quantitative. En 1935 il déclare arbitraire le choix entre les petites ou grosses électrodes.

Mais Lapicque répond dans cet article par une série de preuves. Les premières sont physiologiques : ET2R mesuré avec de petites électrodes varie avec les conditions physiologiques comme la rapidité du muscle étudié ou sa température. Le même paramètre mesuré avec de grosses électrodes

reste stable. Les preuves physiques avancées par Lapique sont basées comme celles de Rushton sur la théorie de la diffusion latérale. Le désaccord porte sur le phénomène de diffusion latérale. Pour l'auteur, il est moins important dans le cas d'électrodes fines. Le physiologiste anglais affirme au contraire que la diffusion latérale est plus active autour des petites électrodes et qu'elle "fait apparaître des temps d'excitation courts".

Dans le laboratoire de Lapique, Monnier et Benoit mettent en lumière une polarisation rétrograde du muscle à l'endroit où est appliquée l'électrode large.

Une expérience complémentaire permet à Lapique de mesurer la chronaxie selon la méthode de Lucas mais avec une cathode de petite dimension.

On constate alors la réalité de l'isochronisme dans le muscle.

Selon l'auteur "tous les arguments précédents donnés en faveur de l'isochronisme neuro-musculaire, arguments fondés sur l'emploi des électrodes fines, sont valides".

Dans le paragraphe suivant, Lapique présente cinq "litiges secondaires" l'opposant à Rushton:

Premier litige : la curarisation

Rushton : le curare peut augmenter, comme dans l'expérience de Lapique, la chronaxie musculaire, mais cela n'est pas nécessaire.

L'augmentation continue de la chronaxie sous l'effet du curare, même après blocage de l'excitabilité indirecte ne prouve pas que la chronaxie musculaire ait été petite au départ.

Lapique : Rushton admet finalement les résultats obtenus par lui-même ainsi que l'explication donnée sur l'action en deux phases de la vératrine, double action qui avait empêché Rushton d'observer l'antagonisme vératrine-strychnine.

Mais l'action du curare a été étudiée dans de meilleures conditions par le physiologiste anglais. Celui-ci

utilisé le muscle couturier de grenouille. Or ce muscle se conserve mal et sa chronaxie augmente. L'effet de curarisation intervenant beaucoup trop rapidement était dû à ce phénomène et non pas à l'action du curare.

Deuxième litige : La méthode des courants progressifs.

Rushton : l'expérience de Lopicque sur les courants progressifs ne démontre rien de nouveau. On savait déjà que la chronaxie du muscle, révélée ici par paralysie du nerf, était lente.

Lopicque: Rushton admet ici la relation entre la chronaxie et l'inefficacité des courants progressifs qu'il rejetait auparavant. Mais il n'a pas compris mon expérience.

Troisième litige : L'effet de la strychnine.

Rushton : La strychnine appliquée sur le nerf n'arrête pas la transmission mais elle l'arrête lorsqu'on l'applique sur toute la préparation. Que se passe-t-il donc dans la terminaison nerveuse ?

Lopicque : L'analyse de Monnier et Jasper a prouvé que la subordination change les conditions de réceptivité du neurone, non celle de son action sur l'élément constitutif.

Quatrième litige : La mise en évidence d'un hétérochronisme par l'emploi de petites électrodes.

Rushton : l'expérience de Grundfest réalisée en 1932 (réf. 47-48) avec des microélectrodes mesure un temps d'excitation du muscle trois fois plus grand que celui du nerf.

Lopicque : Grundfest n'a jamais répondu à ma démonstration expérimentale (1933, 1934) (réf. 21-22). J'y établissais que, dans ses expériences, la mesure de ET2R est faussée.

Rushton a ainsi critiqué la théorie de Lopicque et interprété l'action du curare par l'empoisonnement des terminaisons nerveuses. L'auteur est indigné qu'une telle théorie puisse encore être soutenue par un élève de Cambridge après que Langley (réf. 11) ait démontré que le curare agit au-delà des terminaisons. Lopicque lui-même a prouvé l'irréalité des plaques motrices considérées comme un organe distinct. L'augmentation indéfinie de la chronaxie musculaire sous l'action du curare "la diversité des hétérochronismes causés par divers agents curarisants et dont Rushton ne dit

mot, sont nettement inconciliables avec la vieille théorie classique".

VII- APPLICATION AU FONCTIONNEMENT DES CENTRES NERVEUX.

L'idée d'isochronisme, contrairement à la théorie classique de la curarisation, est une loi abstraite. Elle permet de ramener un phénomène vital à une loi générale de la mécanique. Même A.V.Hill, partisan de la conception Rushton, éprouve de l'admiration pour cette loi.

Monnier définit les limites de la comparaison entre l'isochronisme et le phénomène de résonance en radiophonie. L'influx nerveux est un phénomène amorti qui ne peut donner lieu qu'à une pararésonance. 1934, (réf.37).

On peut déduire, en comparant les deux systèmes, l'existence de l'isochronisme qui devient ainsi une loi rationnelle, la même que deux circuits électriques à ondes amorties s'accordent l'un l'autre d'autant mieux que leurs constantes de temps sont plus proches, l'influx nerveux passe entre des centres nerveux à condition qu'ils soient isochrones car l'intensité de l'influx est invariant. Puisque cette loi est générale elle gouverne également le passage de l'influx nerveux à travers les centres.

On sait maintenant que les centres nerveux sont formés de réseaux discontinus de neurones. Les discontinuités des neurones ou synapses sont le lieu de la fonction particulière des centres nerveux (Sherrington). Mais Langley et Lapicque ne reconnaissent à la synapse ni existence matérielle ni conséquent un rôle d'aiguillage, contrairement à la conception courante.

Lapicque posa les premières preuves de l'isochronisme en 1907. Il émit alors l'hypothèse selon laquelle l'influx nerveux s'oriente parmi tous les chemins possibles, vers celui par lequel l'accord chronaxique est réalisé entre l'élément pré- et post-synoptique (réf.13).

Les expériences de Lapicque décrites jusqu'ici, utilisaient les nerfs d'animaux décapités.

Des mesures de G. Bourguignon (1923) (Réf.2), posées sur les chronaxies nerveuses de l'homme. Cet auteur cons

que les nerfs antagonistes au mouvement ont une chronaxie double des nerfs concourant au travail.

La même constatation est faite par L. et M. Lapicque en 1928, puis par Rudeanu et Bonvallet en 1932.

La chronaxie est une propriété protoplasmique. Lapicque étend donc sa théorie aux parties des neurones situées dans l'encéphale ou la moëlle.

La chronaxie peut être modifiée par un autre neurone. C'est le phénomène de subordination découvert en 1923 par Lapicque. Elle localise, à la base de l'encéphale, un centre nerveux qui exerce une influence sur les chronaxies des neurones moteurs médullaires. La subordination est modifiée par les anesthésiques (L. et M. Lapicque, 1928; Lapicque et Kajivara, 1930; Rudeanu et Bonvallet, 1932), par les voies réflexes, les innervations proprioceptives (Achelis, 1927; L. et M. Lapicque, 1928 et 1934; Rudeanu et Bonvallet, 1932; L. et M. Lapicque et M. Bonnet, 1935).

La zone motrice de l'écorce cérébrale, sans être à l'origine de la subordination, l'influence (Drabovitch et Chauchard, 1934).

La fonction intégrative du système nerveux ne peut s'accomplir que par des commandes interneuroniques multiples et fugaces. Selon Lapicque, ce sont des changements de chronaxie par subordination qui permettent ces modifications. Elles ne sont plus, à l'heure actuelle, une simple vue de l'esprit, mais une constatation expérimentale.

LAPICQUE L.

LA MACHINE NERVEUSE.

Bibliothèque de Philosophie Scientifique.

Paris, Flammarion, 1943 - 251 p.

Museum I94.9I7

Médecine Paris 86557

Les deux premiers chapitres :

I- Généralités pp. 8 - 31 ,

II- Anatomie et organogénèse du système nerveux pp. 36 et 72,

n'abordent ni notion de chronaxie ni d'isochronisme et les théories qu'il a fait naître.

Lapicque a déjà développé ces sujets dans d'autres documents, dont l'Aiguillage de l'Influx Nerveux dans les Centres Nerveux (Réf. 25), 1944.

Le premier chapitre présente le système nerveux en général, ses liens avec la volonté, les sentiments. Le second chapitre contient un historique des connaissances sur le système nerveux dans sa constitution élémentaire.

III- PHYSIOLOGIE DES NERFS, EXCITABILITE ET CONDUCTIVITE.

Lapicque décrit dans ce chapitre, la façon dont les physiologistes ont découvert pas à pas, depuis la fin du 19ème siècle, certains aspects du fonctionnement des nerfs.

C'est donc un historique sur l'étude de la physiologie des nerfs qu'il nous présente, après avoir défini lui-même l'influx nerveux. Celui-ci "n'est pas un processus exclusivement physique comme un câble... il y a au moins un anneau chimique dans la chaîne des processus... néanmoins c'est un phénomène électrique".

En 1850 du Bois-Reymond avait appelé l'influx "processus moléculaire inconnu, voire inconnaissable". Mais en 1874 il admet, grâce aux expériences de Bernstein, que la variation

négative est peut-être le moyen par lequel la terminaison nerveuse agit sur la substance contractile".

La variation négative serait l'"influx nerveux lui-même". C'est ainsi qu'on le considère lorsque Lapicque écrit ce qui suit :

La théorie du circuit local est posée en 1900 par Heidenhain.

En 1918 Lillie met en évidence la dépolarisation, le circuit local et la phase réfractaire sur un modèle du nerf constitué d'une tige de fer plongée dans une solution acide.

Différents auteurs contribuèrent à la compréhension de la double condition chronologique dont dépend l'excitabilité électrique.

Volta d'une part, et Ritter par ailleurs observent que le courant, pour être efficace, doit être appliqué brusquement.

Du Bois-Reymond précise en 1848 la loi de l'excitabilité électrique qui deviendra essentielle; "l'excitation est fonction de la dérivée de la densité du courant par rapport au temps".

Lapicque remarque que cette loi est juste mais incomplète. L'influence de la durée du courant ne sera reconnue qu'au début du 20ème siècle.

Les travaux accomplis par Fick en 1863 sont commentés par Brücke et confirmés en 1870 par Engelmann : la notion de physiologie est dégagée.

En 1892, Hoorweg applique les décharges sur l'homme. Elles sont d'autant plus efficaces qu'elles sont plus lentes. Wallerstein arrive aux mêmes conclusions en 1901 (Réf 52) et note que cela a lieu en dessous d'un certain seuil.

Les travaux de Madame Lapicque en 1903 portent sur les lois d'excitation des nerfs de grenouille ou de crapaud. Lapicque y découvre une grandeur de temps à considérer.

Nernst en 1908 présente le principe de base pour construire une théorie de l'excitation électrique, mais le temps n'y est pas défini.

