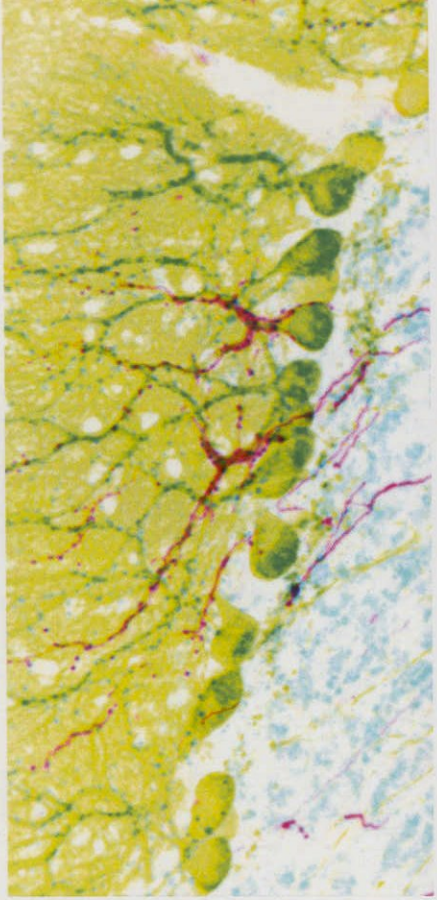
L'essor des Neurosciences

France, 1945-1975

Claude Debru
Jean-Gaël Barbara
Céline Cherici



P. Ascher, I. Assenmacher, J.F. Bach, C. Bange, J.G. Barbara, A. Berthoz, B. Bioulac, V. Bloch, P. Buser, A. Calas, C. Cepeda, J.P. Changeux, C. Cherici, F. Clarac, J. Coursaget, Cl. Debru, Y. Galifret, J.A. Girault, J. Glowinski, R. Guillemin, M. Jeannerod, M. Jouvet, A. Holley, P. Karli, H. Korn, Y. Laporte, A. Mallart, J. Massion, M. Meulders, J.N. Missa, M. Piccolino, D. Romand, A. Tixier-Vidal, S. Tyc-Dumont, M. Wiesendanger

Hermann
Histoire des Sciences

Hersch Gerschenfeld et les années de la rétine à l'École normale supérieure

MARCO PICCOLINO

PARLER D'HERSCH GERSCHENFELD et du travail sur la neurophysiologie de la rétine, mené entre 1974 et 1984 à l'École normale supérieure de Paris, présente pour moi différentes raisons d'intérêt et m'offre une occasion, dont je souhaite profiter, pour aborder les remarquables caractéristiques scientifiques, humaines et culturelles du personnage central de cette histoire, Hersch Mordoqueo Gerschenfeld (1925-2004). Ensuite parce que l'analyse des recherches faites dans cette période me donne l'occasion de réfléchir sur certains aspects importants de la façon de faire de la science expérimentale. Cela en rapport avec un épisode relativement bien défini dans le temps et impliquant un groupe de chercheurs assez petit (cinq personnages en tout pour la période dont il est question), un épisode qui pour ses caractéristiques s'offre donc plus facilement à la réflexion historique.

GERSCHENFELD : LA RECHERCHE COMME PASSION INTELLECTUELLE

Parmi les aspects importants qui émergent de façon particulièrement saillante dans le cas spécifique du groupe de recherche assemblé autour de Gerschenfeld, ce sont sans aucun doute les facteurs intellectuels et émotionnels qui sont à la base de ce que peut être l'aventure expérimentale. Pour des raisons qu'il serait hors de propos de retracer ici en détail, l'imaginaire scientifique à notre époque apparaît le plus souvent comme un ensemble froid et peu humain, qui serait même, dans une certaine mesure, responsable de l'aliénation de certaines valeurs profondes de l'existence dont souffrirait l'homme contemporain. Cette opinion est aisément démentie si l'on ne jette pas un regard trop superficiel sur l'histoire de la science et en particulier sur l'histoire de certains de ses protagonistes. Surtout lorsqu'on s'efforce de regarder l'activité scientifique de derrière les coulisses, en dévoilant les aspects de ce que le grand neuroanatomiste espagnol Santiago Ramón y Cajal qualifiait globalement de *humano aroma* qui, étant très rarement enregistrés dans les textes scientifiques ordinaires, se perdent – comme il disait – dans l'océan de la science universelle.

Le temps que j'ai passé au laboratoire de Gerschenfeld dans les années des recherches sur la rétine m'a permis de connaître de tout près l'émotion et la passion qui sont à la base de l'aventure expérimentale, l'excitation qui domine la phase de la découverte, lorsque l'on arrive à goûter cette sensation poignante d'avoir été, comme il a été dit, le

tout premier à connaître une certaine vérité, aussi petite soit-elle, depuis l'apparition d'*Homo sapiens* sur la surface de la Terre ; l'angoisse qui paraît accabler le chercheur quand à la suite d'expériences longues et fatigantes, il se rend compte que l'hypothèse qu'il avait proposée est démentie par les résultats expérimentaux, et qu'il ne reste plus qu'à recommencer ; l'émotion qui nous saisit lorsque, confrontés à des résultats apparemment inexplicables, on entrevoit tout d'un coup, comme par une illumination soudaine, une nouvelle explication capable d'assembler des données contradictoires ou fragmentaires dans une interprétation cohérente et nouvelle. Ou bien enfin lorsque, lancés dans une voie de recherche bien précise visant à résoudre un problème déterminé, on s'aperçoit avec surprise être tombé, un peu par hasard, comme il arriva aux chevaliers du *Roland furieux* de l'Arioste sur leur chemin en forêt, sur des voies nouvelles menant vers des directions inattendues et parfois bien plus intéressantes.

Le souvenir que j'ai des recherches sur la rétine qui se sont déroulées aux côtés d'Hersch Gerschenfeld à l'École normale supérieure fait apparaître une succession sans trêve de pareils moments caractérisés par une forte tension émotionnelle et intellectuelle. Il est possible que le jeu de la mémoire puisse, de manière importante, contribuer à déformer ma vision rétrospective de ces années. Il est certain, d'autre part, que s'il y a eu des périodes moins vives et excitantes dans l'activité des recherches menées au laboratoire de Gerschenfeld, celles-ci étaient vite remplies par sa personnalité débordante et impétueuse, par sa voix puissante qui sans relâche nous informait des derniers articles parus dans les journaux scientifiques, sur les livres et films modernes ou anciens qu'il avait lus ou vus ou qu'il fallait lire ou voir, sur les événements politiques ou culturels. Il nous racontait des histoires, nous parlait des scientifiques de tant de pays qu'il avait rencontrés, nous questionnait sur les problèmes qui se posaient dans nos expériences, nous proposant des solutions ou nous suggérant des hypothèses.

Une longue histoire : de la Pologne à l'Argentine, aux États-Unis et à la France

Les remarquables caractéristiques scientifiques et humaines de Gerschenfeld étaient sans doute l'expression de qualités et d'un tempérament individuel bien singuliers. Elles dépendaient aussi, et d'une façon importante, des vicissitudes à travers lesquelles il était passé, de ses études initiales de neuropathologie vers 1950 à Buenos Aires, où sa famille s'était installée quand Hersch avait moins d'un an, à ses recherches neurophysiologiques à l'École normale supérieure vers 1970. Ce long chemin intellectuel, plus encore que géographique, est, dans une certaine mesure, symbole de l'évolution générale des recherches en neurosciences qui, autour de la moitié du vingtième siècle, étaient encore largement dominées par les méthodologies histologiques issues de la grande tradition de Golgi et Cajal et de l'école allemande, et qui allaient bientôt évoluer vers les approches fonctionnelles et dynamiques typiques de l'électrophysiologie et de la neurobiologie moderne.

Les apports scientifiques les plus importants de Gerschenfeld aux recherches en neurosciences se situent dans un domaine qui a eu un développent très remarquable dans les cinquante dernières années, l'étude des mécanismes qui sont à la base de la communication interneuronale au niveau des synapses. Ils ont contribué en particulier aux changements qui, à partir surtout de 1970, ont dévalorisé certains des dogmes dominants de la physiologie synaptique des années cinquante et ont préparé ainsi le chemin à la phase moderne de la recherche neurobiologique.

Suivre la vie scientifique de Hersch Gerschenfeld, ce n'est d'ailleurs pas seulement retracer, par les contributions d'un personnage significatif, une ligne importante du développement des neurosciences modernes, mais c'est aussi suivre une aventure humaine et intellectuelle typique, d'une certaine manière, du vingtième siècle. À un certain moment des débuts de sa carrière de médecin, le jeune Gerschenfeld – qui avait déjà travaillé dans différents services des hôpitaux de Buenos Aires – prend la décision définitive et irrévocable de se consacrer à la science expérimentale pour le reste de sa vie. Ce n'était pas une décision simple dans l'Argentine de cette époque, où la recherche n'était nullement encouragée et où les conditions sociales et politiques demeuraient difficiles, à cause surtout d'une série de *golpes* militaires et des prises de pouvoir récurrentes de la part de Juan Domingo Perón. Dans la première moitié des années cinquante, le colonel Perón avait réussi à imposer un contrôle rigide de la société argentine et à abolir la liberté et l'indépendance académique qui avaient marqué les universités du pays depuis le mouvement de la Reforma universitaria de 1918. La situation dans l'Argentine péroniste était particulièrement difficile pour le jeune Hersch qui, depuis les années d'école secondaire, avait milité dans des organisations politiques de gauche (et qui continuera à être militant en dépit de quelques expériences d'emprisonnement dans les geôles de Buenos Aires).

