



**HAL**  
open science

## René Couteaux et l'étude de la synapse

Jean-Gaël Barbara, Shigeru Tsuji

► **To cite this version:**

Jean-Gaël Barbara, Shigeru Tsuji. René Couteaux et l'étude de la synapse. J.G. Barbara, F. Clarac (éds.). Le cerveau au microscope : la neuroanatomie française aux XIXe et XXe siècles, Hermann, p. 283-296, 2017, 9782705695132. hal-03110484

**HAL Id: hal-03110484**

**<https://hal.science/hal-03110484>**

Submitted on 14 Jan 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# René Couteaux et l'étude de la synapse <sup>1</sup>

Shigeru Tsuji, Jean-Gaël Barbara

Version auteur de : J.G. Barbara, S. Tsuji, 2017. « René Couteaux et l'étude de la synapse », in J.G. Barbara, F. Clarac (éds.), *Le cerveau au microscope : la neuroanatomie française aux XIX<sup>e</sup> et XX<sup>e</sup> siècles*, Paris, Hermann, 2017, p. 283-296, 536 pages, ISBN 9782705695132.

« [...] nous nous sommes efforcés de sortir le plus possible du cadre étroit des techniques traditionnelles et d'échapper à cette sorte de fascination que les procédés d'imprégnation métallique exercent depuis longtemps sur la plupart des histologistes qui étudient le système nerveux »

René Couteaux, Thèse de Doctorat <sup>2</sup>

René Couteaux (1909-1999) est un neurocytologiste français, né à Saint-Amand-les-Eaux (Nord), et célèbre pour ses travaux consacrés à la caractérisation des structures et ultrastructures des jonctions neuromusculaires. Médecin de formation<sup>3</sup>, Couteaux souhaite se former à la recherche fondamentale par une licence ès sciences et en se joignant au laboratoire d'Étienne Rabaud (1868-1956), puis à celui de Marcel Prenant (1893-1983) à la Sorbonne. Influencé par les travaux de Jean Nageotte, successeur de Louis Ranvier à la chaire d'histologie comparée du Collège de France, Couteaux s'engage dans l'histologie de la jonction neuromusculaire et définit les caractères de ce qu'il nommera « l'appareil sous-neural » qui portera son nom<sup>4</sup>. C'est pendant cette période (1937-1939) qu'il rencontre David Nachmansohn (1899-1983), biochimiste s'intéressant aux cholinestérases des tissus nerveux, fuyant l'Allemagne nazie et accueilli par le biophysicien René Wurmser. Couteaux participera directement à certains des travaux de D. Nachmansohn et continuera cette collaboration après le départ de ce dernier pour les États-Unis en 1939<sup>5</sup>.

Selon Henry Dale (1936), l'acétylcholine émise par la terminaison nerveuse était responsable de la dépolarisation de la membrane de la fibre musculaire, ce qui impliquait l'existence d'un mécanisme de destruction très rapide de l'acétylcholine, sauf à voir la contraction remplacée par une tétanisation. Les premières recherches de Nachmansohn avaient conclu à une très faible concentration moyenne de cholinestérase dans le muscle. Ce

---

<sup>1</sup> Ce texte est en partie issu d'une conférence de Shigeru Tsuji sur René Couteaux lors de la journée organisée par Jean-Gaël Barbara et Monique Rogard sur le thème de « L'école de neuroanatomie française de Louis Ranvier à René Couteaux », Paris, laboratoire Rehseis, vendredi 9 février 2007. Transcription et compléments par Jean-Gaël Barbara.

<sup>2</sup> R. Couteaux. *Thèses présentées à la faculté des sciences de l'université de Paris*. Montréal, Thérien Frères limitée, 1947, p. 565.

<sup>3</sup> Couteaux réalise ses études de médecine de 1928 à 1934.

<sup>4</sup> L'appareil sous-neural de Couteaux.

<sup>5</sup> René Couteaux. Early days in the research to localize skeletal muscle acetylcholinesterases. *Journal of Physiology Paris*, 92, 1998, 59-62.

fut le mérite de l'association Couteaux-Nachmansohn de montrer qu'en réalité la cholinestérase musculaire est presque totalement concentrée aux plaques motrices. C'est dans un petit laboratoire de cytologie installé rue Cuvier que Couteaux améliore la technique du marquage histochimique des activités cholinestérasiques, afin d'établir des corrélations entre les données biochimiques de D. Nachmansohn et ses propres observations microscopiques. Il observe entre l'élément présynaptique et postsynaptique une couche fortement marquée dont l'étude nécessite la microscopie électronique encore peu développée en France.