En 1909 Lapicque (Réf. 15) n'ayant pu définir un temps théorique caractérisant un tissu, se résigne à prendre sur la courbe intensité-durée un paramètre empirique : la chronaxie qui mesure l'unité de temps propre à un tissu.

La même année, K. Lucas (Réf 34) vérifie la loi du "tout ou rien" émise par Ranvier.

Adrian en 1912 et 1914 reprend les expériences d'application locale d'un narcotique sur le nerf, pratiquées en 1911 par Verworn. Adrian inaugure avec Forbes en 1922 une nouvelle méthode : la négativité d'action du nerf. Cette technique consiste à interposer plusieurs chambres à narcotique sur le trajet du nerf. Elle est reprise par Kato ainsi que par Forbes et Davis. Il est ainsi montré que le nerf est autobolique, c'est-à-dire qu'il fabrique lui-même son influx.

Lorsque Lapicque conçut l'idée de chronaxie, elle était déjà liée dans son esprit à la vitesse de l'influx. Cette idée était inspirée par les expériences que Carlson fit à Chicago en 1905 et 1907. Il détermina la durée de la contraction simple du muscle et la vitesse de l'influx dans le nerf moteur chez différents animaux. Il existe une relation constante entre les deux. Ce fait inspire à Lapicque le raisonnement suivant : "La chronaxie d'un nerf est approximativement égale à celle du muscle qui l'anime; la chronaxie de muscles divers varie comme la durée de leur contraction : donc puisque la vitesse de l'influx varie inversement à la durée de contraction du muscle, elle varie inversement à la chronaxie du nerf".

Le produit de la chronaxie par la vitesse de l'influx nerveux est une constante. L'influx nerveux est donc très différent d'une onde vibratoire car il ne possède pas une période mais une durée propre indépendante de la façon dont l'influx a été provoqué, la longueur de l'onde sur le nerf ne change pas

Lapicque choisit la chronaxie comme étalon de mesure dans le phénomène artificiel de l'excitation électrique. La durée de l'influx nerveux exprimé en chronaxies est la même quelque soit la rapidité du tissu.

En 1913 Lapicque et Legendre sont frappés par la correspondance entre la chronaxie et la grosseur des fibres. En 1910 Gothlin avait déjà calculé selon sa théorie, une vitesse d'influx fonction du diamètre, mais son travail restait méconnu.

En 1926 Erlanger et Gasser établissent la relation vitesse-diamètre des fibres et se fondant sur des travaux de Lapicque et Gasser (1924). Lapicque analyse cette relation surprenante. La vitesse de l'influx varie avec la chronaxie qui est une propriété protoplasmique. La vitesse ne devrait donc pas dépendre des propriétés géométriques. Cependant un accord naturel existe entre la chronaxie et le calibre des fibres afin que ce deuxième facteur ne limite pas la vitesse de l'influx (le cas de limitation fut observé en 1933 par D.H. Barron).

Le diamètre peut limiter la vitesse de l'influx puisqu'il exprime le rapport entre la quantité d'électricité à transporter qui est proportionnelle à la surface, et la rapidité du transport qui, elle, s'accroît comme le carré du diamètre.

IV PHYSIOLOGIE DES CENTRES : TRANSMISSION INTERCELLULAIRE

La complexité anatomique des interconnexions entre neurones dans le système nerveux fut peu à peu reconnue en dépit des schémas très simplistes de fonctionnement des centres nerveux en vogue parmi les physiologistes jusque dans les années 1900.

La voie était ainsi ouverte à de nombreuses interprétations physiologiques.

C'est grâce, en partie, à un dispositif expérimental "le double condensateur", que Lapicque établit une analogie entre les relations de temps des couples cathode-nerf, nerf-nerf, émetteur-récepteur radio. Ce physiologiste développe sa théorie du rôle des accords chronologiques dans les années toutes premières du siècle, avant même d'avoir découvert que l'hétérochronisme nerf-muscle était dû à la myofibrillarisation.

En 1903 Monsieur et Madame Lapicque étudient cette question, et le rôle de la chronaxie dans la transmission nerveuse se précise. Mais elle bouleverse l'idée, classique en physiologie et due à Claude Bernard, selon laquelle les drogues agissent, non pas sur le muscle, mais sur la terminaison nerveuse.

Cependant les expériences continuent à convaincre Monsieur et Madame Lopicque de la justesse de leur théorie, et en 1907 Langley (Ref.11), un des grands physiologistes anglais, affirme que le curare agit sur une partie intégrante de la substance musculaire.

Les deux chercheurs français, ainsi encouragés, poursuivent des travaux sur ce sujet. Ils étudient notamment l'effet de différentes drogues curarisantes : le curare, la strychnine, la vératrine, la pilocarpine et la fatigue musculaire agissent de manière différente au niveau primaire, mais leur effet commun est d'établir l'hétérochronisme entre le nerf et le muscle qu'il innerve. Lopicque présente l'antagonisme vératrine strychnine comme une preuve cruciale.

L'auteur note cependant que la transmission peut-être conditionnée théoriquement par d'autres facteurs non chronologiques: la diminution de l'amplitude, l'élévation de la rhéobase.

L'hétérochronisme est également étudié entre les deux éléments nerveux en particulier sur le ganglio sympathique. déjà en 1889 Langley avait observé l'effet de la nicotine sur cette préparation. A. et B. Chauchard l'étudient également. Comme Langley, ils notent que la nicotine relativement concentrée est toxique pour le nerf présynaptique, mais leurs expériences sont relevées par Lopicque en faveur de sa théorie de la curarisation, ainsi que les expériences de P. Chauchard en 1939 sur le même sujet.

Lopicque précise que la nicotine est considérée par la doctrine classique comme un poison des synapses, de même que le curare était considéré comme un poison de la plaque motrice. Il juge que ces théories ne reposent sur aucun fondement et restent des schématisations pédagogiques.

V- LA SUBORDINATION PHYSIOLOGIQUE; METACHRONOSE ET SOMMATION.

Dès 1907, après avoir constaté le pouvoir sélectif des ondes électriques, Lopicque formule un "plan d'une théorie physique du fonctionnement des centres nerveux", fondé sur le principe que la transmission entre deux neurones dépend de l'analogie de leur coefficient chronologique.

En 1917 le Dr G. Bourguignon, électrophysiologiste mesure systématiquement les chronaxies chez l'homme, au différents niveaux des membres. Les chronaxies mesurées celles des nerfs moteurs (G. Bourguignon 1923) elles se sont avérées identiques pour tous les muscles agonistes d'un même membre, mais différentes d'un facteur deux, des chronaxies des antagonistes qui sont égales entre elles.

En 1923, Madame Lopicque mit en évidence la cause du phénomène de "subordination" des chronaxies au système nerveux. C'est en 1928 que Lopicque s'intéresse plus à ce phénomène en observant l'effet clinique d'une drogue, la scopolamine, sur des troubles de chronaxies très divers. Après différentes expériences, Lopicque admit que la chronaxie observée sur des préparations isolées, était une "chronaxie de constitution" qui se trouvait modifiée par l'action de centres en "chronaxie de subordination". Il nomma cette modification la métachronose. La différenciation des chronaxies joue un rôle important, mais son effet n'est pas aussi systématique que l'action du curare. En effet, des phénomènes complexes interviennent lors du passage de l'influx dans les centres, et celui-ci se trouve modifié. La règle de la synchronisation dans un tel système n'est plus valable, car elle ne s'applique si la réponse est au coup par coup et ne fait pas intervenir les centres nerveux.

On a pu faire des mesures intéressantes de chronaxies dans le cerveau humain.

Lopicque présente ici les progrès de la connaissance des substances neuro-mimétiques qui vont permettre de mieux comprendre le fonctionnement des centres nerveux et l'hétérochronisme.

En 1868 Setschenow observe le phénomène de la sommation des influx. Engelmann le constate également ainsi que C. Richet en 1879 sur des muscles lents.

Le lien apparaît clairement à Lopicque entre la nature hétérochrone des systèmes nerf-muscle de la vie végétative et leur fonctionnement itératif. Des médiateurs chimiques interviennent dans ce fonctionnement, et, toujours selon l'auteur, ils expliquent l'action par quantum de l'influx.

nerveux. Cependant ces médiateurs sont insuffisants pour expliquer l'excitation musculaire directe.

C'est en 1899 que parut la notion de substance neuro-mimétique. En 1934 la théorie du médiateur avait déjà pris sa place dans la doctrine physiologique. Dale venait d'annoncer avec éclat la production d'acétyl-choline par le nerf moteur du muscle strié. Par la suite sa théorie eut beaucoup de succès. Lapique s'en étonne, soulignant qu'elle aurait pu soulever des objections.

A cette même époque (1934), Bacq et Frédéricq, et peu après Monnier et Bacq observent dans le système nerveux végétatif, l'effet chimique étant éliminé, un effet subsistant dû à l'influx nerveux en tant que phénomène électrique.

Il y aurait dualité du mécanisme de transmission neuromusculaire de l'excitation musculaire. Le phénomène électrique est prépondérant dans le cas des muscles rapides tandis que le phénomène chimique domine dans l'excitation des muscles lents. Dans ce deuxième type de muscle, le fonctionnement itératif et par sommation latente permet le passage de l'influx à travers des systèmes nerf-muscle hétérochrones. Lorsque l'hétérochronisme est important, les médiateurs chimiques assureraient le passage de l'influx.

La nature itérative des réflexes spinaux chez l'animal décapité, porte l'auteur à supposer l'existence dans la moëlle d'un neurone intermédiaire ayant une chronaxie différente de la chronaxie commune du nerf sensitif et du nerf moteur correspondant.

Cependant cette voie médullaire transmet l'influx sans sommation sous l'influence des centres céphaliques. Madame Lapique localise plus précisément la partie des centres responsable de cette influence. Ce centre de subordination et le centre de métachronose localisé par Shriever, sont confondus en un seul centre dans le mésencéphale. Ce centre mésencéphalique peut changer la chronaxie nerveuse. Il agit par "bahnung", terme introduit en 1894 par Exner (Vienne), repris par Schriever pour décrire l'effet de facilitation observé par lui-même dans le laboratoire de Lapique.

L'auteur rapproche cet effet de celui qu'il avait déjà décrit sous le nom d' "aiguillages chronaxiques".

Le mécanisme de la métachronose et celui de la

subordination périphérique apparaissent confondus dans série d'expériences systématiques, dont l'étude des effets pharmacodynamiques par Schriever et Perschmann (1935). L'étude en parallèle des variations de la subordination et de la sommation (Kupelow 1922; Schriever, Madame Lapicque) conduit à la même conclusion.

La métachronose agit sur un élément central que Lapicque n'a pu localiser précisément malgré les expériences de Madame Lapicque (1935)

Les travaux de Setschenow (1863), confirmés maintes fois, semblaient en contradiction avec les résultats plus récents, puisqu'ils situaient à l'emplacement même du centre de métachronose, un centre inhibiteur.