Des difficultés supplémentaires venaient de l'immigration récente de la famille Gerschenfeld qui était arrivée en Argentine en décembre 1925 – Hersch était né le 23 mars de cette même année – en provenance d'une région de l'Europe orientale où la condition des Juifs n'avait jamais été particulièrement calme (elle allait devenir très critique dans les années à venir). Bien qu'Hersch soit né officiellement en Pologne, le nom et le rattachement national de sa ville natale a changé plusieurs fois au cours du vingtième siècle : Lwow (Pologne), Lvov (Russie), Lviv (Ukraine), et enfin en 1941, à la suite de la conquête par les armées nazies, Lemberg (Allemagne). Les Juifs, qui représentaient une fraction importante des habitants de la ville (spécialement après l'arrivée des nouvelles communautés de Pologne occidentale suite à la progression allemande), furent directement ou indirectement exterminés, et en 1943 Lwow-Lemberg fut déclarée *Judenfrei*. Des dizaines de milliers de Juifs qui y vivaient au moment de l'arrivée des Allemands, à peu près 820 personnes seulement survécurent. Parmi les disparus, il y eut plusieurs membres de la famille Gerschenfeld.

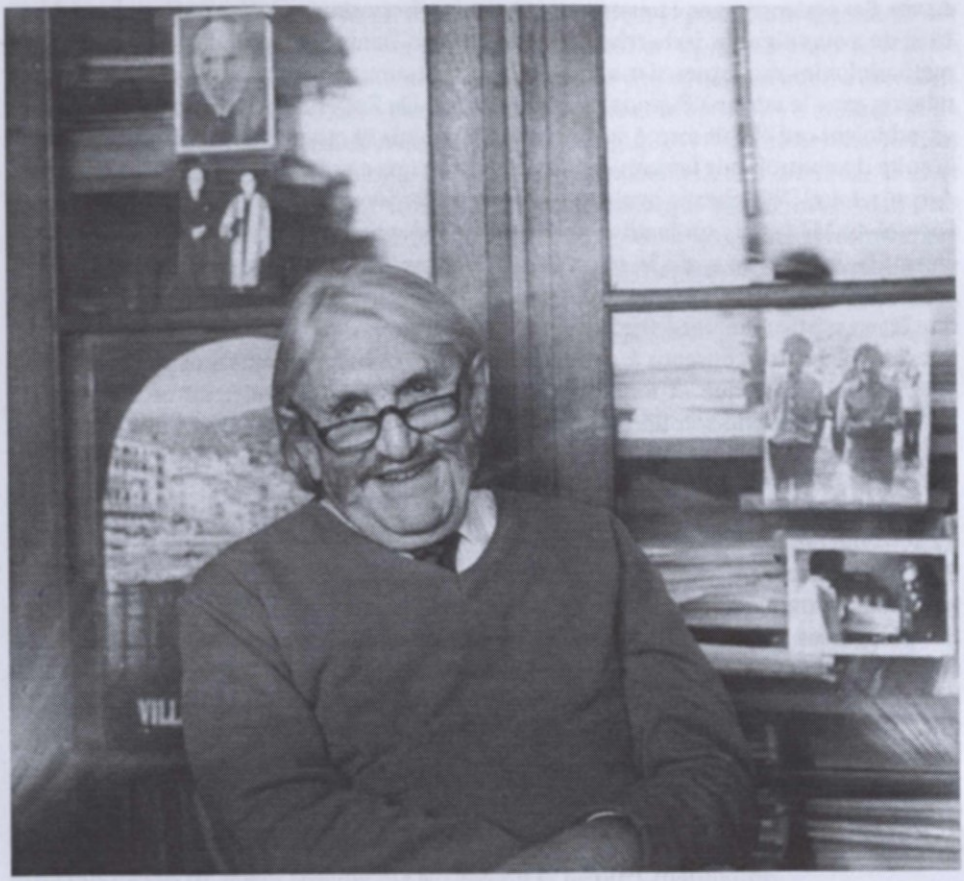
La carrière scientifique d'Hersch, à partir de ses études initiales à Buenos Aires – une ville qui, en dépit de plusieurs difficultés politiques et sociales, représentait quand

même un refuge désiré pour beaucoup de réfugiés venant d'une Europe dévastée et appauvrie par la guerre – jusqu'à la France – où Hersch, avec sa femme Dora et leurs enfants, s'établiront d'une façon définitive en 1968 – suivra des voies tortueuses : il y eut un premier séjour scientifique à Paris en 1952, suivi par un retour en Argentine, et un second séjour parisien de 1959 à 1961, et encore l'Argentine, puis les États-Unis de 1966 à 1968. Suivre ce chemin complexe n'est pas simplement suivre le développement d'une activité de recherche dans un secteur particulier. C'est aussi avoir des indices utiles pour décrypter – sur la base d'une histoire qui est à la fois privée, familiale et générale – la façon par laquelle a pu se former la personnalité remarquable d'Hersch Gerschenfeld, riche de charme humain et d'une grande culture scientifique, comme dans beaucoup d'autres domaines (notamment l'histoire et la littérature), un polyglotte à son aise dans une grande variété de langues : l'espagnol évidemment, le français et l'anglais bien sûr, mais aussi l'italien, le portugais et d'autres qui surgissaient des stratification de son histoire personnelle ou familiale (comme il arriva par exemple à l'occasion de sa première visite en Autriche quand il s'aperçut qu'il pouvait suivre une conversation en allemand par le souvenir du yiddish écouté en famille dans ses années de jeunesse).

Suivre la vie d'Hersch Gerschenfeld, c'est aussi se rendre compte comment – et au prix de quels efforts – un jeune homme dominé par la passion pour l'investigation scientifique, mais vivant à la périphérie des grands centres de recherche mondiaux, a pu arriver à accomplir son ambition en dépit de toutes les difficultés. À l'époque de la jeunesse de Gerschenfeld, et en particulier dans les pays de langue espagnole, Ramón y Cajal était le modèle idéal faisant apparaître comment, avec une volonté forte et une ténacité portée à ses limites et combinée avec une grande passion humaine et culturelle, on pouvait arriver aux sommets de la science en dépit de situations difficiles et précaires.

Le portrait de Cajal en effet dominait dans le bureau de Gerschenfeld à l'École normale comme on peut le voir dans la première photographie (ill. 1). Cajal était également pour lui une référence parce qu'Hersch avait commencé son activité médicale et scientifique à Buenos Aires dans le laboratoire fondé par l'élève le plus célèbre du savant espagnol, Pío del Río Hortega, dont l'image est également visible dans la même photographie (il s'agit ici d'une photo prise en 1938, à l'occasion de l'attribution à Hortega de la *laurea honoris causa* de l'Université d'Oxford, la ville où l'élève de Cajal s'était réfugié à la suite de la guerre civile espagnole).

La décision de poursuivre la recherche scientifique malgré tout, combinée à l'attirance pour la culture et la civilisation françaises, avait, en 1952, conduit le jeune Hersch et sa femme Dora Jassik (elle aussi docteur en médecine et également désireuse d'entreprendre une carrière de recherche) à Paris, où Gerschenfeld travailla pendant un an à l'Institut du Radium. Il y mena des expériences visant à produire des tumeurs cérébrales avec des produits cancérigènes, ce qui s'inscrivait dans une approche dirigée surtout vers l'histopathologie du système nerveux. Lors du retour à Buenos Aires, à mesure qu'il se voyait dans l'impossibilité de poursuivre pour des raisons différentes une



1 : *Hersch Gerschenfeld dans son bureau à l'École normale (photo prise par John Lisman vers 2001).*

recherche expérimentale dans le laboratoire où il avait commencé ses premiers essais – et qui était alors dirigé par Moisé Polak, ancien élève de Del Río Hortega – Hersch entra en 1955 à l'Institut de Physiologie dirigé par Bernardo Houssay, le premier Argentin à gagner un prix Nobel obtenu en 1947 à la suite d'études sur le rôle de l'hypophyse dans le métabolisme des glucides. Le contact avec un chercheur du niveau de Houssay et le succès des premières investigations menées dans ce laboratoire (sur l'action antimitotique de la tolbutamide), qui donnèrent lieu en 1957 à un article – publié en collaboration avec Alberto Solari – dans le prestigieux journal anglais *Lancet*, contribuèrent à renforcer la décision d'Hersch de s'engager de plus en plus dans la recherche expérimentale et à lui donner ce qui, pour le grand physiologiste anglais Lord Adrian, était « l'ingrédient le plus important pour l'entreprise scientifique, la confiance ».