Fig. 1. René Couteaux interviewé en 1967 dans le film *La dernière frontière*, Visa pour l'avenir, 20 février 1967, Office national de radiodiffusion télévision française ; réalisateur, Jean Lallier ; producteur : Nicolas Skrotzky, Robert Clarke ; commentateur Robert Clarke ; présentateur : Monique Tosello, vidéos INA ([www.ina.fr](http://www.ina.fr))

---

Couteaux obtient son doctorat en médecine en 1941, puis son doctorat ès sciences en 1947. Il entre au CNRS, alors qu'il avait été boursier de la Caisse nationale des sciences en 1937 et qu'il devient chargé de recherche en 1946. Il rejoint la faculté en devenant chef de travaux en 1947, puis maître de conférences en 1948 pour le PCB<sup>6</sup>. En 1951, il devient professeur sans chaire, puis professeur titulaire à titre personnel en 1955 et enfin titulaire de la chaire de cytologie en 1962. Couteaux dirige son laboratoire rue Cuvier dans lequel il travaille avec Jacques Taxi. C'est en 1957 que sont érigés les premiers bâtiments le long du quai Saint-Bernard. Marcel Prenant, titulaire de la chaire d'anatomie et d'histologie comparées, s'y

---

<sup>6</sup> Le PCB est le nom du certificat de physique-chimie-biologie visant à donner à partir de 1934 une formation commune aux étudiants des facultés de médecine et de sciences. Il se substitue à l'ancien certificat de physique-chimie-chimie-naturelles (PCN), créé en 1890, un certificat préparatoire associé aux études de médecine vite jugé insuffisant. Voir par exemple la réédition en 1958 du rapport de Joseph Renaut de 1906, À propos de la réforme des études médicales. *Lyon médical*, 7, 1958, 243-254. Joseph Renaut y défend l'idée d'un concours d'entrée en médecine pour contrôler le niveau scientifique des futurs étudiants. L'enseignement pour le certificat PCB fut installé dans l'annexe de la rue Cuvier. Pierre Curie et Paul Janet furent chargés des cours de physique du certificat en 1900.

installe et dirige le laboratoire du troisième étage du bâtiment A dès 1958, dans lequel René Couteaux déménage son laboratoire. C'est au départ en retraite de M. Prenant, en novembre 1966, que la chaire d'anatomie et d'histologie comparées est divisée en deux, avec la chaire de cytologie qui revient à René Couteaux et la chaire d'anatomie comparée à Charles Devillers (1914-1999). Couteaux prend ensuite la direction du laboratoire de M. Prenant et laisse son laboratoire de la rue Cuvier à Jacques Taxi. À partir de 1966, René Couteaux devient responsable du DEA de cytologie et d'histologie. En 1967, il devient en plus directeur du laboratoire de microscopie électronique appliquée à la biologie du CNRS au 105 rue Raspail<sup>7</sup>.

Avec son élève Jacques Taxi, Couteaux se forme à cette nouvelle technique auprès de Wilhelm Bernard (1920-1978) à l'institut du cancer de Villejuif. Couteaux et Taxi collaborent avec le laboratoire de microscopie électronique fondé par Pierre Favard et dépendant de l'institut de P.-P. Grassé. Couteaux et J. Taxi sont dès ses débuts membres de la société française de microscopie électronique fondée en 1959 et dont Couteaux sera le président en 1967. La microscopie électronique permettra dans un premier temps à R. Couteaux de reproduire des observations sur la structure du muscle squelettique. Après un retour temporaire à des études d'histochimie enzymatique des monoamines oxydases en collaboration avec C. Bouchaud, Couteaux réalise, avec Monique Pécot-Dechavassine, d'importants travaux de microscopie électronique consacrés à la jonction neuromusculaire. Cette nouvelle thématique a bénéficié du séjour en 1962 de R. Couteaux chez Bernard Katz, prix Nobel de physiologie ou médecine 1970, célèbre neurophysiologiste de la jonction neuromusculaire, dans son département de biophysique de l'*University College* à Londres.

En 1962, Couteaux a également pu créer dans la division Risler de l'hôpital de La Salpêtrière une unité de microscopie électronique et de neurochimie, en collaboration avec Raymond Garcin, directeur de l'unité, et deux élèves de Couteaux, Maurice Israël et Michel Fardeau, interne de R. Garcin et formé à la neuropathologie par l'assistant de consultation, Jean Lapresle, au laboratoire de neuropathologie de la division Lassay. Couteaux fait transporter le matériel lourd de fractionnement cellulaire de son laboratoire du quai Saint-Bernard vers ce nouveau laboratoire<sup>8</sup>. C'est donc là, selon Michel Fardeau, qu'« une équipe de chercheurs issus du laboratoire de René Couteaux, regroupés autour de Maurice Israël et de Jean Gautron [travailla dans] le grenier d'une vieille division de l'hôpital de La Salpêtrière, la division Risler, dont l'escalier (en bois) abritait un grand aquarium d'eau de mer dans lequel s'ébattaient des poissons torpilles venus tout droit d'Arcachon. »<sup>9</sup>