Lapicque découvrit, grâce à divers travaux (Madame Lapicque 1935, Monsieur Lapicque 1941) la cause de cette contradiction apparente. Les expériences de Setschenow mettaient en jeu des nerfs sensitifs particulièrement lents, contrairement aux expériences décrites plus haut par Lapicque. Ceci explique que le mésencéphale ait exercé une action inhibitrice dans les deux types d'expériences. Ce fait fut confirmé par les expériences de Monsieur et Madame Lapicque en 1935

Monnier et Jasper étudient la métachronose en 1935. L'effet diminue la chronaxie et les deux chercheurs observent qu'il fait varier le potentiel du nerf en sens inverse. Ils observent également une relation surprenante entre la vitesse de l'influx et la chronaxie qui sont diminués tous deux par la subordination. Cette révélation se trouve expliquée par l'effet d'anelectrotonus (polarisation autour du pôle positif) constaté en 1914 par Cardot et Laugier et en 1926 par Bishop et Erlanger.

D'autres points sont communs à la subordination et à l'anelectrotonus. C'est pourquoi Lapicque nous met en garde contre le terme "chronaxie de subordination" malheureusement très usité. Il serait bon de le remplacer par celui de métachronose puisqu'on mesure ici l'interférence entre le stimulus négatif et la charge positive du neurone du côté de la transmission de l'excitation.

La vraie chronaxie peut être mesurée sur le neurone recevant l'excitation.

La nature exacte de la subordination n'est pas encore déterminée, mais Monnier et Jasper puis Jeener et Pourbaix en 1937 montrèrent qu'elle n'est pas réductible à un influx nerveux.

Monsieur et Madame Lopicque en 1939 travaillèrent la vieille question de la polarité de la moëlle. Cette étude leur suggéra que la subordination pourrait être identifiée à un courant continu ou à une différence de potentiel constante.

De nombreuses expériences furent consacrées à la relation entre la subordination et la volonté. La subordination doit faire fonctionner les aiguillages mis en jeu par la volonté selon Lopicque. Il nous rapporte des conclusions d'expériences sur les variations réciproques des chronaxies musculaires et des chronaxies corticales (Drabowitch et Chauchard, 1934; Drabowitch et Weger 1937; A. et B. Chauchard), sur le rôle du cervelet (Mollaret, 1927 - 29; Altenburger, 1930; Merkov 1932; Bourguignon, 1933)

Grâce aux informations acquises, Lopicque conçoit un système où le cervelet, lui-même sous l'action des aires corticales, influencerait le centre de subordination situé dans le mésencéphale.

LAPICQUE L.

AIGUILLAGE DE L'INFLUX DANS LES CENTRES NERVEUX.

Conférence du Palais de la Découverte, Université de Paris, 15 janvier 1944.

Paris Museum 200.031 .

Lapicque présente, en introduction, la progression des connaissances, sur l'organisation des éléments du système nerveux.

La chronaxie définie en 1909 par M. et Mme Lapicque, explique comment l'influx nerveux passe par une voie privilégiée entre toutes celles formées par le réseau discontinu des neurones. Après avoir tracé les grandes lignes de la théorie de l'isochronisme, Lapicque constata sa ressemblance avec le phénomène physique de résonance entre émetteur et récepteur radio.

Monnier l'a définie comme une pararésonance puisqu'elle n'exigeait pas de périodicité régulière de l'influx. L'étude physiologique confirma cet isochronisme nerf-muscle.

Il existait une relation entre la rapidité du muscle, la durée de l'influx du nerf correspondant et la chronaxie de ce nerf.

L'influx nerveux, phénomène électrique observé sur l'oscillographe cathodique, pouvait être reproduit par le double condensateur. L'excitation d'un tissu par cette technique était comparable à un phénomène de résonance. L'analogie permettait à Lapicque d'avancer que l'influx est aiguillé selon l'accord des chronaxies entre les deux éléments.

Bourguignon mesurant sur des muscles travaillant ensemble, des chronaxies égales, confirme cette théorie.

En 1923, Madame Lapicque met en évidence la subordination ou diminution de la chronaxie par les centres nerveux. Quelques unes de ses expériences sont évoquées, démontrant la nécessité d'un accord entre les chronaxies nerveuses

pour le passage de l'influx.

Lapicque constate qu'ainsi un point de lumière été fait en physiologie nerveuse. Les attaques menés contre ses théories sont dues à la nouveauté des conceptions qu'elles introduisaient, mais Lapicque n'en connaît aucune qui soit valable : "L'isochronisme en un nerf et un muscle a été très vivement discutée, particulièrement par l'école anglaise de Cambridge. Il l'est encore, mais tous les arguments qu'on lui a opposés ont été réfutés, et à propos d'une dernière attaque qui m'est venue d'Autriche, je viens de passer en revue toutes les objections qu'on lui a faites; après cette revue, je peux déclarer avec sérénité qu'aucune de ces objections n'est valable".

NOTICE NECROLOGIQUE PAR LE PRESIDENT
M. ALBERT CAQUOT.

1952, 235, p. 1449-1452 .

COMPTES-RENDUS HEBDOMADAIRES DES SEANCES DE L'ACADEMIE
DES SCIENCES (SEANCE DU 10 DECEMBRE 1952)

PARIS- GAUTHIER- VILLARS- 1952.

Louis Lapicque est né à Epinal en 1866. Dès 1886 il était licencié en Sciences Naturelles. Il devint, dans les cinq années qui suivirent, préparateur, puis chef-adjoint du laboratoire de clinique de la faculté de l'Hôtel-Dieu.

En 1892, il partit pour quinze mois étudier la morphologie humaine, interrompant ses études sur l'utilisation du fer par l'organisme.

Docteur en Médecine en 1895, Docteur ès Sciences en 1897, Maître de conférence à la Sorbonne en 1899, Professeur de Physiologie générale à la Sorbonne en 1919 il fut lauréat et président de plusieurs sociétés savantes, Docteur Honoris Causa, et membre honoraire de plusieurs universités étrangères.

Louis Lapicque commença ses études du système nerveux par une comparaison très complète du poids relatif de l'encéphale dans l'échelle animale.

Reprenant parallèlement ses études sur les mutations du fer et sur les globules rouges, il mit au point une technique de dosage et déterminâ des différences de concentration suivant les organes, suivant le sexe.

Il étudia aussi la ration d'entretien, apport alimentaire nécessaire par jour.

Il mit en évidence la relation énergie consommée, température ambiante, poids et surface corporelle.

Mais l'oeuvre capitale de Louis Lapicque, celle qui eut le plus grand retentissement, est relative à la loi d'excitabilité électrique, liée à la rapidité fonctionnelle du tissu considéré.

Pour caractériser cette rapidité fonctionnelle, Lo Lapicque considère une constante de temps, la chronaxie, dont la définition purement expérimentale permet, un nombre, une comparaison précise.

Elle résulte de deux déterminations expérimentales. Elle a été trouvée constante à l'approximation des mesures près, mais sa variation est considérable d'un muscle à l'autre, ou, comme dans l'électro-diagnostic dans les altérations des tissus.

En ce qui concerne l'être humain, ce temps physiologique est de l'ordre de quelques dix-millièmes de seconde. Le chronaximètre de Lapicque par décharge de condensateur a une sensibilité de l'ordre d'un 300ème de seconde.

MONNIER A.M.

LES ASPECTS BIOELECTRIQUES ET BIOCHIMIQUES DE L'ACTIVITE NERVEUSE.

Les Conférences du Palais de la Découverte. Série A. N° 205
Paris, Université de Paris, 1954.

La connaissance de l'activité nerveuse est partielle. Cette activité apparaît essentiellement sous un aspect électrique.

Au passage de l'influx nerveux, la surface de chaque fibre est l'objet d'une variation de potentiel appelée potentiel d'action. Ce potentiel et le potentiel de repos de la fibre nerveuse sont dus à des différences de concentration ionique et part et d'autre de la membrane cellulaire. Différents mécanismes interviennent : changement de perméabilité membranaire, action d'une "pompe à sodium".

Le changement de potentiel de la membrane cellulaire détermine un courant local (Hermann; Lillie -voir "La machine nerveuse", réf. 25-) qui se propage.

La propagation de l'influx nerveux est l'effet d'une autoexcitation électrique ce qui justifie l'emploi des méthodes d'excitation électrique. Lapique, "grand savant récemment disparu", détermina grâce à ces méthodes, que la relation entre l'intensité et la durée du passage du courant stimulant permet d'apprécier la rapidité fonctionnelle du tissu et de la caractériser par une constante de temps : la chronaxie.

Ce fut par une technique plus ancienne que l'on mit en évidence l'amortissement des oscillations du potentiel membranaire de la fibre nerveuse. L'effet d'amortissement apparaît en milieu pauvre en calcium. Il diffère selon que le nerf est moteur ou sensitif.

Le gaz carbonique augmente l'amortissement par effet chimique mais il peut exercer un effet inverse dans certains cas.

D'autres études ont révélé le rôle probable de la thiamine dans la pompe à Na^+ , celui de l'acétyl-choline



dans la propagation de l'influx.

L'influx nerveux dépend de nombreux mécanismes beaucoup restent inconnus.

Les physiologistes éminents du début du 20ème siècle pensaient expliquer les fonctions principales des organes grâce à un petit nombre de mécanismes simples. Mais ce n'est pas bon de généraliser un mécanisme physiologique nouvellement découvert : "La pression osmotique ne peut à elle seule rendre compte des échanges cellulaires; l'influx nerveux n'est pas simplement la propagation d'un signal dans un câble télégraphique".

RUSHTON W.A.H.

"EXCITABLE SUBSTANCES IN NERVE-MUSCLE COMPLEXE"

THE AMERICAN J. OF PHYSIOLOGY - 1930, 93, p. 685

La courbe intensité-durée déterminée sur le sartorius de grenouille se compose de deux parties de courbe alpha et gamma, caractérisant des relations différentes avec le temps :

La partie gamma possède une relation de temps (chronaxie dix fois plus rapide que la partie alpha, et est similaire à celle du nerf.

On peut altérer ces deux composantes par certaines conditions. La tétanisation du nerf, l'action du curare suppriment la courbe gamma mais jamais les chronaxies alpha ou gamma mesurées ne changent de valeur. Ces observations, conformes à la théorie classique sur les relations de temps entre nerfs et muscles, s'opposent à celles de Lapicque.

RUSHTON W.A.H.

LAPICQUE'S THEORY OF CURARIZATION 1933

J. of Physiology 1932-33, 77 pp 337-364.

Le terme de curarization désigne ici l'arrêt de conduction entre nerf et muscle, même s'il n'est pas causé par le curare.

L'analyse par Claude-Bernard de l'action du curare est classique, et tous, jusqu'au début de ce siècle, pensaient que c'est la substance intermédiaire entre le nerf et la muscle qui est affectée par les drogues curarisantes.