Après l'expérience avec Houssay, une occasion importante s'offrit à Gerschenfeld en 1956 de poursuivre la recherche scientifique à un haut niveau intellectuel et avec des méthodologies modernes dans une ambiance assurément non provinciale. Ce fut en relation avec le retour à Buenos Aires d'Eduardo De Robertis, un chercheur argentin de grand talent qui s'était formé surtout aux États-Unis et qui avait été obligé d'émigrer à la suite du contrôle sur les universités argentines mis en œuvre par le régime péroniste. À son retour, De Robertis avait réussi à organiser avec une grande efficacité, dans la Faculté de Médecine, un institut de recherche morphologique basé sur les techniques, alors très innovatrices, de la microscopie électronique. Ce laboratoire devint rapidement un pôle d'attraction pour les jeunes Argentins intéressés par la recherche biologique et, en particulier, par l'étude du système nerveux. Avec De Robertis et ses collaborateurs, Hersch se consacra à des recherches sur la neurosécrétion et spécialement à l'étude morphologique et fonctionnelle de la neuroglie, un sujet de recherche dont l'intérêt lui venait de son lien indirect avec l'école de Del Río Hortega qui, vers 1920, avait caractérisé les oligodendrocytes et la microglie.

Ensuite, l'intérêt de De Robertis à développer une approche fonctionnelle dans l'étude du système nerveux encouragea Gerschenfeld à prendre une décision destinée à avoir des conséquences profondes sur son avenir scientifique : passer une période à l'étranger pour se familiariser avec les méthodes électrophysiologiques qui étaient à l'origine des progrès les plus remarquables à l'époque dans la recherche sur le système nerveux. Hersch s'orienta vers la France, un pays où l'électrophysiologie connaissait alors un grand développement – grâce surtout aux travaux du groupe de recherche réuni à l'Institut Marey autour d'Alfred Fessard – plutôt que, comme il aurait paru peut-être plus naturel, vers les centres nord-américains ou vers l'Angleterre ou encore vers l'Australie où était John Eccles, la figure alors dominante de la scène mondiale. Au-delà de son attirance pour la France, et Paris en particulier, d'autres facteurs contribuèrent à ce choix : notamment le passage à Buenos Aires d'Yves Laporte, alors à l'Université de Toulouse, qui parla des progrès des études électrophysiologiques à l'Institut Marey, et ensuite une rencontre qui eut lieu, peu de jours après, à Rio de Janeiro entre De Robertis et Fessard à l'occasion d'une réunion scientifique. Ce fut à la suite de ces événements un peu contingents que commença en 1959 la deuxième aventure scientifique des Gerschenfeld à Paris, dont les conséquences fondamentales furent pour Hersch la décision de s'orienter d'une façon irrévocable vers l'électrophysiologie et l'établissement de liens forts avec des chercheurs français – Philippe Ascher en particulier – qui joueront un rôle important après son déplacement définitif en France.

À l'Institut Marey, Gerschenfeld profita d'une occasion importante : pouvoir collaborer avec Ladislav Tauc, qui avait commencé ses études sur l'aplysie. Avec Tauc, cet invertébré marin, qui avait attiré l'attention des physiologistes à partir des recherches d'Angélique Arvanitaki à Tamaris dans le sud de la France (cf. l'article de F. Clarac p. 45-56), allait devenir l'un des modèles d'étude les plus importants et innovateurs de la neurophysiologie moderne. Les deux articles classiques publiés en 1961 dans la revue

Nature par Gerschenfeld et Tauc, en révélant chez l'aplysie la possibilité qu'une même substance chimique – l'acétylcholine dans le cas particulier – pouvait jouer le rôle de neurotransmetteur à la fois excitateur et inhibiteur sur des synapses interneuronales, allaient ouvrir le chemin vers des voies d'investigation encore actuelles, à mesure qu'ils montraient une grande variété de mécanismes physiologiques en contraste avec le vues assez rigides de la neurophysiologie de l'époque (Gerschenfeld & Tauc 1961, Tauc & Gerschenfeld 1961). C'était juste le début de recherches qui permettront, dans les années suivantes, de dévoiler une multiplicité d'actions possibles et une grande variété chimique de neurotransmetteurs et de leur récepteurs synaptiques, par lesquelles les circuits nerveux étaient doués de capacités opérationnelles et plastiques jusqu'alors inconnues, à tel point qu'il était permis d'envisager les bases fonctionnelles des extraordinaires performances du cerveau.

En réfléchissant sur ces changements de vues et sur l'élargissement des horizons de la physiologie nerveuse que ces études ont rendu possible, on serait tenté de citer l'un des pères de la science moderne, Galilée, qui remarquait que la capacité d'opérer de la nature est bien vaste et surprenante, qu'elle peut tout faire au delà des limites que, dans ses vues bornées, l'homme veut lui assigner. D'un autre côté, si l'on pense que cette aventure de la neurophysiologie a commencé avec des expériences menées sur cette bestiole bizarre et torpide, la limace de mer, c'est-à-dire l'aplysie, on pourrait citer le naturaliste romain Pline, comme le faisaient les grand chercheurs des dix-septième et dix-huitième siècles quand ils disaient que c'était dans les choses les plus petites et négligées que la nature pouvait révéler ses secrets les plus importants.

L'intérêt pour la physiologie synaptique des invertébrés accompagnera toute la vie scientifique d'Hersch qui, à sa rentrée en Argentine en 1962, réussira à établir un laboratoire de neurophysiologie où il obtiendra des résultats importants – notamment la première description de récepteurs excitateurs à la sérotonine chez les mollusques – et aura des élèves de talent comme Enrico Stefani et Dante Chiarandini[1].

Malheureusement, cette occasion favorable par laquelle un pays relativement marginal par rapport à la recherche scientifique mondiale, comme l'était alors l'Argentine, aurait pu se douer, grâce à Gerschenfeld et à ses collaborateurs, d'un laboratoire d'investigation neurophysiologique de haut niveau, était destinée à une fin prématurée à cause de la détérioration de la situation politique du pays qui allait, par des vicissitudes complexes, dégénérer quelques années plus tard vers une dictature militaire féroce. Les actions terroristes des formations péronistes, telles que les *Montoneros* et autres *Escuadrones de la muerte*, rendaient particulièrement dangereuse la situation des membres du milieu intellectuel avec des tendances et un passé de gauche vérifiables, comme c'était le cas pour Hersch et pour sa femme. C'est ainsi qu'en 1966 la famille

1. Parmi les articles de cette période, cf. notamment Gerschenfeld 1964, Gerschenfeld & Chiarandini 1965, Gerschenfeld & Stefani 1966, Chiarandini, Stefani & Gerschenfeld 1967, Chiarandini & Gerschenfeld 1967, Gerschenfeld, Ascher & Tauc 1967.

2 : *Hersch à l'époque de son séjour au Department of Neurobiology de la Harvard Medical School, photo prise vers 1967.*
De gauche à droite : Monroe Cohen, Hersch Gerschenfeld, Mike Dennis et Jack McMahan.

Gerschenfeld – qui comprenait aussi deux enfants, Ana et Abel – émigra vers les États-Unis où Hersch travailla à la Harvard Medical School dans le fameux Department of Neurobiology de Steve Kuffler (l'un des centres les plus importants des recherches sur le système nerveux, qui abritait alors des personnages du niveau de David Hubel, Torsten Wiesel, Edward Kravitz, Edwin Furshpan, David Potter et beaucoup d'autres). En collaboration avec Kuffler, Monroe Cohen et Mike Dennis (ill. 2), Hersch entreprit des recherches de type électrophysiologique sur les astrocytes qui révélèrent le rôle important de ces cellules gliales dans la régulation du niveau de potassium dans l'espace extracellulaire du cerveau (Cohen, Gerschenfeld & Kuffler 1968, Dennis & Gerschenfeld 1969).

La rétine au Laboratoire de Neurobiologie de l'École normale supérieure

En dépit des conditions extrêmement favorables de la recherche neurobiologique qui existaient dans le laboratoire de Kuffler (et dans les alentours immédiats, il suffit de se rappeler que juste à côté il y avait le Département d'Anatomie de Sanford Palay, formidable pôle d'attraction pour les études morphologiques sur le système nerveux, l'Amérique du Nord n'était pas destinée à devenir le dernier pays au cours des

pérégrinations des Gerschenfeld. Les liens avec l'Europe, et avec la France en particulier, qui avaient des origines culturelles profondes et s'étaient renforcés surtout à l'époque du second séjour parisien (notamment avec Philippe Ascher et Jacsue Kehoe), furent en 1968 à la base de la décision, pour la troisième fois, de prendre le cap pour Paris. Ce fut le début de la dernière phase de la carrière scientifique de Gerschenfeld, qui après un séjour à l'Université d'Orsay, contribua en 1971 (avec Ascher, Kehoe et Jean Massoulié) à la fondation du Laboratoire de Neurobiologie, un événement qui s'inscrivait dans le projet d'un renouvellement assez radical de la recherche biologique poursuivie par la direction de l'École. C'est dans le cadre de ce laboratoire (destiné à devenir bientôt l'un des centres les plus importants en France de la recherche sur le système nerveux au niveau cellulaire) que se déroula le reste de l'activité scientifique de Gerschenfeld, qui attira de nombreux collaborateurs français et étrangers. Parmi ceux-ci, ce fut en particulier Danièle Tritsch, avec qui Gerschenfeld poursuivit pendant de longues années ses études sur les mécanismes synaptiques et membranaires du système nerveux, qui amenèrent à d'importants résultats, et notamment à la caractérisation d'une série de récepteurs à la sérotonine dont l'activation produisait des effets physiologiques divers par une grande variété de mécanismes.