L'étude la plus souvent citée de Couteaux et M. Pécot-Dechavassine, publiée en 1971, démontre l'alignement des ultrastructures présynaptiques sur les replis postsynaptiques et utilise l'expression « zone active » pour dénommer la région présynaptique en interaction fonctionnelle avec le muscle. Malgré des antécédents dans la littérature allemande, la communauté anglo-américaine reconnaît Couteaux comme le fondateur de cette expression

---

<sup>7</sup> Pierre-Paul Grassé, titulaire de la chaire d'évolution des êtres organisés, dirige son laboratoire d'évolution des êtres organisés au 115 boulevard Raspail, dans des locaux de la ville de Paris. C'est là que se constitue l'une des premières équipes de microscopie électronique dans laquelle René Couteaux et Jacques Taxi se joignent pour faire profiter à leurs recherches ce nouvel outil. À la retraite de P.-P. Grassé, le microscope électronique devient un laboratoire qui dépend aussi du CNRS, dirigé par R. Couteaux, en plus de son laboratoire du quai Saint Bernard. C'est le centre de microscopie électronique appliqué à la biologie, un centre de développement de techniques de pointes avec la cryofracture et la cryosubstitution. Lorsque le bâtiment est réaffecté, le matériel de microscopie électronique est installé au quai Saint Bernard, au quatrième étage du bâtiment A et donne naissance au centre interuniversitaire de microscopie électronique dirigé par Claude Bouchaud. D'après une interview de Jacques Taxi par Jean-Gaël Barbara.

<sup>8</sup> C'est là que Michel Fardeau installe son microscope électronique et que Maurice Israël réalise ses études sur la transmission cholinergique. Voir J.G. Barbara, Fallait-il ignorer l'hypothèse non-vésiculaire de la neurotransmission ?, *Lettre des Neurosciences*, 30, 2006, 3-6.

<sup>9</sup> M. Fardeau. *L'Homme de chair*. Paris, Odile Jacob, 2005, p. 285, n10.

qui ne cesse d'être utilisée encore jusqu'à nous. Couteaux a décrit également le cycle d'endocytose et d'exocytose des vésicules synaptiques et a montré de probables figures d'exocytose sur ses clichés de microscopie électronique. Reprenant une observation de Bernard Katz de potentiels excitateurs géants, Couteaux donne une nouvelle fois la preuve de son intérêt pour la physiologie en corrélant ces événements synaptiques à des phénomènes de gonflement et coalescence de vésicules d'acétylcholine. Jusqu'à la fin des années 1970, Couteaux réalise des caractérisations ultrastructurales rigoureuses des jonctions neuromusculaires en décrivant notamment des zones d'ancrage des vésicules synaptiques.

La carrière de Couteaux est celle d'un histologiste, devenu cytologiste de la synapse, qui a su développer une interdisciplinarité entre l'histologie d'une part et la biochimie et la pharmacologie d'autre part, dans le développement de l'histochimie enzymatique. Par son intérêt pour la physiologie, Couteaux a établi une collaboration précieuse entre la cytologie de la synapse (synaptologie) et l'électrophysiologie. Dans ces deux domaines d'interdisciplinarité, Couteaux a su avoir deux interlocuteurs de premier plan, David Nachmansohn et Bernard Katz, tout en développant une recherche originale. Couteaux eut pour élève Jacques Taxi qui à son tour reprit le laboratoire de cytologie de la rue Cuvier, puis la succession de Couteaux au laboratoire du quai Saint-Bernard fondé par Marcel Prenant.

### **René Couteaux selon Shigeru Tsuji**

L'histochimie des cholinestérases a permis à René Couteaux de définir une zone d'activité présynaptique, une zone postsynaptique située dans ce que Couteaux nomme « l'appareil sous-neural » et une zone intermédiaire mince. Dans une revue de 1953, Couteaux récapitule ses travaux sur la synapse en les plaçant dans la problématique générale de la théorie neuronale, encore refusée par certains histologistes pour des raisons qualifiées de métaphysique. L'article le plus souvent cité de Couteaux et de M. Pécot-Dechavassine présente les ultrastructures observées en microscopie électronique des « zones actives » et l'hypothèse d'un cycle exocytose-endocytose des vésicules synaptiques. L'étude déjà citée se rapportant à une observation de Katz constitue le quatrième texte (1972) témoignant de l'interdisciplinarité de Couteaux et M. Pécot-Dechavassine qui illustre sur une même page des potentiels synaptiques et des clichés de microscopie électronique. Enfin, l'article de 1972 présente des données aujourd'hui classiques sur les zones d'interaction entre les vésicules synaptiques et la membrane présynaptique.