Cependant en (1906) Lapicque avança une autre théorie qui est aujourd'hui largement répandue.

Pour Lapicque, la courbe intensité-durée est la même pour le muscle et le nerf qui l'innerve. Si cet isochronisme est rompu de façon que le rapport de la chronaxie des deux tissus devient au moins égale à 2/1, la conduction est rompue, que ce soit par l'effet d'une drogue ou d'un autre agent.

Cette théorie n'a pas été étayée par des explications physiques mais repose sur les expériences de Lapicque.

Comme Lapicque (1931) a défini la chronaxie en la limitant à des conditions très spéciales, j'emploierai ici le "temps d'excitation", terme introduit par Lucas et qui repose seulement sur l'expérience.

LE PREMIER ARGUMENT DE LAPICQUE

A première vue, il semble que la curarisation soit accompagnée d'un hétérochronisme nerf-muscle supérieur à 2/1, mais pour Rushton rien ne prouve l'isochronisme nerf-muscle avant curarisation. Le temps d'excitation mesuré à ce stade par Lapicque n'était pas celui du muscle mais celui des rameaux.

Lapicque constate que le temps d'excitation du muscle devient de plus en plus long lorsqu'on augmente la

concentration du curare, après blocage de la conducti
il en conclut, en extrapolant ce résultat, que le tem
d'excitation du muscle par rapport à celui du nerf, é
dans un rapport inférieur à 2/1 .

Rushton : On ne peut pas extrapoler ainsi les
résultats, car l'effet du curare peut, comme cela est
connu pour la vératrine, s'inverser en fonction de s
concentration.

Même si on admettait que nerf et muscle sont
isochrones, il n'en résulterait pas que l'effet de cu
sation se produise par changement du temps d'excitati
du muscle. On a pu observer, en effet, les variations
celui-ci sans curarisation et inversement, les effets
curarisation sans changement du temps d'excitation du
muscle. Ce changement lorsqu'il se produit est accide

Boehm en 1910 ne put confirmer les observations
Lapicque. Il constate que les constantes de l'équatic
d'Horweg varient lors de la curarisation mais qu'elle
dépendent ni de la concentration du curare ni de son
temps d'action. Le travail de Boehm confirme donc que
curare n'a pas d'action sur le temps d'excitation du

Lucas en 1907-08 stimule le muscle sartorius ave
grandes électrodes fluides. Il obtient des courbes
intensité-durée avec des "Noeuds" représentant la pré
de trois excitabilités différentes :

Alpha- La plus lente, observée dans la partie no
innervée du muscle insensible au curare.

Bêta- La plus rapide, mesurée dans la partie inn
du muscle, mais pas dans le tronc nerveux et qui n'es
pas supprimée par le curare. Pour Lucas, l'excitabil
est celle d'une substance intermédiaire entre le nerf
le muscle .

Gamma- Celle-ci a le même temps d'excitation ;
nerf et est supprimée par le curare. Pour Lucas, cet
excitabilité est celle du nerf.

Rushton constate que les résultats de Lucas son

contraires à ceux de Lopicque. Pour Lucas en effet, le nerf et le muscle ne sont pas isochrones et le curare ne modifie pas le temps d'excitation du muscle.

Raison de la divergence des résultats entre Lucas et Lopicque : influence de la taille des électrodes.

Ceci fut mis en évidence en (1923) par les expériences de Jinnaka et Azuma. Ils travaillèrent avec différents types d'électrodes : fluides et larges ou micro-électrodes, et constatèrent que le temps d'excitation du muscle dépend beaucoup de la taille des électrodes.

Pour l'étude de la curarisation, ils employèrent des micro-électrodes qui déformaient moins le courant; mais leur travail échoua car ils ne purent voir si les concentrations employées de curare bloquaient la transmission indirecte. Ils attribuèrent l'effet de la plus faible dose de curare sur le temps d'excitation du muscle, à la présence de sels inorganiques dans la drogue. Le liquide de Ringer contenant, en effet, beaucoup d'ions K Cl 0,046 p.c. rallongeait de façon plus sensible encore le temps d'excitation.

La méthode de travail de ces deux auteurs sera reprise plus tard, avec succès, par Grundfest (réf. 6)

Watts (1925) (réf. 5I), employa avant Grundfest les méthodes de Jinnaka et Azuma, et étudiant des muscles soit normaux, soit avec dégénérescence nerveuse, soit curarisés, montra que le blocage de l'excitabilité indirecte, n'était pas accompagné d'un allongement du temps d'excitation du muscle, qu'au contraire même il le diminuait.

Ces expériences de Watts ne suscitèrent pas l'intérêt comme elles auraient dû le faire.

Rushton : les conclusions que Lopicque tire de ses résultats expérimentaux ne sont pas forcément les bonnes, car finalement l'analyse pénétrante de Watts (réf. 5I), confirmée par Jinnaka et Azuma en (1923) et Davis (1923) (réf. 5) prouve que c'est de la taille des électrodes que dépend l'isochronisme initial, et que le changement du temps d'excitation du muscle n'est pas obligatoire lors de la curarisation

Notons que Boehm obtint des résultats en oppositi
avec ceux de Lopicque.

La théorie de Lopicque est développée dans son
ouvrage de 1926. Le premier argument que nous venons d
dier perd sa valeur si l'on considère :

- Les expériences de Lucas qui lui sont contre
(qui ont été critiquées mais reconnues ensui
- Les expériences de Jinnaka et Azuma,
- Les expériences de Boehm et Watts (auxquelle
ne fait jamais allusion.

Rushton : Sans préjuger de l'exactitude des vues
Lopicque, estime que celles-ci nécessiteraient visible
d'être étayées par des expériences claires et qu'en pa
culier il fallait distinguer nettement l'excitation du
nerf et du muscle avant curarisation, et observer les
même facteurs après curarisation.

C'est ce qu'étudièrent deux auteurs :

Rushton avec des électrodes fluides de grande tai
et Grundfest avec des électrodes capillaires, obtienne
des résultats concordants.

L'analyse de Rushton donne une courbe intensité-d
souvent formée de deux portions se coupant au "noeud"
Lucas observa (1907-1908)(réf. 31) (réf. 32).

On observe alors deux portions de courbe correspo
aux deux excitabilités : celle des prolongements nerve
intra-musculaire (gamma) plus rapide.- Celle des fibre
musculaires plus lentes (alpha).

Rushton n'a jamais observé l'excitabilité bêta.

Ayant distingué ces deux excitabilités, on peut
étudier alors l'effet des drogues sur celles-ci. Mais
Rushton dut prouver l'indentification de ces deux exci
lités si contestées par Lopicque. C'est ce qu'il fit d
six articles du Journal of Physiology dont les résultats
sont résumés dans le dernier (1932 c) N° 77 p.445.

Curare et larges électrodes:

Les expériences de Rushton sont faites sur le musc
sartorius de grenouille, placé dans un bain de Ringer.

Des électrodes non polarisables sont placées sur la partie pelvique du muscle. Dans cette position, lorsque la cathode se trouve dans la zone pelvique du muscle, la courbe intensité-durée est entièrement alpha. Si l'on inverse le courant, la courbe est gamma avec une petite partie alpha pour les longues durées.

Le nerf du sartorius est disséqué et l'on place dessus une paire d'électrodes qui permettront de savoir quand la curarisation intervient. La préparation est laissée une ou deux heures afin d'obtenir la stabilisation des courbes intensité-durée. La première courbe intensité-durée est alors mesurée, puis une demi heure après, on ajoute le curare, (sans qu'il change la concentration des sels). Huit minutes après, la curarisation est complète et l'on trace une première courbe intensité-durée, puis, vingt minutes après, une deuxième.

Les résultats sont représentés sur une courbe logarithmique. Toutes les expériences ont donné ce résultat: une augmentation de 10 % du seuil d'excitabilité (sur le graphique, la courbe est décalée vers le haut), la chronaxie ne variant pratiquement pas. Mais on ne peut être sûr que l'augmentation du seuil ainsi constatée soit due à la curarisation : on sait en effet que dans une préparation excisée depuis un moment, ce seuil augmente progressivement.

Fatigue et larges électrodes.

La téτανisation du muscle provoque la curarisation et est causée selon Lapicque par le même mécanisme.

Avec le sartorius, utilisé dans les conditions décrites précédemment, on obtient des courbes intensité-durée (voir croix sur schéma) en envoyant le courant vers le tibia (schéma, courbe en tirets) ou vers le bassin (schéma, traits pleins) (voir photocopie p.345).

Le nerf est ensuite tétanisé jusqu'à disparition de l'excitabilité indirecte; la curarisation par fatigue n'a pas d'effets sur la courbe alpha obtenue sur l'extrémité pelvique du muscle. Par contre on constate que, lors de l'excitation par l'extrémité du muscle proche du tibia, la première partie de la courbe (en-dessous de 15 sigma), n'est

plus une courbe gamma mais se confond avec la courbe alpha. Au-dessus de 15 sigma, la courbe obtenue devient gamma et se confond avec la courbe gamma obtenue avant curarisation (Les courbes obtenues par tétanisation sont indiquées par un cercle blanc).

Effet du curare sur le sartorius tétanisé.

Selon Lapicque, il n'y a pas de limite supérieure au temps d'excitation du muscle (1925); l'application du curare sur le muscle tétanisé devrait donc augmenter. Dans la même figure, l'effet du curare sur le muscle tétanisé est représenté par des cercles noirs.

La courbe obtenue avec la cathode sur l'extrémité pelvique n'est pas modifiée; le courant envoyé dans la direction opposée a pour effet d'augmenter légèrement le seuil, sans toutefois changer le temps d'excitation.

Ces expériences confirment celles de Lucas et Watt réalisées avec de larges électrodes, car, non seulement le temps d'excitation n'est pas modifié par la fatigue ou l'application du curare mais aussi parce que le seuil d'excitabilité ne varie presque pas.

On ne connaît malheureusement pas le mécanisme d'action du curare sur les terminaisons nerveuses.

Explication des différences entre les observations de Lapicque et Rushton sur l'action du curare/

- Les condensateurs

Bien que Lapicque se soit servi généralement de condensateurs, il a affirmé que l'utilisation de courants constants brefs était valable elle aussi. C'est cette dernière technique qu'a employé Rushton pour étudier l'effet du curare.

- Le gastrocnémien

Lapicque étudie les effets du curare sur le gastrocnémien de grenouille, déclarant que l'on ne pouvait se fier aux résultats obtenus sur le sartorius.

Rushton dans ses expériences de (1931) (réf.44), sur des muscles non drogués, constate que différents muscles dont le sartorius et le gastrocnémien, ont des comportements

tetanized as above. According to the action claimed by Lapique it might be supposed that the excitation time of muscle would be increased by the drug, since he expressly states [1925] that there is no fixed upper limit to the muscle excitation time which might otherwise already have been attained by tetanization.