Ce fut la renommée de ces travaux, et en particulier la lecture d'un célèbre article des *Physiological Reviews*, que Gerschenfeld avait publié en 1973, qui me fit envisager la possibilité de venir à Paris pour travailler avec lui, à une époque où je faisais des recherches à Pise sur la transmission synaptique dans la rétine en collaboration avec Luigi Cervetto. Mon but était surtout d'apprendre les méthodologies des manipulations physiologiques et pharmacologiques des synapses développées chez les invertébrés pour les appliquer ensuite à la rétine. J'écrivis donc – le 8 mars 1976 – une lettre où j'exprimais mon désir d'aller passer une courte période pour travailler avec Hersch sur la pharmacologie de la transmission synaptique. J'étais bien préparé à travailler sur l'aplysie ou sur l'escargot, mais j'eus la surprise de savoir que Gerschenfeld, lui, préférait travailler sur la rétine, et qu'un poste expérimental, spécialisé et équipé avec un superbe banc optique, était déjà disponible dans le laboratoire. L'explication de ce petit mystère était que, deux ans auparavant, était venu travailler avec Hersch un chercheur américain, Gordon Fain, et Hersch, qui depuis déjà quelque temps s'était intéressé à la rétine, avait profité de l'expérience de Fain dans ce champ pour mener à bien la mise au point d'un laboratoire consacré à la rétine, grâce aussi à la grande habileté technique de Bernard Lacaisse, le mécanicien du laboratoire à l'époque (ill. 3).

L'attirance de Gerschenfeld pour la rétine venait du fait qu'il pensait, et pour cause – il faut le dire – que la rétine pouvait vraisemblablement révéler chez les vertébrés une variété d'actions synaptiques et de mécanismes physiologiques comparables à celles de l'aplysie et d'autres invertébrés, en montrant ainsi que l'apparent « anticonformisme » physiologique de ceux-ci était plutôt la règle que l'exception.

Dans les recherches que Hersch et Fain réussirent à mener après une longue et complexe mise au point, ils obtinrent deux résultats importants qui donnèrent lieu à deux

3 : *Hersch avec Gordon Fain dans une photo prise au printemps 1975 près de la place Stanislas à Nancy.*
Ils étaient en voyage pour participer à un congrès de physiologie de la rétine au mont Sainte-Odile, près de Strasbourg.

articles publiés dans la revue *Nature*, respectivement en 1977 et 1978. Dans le premier de ces articles, ils montraient que les bâtonnets de la rétine du crapaud, à l'opposé de ce qu'on croyait pour les photorécepteurs des vertébrés en général, étaient capables de produire des potentiels d'actions. Dans leur deuxième article, ils purent montrer que l'hyperpolarisation produite chez les bâtonnets par la lumière activait, en plus des classiques canaux cationiques sensibles à la lumière, une conductance sensible au potentiel par hyperpolarisation. Des études récentes conduites dans d'autres laboratoires ont permis de caractériser cette conductance et de montrer sa grande importance physiologique y compris dans la rétine humaine : son blocage, obtenu avec des drogues spécifiques, rend le sujet incapable de suivre des scènes visuelles changeant rapidement.

Le travail fait par Gerschenfeld et Fain, avant mon arrivée à Paris, eut une grande importance pour le déroulement de nos recherches successives, et non pas seulement parce qu'il avait amené à la construction du laboratoire de la rétine. Ce fut particulièrement le cas pour des expériences que nous entreprîmes en 1977 lorsqu'un peu par hasard, notre intérêt fut attiré par des potentiels brusques qui se produisaient occasionnellement chez les cônes de tortue, à la suite d'une stimulation lumineuse très étendue sur la surface de la rétine.

Mais avant d'entrer dans l'exposé des résultats de nos recherches, il convient maintenant de citer quelques détails concernant la toute première période de notre collabora-

tion. D'abord les difficultés rencontrées dans les premières expériences provenaient de la résistance électrique trop élevée des micropipettes nécessaires aux enregistrements des cellules de rétine de tortue que je préparais en me servant de l'étireuse Livingstone (un appareil assez rudimentaire, mais alors très utilisé pour la préparation des électrodes à pointe très fine nécessaires pour les enregistrement intracellulaires de neurones rétiniens). La résistance de ces électrodes dépassait parfois 1000 MΩ et elles se révélaient ainsi trop résistives pour l'amplificateur disponible dans le laboratoire et mis au point par Fain pour les travaux sur le crapaud. L'amplificateur que j'utilisais à Pise avec ces électrodes, et que j'avais amené avec moi, n'était malheureusement pas utilisable à cause des dégâts causés par le transport en train. Les réponses qu'on arrivait à enregistrer avec l'autre amplificateur des cellules horizontales (et d'autres neurones de la rétine) étaient toutes de petite amplitude avec un décours temporel très lent. Comme à l'époque, il n'y avait pas de techniciens électroniques dans ce laboratoire, il fallut attendre la personne à laquelle tout le monde s'adressait chaque fois qu'un problème électronique se présentait (chose bien fréquente pour un laboratoire d'électrophysiologie) : Raymond (Ray) Kado, un collègue d'origine japonaise, qui travaillait à Gif-sur-Yvette et qui était ingénieur électronique de formation (ill. 4). Ray était parti pour une période à l'étranger (au Japon, si je me rappelle bien) et il se présenta au laboratoire environs une semaine après le début de nos expériences. Il répara sans la moindre difficulté l'amplificateur en panne, permettant ainsi de déclencher la phase productive de nos recherches sur la rétine qui, à partir de mon arrivée le 5 mai 1976, continuèrent d'une façon plus au moins continue jusqu'à 1983-1984 environ.

4 : *Raymond Kado et Philippe Ascher dans une photo prise en 1995 à l'occasion du 70e anniversaire de Gerschenfeld.*

LE *FEEDBACK* OU LA SURPRENANTE COMPLEXITÉ DES RELATIONS SYNAPTIQUES AU DÉBUT DES RECHERCHES SUR LA RÉTINE

Après des études initiales sur les effets de certaines drogues anticholinergiques sur la transmission entre photorécepteurs et cellules du deuxième relais de la rétine, notre intérêt se dirigea, un peu par hasard, sur un sujet de ces recherches qui suscita alors beaucoup d'attention et qui était assez débattu. Il s'agissait de l'action synaptique rétroactive (ou à *feedback*) des cellules horizontales sur les cônes découverte en 1971 par Denis Baylor, Michelangelo Fuortes et Paul O'Bryan qui travaillaient à Bethesda aux États-Unis (Baylor, Fuortes & O'Bryan 1971). Ces chercheurs avaient démontré que la réponse hyperpolarisante évoquée chez les cônes de la rétine de tortue par des cercles lumineux diminuait d'amplitude lorsque le diamètre des cercles dépassait environ 1 millimètre. Avec des anneaux de lumière de grande taille, il était possible de montrer que la périphérie du champ récepteur des cônes exerçait une influence dépolarisante sur le potentiel membranaire des cônes, c'est-à-dire une action de signe opposée à celle de l'illumination centrale. Cela indiquait la présence chez les cônes des vertébrés d'une organisation spatiale à antagonisme centre-périphérie comparable à celle découverte en 1949 par Hartline pour les photorécepteurs de la limule (un crustacé marin) et démontrée en 1952 aussi chez les cellules ganglionnaires de la rétine du chat et du lapin par Kuffler et par Barlow.

Baylor, Fuortes et O'Bryan avaient démontré que l'influence antagoniste (dépolarisante) de la stimulation périphérique chez les cônes de tortue était due à une action synaptique en retour exercée par le cellules horizontales sur ces photorécepteurs. Comme c'était le cas pour les cônes, les cellules horizontales répondaient à l'illumination de la rétine avec des réponses graduées de signe hyperpolarisant. Mais, étant étroitement couplées l'une à l'autre par des jonctions électriques, il était nécessaire d'utiliser des stimulations lumineuses de grande étendue spatiale afin que leurs réponses puissent atteindre une grande amplitude. Dans ces conditions, l'action en *feedback* qu'elles jouaient sur les cônes (et qui était de type inhibiteur) produisait chez ces photorécepteurs un effet dépolarisant (et donc antagoniste par rapport à l'influence de l'illumination centrale). Cet effet n'apparaissait pas avec de petits cercles de lumière car, avec ce type de stimulation, la réponse des cellules horizontales était de petite amplitude et donc incapable de modifier le potentiel membranaire des cônes. De plus, Fuortes et ses collaborateurs avaient démontré qu'occasionnellement, la stimulation lumineuse de la périphérie du champ récepteur pouvait évoquer chez les cônes des réponses dépolarisantes de caractère temporel transitoire ressemblant à des potentiels d'action (Fuortes, Schwartz & Simon 1973, O'Bryan 1973).