Les travaux de Couteaux sur les synapses se situent dans une perspective longue qui débute en 1897 par l'introduction du terme « synapse » par Charles Sherrington (1857-1952)<sup>10</sup>. Selon sa conception, le terme désigne une entité physiologique sans structure. L'histologiste espagnol Santiago Ramón y Cajal (1852-1934), ami de Sherrington, n'a jamais utilisé le terme de « synapse », pas même dans son allocution lors de la remise de son prix Nobel en 1906. Bien que Cajal connût le concept de Sherrington, son honneur lui a interdit de l'utiliser. Car s'il colorait les terminaisons nerveuses jusqu'à leurs extrémités, il n'a pas coloré l'autre côté de la synapse. Cependant certains biologistes de son temps ont utilisé le terme de synapse pour désigner certaines structures.

Les travaux de Couteaux démarrent juste après le Prix Nobel de Charles Sherrington et de Sir Edgar Adrian (1932) et celui d'Otto Loewi et de Henry Dale (1936). En 1938, le professeur au Collège de France, Jean Nageotte, publie son dernier article dans lequel il étudie les phénomènes de rétraction des neurofibrilles à partir du neuroplasma, en les interprétant de manière physique. Le problème de Nageotte était que, dans l'axone, les neurofibrilles sont

---

<sup>10</sup> E.M.Tansey. Not committing barbarisms: Sherrington and the synapse, 1897. *Brain Res Bull*, 44, 1997, 211-212.

beaucoup plus étroites que le neuroplasma. Pour Nageotte, l'axone se rétracte par « démixtion », un terme de physique désignant un changement de volume de deux liquides en contact mais sans mélange. Shigeru Tsuji pense que l'affinité qui s'est progressivement instaurée entre Jean Nageotte et René Couteaux s'est établie à partir de telles conceptions.

René Couteaux publie sa première étude également en 1938 sur l'origine de la sole de la plaque motrice. En collaboration avec David Nachmansohn, arrivé en France en 1933, Couteaux publie un article montrant la persistance de l'acétylcholinestérase après dénervation<sup>11</sup>.

Lors de l'occupation allemande, Nachmansohn part aux États-Unis et René Couteaux fait la connaissance de Raymond Garcin avec qui il se lie d'amitié et avec lequel il crée à La Salpêtrière après la Seconde Guerre mondiale le laboratoire biomédical de recherche fondamentale<sup>12</sup>.

Dans sa thèse de 1947, Couteaux présente une image de coloration au vert de Janus de la plaque motrice. On pensait alors que la coloration argentique colorait les neurofibrilles, et que la coloration vitale au bleu de méthylène colorait le neuroplasma. En fait, le bleu de méthylène colore la membrane axonale. Mais ces deux agents ne colorent que la terminaison nerveuse, et non la plaque motrice, comme le réalise le vert de Janus. Ce colorant révéla les microstructures et notamment la gouttière de la fente synaptique dans laquelle se loge la terminaison nerveuse sans encombrement. Cependant, après les procédures de fixation et de déshydratation, la terminaison nerveuse ne remplit pas tout l'espace de la gouttière, ce qui était un problème pour René Couteaux, et comme cela avait été le cas pour Jean Nageotte dans d'autres circonstances.

La démonstration de René Couteaux de la persistance de la structure de la plaque sous-neurale après dénervation a été selon Shigeru Tsuji un argument définitif pour l'introduction du terme de synapse en morphologie. Pourtant, dans tous les traités d'histologie du monde entier, personne n'indique que René Couteaux a été l'une des premières personnes à avoir utilisé le terme de « synapse » en morphologie avec des arguments histologiques, comme Shigeru Tsuji en est convaincu<sup>13</sup>. Mais lorsqu'il découvrit l'appareil sous-neural, Couteaux se trouva confronté à de nombreuses critiques. Selon lui, « les opposants les plus déterminés [à ses résultats] furent principalement des « réticularistes », et, parmi eux, Boeke [...] [qui]

---

<sup>11</sup> R. Couteaux, D. Nachmansohn. Cholinesterase at the end-plates of voluntary muscle after nerve degeneration. *Nature*, 142, 1938, 481. D'autres publications de Couteaux et Nachmansohn apparaissent au cours de la guerre. R. Couteaux, D. Nachmansohn. Changes of choline esterase at end plates of voluntary muscle following section of sciatic nerve. *Proc Soc Exp Biol Med*, 43, 1940, 177-181 ; en collaboration avec H. Grundfest, M.A. Rothenberg. Effect of di-isopropyl fluorophosphate (DFP) on the action potential of muscle. *Science*, 104, 1945, 317.

<sup>12</sup> Couteaux a envoyé Shigeru Tsuji plus tard dans l'équipe de Maurice Israël du laboratoire dans la division Risler de La Salpêtrière.