The effect of curare in these circumstances is seen in Fig. 2 (black circles), where it will be observed that there is no change whatsoever in the curve with cathode towards pelvis. With the reversed direction of the

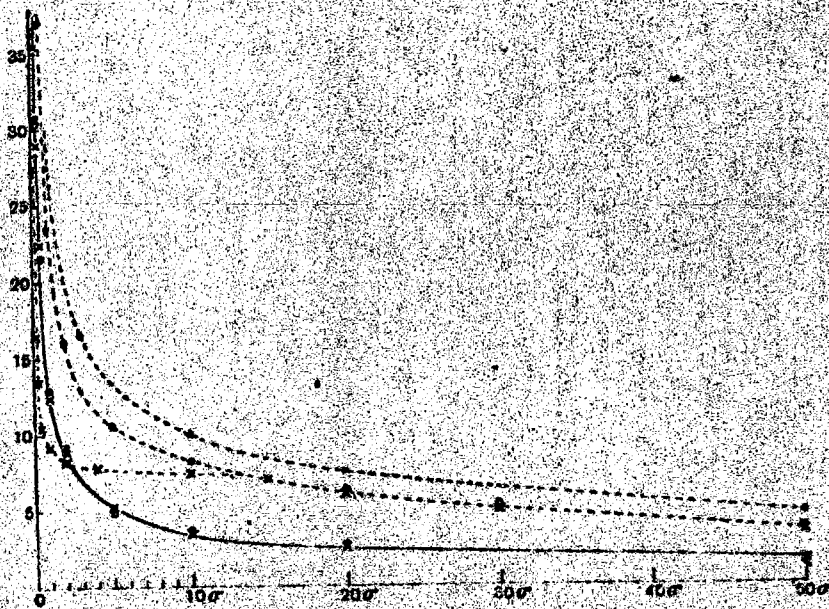


Fig. 2. Strength-duration curve of sartorius stimulated through block electrodes. Full curve cathode towards pelvis, intermittent curves, anode towards pelvis. Crosses before fatigue, white circles after fatigue, black circles after curare. Abscissae duration in σ , ordinates current strength.

current there is a small rise of threshold but no change in excitation time, hence not even in the region of nerve endings is any change in time relations observable.

Unfortunately this gives no information as to whether curare has any effect on the excitability of a muscle in the region of the nerve ending. If the drug made the muscle locally more irritable this would have appeared as a lowering of threshold, but if the muscle suffered the reverse change the only observed result would be the possible shifting of the most excitable fibre to one whose nerve did not enter in the neighbourhood of the applied cathode. This would be manifested as a slight rise in threshold for descending currents with

similaires; le sartorius permet simplement d'éviter, plus facilement, d'exciter les prolongements nerveux intra-musculaires (ce qui a pu gêner Lapique pour l'obtention de l'isochronisme nerf-muscle).

Cependant Rushton décide de répéter les expériences avec le curare sur le gastrocnémien, en utilisant les électrodes fluides et le même procédé que précédemment. Les résultats obtenus sont identiques à ceux du sartorius. La courbe initiale intensité-durée obtenue, avant curarisation, a une portion de type gamma, ceci pour des durées inférieures à 7 sigma. Cela est dû à la difficulté de trouver des portions non innervées dans ce muscle; mais la seconde partie (pour des durées supérieures à 7 sigma) permet la comparaison : on constate qu'il n'y a aucun changement de temps d'excitation, mis à part les très légers qui sont dûs à des altérations des équilibres ioniques.

-Nature du curare

Rushton teste lui-même le curare de Lapique, et en 1930 le physiologiste français confirme que l'origine différente des curare n'a pas de conséquence. A cette même date Lapique affirme que si le temps d'excitation diminue par l'effet du curare avec de larges électrodes, il est réellement prolongé lorsqu'on l'enregistre avec des électrodes fines.

-Nature des électrodes

Les expériences précédentes de Rushton ont été faites avec de larges électrodes qui permettent de distinguer le nerf et le muscle; la nature de leur contact n'est pas altérée par les drogues. Mais en regard des observations de Lapique, il apparut que les expériences devaient être répétées en utilisant de petites électrodes.

C'est là que les récentes expériences de Grundfest (1932) sont très importantes : elles fournissent des résultats clairs

Une cathode capillaire est placée sur un petit morceau nerveux de la membrane rétro-linguale de grenouille. On choisit une fibre musculaire innervée par ce rameau; on peut ainsi tracer la courbe voltage-capacité du rameau nerveux et de la fibre musculaire qu'il innerve. Après action du curare, on vérifie par stimulation du rameau, que la fibre musculaire ne

répond plus, et l'on trace la courbe voltage-capacité en excitant directement la fibre musculaire.

Grundfest constate ainsi qu'initialement le temps d'excitation du nerf est dix fois plus court que celui du muscle. La curarisation ne change ni le seuil ni le temps d'excitation du muscle.

Pour compléter ces résultats, Rushton voulut réaliser ces mêmes expériences avec des électrodes ressemblant de plus près à celles de Lapique (donc un peu plus grosses).

Les électrodes métalliques Ag-Ag Cl ne fournissant de résultats reproductibles, il choisit des électrodes capillaires assez larges (diam. Int = 0,26 mm). Les expériences réalisées sur l'extrémité pelvique du sartorius confirment des résultats de Grundfest. Rushton constate une augmentation du temps d'excitation dans l'heure qui suit la préparation du sartorius, dans un rapport à peu près égal à 2/1 (ainsi qu'une augmentation de la période de latence) (augmentation de la période de latence). Cette augmentation est due à un nouvel équilibre ionique qui s'établit avec le bain de Ringer. Si l'on teste l'effet du curare pendant cette période, on peut donc avoir l'impression, qu'elle prolonge l'excitation du muscle.

Dans une deuxième expérience Rushton applique le curare 50 minutes après la préparation du sartorius; il laisse agir le curare un certain temps et constate que le curare ne change pas le temps d'excitation même au cours d'une application prolongée. Par ailleurs le seuil reste très stable.

Ces expériences de Rushton sont donc en complet accord avec les conclusions de Grundfest

- Force du curare

Rushton utilise dans ses expériences de faibles doses de curare : 0,01 - 0,002 %, qui suffisent pour le sartorius mais sont insuffisantes pour curariser le gastrocnémien.

Certainement Lapique a employé dans certaines expériences, des concentrations plus élevées; on peut concevoir que de telles solutions prolongent le temps d'excitation. Rushton ne trouve pas utile de vérifier cela, puisqu'il suffit de savoir que la curarisation peut avoir lieu sans cet effet de prolongation du temps d'excitation.

En 1908 Mines montre que le curare ou la cendre d'une même quantité de drogue pouvait avoir le même effet, dû, très probablement, aux sels inorganiques du produit.

Résumé de l'analyse du premier argument de Lapicque :

- Dans tous les cas où l'excitation directe du muscle a été distinguée de celle du nerf correspondant, on a toujours trouvé le temps d'excitation du nerf plus court que celui du muscle, quelle que soit la taille des électrodes.
- Le curare n'a pas d'action sur le temps d'excitation du muscle, comme cela a été observé :

Par Boehm } avec même taille d'électrodes que
 " Rushton } Lapicque
 " Grundfest, avec des électrodes plus petites
 " Lucas }
 " Rushton } avec des électrodes plus grandes
 " Watts }

Le premier argument de Lapicque n'a donc pas valeur de démonstration. On peut poser l'hétérochronisme, comme conclusion de façon tout aussi valable.

En admettant même les observations de Lapicque, il n'y a pas de raison de supposer que le changement de temps d'excitation qu'il constate soit dû à l'effet curarisant des drogues. De plus, ces observations de Lapicque sont toutes démenties par les autres expérimentateurs.

LE DEUXIEME ARGUMENT DE LAPICQUE

Le second des trois arguments de Lapicque repose sur l'antagonisme de deux drogues curarisantes, à savoir : la vératrine et la strychnine. Lapicque le présente ainsi : la strychnine agit sur le nerf seulement, en diminuant son temps d'excitation. L'effet curarisant est observé lorsque l'hétérochronisme est dans le rapport 2/1 ; cet hétérochronisme est responsable de l'abolition de l'excitation indirecte.

La vératrine, de son côté, curarise par diminution du

temps d'excitation du nerf. Si l'effet de curarisation dû à une divergence des temps d'excitation, l'application d'une de ces drogues, après curarisation par l'autre, devrait rétablir l'excitation indirecte : c'est ce qui a dit être le cas.

Rushton observe que le deuxième argument n'aurait amené Lapique à poser sa théorie de l'isochronisme s'il ne l'avait déjà fait auparavant, de façon injustifiée d'ailleurs, sur les premiers arguments exposés plus haut.

Cependant, comme l'étude de l'effet individuel de ces drogues et de leur antagonisme présente un intérêt, Rushton a approfondi ce sujet et rapporte ici, seulement les expériences qui prouvent le mieux que la vératrine et la strychnine ne se comportent pas en antagonistes.

Dans les premières expériences, Rushton prépara l'ensemble sciatique-gastrocnémien, en isolant la partie centrale du nerf portant les électrodes, afin de les protéger des drogues, sans que cela gêne la conduction. La vératrine et la strychnine furent employées aux concentrations indiquées par Lapique, dans son livre de 1926, c'est-à-dire respectivement 0,1 p.c. et 0,3 p.c.

- La vératrine ajoutée provoque, immédiatement, la sommation et la contracture, puis un déclin rapide et la curarisation. Cette curarisation n'est pas supprimée par la strychnine, même si l'on change la concentration de façon à augmenter de 9 fois le rapport strychnine-vératrine.

- La fatigue du muscle gastrocnémien, occasionnée par de nombreuses contractions répétées, n'est pas responsable de l'inefficacité de la strychnine à rétablir l'excitation indirecte.

- En appliquant d'abord la strychnine, on évite les contractures provoquées, en premier effet, par la vératrine, et l'on constate de nouveau, qu'aucun rétablissement de la conduction n'intervient. On ne peut accuser la solution de vératrine d'être trop peu concentrée, puisqu'elle a provoqué la curarisation lorsqu'on l'a appliquée, en premier lieu, dans les expériences précédentes.

Dans toutes ces expériences, Rushton n'a mesuré qu'une fois la conduction ou non conduction, ce qui évite de poser

problème des fausses ou vraies chronaxies. Si la théorie de Lapique était vraie, toutes les expériences précédentes auraient mis en évidence l'antagonisme des drogues; or aucune ne l'a fait. Cette théorie manquait déjà de fondements et ce second argument, avancé pour la démontrer, est négatif lui aussi.

TROISIEME ARGUMENT DE LAPICQUE.

Le troisième argument de Lapique est plus récent que les deux premiers. Celui-ci l'a avancé en 1925, en faisant référence au fait suivant, déjà remarqué auparavant, par Von Kries (1884) et Keith Lucas (1907-1908) (réf. 31.32) et lui-même en 1908 :

Quand un courant augmente lentement à partir de zéro, il n'excite jamais le nerf, mais il peut faire naître une contraction propagée à partir du muscle.