Un jour, j'étais en train d'enregistrer la réponse d'un cône qui montrait une petite déflection dépolarisante à *feedback* en réponse à des stimulations lumineuse étendues. Comme l'enregistrement semblait assez stable, je décidai d'injecter des sauts de courant soit dépolarisant soit hyperpolarisant, pour vérifier certaines données qui venaient d'être publiées par Luigi Cervetto et Alexiej Byzov, un chercheur russe qui s'était beau-

coup intéressé aux réponses à *feedback* et avait proposé une explication assez ingénieuse du mécanisme responsable de leur production (Byzov & Cervetto 1977). Rien de très particulier n'arriva lorsque j'injectai des sauts des deux polarités à l'obscurité et pendant la stimulation avec un petit cercle de lumière, et rien non plus n'arriva avec des sauts hyperpolarisants injectés pendant la stimulation lumineuse étendue. En revanche, lorsqu'on injectait des sauts de courant dépolarisant pendant l'illumination étendue, on voyait apparaître des déflections très grandes. Ces déflections se manifestaient surtout dans les phases initiales de la réponse à la lumière (c'est-à-dire en correspondance avec le moment où apparaissait normalement la réponse à *feedback*) et avaient un caractère clairement impulsif.

Je me rappelle avoir rassemblé rapidement les tracés (qui se faisaient alors directement sur papier – ce n'était pas l'époque des ordinateurs et nous n'avions pas encore d'enregistreur à bandes magnétiques) et les avoir montrés à Hersch qui lisait un article dans son bureau. Il nota tout de suite que ces réponses ressemblaient aux potentiels d'actions calciques qui, dans ses expériences avec Fain, étaient apparus chez les bâtonnets du crapaud à la suite de certaines manipulations du milieu ionique extracellulaire. Hersch ajouta qu'il fallait voir aussi si, dans le cas de cônes, ils étaient dus à l'activation d'une conductance calcique de type régénérative.

Ce fut le début de quatre ans de recherches sur les mécanismes ioniques et synaptiques des réponses à *feedback* qui nous permirent d'obtenir une série assez intéressante de résultats. D'abord, la démonstration que le *feedback* agissait sur les cônes en modulant la conductance du calcium et, par conséquent, en contrôlant la libération du transmetteur de la terminaison synaptique de ces photorécepteurs. Par cette action, les cellules horizontales étaient douées de la capacité d'exercer un contrôle présynaptique très fin au niveau de la toute première synapse rétinienne.

Ce n'est pas ici la place pour rentrer dans les détails des expériences qui nous permirent d'arriver à cette conclusion. Il suffit de dire que dans des conditions ioniques telles que favorisant le courant dans les canaux calciques (et en particulier en présence d'ions strontium ou baryum), tous les cônes devenaient capables de développer des potentiels d'actions de grande amplitude, en réponse à la stimulation de la périphérie du champ récepteur avec des lumières étendues. Ces potentiels n'étaient bloqués, ni par la TTX, ni par d'autres manœuvres capables d'inhiber les potentiels d'action sodiques. Si dans une très petite proportion de cônes, les stimulations périphériques très intenses pouvaient évoquer les potentiels d'action, même en condition de contrôle, en présence de strontium ou de baryum, ces potentiels apparaissaient dans tous les cônes et pouvaient être évoqués par des stimulations périphériques peu intenses.

La possibilité d'induire des réponses à *feedback* de grande taille en présence de strontium ou de baryum nous permit d'étudier en détail l'organisation des relations synaptiques entre différents types de cônes et de cellules horizontales. Nos résultats révélèrent une organisation très complexe à ce niveau qui rendait les neurones rétiniens

capables d'effectuer une élaboration sophistiquée du message visuel dans le domaine spatial et chromatique. Cela fut possible surtout parce que, dans les rétines traitées avec le strontium ou le baryum, tous les cônes montraient clairement, comme je l'ai déjà dit, les effets du *feedback*, et en réponse à des stimulations lumineuses d'intensité relativement faible.

Nos expériences montrèrent une relation aussi spécifique que surprenante entre les différents types de cônes et les cellules horizontales. Dans la voie centripète (photorécepteurs → cellules horizontales), 1) les cônes sensibles à la lumière rouge (ou cônes rouges) donnent l'*input* à un type de cellule horizontale (cellule H1) caractérisé par la présence d'une terminaison axonique développée qui, comme les dendrites issus du corps cellulaire, établit des relations d'*input-output* spécifiques avec les cônes (l'*input* des cônes rouges se faisant soit sur les dendrites soit sur la terminaison axonique, à la différence près qu'il reçoit aussi l'*input* des bâtonnets) ; 2) les cônes verts envoient leur *input* à une cellule sans axone du type indiqué comme H2 ; 3) les cônes bleus se dirigent vers les cellules sans axone du type indiqué comme H3. Dans la voie de retour (ou à *feedback*), les cônes rouges reçoivent l'*input* de la terminaison axonique de la cellule H1, les cônes verts des dendrites issus du corps cellulaire de la même cellule, et les cônes bleus de la cellule H2.

À travers la voie cônes rouges → corps cellulaires des cellules H1 → cônes verts, les cônes verts répondent à une lumière rouge assez étendue sur la rétine avec une réponse dépolarisante (c'est-à-dire de signe opposé à celle évoquée par une lumière verte stimulant directement les cônes verts). Ce qui veut dire que, dans la rétine, le *feedback* est capable de produire un antagonisme autant chromatique que spatial.

Mais il y avait quelque chose de bien plus surprenant dans nos résultats qui montrait la complexité et la capacité fonctionnelle d'un circuit nerveux constitué d'un petit nombre de type neuronaux et, en même temps, faisait apparaître la difficulté de cadrer le comportement des neurones dans des schémas morphofonctionnels rigides. C'est le cas des deux parties de la cellule H1, c'est-à-dire le corps cellulaire avec ses dendrites d'un côté, et la terminaison axonique avec ses processus de l'autre côté. Ces deux parties sont connectées l'une à l'autre par une fibre axonique très mince qui n'est pas capable de supporter une transmission efficace du signal électrique (il faut considérer que, comme la majorité des cellules rétiniennes, les cellules horizontales communiquent par des potentiels locaux de type électrotonique, ne déchargeant normalement pas des potentiels d'action capables de diffuser sur de longues distances). D'un point de vue fonctionnel, les deux parties se comportent donc comme deux unités distinctes, chacune avec ses relations *input-output* particulières avec des types spécifiques de photorécepteurs.

Mais les surprises ne finissaient pas ici. La région du corps cellulaire est couplée par l'intermédiaire de jonctions électriques (du type des *gap junctions*) à des corps cellulaires de cellules voisines du même type, le couplage étant relativement faible. En revanche, les terminaisons axoniques sont fortement couplées l'une à l'autre. En conséquence

de ces arrangements, l'étendue spatiale du champ récepteur des réponses à la lumière est, dans le cas du réseau des corps cellulaires, sensiblement mineure par rapport au réseau des terminaisons axoniques (environs 1 millimètre, vis-à-vis de plus de 5 millimètres). Comme les réseaux des corps cellulaires et des terminaisons axoniques sont responsables respectivement de l'action à *feedback* sur les cônes verts et sur les cônes rouges, il s'ensuit que l'effet antagoniste de l'illumination périphérique se fait chez le premiers avec des stimulations de taille moyenne, tandis qu'il faut de très grands cercles (ou anneaux) de lumière pour induire un effet antagoniste important sur les cônes rouges. Cela amène à une conséquence assez étonnante : l'effet dépolarisant à *feedback* induit sur les cônes verts par un cercle lumineux de taille moyenne (1 millimètre) diminue lorsque le diamètre est agrandi jusqu'à 5 millimètres ou plus. Cela découle du fait que, à travers l'action à *feedback* exercée sur la périphérie lointaine du champ récepteur, une lumière rouge de grande taille produit une réduction de la réponse dans les cônes rouges centraux et, par cela, cause une réduction de la réponse du réseau des corps cellulaires situé centralement par rapport à la stimulation.

En conséquence de cet arrangement, les cônes verts ont une organisation spatiochromatique complexe de leur champ récepteur avec 1) une partie centrale (100 microns environ de diamètre) sensible à la lumière verte et induisant une hyperpolarisation de leur membrane ; 2) une périphérie proche, sensible à la lumière rouge et exerçant sur ces cônes une action dépolarisante (par la voie cônes rouges → réseau des corps cellulaire des cellules H1 → cônes verts) ; et 3) une périphérie lointaine dont la stimulation avec la lumière rouge peut avoir un effet antagoniste sur l'action dépolarisante induite par la stimulation de la périphérie proche (par le circuit cônes rouges de la périphérie lointaine → réseau des terminaisons axoniques H1 → cônes rouges centraux → réseau des corps cellulaires des cellules H1 → cônes verts).

Aussi surprenant que soit cet arrangement, il ne permet pas simplement aux cônes d'élaborer d'une façon complexe l'information visuelle au niveau tant spatial que chromatique. Il y a aussi le fait que les deux parties de la même cellule (corps cellulaire et terminaison axonique de la cellule H1), incapables de communiquer par la voie de leur connexion anatomique directe, s'influencent l'une l'autre par une voie polysynaptique complexe. De plus, si l'on considère que tant les terminaisons axoniques que le corps cellulaires forment un réseau fonctionnel par la voie de leur jonctions électriques, on voit jusqu'à quel point la rétine semble dépasser le dogme central de l'organisation élémentaire du système nerveux : la doctrine du neurone élaborée au dix-neuvième siècle par Cajal et par le neurologiste belge Arthur van Gehuchten.