<sup>13</sup> Couteaux s'est expliqué en 1947 sur les emplois du terme *synapse* dans son doctorat ès sciences. Le terme de synapse était alors bien utilisé par les morphologistes mais plutôt à la manière d'une habitude de langage. « *Discussion sur les acceptations actuelles du mot synapse*. On pourrait à première vue trouver abusif que soit appliqué à des connexions myoneurales (la plaque motrice) ce mot de synapse qui n'a été introduit en physiologie que pour désigner le mode de connexion de deux cellules nerveuses [...] Cette notion très simple, et assez abstraite puisque personne n'avait encore pu objectiver de frontière interneuronale, semble avoir jusqu'à maintenant satisfait aux besoins de la physiologie. Il n'en est pas de même pour l'histologie. De part et d'autre du niveau de leur jonction, les cellules présentent en effet un certain nombre de particularités structurales que l'on connaît de mieux en mieux au fur et à mesure des progrès de l'analyse morphologique. Comme il n'existait aucun mot commode pour désigner la zone qui caractérise cet ensemble de particularités liées à l'existence de la jonction, beaucoup d'histologistes l'ont également appelée synapse. Cette acceptation élargie du mot synapse, devenu synonyme de zone de jonction, paraît maintenant consacrée par l'usage, du moins en histologie. », R. Couteaux. *Thèses présentées à la faculté des sciences de l'université de Paris*. Montréal, Thérien Frères limitée, 1947, p. 569-571.

n'admit jamais l'existence des « gouttières synaptiques ». Il interpréta d'autre part les lamelles sous-neurales comme « une sorte de mitochondrie normale et allongée »<sup>14</sup>.

René Couteaux aurait souhaité pouvoir colorer les terminaisons nerveuses et l'appareil sous-neural simultanément avec deux colorations, mais cela n'a pas été possible à l'époque de sa thèse<sup>15</sup>.

C'est entre 1963 et 1964 que Shigeru Tsuji a commencé à étudier l'histochimie de l'acétylcholinestérase au Japon. La méthode de Couteaux de 1952 n'était pas du tout connue au Japon. Lorsqu'en 1965 Shigeru Tsuji est arrivé au laboratoire de René Couteaux, il a été très étonné par la beauté des marquages obtenus après la mise au point de cette technique.

La démonstration du marquage de l'acétylcholinestérase de l'appareil sous-neural par Couteaux a amplement justifié, comme le pense également Jacques Taxi, l'emploi du terme de synapse en morphologie avant les résultats de la microscopie électronique.

En 1954, George Emil Palade et Sanford Palay publient les premières observations de microscopie électronique d'une jonction neuromusculaire avec la description des membranes présynaptique et postsynaptique. Ensuite Eduardo de Robertis et Henry Stanley Bennett publient leurs résultats en 1955 en utilisant le terme de « vésicule synaptique », puis c'est le tour de J. David Robertson en 1956.

Sanford Palay emploie la terminologie mal définie de « complexe synaptique » en 1956. L'année suivante, René Couteaux fait la connaissance de Sandy Palay<sup>16</sup> lors d'un symposium international à Caracas au Venezuela. Palay parle de « complexe synaptique » en public pour la première fois pour décrire l'épaississement de la membrane postsynaptique et les amas de vésicules synaptiques attachés à la membrane présynaptique. Cette structure est pour Palay le lieu de la transmission synaptique et non pas la synapse entière.

En 1959, pour Couteaux, l'Argentin génial visionnaire, de Robertis, va trop loin en parlant de « *active point* » dans sa revue *Submicroscopic morphology of the synapse* au sujet de l'ouverture de la vésicule synaptique, sortie de la vésicule synaptique entière dans la fente synaptique et pénétration de la vésicule synaptique dans la cellule effectrice<sup>17</sup>.

Ce modèle est très éloigné de celui proposé par Bernard Katz au colloque de 1955 de Gif-sur-Yvette dans lequel il propose que la libération du neurotransmetteur se fait par exocytose à partir des vésicules synaptiques<sup>18</sup>.

La notion de « zone active » de René Couteaux est très certainement liée à ce concept de de Robertis. Si ce dernier avait présenté un schéma, Couteaux souhaitait à présent pouvoir en donner une micrographie.

Couteaux publie en 1961 une étude sur les différents types de synapses dans lequel son concept de « zone active » émerge<sup>19</sup>. Dans sa correspondance avec John Eccles (1903-1997), Couteaux fait référence à cet article (Fig. 2)<sup>20</sup>. John Eccles présentera le concept de Couteaux dans son ouvrage *The physiology of synapses*<sup>21</sup> où il discute le concept de « zone active ». Eccles ne fait pas de distinction entre ce concept et le concept de complexe synaptique de

---

<sup>14</sup> « A sort of elongated and regular mitochondriae ». R. Couteaux. *Recherches morphologiques et cytochimiques sur l'organisation des tissus excitables*. Paris, Robin & Mareuge, 1978, p. 13.

<sup>15</sup> Shigeru Tsuji l'a fait tardivement seulement en 1980.

<sup>16</sup> Sandy fut le diminutif usuel de Sanford Palay.

<sup>17</sup> E de Robertis. *Submicroscopic morphology of the synapse*. *Int Rev Cytol*, 8, 1959, 61-96.