Rushton cependant souligne que cette méthode ne donne aucun renseignement sur le temps d'excitation du muscle, à moins qu'à l'exemple de Lapique, l'on admette que le taux d'augmentation du courant minimum qui excite, soit inversement proportionnel au temps d'excitation du tissu considéré, quelque soit ce tissu et ses conditions .

Cette affirmation n'est pas démontrée et les dernières expériences traitant ce sujet, celles de K. Lucas en (1908) (réf. 33) prouvaient le contraire.

Rushton remarque que la seule justification donnée par Lapique est la généralisation mathématique suivante : le courant stimulateur est une fonction du temps $f(t)$, du temps d'excitation T . Si l'on considère la fonction $f\left(\frac{t}{T}\right)$ celle-ci est indépendante du tissu étudié et de l'état de ce tissu.

Cette généralisation du principe appliqué par Lapique dans son troisième argument n'est pas étayée. Pour prouver une telle théorie, il est nécessaire d'effectuer de nombreuses mesures; or Rushton ne sait si cela a été fait. Le seul

cas particulier étudié en détail est celui de la courbe intensité-durée. Il montre que la fonction $f\left(\frac{t}{T}\right)$ n'est indépendante du tissu (Rushton 1932) (74 p:324), et varie selon que celui-ci est lent ou rapide.

La généralisation de Lopicque n'est donc pas démontrée et même probablement incorrecte, et par le fait même son troisième argument. Même si l'on admet ces résultats obtenus sur ce sujet par Lopicque, on ne peut en tirer aucune conclusion en ce qui concerne le temps d'excitation; et de plus ces résultats n'ont pas été confirmés.

L'expérience de Lopicque consiste à introduire une capacité dans le circuit de décharge excitant le complexe neuro-musculaire, directement. Plus la capacité est grande et plus le développement de l'excitation dans le temps est lent; ainsi les tissus rapides verront leur seuil d'excitabilité augmenté.

Lopicque obtient les résultats suivants : avant curarisation, la courbe reliant le seuil d'excitabilité du muscle à la capacité est la même pour le nerf. L'auteur en conclut que nerfs et muscles sont isochrones.- Après curarisation le seuil est augmenté pour les courants augmentant rapidement et diminué lorsque ceux-ci varient lentement. Lopicque conclut que le temps d'excitation du muscle est augmenté par le curare.

Même si Rushton néglige ses critiques précédentes, ses expériences ne sont pas suffisantes pour soutenir les affirmations de Lopicque; en effet, aucune précaution n'a été prise pour éviter d'exciter les rameaux nerveux intramusculaires. Avant curarisation, c'est peut-être eux que l'on a étudiés.

Mais Rushton rappelle en se référant à des paroles de Lopicque, la variabilité du seuil de la rhéobase, surtout lorsqu'elle est mesurée dans l'air par des électrodes stigmatiques. Peut-on alors se fier à ces variations de seuil avant et après curarisation, qui peuvent être dues à un déplacement, un changement d'humidité ?

L'auteur répète, donc, les expériences de Lopicque utilisant des électrodes de verre, sur un sartorius de grenouille, en ayant soin d'éviter les inconvénients de

précédemment.

Le seuil varie en fonction de la capacité pendant la première heure, sous le simple effet de la rééquilibration ionique. Au contraire le curare ne produit aucune variation. Lapticque n'aurait-il pas interprété les effets de cette rééquilibration ionique comme des effets dûs au curare ?

Les résultats obtenus par Lapticque paraissent réels à Rushton qui ne conteste que leur interprétation : celle-ci aurait dû être : le curare n'a aucun effet sur l'excitabilité musculaire.

DISCUSSION .

Rushton souligne que la théorie chronologique de la curarisation développée par Lapticque n'est pas étayée.

Les conclusions des expériences sont en effet très discutables, et les mesures effectuées par Lapticque n'ont pas été vérifiées par les expériences de l'auteur.

Lapticque restreint la chronaxie à une mesure effectuée avec un type précis d'électrodes, qui ne soient ni trop petites ni trop larges. L'auteur rejette cette définition trop étroite pour avoir une signification physiologique; il lui préfère celle du temps d'excitation, terme déjà employé par Lucas.

Le temps d'excitation mesure le temps de polarisation. Cette affirmation est admise communément, depuis que Nernst a défini l'excitation comme la conséquence immédiate de la polarisation.

L'excitation, comme la polarisation, varie avec le tissu et les conditions physiques de l'excitation.

Il est donc tout à fait admissible que le temps d'excitation varie avec le type d'électrode.

Rushton reproche ici à Lapticque d'ignorer la théorie de Nernst dans ses raisonnements, et de considérer la polarisation comme un phénomène séparé dont le temps s'ajoute à celui de l'excitation.

RUSHTON W.A.H.

THE TIME FACTOR IN ELECTRICAL EXCITATION.

BIOLOGICAL REVIEWS (Cambridge) 1935, X pp I-I7

Lyon Doua EP 1:54 Museum Pr 360 B

I - Introduction.

Rushton se propose d'examiner ici la signification et les méthodes de mesure du temps de développement de la réponse du nerf à un courant.

Ce temps de réponse du nerf ou durée du processus d'excitation fut étudié par Bishop en 1928 . On peut le définir comme la durée pendant laquelle le courant doit être appliqué pour obtenir une réponse. Mais il n'est pas simple de déterminer cette durée parce que le processus de l'excitation est accompagné de beaucoup de changements avec lesquels on risque de le confondre.

D'autre part le processus d'excitation se développe d'autant plus rapidement que le courant est fort. Weiss 1901 (Réf. 52). Et la force du courant traversant un tissu n'est par égale à celle qui lui est appliquée.

L'expression de l'intensité du courant en multiples de la rhéobase permet de comparer des courants entre eux. Et la convention maintenant adoptée pour mesurer le paramètre caractérisant le processus d'excitation est de mesurer la durée d'application d'un courant d'intensité double de la rhéobase. Cet intervalle de temps nommé temps d'excitation par Lucas (1907) est appelé chronaxie par Lapicque (1909).

Pour éviter les confusions, il faut adopter maintenant la nomenclature de Lucas.

II - Loi de l'excitation.

Rushton nous met en garde contre des causes d'erreurs dans l'étude de l'excitation. Ce sont la complexité de certains tissus dont le coeur; la taille des électrodes : celles-ci influent sur l'environnement électrique du point excité et change ainsi la mesure du temps d'excitation. Il faut se garder de confondre le temps d'excitation avec

la durée du potentiel d'action, la durée de propagation
la durée de l'éventuelle contraction d'un muscle.

III - La taille des électrodes.

Le "temps d'excitation" dépend beaucoup de la grandeur des électrodes. Plus l'électrode est grande, plus le "temps d'excitation" est long. Ce phénomène est plus ou moins développé selon de tissu enregistré.

C'est ce phénomène qui explique la divergence entre les résultats de Lopicque et Lucas : Lopicque utilise de petites électrodes, Lucas emploie de grandes électrodes et obtient ainsi des temps d'excitation plus longs. Il serait donc nécessaire d'homogénéiser la taille des électrodes employées, mais Lopicque pense qu'il est plus logique d'employer de petites électrodes. Cette préférence de Lopicque est directement motivée par sa "théorie de l'isochronisme". Elle fut déduite d'expériences réalisées avec de petites électrodes. Après curarisation, Lopicque observe un changement important de la chronaxie du muscle qui serait la cause de la non conduction.

Lucas, avec ses électrodes plus grandes, n'a pas observé de phénomène d'isochronisme, car l'isochronaxie nerveuse du muscle n'est obtenue qu'avec de petites électrodes d'excitabilité.

Il est donc logique que Lopicque qui a bâti toute sa théorie sur l'isochronisme, défende sa méthode de mesure.

Mais la loi de l'isochronisme est gravement critiquée. Il semble qu'aucun autre expérimentateur n'ait vérifié lui-même cette loi. En ce qui concerne l'effet du curare on sait qu'il n'agit pas sur le nerf ou le muscle mais sur la jonction neuro-musculaire.

La loi de l'isochronisme ne peut donc pas justifier l'emploi d'un certain type d'électrodes. Il serait bon de standardiser la taille des électrodes. Mais comme ceci n'est pas encore réalisé, il est nécessaire que chaque expérimentateur définisse les conditions de son travail de la façon la plus précise.

IV - La chronaxie.

Lapicque invente le mot chronaxie avant que l'on sache que le temps d'excitation d'un tissu dépendait de la grandeur des électrodes.

Lorsque ce fait fut mis en évidence, Lapicque garda le terme chronaxie qui pour lui devait être mesuré avec des électrodes fines comme celles qu'il employait. (1931). Mais en fait cette chronaxie n'est qu'un cas particulier du "temps d'excitation" défini par Lucas et qui, lui, ne dépend pas d'une théorie.

Rushton pense que la différence des temps d'excitation mesurés en fonction de la taille des électrodes utilisées vient d'une diffusion plus ou moins facile. Les électrodes de grande taille limitent la diffusion. Ainsi l'excitation à appliquer pour un même résultat est moins grande.

Dans le cas des nerfs, les noeuds de Ranvier peuvent jouer le rôle de microélectrodes et le temps d'excitation est alors à peu près indépendant de la taille des électrodes.

Lapicque a une autre interprétation. Pour lui le processus d'excitation se propage d'une façon indépendante des tailles d'électrodes, mais c'est le temps de polarisation préalable qui varie, celui-ci étant plus long pour de grosses électrodes.

Rushton trouve que les idées de Lapicque manquent de netteté. La divergence réside dans l'effet de la polarisation.

Les théories physiques (Nernst 1908), admettent que la polarisation résulte de l'excitation.

Selon Lapicque, la polarisation doit être complète avant que le processus d'excitation commence.

V - Théorie de la curarisation selon Lapicque.

C'est la partie la plus connue du travail de Lapicque : elle fut mise en avant pour expliquer l'action de différentes drogues, l'inhibition et la facilitation dans le système nerveux central. (Bremer et Rylant, 1925; Cardot Regnier Santenoise, 1926-27; Lapicque, 1929).

Cette théorie* sur une mauvaise interprétation des faits et se trouve contredite par des expériences.

*est basée

Avant Lapique, la théorie de Claude Bernard était déjà posée, qui reconnaissait l'action du curare sur la fonction myo-neurale.

Puis les expériences de Brücke (1867) montrèrent qu'avant curarisation, le temps d'excitation observé dans le cas de la stimulation directe du muscle, est celui du nerf. Ce sont, en fait, les rameaux nerveux qui sont excités. Après curarisation, la conduction dans les rameaux est supprimée et on enregistre le muscle.

A - L'effet du curare.