L'étrange histoire du GABA et de la dopamine

Pendant les recherches sur le *feedback*, qui nous occupèrent, Gerschenfeld et moi, au cours d'à peu près quatre ans, un jeune étudiant de l'École normale entra au laboratoire. C'était Jacques Neyton qui devint un collaborateur pendant toute la durée des études successives sur la rétine menées à l'École normale, où il continue de nos jours

ses recherches avec succès. L'un des problèmes qui s'imposait de plus en plus, en poursuivant l'investigation des mécanismes physiologiques du *feedback*, était de savoir comment l'action synaptique des cellules horizontales pouvait induire une activation du courant calcique dans les cônes. Par les études du groupe d'Akimichi Kaneko au Japon, ce problème a eu récemment une solution – elle aussi bien surprenante dont on parlera plus tard – qui fait apparaître une fois de plus la nature anticonformiste des circuits rétiniens. À l'époque, on avait suggéré que l'action des cellules horizontales sur les cônes dans la voie de *feedback* était basée sur une synapse de type GABA-ergique. Pour évaluer cette possibilité, nous entreprîmes, vers la fin 1980, des expériences avec des antagonistes du GABA, tels que la bicuculline et la picrotoxine, dans des rétines traitées avec du strontium où les réponses à *feedback* étaient bien développées, afin de mettre en évidence une possible action de blocage des voies GABA-ergiques à ce niveau.

Dans les premières expériences, rien ne semblait se passer à la suite d'applications des antagonistes GABA dans les cônes, dont les réponses à *feedback* produites par les stimulations lumineuses périphériques ne paraissaient nullement affectées par les drogues appliquées. Mais en réalité, quelque chose se passait – bien qu'il fût nécessaire d'attendre quelque temps pour s'en apercevoir – et c'était une chose intéressante qui nous occupa pour le reste de notre temps passé ensemble, et qui ouvrit, en quelque façon, un chapitre peu banal de l'étude moderne des mécanismes synaptiques du système nerveux.

Voyons comme cela se fit. Comme à l'époque on était intéressé par les interactions entre corps cellulaires et terminaisons axoniques des cellules horizontales de type H1, chaque fois qu'on pénétrait une cellule horizontale de ce type, on cherchait à identifier si l'électrode était dans l'une ou l'autre des deux régions de la cellule. On évaluait alors, par des stimulations lumineuses de différentes tailles, l'étendue du champ récepteur des réponses enregistrées. Ce que nous remarquâmes avec surprise – sans y prêter, au début, trop d'importance – fut que, chez les rétines traitées avec la bicuculline ou la picrotoxine, le champ récepteur de toutes les cellules H1 semblait avoir les caractéristiques spatiales des petits champs typiques des corps cellulaires (sommation spatiale de l'ordre d'un millimètre) bien que, chez les rétine non traitées, des telles réponses étaient rencontrées assez rarement. Au moment où nous arrivions enfin à réfléchir sur cette chose, il fut facile de s'apercevoir que cela provenait du fait que l'application de bicuculline ou de picrotoxine rétrécissait d'une façon considérable l'étendue du champ récepteur des cellules horizontales. En conséquence de cet effet, les terminaisons axoniques allaient acquérir des propriétés à petit champ qui ressemblaient à celles observées dans les rétines non traitées pour les corps cellulaires.

Le résultat était sans aucun doute intéressant et, en même temps, bien surprenant. En réfléchissant au possible mécanisme de l'effet, et en considérant la théorie de la diffusion des signaux électriques dans un réseau de cellules couplées, il parut évident que le résultat inattendu pouvait être la conséquence de deux effets bien distincts. D'un côté, il était possible que, en l'absence de toute modification de la résistance des jonctions

électriques (jonctions communicantes ou *gap*) entre cellules voisines, la réduction du couplage électrique soit la conséquence d'une réduction de la résistance de la membrane cellulaire ordinaire (ou extrajonctionelle) pouvant produire un effet de *shunt* du signal électrique restant circonscrit aux cellules où il était produit, sans diffuser aux cellules avoisinantes (par la voie des jonctions communicantes). Un tel effet eût été relativement banal puisqu'il impliquait un type d'action bien connu pour un neurotransmetteur, c'est-à-dire un changement de résistance membranaire comme conséquence d'une modification de l'état d'ouverture des canaux ioniques.

L'autre possibilité, pour expliquer l'action des antagonistes GABA-ergiques sur le champ récepteurs des cellules horizontales, était de supposer qu'elle impliquait une modification spécifique de la résistance des jonctions communicantes entre cellules voisines. C'était une possibilité nouvelle, et, de plusieurs points de vue, très stimulante, car elle allait impliquer la possibilité d'un contrôle par les neuromédiateurs de la conductance des jonctions communicantes. Il n'existait à l'époque aucun exemple d'un tel effet dans le système nerveux : deux mondes différents, d'un côté celui des synapses conventionnelles classiques basées sur le rôle crucial des neurotransmetteurs et, de l'autre côté, celui des jonctions électriques, basées sur la transmission électrique directe par courants ioniques (et sans aucune intervention des neurotransmetteurs). Ces deux mondes allaient se rencontrer par cette possibilité d'un contrôle chimique de la conductance des jonctions électriques. Si cela était vrai, ce mécanisme pouvait élargir d'une façon importante la plasticité fonctionnelle du système nerveux (et encore une fois, montrer son anticonformisme face aux classifications rigides de la physiologie à cette époque).

Pour résoudre le dilemme qui se présentait à nous, nous entreprîmes des recherches basées sur la pénétration au moyen de deux microélectrodes respectivement dans deux terminaisons axoniques de cellules H1 voisines, et sur l'injection d'un courant dans une cellule et l'enregistrement de la réponse dans une autre, afin d'étudier le couplage électrique directement et indépendamment de la stimulation lumineuse. L'hypothèse, naïve comme on le verra bientôt, était qu'on aurait dû observer une réduction particulièrement sensible du potentiel évoqué chez l'une des deux cellules, à la suite de l'injection d'un courant fixe dans l'autre, s'il y avait une augmentation importante de la résistance des jonctions électriques. Nos premières expériences à ce sujet ne furent nullement encourageantes : lorsqu'on avait obtenu – à la suite de l'application de la picrotoxine ou de la bicuculline – un rétrécissement clair du champ récepteur des cellules horizontales, on ne voyait aucune diminution du potentiel évoqué dans une cellule en réponse au courant injecté dans l'autre. À vrai dire, si l'on voyait quelque chose, c'était plutôt l'inverse, c'est-à-dire une augmentation de ce potentiel, mais – comme il arrive assez souvent dans la recherche expérimentale – lorsque les résultats vont à l'opposé de l'hypothèse qu'on s'est faite, nous fûmes portés à considérer ces augmentations comme la conséquence de quelque petit artefact expérimental et donc sans importance. Pourtant, en continuant ces expériences, et en cherchant à éliminer toutes possibles sources de variabilité, nous fûmes enfin obligés de reconnaître que c'était bien

le contraire de ce qu'on attendait : lorsqu'on s'imaginait – à la suite du rétrécissement du champ récepteur – que le couplage électrique entre cellules horizontales avait diminué, les expériences d'injection de courant montraient une évidente augmentation du potentiel évoqué dans une cellule en réponse à l'injection d'un saut de courant dans la cellule voisine.

Je me rappelle que, Latins et passionnés comme nous étions tous le deux, Hersch et moi, nous entrâmes dans un état de grande anxiété, totalement incapables de comprendre ce qui se passait. Nous cherchâmes à discuter avec les collègues du laboratoire, et même avec quelques visiteurs, sans arriver à aucune conclusion. Ce fut seulement Philippe Ascher qui nous dit un jour qu'il fallait regarder la théorie mathématique de la diffusion du courant dans un réseau de cellules couplées parce qu'il se pouvait que, dans certaines conditions, un effet comme le nôtre puisse être expliqué comme la conséquence d'une augmentation de la résistance des jonction électriques. La chose paraissait difficile à envisager, mais ne voyant pas d'autre issue, on se mit à relire plus attentivement les ouvrages et articles que nous avions déjà lus à ce propos. J'habitais alors dans une chambre d'étudiant à l'École normale et je me rappelle qu'une nuit – vers l'automne 1980 –, après avoir relu un article de Peter Detwiler et Alan Hodgkin sur le couplage électrique entre les cônes de rétine de tortue, l'explication se présenta tout d'un coup, comme une révélation soudaine, pendant que je cherchais vainement à m'endormir. Je me rappelle avoir allumé ma lampe de chevet et avoir bien regardé la figure 1 de l'article où il y avait un diagramme illustrant la diffusion du courant dans un réseau-plan de cellules couplées selon deux hypothèses de travail différentes : cellules disposées selon une grille carrée et cellules disposées selon un réseau hexagonal.

Ce qui était d'une grande importance pour nous était que le diagramme montrait, dans les deux cas, que l'augmentation de la résistance des jonctions électriques aboutissait à une augmentation du voltage évoqué dans une cellule voisine à la suite d'un courant constant injecté dans une autre cellule, à condition que ces cellules soient très proches, par rapport à la constante d'espace du système (le paramètre caractérisant l'étendue spatiale du couplage dans le réseau). Cette condition était satisfaite dans notre expérience parce que, comme les courants qu'on pouvait injecter dans les cellules étaient d'une bien petite intensité à cause de la résistance très élevée des électrodes, nous étions obligés de pénétrer des cellules tout à fait proches (moins de 100 microns, ce qui était une distance bien plus petite que la constante spatiale des terminaisons axoniques H1).