<sup>18</sup> J. Del Castillo, B. Katz, Gif-sur-Yvette, *CNRS Int Coll*, 67, 1957, 245-258.

<sup>19</sup> R. Couteaux. Principaux critères morphologiques et cytologiques utilisables aujourd'hui pour définir les divers types de synapse, *Actualités neurophysiologiques*, III<sup>e</sup>. Paris, Masson, 1961.

<sup>20</sup> Voir S. Tsuji. René Couteaux (1909-1999) and his presynaptic active zone, in *Cholinergic mechanisms: function and dysfunction*, I. Silman, H. Soreq, L. Anglister, D. Michaelson, A. Fisher, eds., London, Taylor & Francis, 2004, p. 77-79.

<sup>21</sup> J.C. Eccles. *The physiology of synapses*. Berlin, Springer, 1964. Couteaux y est cité à de nombreuses reprises et son article de 1961 sur les types de synapse est cité à lui seul huit fois. NdE.

Palay, mais on note une préférence pour le premier qui est plus élégant. Eccles emploie d'ailleurs le terme de « zone active » pour la légende d'une reproduction de la micrographie de microscopie électronique d'une synapse réalisée par Palay.

Active zone un point d'histoire terminologique

Dans son livre de 1965 sur les synapses, Eccles a indiqué que j'aurais utilisé le terme de "zone active" en 1961, ce qui est tout à fait exact, mais il y a confusion sur les circonstances où je l'ai employé : ce n'était pas dans l'article de 1961 dont il donne la référence, mais dans une lettre que je lui ai adressée en 1961 au sujet de l'article qu'il avait publié chez Jaeger en 1958 sur les synapses et la jonction neuromusculaire dans les Proceedings of the Royal Society.

Fig. 2. Note de la main de René Couteaux adressée à Shigeru Tsuji pour répondre à sa question sur le premier usage du terme de « zone active ».

En 1965, dans sa thèse monumentale, Jacques Taxi remplace le terme de « complexe synaptique » par celui de « zone active », mais sans nouvelle citation, puisque René Couteaux n'a pas publié d'autre étude entre temps. L'emploi que Jacques Taxi fait du terme de « zone active » en fait un concept à la fois présynaptique et postsynaptique.

En 1970, Couteaux redéfinit son concept de « zone active » en le limitant à la zone présynaptique<sup>22</sup>. Shigeru Tsuji se demande donc si le concept de Couteaux a évolué pendant cette période ou si Couteaux n'a pas toujours entendu, comme initialement, la « zone active » comme un élément exclusivement présynaptique.

<sup>22</sup> On note chez Eccles une hésitation. D'une part il fait de la zone active la zone de libération du contenu des vésicules, mais, d'autre part, il mentionne que la « zone active » a également un élément postsynaptique. J.C. Eccles, *op. cit.*, 1964. NdE.



Fig. 3. René Couteaux (1909-1999)

Premièrement, il est clair que Couteaux connaissait le concept de *active point* de de Robertis qui est uniquement un élément présynaptique.

Un second point permet de répondre avec plus de certitude à la question. Lorsque Tsuji est entré dans son laboratoire, Couteaux était en train d'abandonner le marquage histochimique de l'acétylcholinestérase. Couteaux avait remarqué une diffusion du précipité de marquage qui ne permettait pas d'observer précisément sa limite. Selon Couteaux, il s'agissait du « péché originel » de la méthode. Comme Shigeru Tsuji ne comprenait pas ce qui se passait, il a fait sa thèse sur ce sujet. Couteaux avait tout de suite compris la limite de cette méthode et il ne souhaitait pas s'occuper des résultats scientifiques qui ne pouvaient pas être entièrement éclaircis<sup>23</sup>. Shigeru Tsuji pense que c'est aussi pour cette raison que le concept de « zone active » se limitait chez Couteaux à la partie présynaptique dont la caractérisation morphologique était sans aucune ambiguïté.

Jacques Taxi a donc employé le concept de « zone active » dans un sens différent de celui qu'a toujours utilisé René Couteaux. Les travaux de Couteaux et de ses élèves, comme Jacques Taxi et Shigeru Tsuji, montrent donc son esprit libéral. En effet, Couteaux laissait ses élèves libres de penser autrement que lui, selon une certaine tradition bernardienne. Cette histoire du concept de « zone active » de Couteaux est donc intéressante aussi de ce point de vue.

---

<sup>23</sup> Selon un esprit cartésien qu'on retrouve chez Claude Bernard, son élève Louis Ranvier, et le successeur de ce dernier, Jean Nageotte.

En 1970, Constantino Sotelo a utilisé le concept de « zone active » dans le même sens que celui employé par Jacques Taxi<sup>24</sup>. Cette « petite erreur » a pourtant contribué à la publicité du concept de Couteaux qui n'était guère cité aux États-Unis.