Lapique en 1906 confirme les résultats de Brücke mais les interprète différemment. Pour lui le temps d'excitation mesuré au départ est celui du nerf et du muscle (les deux étant égaux). Après paralysie, la valeur obtenue est le temps d'excitation du muscle, augmenté par l'effet du curare. Sa preuve : En appliquant des doses de curare plus fortes, ce temps d'excitation augmente encore (alors que la paralysie existait déjà).

Rushton note que Lapique ne donne pas de preuves montrant que le temps d'excitation du nerf et du muscle sont les mêmes au départ. Il n'a pas observé si des doses curarisantes mais faibles augmentaient de façon anormale le temps d'excitation du muscle.

Il présente également comme un argument fondamental l'augmentation du temps d'excitation du muscle avec la dose de curare appliquée, même après suppression de l'excitation indirecte. On peut concevoir ainsi que, dès l'apparition de l'effet curarisant, c'est un temps d'excitation musculaire qui est mesuré, mais augmenté (doublé) par la dose de curare.

Mais Rushton objecte que la vératrine contredit ce modèle puisqu'elle raccourcit le temps d'excitation au lieu de l'augmenter (Lapique, 1912)

Une action similaire du curare est compatible avec les observations de Lapique.

Il n'y a pas de raison de rejeter la théorie de Brücke. Cependant Lapique conclut de ses expériences avec le curare que l'arrêt de la conduction est une conséquence de l'

chronisme (même pour les autres cas de blocage de la conduction). Ce qui implique que deux cellules doivent être isochrones pour que l'influx puisse passer de l'une à l'autre.

Rushton constate que cette théorie de la curarisation est basée sur l'isochronisme neuro-musculaire qui n'est pas démontré. De plus, même si cet isochronisme existait, cela ne veut pas dire que l'hétérochronisme soit la cause de la curarisation. Cet hétérochronisme peut être seulement un épiphénomène.

De 1906 à 1912, la théorie de Lapicque reste sur cette évidence.

B - L'antagonisme vératrine-strychnine

En 1908 Lapicque met en évidence l'antagonisme vératrine-strychnine qui confirme l'isochronisme à ses yeux.

La strychnine paralyse une préparation nerf-muscle en diminuant le temps d'excitation du nerf.

La vératrine paralyse en diminuant le temps d'excitation du muscle, tandis qu'elle diminue dans une première phase, puis augmente, dans une seconde phase, le temps d'excitation du nerf.

L'action conjuguée de la strychnine et de la vératrine peu concentrée supprime la toxicité (1912). Mais Rushton lui-même ou d'autres expérimentateurs n'ont jamais vérifié ce fait.

C - Le courant progressif

Ce sont les tissus les plus lents qui seront préférentiellement sensibles au courant progressif (1925, Lapicque)

Or, avant curarisation, l'effet sur le seuil d'excitation est le même pour le nerf et le muscle; après curarisation, le muscle réagit comme s'il était un tissu plus lent que le nerf.

Lapicque conclut qu'avant curarisation le nerf et le muscle étaient isochrones; après curarisation, le muscle est devenu plus lent.

Pour Rushton, l'excitation avant curarisation peut

stimuler les fibres nerveuses du muscle qui sont très très sensibles. Après curarisation, c'est le temps d'excitation normal du muscle qu'on observe.

Cette troisième expérience (C), ne démontre toujours pas l'existence de l'isochronisme nerf-muscle. N'a-t-on plutôt démontré l'isochronisme du nerf avec ses rameaux musculaires ?

Rushton met à jour deux complications qui viennent travaux même de M. et Mme Lopicque :

1- L'effet de la strychnine. Il doit faire ré la loi simple de Lopicque. Pour ce dernier c'est lorsqu rapport temps d'excitation du muscle sur temps d'excita du nerf = 2/1 que la transmission se bloque. Mais Rusht montre que cette loi n'est plus valable en considérant l de la strychnine. Cette drogue, appliquée sur l'ensem nerf-muscle, bloque la conduction tandis que si on l'ap seulement sur le nerf, la transmission n'est pas attein Pour expliquer ce deuxième cas, Lopicque (en 1913) admet le changement de temps d'excitation du nerf est graduel long du nerf.

Rushton approuve cela. Le temps d'excitation n'est uniforme dans un nerf, un muscle. Que signifie alors l'isochronisme neuro-musculaire ?

2 - Observation de Mme Lopicque (1923)

La destruction ou anesthésie des centres nerveux supérieurs entraîne un doublement du temps d'excitation nerf, celui du muscle restant inchangé. La loi d'isochrone serait valable que pour des préparations excisées où l'a observé.

Mais les résultats obtenus par Mme Lopicque ont été en doute par Lambert, Skinnes et Forbes (1933)

Rushton souligne qu'il est difficile de mesurer de "vraies chronaxies", c'est-à-dire à l'endroit précis où blocage de la transmission a lieu. Il examine en détail technique de mesure du temps d'excitation du muscle. Pour par le confondre avec celui des rameaux nerveux du muscul

il faut appliquer une dose de curare faible mais paralysante. Ci-dessous trois méthodes sont décrites.

(a) L'utilisation de larges électrodes fluides Lucas (I907), Watts (I924-25), Rushton (I933) (réf. 49).

Le temps d'excitation long du muscle est aisément distingué du temps d'excitation court du nerf. Après paralysie, le temps d'excitation du muscle est inchangé (Rushton).

(b) L'utilisation de petites électrodes (Boehm (I9I0), Rushton (I933) (Réf. 49), permet aux deux chercheurs de constater que le temps d'excitation du muscle n'est pas changé après curarisation, même pour de fortes doses.

(c) L'utilisation des micro-électrodes (Jinnaka et Azuma (I923), Grundfest (I932)).

Jinnaka et Azuma constatent sur une fibre musculaire une augmentation du temps d'excitation du muscle qu'il attribue aux sels inorganiques (K Cl), puisque l'importance de ce changement dépend de la concentration de ceux-ci. Mais on n'a pas de preuves ici que la curarisation a eu effectivement lieu.

Grundfest travailla avec des électrodes de diamètre de 20 à 60 microns, et trouva un temps d'excitation du muscle trois fois supérieur à celui du nerf et non changé par curarisation paralysante de la fibre musculaire.

Conclusion de Rushton :

Les doutes sur l'interprétation que Lapique donne de ses expériences sont donc fondés. Cette dernière expérience de Grundfest en évitant les ambiguïtés des précédentes expériences, prouve définitivement que, quelque soit le mécanisme de la curarisation, il ne consiste pas essentiellement en un changement du temps d'excitation du muscle (quelles que soient les électrodes employées).

L'antagonisme vératrine-strychnine, même s'il existe, n'est pas une preuve de la théorie de Lapique. Rushton n'a, de plus, jamais observé cet antagonisme.

Les courants progressifs. Rushton (I933) (réf. 49)

Sur le sartorius (son bout pelvique), on applique un courant progressif. Avant curarisation, l'excitabilité du muscle est plus lente que celle du nerf, et reste telle que

après curarisation.

Ces résultats ne sont pas contradictoires avec ceux de Lopicque. En effet, contrairement à ce qui est réalisé dans les expériences précédentes où l'on différencie clairement l'excitation du muscle ou du nerf, Lopicque stimulait probablement les nerfs.

Rushton affirme que Lopicque aurait pu tirer de ses conclusions de ses expériences. On a pu vérifier par la suite que celles qu'il avait dégagées n'étaient pas les bonnes. L'isochronisme entre le muscle et le nerf, si il existe vraiment, est simplement attaché au type d'électrodes utilisées.

Brèves réponses aux objections de Lopicque (1934) dans son tout récent article (réf.50).

- Lopicque dans son article, publie pour la première fois les détails de ses expériences de (1906). Rushton conclut qu'en effet, Lopicque devait bien mesurer l'élasticité du muscle lui-même, et que la chronaxie s'allongeait après action du curare.

- Lopicque et ses collaborateurs ne connaissaient jusqu'à récemment le double effet de la vératrine. Rushton n'avait pas obtenu les mêmes résultats que Lopicque avec cette drogue car il n'avait pas utilisé la même concentration de vératrine. Celle-ci agissait donc en sens inverse dans ses expériences et dans celles de Lopicque. C'est pourquoi Rushton ne pouvait obtenir la restauration de la conduction.

- Lopicque explique les résultats de Rushton sur la chronaxie du muscle curarisé. Il suggère que la préparation nerf-muscle utilisée quelques heures après excision est modifiée. La chronaxie musculaire est déjà doublée et même sans curare la transmission de l'influx entre nerf et muscle s'arrêterait après quelques stimulations.

Rushton répond : que l'on stimule le nerf rapidement ou quelques heures après excision, on obtient toujours une forte contraction, puis blocage de la transmission après 7 minutes, sans que la chronaxie musculaire change.

En conclusion, l'arrêt de la conduction n'est pas nécessairement dûe à un changement de la chronaxie musculaire.

VI - La signification du temps d'excitation.

Le doute jeté sur la théorie de la curarisation selon Lapique, semble enlever de l'importance à cette mesure, ainsi que la dépendance de cette théorie vis-à-vis de la taille des électrodes.

La courbe intensité-durée est très liée à la courbe de l'excitation en fonction du temps. Deux questions se posent :
-pourquoi le processus d'excitation ne se développe-t-il pas à la même vitesse dans les différents tissus ?
-pourquoi la mesure dépend-elle tant de la largeur des électrodes ?

L'intérêt du temps d'excitation reste pourtant. Il permet de savoir lequel des tissus est excité dans des circonstances données.

Un tissu sera excité par un courant liminaire si le temps d'application de celui-ci est inférieur à l'"excitation time" (possible aussi avec larges électrodes)
(Rushton 1932) .

Pour que la mesure ait un intérêt, il est nécessaire de tracer toute la courbe intensité-durée et ne pas se limiter à mesurer seulement la chronaxie et la rhéobase.
Rushton (1930) (réf. 42), Grundfest (1932) (Réf. 6)
Cela permet de vérifier que l'on a bien une excitabilité et que l'on n'est pas en train d'en étudier plusieurs à la fois (Rushton, 1930, (réf. 42), Grundfest 1932 (réf. 6))

Pour savoir si on a bien une seule courbe d'excitabilité, il est nécessaire de tracer toute la courbe et de vérifier qu'il n'y a pas de "noeud", le noeud correspondant à l'intersection de deux courbes d'excitabilité.

On évite le risque, soit de mesurer le temps d'excitation correspondant à la courbe la plus basse (on ignore l'autre excitabilité), soit de mesurer un faux temps d'excitation si le couple de la rhéobase est situé plus haut sur l'échelle des intensités que le noeud.

Dans tous les cas où plusieurs excitabilités peuvent intervenir, il faut donc tracer la courbe intensité-durée (méthode explicitée en 1931).

Or cette technique a été peu appliquée par Lapicque, Bourguignon et ses collègues.