Le matin suivant, j'arrivai au laboratoire avec beaucoup d'enthousiasme et cherchai à convaincre Hersch et les autres amis du laboratoire de cette explication qui rendait les résultats de nos expériences très intéressants. Après sa perplexité initiale, Hersch devint lui aussi enthousiaste et, à partir de ce jour, nous nous concentrâmes sur ce type d'expériences pour confirmer le résultat qui, quelques jours auparavant, nous semblait totalement incompréhensible, voire absurde. Je me rappelle aussi que, dans la période qui suivit, Hersch se plaisait à montrer nos données aux visiteurs comme une espèce de jeu d'intelligence avec une solution tout à fait paradoxale.

Le temps s'écoulait et vers la fin de 1980, ou le début de 1981, un collègue américain, Paul Witkovsky, alors à l'Université de Stony Brooks, écrivit à Gerschenfeld en lui demandant s'il pouvait passer une année sabbatique dans notre laboratoire. Peu de temps après, Paul changeait d'université – il fut nommé professeur à la New York University – et le directeur de son département ne voulut pas lui accorder le permis pour une aussi longue absence. Ce qui fit qu'il passa seulement trois mois avec nous. Hersch avait quelque difficulté à accueillir un collaborateur pour une période aussi courte, mais il accepta quand même, et demanda à Paul, qui avait une grande expérience d'histologiste, d'amener avec lui du jaune de Lucifer, le colorant fluorescent qui était alors largement utilisé pour marquer les cellules lors de l'enregistrement intracellulaire. Comme le Lucifer était capable de diffuser à travers les canaux des jonctions communicantes, il pouvait servir pour étudier les modifications de la perméabilité de ces jonctions et fournir ainsi une indication utile pour confirmer les résultats obtenus dans les expériences d'injection de courant. Bien que ces derniers résultats nous paraissaient incontestables, leur valeur probatoire semblait trop liée à une théorie mathématiquement élaborée pour nous apparaître tout à fait évidents et démonstratifs face à des critiques exaspérées.

En avril 1981, Paul arriva à Paris et il resta jusqu'en juillet. Dans la première période, il mit au point la technique histologique pour visualiser les cellules horizontales en profitant d'un microscope à fluorescence qui existait au laboratoire, bien qu'inutilisé depuis longtemps. Cela fait, nous commençâmes aussitôt les expériences en injectant dans des conditions contrôle le Lucifer pendant l'enregistrement, soit des terminaisons axoniques, soit des corps cellulaires. Comme on s'y attendait, il apparaissait dans le premier cas un vaste réseau de terminaisons axoniques, à cause du passage du colorant de la terminaison injectée à celle plus au moins voisine. Dans le second cas, on marquait plus faiblement un réseau plus restreint de corps cellulaires. En ce qui concerne l'action des antagonistes du GABA, on s'attendait bien évidemment à voir une réduction de la diffusion du Lucifer dans le réseau des cellules couplées, à mesure que le champ récepteur se rétrécissait. Cela dit, nous étions préparés quand même à voir des différences modestes, requérant des analyses statistiques des images afin de montrer la signification des différences éventuelles.

Les choses se passèrent d'une façon tout à fait différente. Ce fut Paul qui, s'occupant des procédures histologiques, découvrit la chose le premier. Il faisait les analyses histologiques après les expériences en laissant habituellement la rétine en condition de fixation toute la nuit. Comme il arrivait d'habitude dans le laboratoire très tôt le matin, Paul se trouva tout seul un jour de mai 1981 pour contempler ce « spectacle inattendu » de la terminaison axonique marquée en présence de bicuculline, dans laquelle seule la terminaison (avec le corps cellulaire correspondant) était marquée, le réseau autour ne l'apparaissant nullement. Quand Hersch et moi nous arrivâmes au laboratoire, nous n'arrivions pas à le croire de nos yeux. Dans cette matinée, ce fut une espèce de procession pour permettre à tous les collègues du laboratoire de voir la « découverte » qu'on venait

de faire. C'était l'un de ces moments précieux dans la vie d'un chercheur où l'on arrive à goûter pleinement la joie de découvrir quelque chose (aussi petite ou grande qu'elle soit) avec, en plus, la satisfaction de savoir que le résultat est clair, évident, pouvant s'imposer aux jeux intellectuels, et que nul doute ne pouvait subsister (Piccolino *et al.* 1982).

C'était la première fois que, dans le système nerveux, l'application d'un agent pharmacologique, censé interférer avec l'action d'un neurotransmetteur chimique, se montrait capable de moduler la perméabilité ionique (et par conséquent la conductance) des jonctions communicantes. Les expériences faites par la suite nous permirent de confirmer les résultats de la bicuculline et de montrer que l'autre bloquant GABA-ergique utilisé – la picrotoxine – avait le même effet.

Ces expériences furent le début d'une période de travail vraiment passionnante qui, après le départ de Paul, vit Hersch, Jacques Neyton et moi-même engagés dans la tentative de démontrer quelles voies des antagonistes du GABA pouvaient affecter la conductance des jonctions communicantes. Il était en effet difficile d'envisager comment une interférence avec l'action du GABA – due à un blocage par la bicuculline de ses récepteurs membranaires ou par la picrotoxine des canaux chlore de ces récepteurs – pouvait affecter la conductance des jonctions communicantes. Celles-ci sont des pores intercellulaires dont il était difficile d'envisager une quelconque relation avec les canaux ioniques de la membrane plasmatique.

La clé de la solution du problème vint de certaines données de la littérature qui montraient que, chez les poissons, l'application de dopamine induisait un rétrécissement du champ récepteur des cellules horizontales comparable aux effets observés chez la tortue avec les antagonistes GABA-ergiques. En appliquant les mêmes protocoles expérimentaux utilisés dans les expériences précédentes (injection de courant et diffusion du Lucifer), nous pouvions établir que la dopamine exerçait sur les cellules horizontales de tortue les mêmes effets que les antagonistes GABA-ergiques. Comme il y avait des indications que le GABA pouvait inhiber la libération de dopamine dans la rétine, il était donc possible de supposer que les antagonistes du GABA agissaient d'une façon indirecte, en augmentant la libération de dopamine. Cette possibilité fut confirmée par des expériences dans lesquelles les effets de la bicuculline et de la picrotoxine furent bloqués par l'application des antagonistes de la dopamine.

À la suite de ces observations, le problème qui se posait était de savoir comment la dopamine arrivait à modifier la perméabilité des jonctions communicantes entre cellules horizontales. D'une certaine façon on aurait pu croire que le problème avait simplement changé d'aspect, mais sans aucun véritable avancement. Il n'en était rien, car il y avait une hypothèse réaliste pour l'action de la dopamine. Nos études pharmacologiques des récepteurs à la dopamine impliqués dans cet effet montraient qu'ils étaient du type D1, c'est-à-dire qu'ils étaient couplés à l'activation d'un système à second messager, à savoir celui de l'AMP cyclique. Comme l'AMP cyclique diffuse à l'intérieur de la

cellule, on pouvait envisager qu'à la suite de l'action de la dopamine sur la membrane plasmatique des cellules horizontales, l'AMP cyclique synthétisé atteindrait par diffusion les canaux intercellulaires des jonctions communicantes et en réduirait la perméabilité. Un jour, Hersch arriva au laboratoire avec un produit chimique qu'il venait de recevoir et qu'il me demandait d'essayer. Il s'agissait de la forskoline, un diterpénoïde – comme il me dit alors – capable de traverser la membrane cellulaire et d'augmenter le taux intracellulaire d'AMP cyclique indépendamment de l'activation des récepteurs dopaminergiques D1. Les expériences suivantes nous montrèrent que la forskoline exerçait sur les cellules horizontales des effets ressemblant à ceux de la dopamine. Il paraissait dès lors possible d'envisager que la dopamine agissait par la voie de l'AMP cyclique, et que celle-ci était aussi la voie finale commune de l'action des antagonistes du GABA. D'autre expériences permirent de confirmer cette conclusion qui fut la base d'un article que nous publiâmes en 1984 et qui fut probablement l'article le plus important issu des études sur la rétine menées dans le laboratoire de Gerschenfeld à l'École normale (Piccolino, Neyton & Gerschenfeld 1984).

Conclusion et réflexions

Ce fut aussi le dernier article issu de notre collaboration active. J'étais de mon côté rentré en Italie, où après une séries de difficultés, j'avais enfin réussi à monter un poste d'électrophysiologie pour continuer les recherches sur la rétine. C'est sur ce poste que furent effectuées les toutes dernières expériences sur la dopamine : Gerschenfeld et Neyton vinrent travailler à Pise pour de courtes périodes. Ensuite, jusque vers 1987, je continuai les études sur la dopamine en collaboration avec Paul Witkovsky qui passa lui aussi du temps en Italie. Vers la fin de 1987, je transférai mon laboratoire à l'Université de Ferrare, où je continuai à travailler sur la rétine jusqu'en 1999 lorsque mes intérêts pour l'histoire des sciences (que j'avais déjà cultivée d'une façon épisodique) devinrent dominants.