En 1974, Couteaux publie avec Monique Pécot-Dechavassine une photographie de microscopie électronique montrant les deux rangées de vésicules de la zone présynaptique de chaque côté de la « zone active », obtenue en variant l'angle de coupe<sup>25</sup>.

Une partie des collègues américains de René Couteaux a bien compris le concept de « zone active », en particulier l'électrophysiologiste Steve Kuffler et ses collaborateurs, comme cela se voit dans son livre célèbre *From neuron to brain*<sup>26</sup>. Steve Kuffler présente un schéma d'une plaque neuromusculaire où la « zone active » est en rouge, en marge d'un exemple de cliché de microscopie électronique.

À cette époque, Shigeru Tsuji a tenté de capturer l'acétylcholine sortant des terminaisons nerveuses par sa méthode cytochimique basée sur la précipitation de l'acétylcholine par un acide à 0°C lors d'une contraction lente du muscle de grenouille par stimulation du nerf moteur. Dans ces conditions l'acétylcholine n'est pas dégradée rapidement, mais la précipitation reste aussi rapide qu'à 20°C. Il a ainsi obtenu un précipité dans la fente synaptique. À la suite d'une longue discussion avec René Couteaux, Shigeru Tsuji a publié cet article en 1985.

En 1997, lors du centième anniversaire du concept de synapse, Shigeru Tsuji a écrit un article historique<sup>27</sup> pour lequel il a alors recherché qui avait employé pour la première fois le terme de « zone active ». Dès 1970, Couteaux mentionne dans un Compte Rendu de l'Académie des sciences ce qu'« on appelle hypothétiquement zone active ».

Un jour, Shigeru Tsuji arrête M. Couteaux dans le couloir en lui demandant si c'était lui qui avait utilisé le premier le terme de « zone active », car il ne trouvait pas d'occurrence plus précoce du terme<sup>28</sup>. René Couteaux revient alors avec une demi-feuille de papier (Fig. 2) : « Un point d'histoire terminologique. Dans son livre de 1965 sur les synapses, Eccles a indiqué que j'avais utilisé le terme de « zone active » dans une publication de 1961, ce qui est tout à fait exact. Mais il y a confusion sur les circonstances où je l'ai employé : ce n'était pas dans l'article de 1961 dont il donne la référence, mais dans une lettre que je lui avais adressée en 1961 au sujet de l'article qu'il avait publié avec Jaeger en 1958 sur les synapses et les jonctions neuromusculaires dans les *Proceedings of the Royal Society*. »

---

<sup>24</sup> Constantino Sotelo ajoute durant la conférence qu'il était à ce moment là avec M. Taxi et en riant que c'est donc « sa faute » !

<sup>25</sup> L'un de nous, Shigeru Tsuji, a été profondément frappé par ce résultat qui avait nécessité cette idée originale d'une variation de l'angle de coupe.

<sup>26</sup> Stephen W. Kuffler, John G. Nicholls. *From neuron to brain: a cellular approach to the function of the nervous system*. Massachusetts, Sinauer Associates Inc., 1976.

<sup>27</sup> P. Anglade, S. Tsuji. Hundredth Anniversary of the "Synapse": I. A Short History of the Milestones in Synapse Research. *Zoological Science*, 14, 1997, 533. S. Tsuji, P. Anglade. Hundredth anniversary of the 'synapse': II. Study of cholinergic synapse. *Zool Sci*, 14, 1997, 539-548.

<sup>28</sup> Lors de l'exposé de Shigeru Tsuji quelqu'un s'exclama dans l'audience : « Il faut être japonais pour faire cela ! » Mais c'est tout le contraire selon Shigeru Tsuji, car il avait acquis avec M. Couteaux un esprit libéral et indépendant, en ne craignant jamais de le froisser.