Effectivement, celle-ci n'est pas justifiée lorsqu'elle se base sur la théorie de l'isochronisme. En effet, deux cas se présentent:

-soit deux excitabilités différentes agissent sur deux mécanismes effecteurs différents, on peut alors les distinguer facilement (Lucas 1906, 1917)

-soit deux excitabilités ont trait au même effecteur et, selon la théorie de l'isochronisme, sont isochrones.

L'Application de la méthode décrite par Rushton permet d'étudier deux mécanismes contractiles, deux systèmes effecteurs agissant sur un même mécanisme contractile (Lucas 1907; Watts, 1924 (réf. 51); Grundfest 1932 (réf. 6)), l'action des drogues ou autres conditions (Laugier 1929).

Mais en physiologie, médecine, beaucoup d'études d'excitabilité ont négligé la précaution indiquée par Rushton.

A l'avenir, si l'on veut des mesures significatives de chronaxie, pour ne pas déclarer changement de chronaxie ce qui ne l'est pas mais qui n'est qu'une variation relative de la rhéobase, il sera nécessaire de réaliser l'analyse continue.

C H A P I T R E III

B I B L I O G R A P H I E

- ourguignon A. Sur la pluralité des unités contractiles du muscle strié. Extrait de la Revue Française d'Etudes Cliniques et Biologiques. 1956. I, 7 pp. 789-801. 1956
- ourguignon G. La Chronaxie chez l'Homme. Etude de physiologie générale des systèmes neuro-musculaires et des systèmes sensitifs. Thèse de Sciences. Paris. Masson 1923. p 417 1923
- ouchard P. Les facteurs de la transmission ganglionnaire N° 815. Recherches chronaximétriques. Paris, Hermann 1939. Actualités scientifiques et industrielles N° 815 p. 209 Museum 194.873. 1939
- ouchard P. Le système nerveux et ses inconnues. Paris, Hermann, PUF, 1944. Collection "Que Sais-je" N° 8 p. 126 1944
- avis H. The relationship of the "chronaxie" of muscle to the size of the stimulating electrode (preliminary report). J. of Physiology 1923 - 57 p LXXXI. Lyon Doua <EP 1 I80> 1923
- undfest H. Excitability of the single fibre nerve-muscle complex. J. of Physiology 1932-76, p. 95-115 1932
- ill A.V. A new mathematical treatment of changes of ionic concentration in muscle and nerve under the action of electric currents with a theory as to their mode of excitation. J. of Physiology, 1910-40 p. 190-224. 1910
- ill A.V. The physical nature of the nerve impulse. Nature (Londres) 1933. 131, p. 501 à 508 1933
- innaka, Azuma 1°- Electric current as a stimulus with respect to its duration and strength. p. 49 à 70. 2°- Changes of electrical excitability of amphibian muscle fibre and discussion of A.V. Will's excitation formula, p 71. Proceedings of the Royal Society (B) 1922-94. 1922
- uffler, Katz Multiple motor innervation of frog's sartorius muscle. J. of Neurophysiology 1941-4 p. 209. 1941

- Langley J.N. Nouvelles observations sur la nature non spécifique des terminaisons nerveuses motrices et sur l'existence des radicules "receptives" dans le muscle. Compte rendu du VII^{ème} congrès internationale de Physiologie. Heidelberg-1907. Archives internationales de physiologie. Paris-1907. V-p.(II5)-(II8) 1907
- Lapicque L.et M. III Recherches sur la loi d'excitation électrique. J. de physiologie et de pathologie générale -1903-5 p.84I et 99I. 1903
- Lapicque L. IV Plan d'une théorie physique du fonctionnement des centres nerveux. Comptes rendus des séances de la Société de Biologie. Paris 1907-63-p. 787à 790. Lyon Doua <EP1 /57> 1907
- Lapicque L. Notice sur les titres et travaux scientifiques de M. Louis Lapicque: Maitre de conférences de physiologie expérimentale à la Faculté des Sciences de l'Université de Paris, Vice président de la Société de biologie. Paris- imprimerie de la Cour d'Appel, I rue Cassette 1908. Paris -Museum e B. 3322" 1908
- Lapicque L. Définition expérimentale de l'excitabilité. Comptes rendus de la Société biologique (Paris) 1909-67 p. 280à285. Lyon Doua <EP1 /57> Museum Pr 208 1909
- Lapicque L. L'excitabilité en fonction du temps. La chronaxie, sa signification et sa mesure. Paris PUF 1926 Lyon Grange-Blanche <60 950> 1926
- Lapicque L. Supplément II (1919-1927), a la notice sur les titres et travaux scientifiques de Monsieur Louis Lapicque. Paris -imprimerie de la Cour d'Appel 1928-p.52 Paris -Museum <B. 3662> 1928
- Lapicque L. Has the muscular substance a longer chronaxie then the nervous substance? J. of physiology (Londres) 1931-73 p. 189-218 1931
- Lapicque L. On electric stimulation of muscle through ringer's solution. J. of physiology (Londres) 1931-73 p. 219 à 246. 1931

Lapicque L. Retrograde polarization, a theory of systematic errors measurements of muscular chronaxie through ringer's fluid or with large electrodes. J. of Physiology (Londres) 1932-76- P; 26I-28I. I932

LAPICQUE L. Alpha and gamma curves in slow muscles. J. of Physiology (Londres) 1933-78 . pp.38I et 403. I933

Lapicque L. Neuro muscular isochronism and chronological theory of curarisation. J. of Physiology (Londres) 1934 -8I_ p.p. II3 -I45. I934

Lapicque L; La chronaxie en biologie générale. Biological reviews(Cambridge) 1935-,X,1 Pages 483-513. Lyon Doua <EP / 54> Museum <Pr 360 B> I935

Lapicque L. Physiologie générale du système nerveux. V V- La chronaxie et ses applications physiologiques- 1 partie: la relation intensité-durée. Paris- Hermann ,1938 N° 624 Lyon Doua I65- 328/624. Museum ?I92- I32/624. I938

Lapicque L. La machine nerveuse. Bibliothèque de philosophie scientifique. Paris - Flammarion,1943,p. 25I Museum <I94.9I7>ParisMedecine <86557> I943

Lapicque L. Isochronisme neuro-musculaire et excitabilité rythmogène. Physiologie générale du système nerveux XI.4 Actualités scientifiques et industrielles N° IO22,Paris -Hermann,1946,p. I58. Paris Médecine <29.855(I022)> (absent) I946

Lapicque L. Aiguillage de l'influx dans les centres nerveux-Conférence faite au Palais de la Découverte. Paris -Universités de Paris 1947 Museum 200 031 Paris Médecine 87.320(5) I947

sur Lapicque L/ Notice nécrologique par Monsieur Caquot. Compte rendu hebdomadaire des séances de l' Académie des Sciences:séance du IO/I2 1952 vol. 235 p. I449-I452 Paris, Gauthier-Villars,1952 I952

Lucas K. II On the optimal electric stimulate of normal and curarised muscle. J. of physiology (Lonres) 1906-34 p.p. 372-390. I906

Lucas	K.	Stimulation éleçtive de plusieurs tissus excitables. Compte rendu du VIIème congres international de Physiologie .Heidelberg 1907 Archives internationales de Physiologie, 1907-V6p.p. (120-(121) Paris Museum Pr 787 -Médecine Paris 131-898	1907
Lucas	K.	I- On the optimal electric stimule of muscle.Pages:103-114. II- The analyseq of complex excitable tissues, by their response to éleçtric currents of short direction.p.p.310-331 J.of Physiology 1907-35.	1907
Lucas	K.	The excitable substances of amphibian muscle. J. of Physiology 1908-36 pp.113-135.	1908
Lucas	K.	On the rate developpement of the excitatory process in muscle and nerve. J. Physiology 1908- 37 p. 459-480	1908
Lucas	K.	Quantitative rescarches on the summation of inadequate stimuli, in muscle and nerve, with observations on the time factor in éleçtric excitation. J. of Pysiology. 1910- 39 p;461	1909
Lucas	K.	An analysi. s of changes and différences in the excitatory process of nerves and muscle based on the physical theory of excitation. J. of Physiology 1920 -40-Pages 225-249	1910
Lucas	K.	The conduction et the nervous impulse. Londres- Longmans-1917	1917
MONNIER	A.M.	L'excitation éleçtrique des tissus;essai d'interpretation physique. Paris-Hermann61934 Préface de L. Lapicque.	1934
Monnier Benoit Monnier	A.M. P.M. A. }	Propriétés générales du nerf et du muscle. Contraction musculaire. Actualités scientifiques et industrielles, 2èmè Année 1940 N° 16 Paris -Hermann 1940 Lyon Doua <165.328 / 857>	1940
Monnier	A.M.	Properties of nerve axons (II)- The damping factor as a functional criterion, in nerve physiology, reprinted of Gold Spring Harbor Symposia on quantitative biology. Vol: XVII 1952.	1952
Monnier	A.M.	Les aspects bioéleçtriques et biochimiques de l'activité nerveuse. Les conférences de Palais de la Découverte Série A-N° 205. Paris -Université de Paris -1954.	1954

- Rushton W.A.H. The effect upon the threshold for nervous excitation ,of the leught of nerve exposed and the angle between current and nerve. J.of Physiology 1927-63- pp. 357-377. 1927
- Rushton W.A.H. Excitable substances in nerve-muscle complex. The Américan Journal of Physiology 1930 93-p.685. 1930
- Rushton W.A.H. Excitable substances in muscle. J. of Physiology-1930-70-pp;3176337 1930
- Rushton W.A.H. The normal présence of alpha and gamma excitabilities in the nerve-muscle complex. J. of Physiology 1931-72 -p.265 1931
- Rushton W.A.H. Nerve supply to Lucas's alpha substance. J. of Physiology 1932-74,pp. 231-261 1932
- RUSHTON W.A.H. Lapique's canonical streught duration curve. J. of Physiology 1932-74 ,pp. 424-440 1932
- Rushton W.A.H. Identification of the gamma excitability in muscle. J. of Physiology 1932-75èpp. 161-189. 1932
- Rushton W.A.H. Identification of Lucas's alpha excitability. J. of Physiology 1932-75,pp. 445-470 1932
- Rushton W.A.H. Lapique's theory of curarization. J. of Physiology 1932-33-èè,pp. 337-364. 1933
- Rushton W.A.H. The time factor,in electrical excitation. Biological Revious 1935, X-pp. I-17 Lyon Doua<EP⁴ /54> (Cambridge) Museum Pr. 360B 1935
- Watts C.F. The effct of curare and dénervation upon the électrical excitability of striated muscle. J. of Physiology 192465,59,pp. 143-152. 1924
- Weiss G. I- Recherches sur l'excitation des nerfs par des courants de tres courtes durées. page 253
II- La loi de l'excitation électrique des nerfs. page 466
Comptes rendus de la Societé de Biologie Paris-1901-53 1901

++ ++++++

-5-