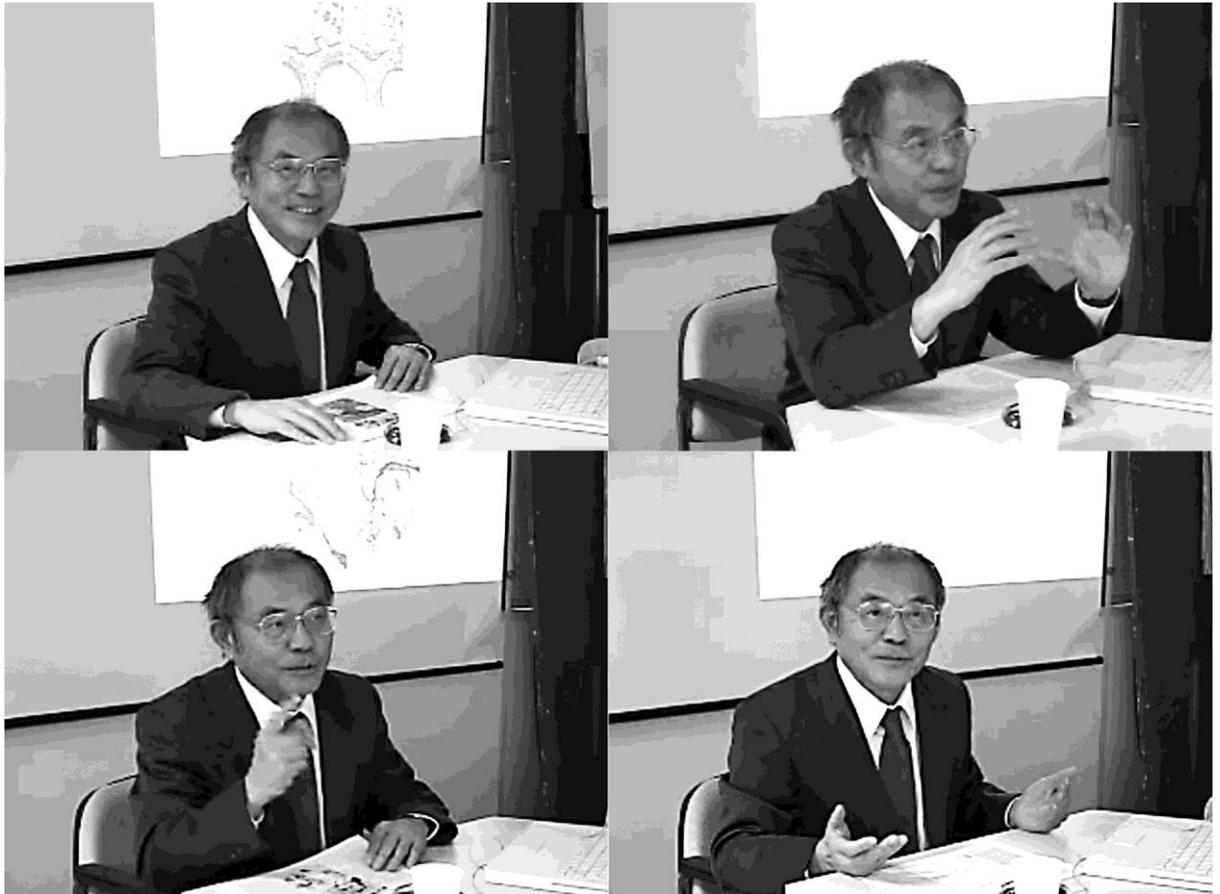


Fig. 4. Shigeru Tsuji (1936-2008) lors de sa conférence sur René Couteaux.

En 1997, seul un second papier a paru sur l’histoire de la synapse dans la revue TINS par G.M. Shepherd et S.D. Erulkar. Mais de façon très surprenante, ces deux Américains ne citent pas le nom de René Couteaux.

Plus récemment, le concept de « zone active » a été repris par les recherches de U.J. McMahan par tomographie en microscopie électronique assistée par ordinateur. McMahan décrit les matériels des zones actives<sup>29</sup>.

Après son article historique sur la synapse, Shigeru Tsuji s’est rendu compte que René Couteaux avait été le premier morphologiste à avoir employé le terme de *synapse* avec ses propres résultats de microscopie. Et il a regretté de ne pas l’avoir dit à M. Couteaux avant sa mort. Lorsque Shigeru Tsuji en a parlé à M. Calas, ce dernier a répondu que si c’était vrai, il faudrait en effet le publier<sup>30</sup>.

À son arrivée au laboratoire en 1965, Couteaux avait demandé à Shigeru Tsuji s’il avait fait de la microscopie électronique auparavant. Ce dernier a répondu « oui », mais Couteaux savait qu’à Kyoto cela n’était pas encore possible. Aussi a-t-il confié Shigeru Tsuji à Jean Gautron pour lui apprendre la technique entièrement.

<sup>29</sup> M.L. Harlow, D. Ress, A. Stoschek, R.M. Marshall, U.J. McMahan. The architecture of active zone material at the frog’s neuromuscular junction. *Nature*, 409, 2001, 479-484.

<sup>30</sup> Rires dans l’audience ; A. Calas confirme. S. Tsuji. René Couteaux (1909-1999) and the morphological identification of synapses. *Biol Cell*, 98, 2006, 503-509. S. Tsuji. René Couteaux (1907-1999): The first histologist who introduced the physiological term synapse in histology with successful staining of “subneural apparatus” and the first electron microscopist who observed an exocytotic opening of synaptic vesicles at the presynaptic “active zone”. *Journal of Physiology Paris*, 99, 2006. 2-3.

René Couteaux eut comme élèves Jacques taxi, Jacques Aubert, Pierre Laurent, André Barets, Michel Fardeau, Monique Pécot-Dechavassine, Jeannine Koenig, Herbert L. Koenig, Jean Gautron, Claude Bouchaud, Jean-Claude Mira, Constantino Sotelo et Shigeru Tsuhi. René Couteaux a notamment collaboré avec Thomas Szabo, Nina Carasso et Pierre Favard dans ses publications.