À ma rentrée à Pise, Gerschenfeld quitta ses recherches sur la rétine et préféra retourner à ses anciennes amours de laboratoire, les préparations d'invertébrés, en travaillant surtout en collaboration avec Danièle Tritsch (bien que son dernier article publié en 1999 en collaboration avec Dario Protti et Isabel Llano fût justement sur la rétine et, de surcroît, de mammifère). Jaques Neyton continua pour une courte période de travailler sur la rétine (avec Andrew Ishida, un chercheur d'origine japonaise installé aux États-Unis) (Ishida & Neyton 1985). Ensuite il fit des recherche sur le contrôle de la perméabilité des jonctions électriques par les neurotransmetteurs, bien que ce ne fût plus sur la rétine, mais sur les cellules de la glande lacrymale, dans un travail important mené en collaboration avec Alain Trautmann, où ils arrivèrent à enregistrer la conductance des canaux élémentaires des jonctions communicantes (Neyton & Trautmann 1985).

Je restai longtemps en contact avec Hersch, qui est sans aucun doute la personnalité qui a eu le plus d'influence sur ma vie tant du point de vu scientifique qu'humain. Les lettres (et ensuite les messages électroniques) qu'il m'envoyait, en italien (ou parfois dans

une espèce d'espéranto avec un mélange d'italien, de français, d'espagnol et parfois d'anglais) étaient charmantes, riches d'amitié et d'humour, et jamais limitées à de pures discussions scientifiques. Parmi celles que j'ai pu retrouver, il y en a une – écrite en 1986, vraisemblablement à l'occasion de mon passage à Ferrare où je venais d'être nommé professeur – où il a transcrit une courte poésie pleine d'humour d'Eugenio Montale intitulée « Il Professore », qu'Hersch dit avoir lue « entre deux articles du *Journal of Physiology* ». Dans son dernier message électronique qu'il m'envoya le 13 novembre 2003, il me complimenta pour un article historique que je venais d'écrire dans lequel je discutais la possibilité que l'expression « temps perdu » du titre de la *Recherche* de Proust puisse dériver de l'expression utilisée par Hermann Helmholtz dans une note à l'Académie des Sciences de Paris où il avait communiqué les résultats de sa première mesure de la vitesse de l'influx nerveux chez la grenouille (« temps perdu » servant alors à indiquer la latence entre stimulation électrique du tronc nerveux et contraction musculaire) (Piccolino 2003). Dans son message, Gerschenfeld me disait que cet article lui avait plu énormément *(moltissimo)* et que si la thèse que j'avançais sur la possible relation Proust-Helmholtz « n'est pas vraie, elle est bien trouvée ». Dans ce message, il se disait aussi « très heureux » d'un article sur le *feedback* entre cellules horizontales et cônes qui venait d'être publié par le groupe de Kaneko. Dans cet article, les chercheurs japonais confirmaient ce que nous avions suggéré quinze ans auparavant (c'est-à-dire que le *feedback* agissait par une modulation de la conductance calcique) et ils présentaient des résultats intéressants permettant d'envisager une hypothèse tout à fait nouvelle et surprenante sur le mécanisme de ce *feedback*. L'activation de la conductance calcique dans la membrane des cônes serait la conséquence de l'augmentation du pH dans le mince espace intercellulaire qui existe entre cellules horizontales, produite par l'hyperpolarisation de ces cellules induite par la lumière. L'ouverture des canaux calciques serait due à un effet du type « charge de surface » analogue à celui que est normalement observé chez les canaux sensibles au potentiel lorsque le taux extracellulaire d'ions divalents change. L'hypothèse du groupe de Kaneko expliquerait comment une action synaptique peut influencer des canaux sensibles au potentiel, sans impliquer le retard qu'il y aurait avec l'intervention d'un système à second messager. Elle rendrait aussi compte du fait que la communication entre cellules horizontales et cônes se fasse dans les pieds terminaux des cônes avec un contact très intime, dans des formations nommées pour ce fait « synapses invaginées » (Hirasawa & Kaneko 2003).

Quoi qu'il soit, le mécanisme du *feedback* suggéré par Kaneko (et qui a été largement confirmé par des études tout à fait récentes) est une indication de ce que j'ai indiqué comme « anticonformisme » fonctionnel des circuits de la rétine, un anticonformisme qui avait été entrevu par Hersch lorsqu'il avait voulu passer des invertébrés aux recherches sur la rétine. Dans ce thème, on peut considérer aussi un autre aspect qui avait émergé lors de nos expériences sur le GABA et la dopamine sur la rétine de tortue. Au contraire de ce qui se passe chez d'autres animaux (comme les poissons), les cellules dopaminergiques de tortue (qui sont un sous-type de cellules amacrines) n'établissent aucun contact direct avec les cellules horizontales. Avec cet arrangement, il semblait

difficile d'attribuer un rôle à la dopamine dans le contrôle des jonctions électriques entre cellules horizontales de la rétine. Mais l'action des antagonistes du GABA (qui étaient connus pour promouvoir la libération de dopamine dans la rétine) et l'action analogue d'autres stimulants de la libération de dopamine rétinienne (tels que l'amphétamine) amenaient à supposer que les cellules dopaminergiques puissent influencer les cellules horizontales même en l'absence d'un véritable contact synaptique. C'est ce que nous suggérions (Gerschenfeld, Neyton et moi) dans notre article de 1984, et qu'ensuite, nous remarquions – Witkovsky et moi, en collaboration avec Carmela Trimarchi – dans un article publié en 1987.

Ce que apparaissait comme une difficulté ou un point faible de l'étude du système dopaminergique de la rétine allait se transformer en un élément d'un intérêt particulier à mesure que la possibilité d'une action à distance par un effet type « hormone locale » ou « paracrine » (ou, comme il fut ensuite dénommé, « volume conducteur ») fut reconnu dans d'autres régions du système nerveux. Là encore, la rétine semblait avoir indiqué des chemins de recherche qui allaient révéler de nouvelles formes d'interaction entre éléments nerveux.

Le cadre que je viens de tracer sur les recherches sur la rétine conduites dans le laboratoire de Hersch Gerschenfeld à l'École normale (et ensuite pendant une courte période à Pise) m'invite, avant de conclure, à quelques réflexions quant à la manière dont la recherche expérimentale se développe. D'abord le caractère généralement imprévisible, non linéaire et quelquefois franchement tortueux du chemin des découvertes. Dan nos expériences, nous avions découvert l'action de la dopamine sur les jonctions communicantes entre cellules horizontales à la suite d'expériences faites pour étudier les effets d'antagonistes du GABA. Nul ne doute qu'une façon plus correcte et linéaire de procéder eût été d'étudier d'abord la dopamine et ensuite le contrôle exercé par le système GABA-ergique de la rétine sur les neurones dopaminergiques. De plus, il faut remarquer que nous avions découvert l'action des antagonistes GABA-ergiques un peu par hasard lorsque nous faisions des recherches sur le possible rôle du GABA dans la synapse à *feedback* entre cellules horizontales et cônes. Mais le hasard ne fut pas purement « casuel », si je puis m'exprimer ainsi. Nous n'étions sûrement pas les premiers à étudier les effets des antagonistes GABA-ergiques sur les réponses à la lumière des cellule horizontales. Ce qui nous a permis de révéler le rétrécissement des champs récepteurs des cellules horizontales à la suite de l'application de la bicuculline fut notre habitude d'étudier d'une façon systématique le champ récepteur de ces cellules pour établir si les réponses enregistrées venaient des terminaisons axoniques ou des corps cellulaires. Ceci s'expliquait d'ailleurs par notre intérêt pour l'étonnante complexité des relations entrée-sortie entre photorécepteurs et cellules horizontales dont les cellules avec axone (ou H1) représentaient l'élément le plus surprenant par leur division fonctionnelle entre le réseau des terminaisons axoniques et le réseau des corps cellulaires. Enfin, notre intérêt à ce niveau naquit, aussi par hasard, par la tentative – comme je l'ai déjà dit – de vérifier les résultats des expériences de Byzov et Cervetto sur l'injection de courants de deux polarités dans les cônes.

Cette façon d'avancer, non linéaire et tortueuse, est caractéristique de tout chemin de découverte (et de connaissance humaine) et n'est nullement restreinte à la recherche expérimentale. Mais c'est dans le cas de l'investigation scientifique qu'elle peut être tracée plus aisément par les épisodes qu'on peut documenter (par les articles et d'autres textes scientifiques, lettres et d'autres type de traces), bien que le véritable chemin de découverte apparaisse normalement bien à l'écart des textes scientifiques ordinaires.

Dans le cas de nos études sur la rétine, un autre aspect significatif (et l'une des raisons du succès de ces études) fut sans doute la passion presque obsessive qui nous caractérisait pour le travail de recherche. Nous restions pendant de très longues heures (parfois pour plus qu'un jour et une nuit) à notre poste de travail pour suivre l'évolution des réponses des cellules rétiniennes. Si ce travail était une obsession, il était aussi source de plaisir et d'amusement. On devait faire des efforts pour ne pas submerger nos collègues et visiteurs par les récits de nos expériences et de nos résultats. À une époque pendant laquelle il fallait plus au moins six mois pour avoir la réponse d'un journal à qui l'on avait envoyé son article, je me rappelle qu'Hersch commençait à contrôler le courrier à la loge de l'École (avant qu'il fût distribué au laboratoire) pour savoir le plus tôt possible s'il y avait une réponse, et cela à partir de deux ou trois jours après avoir envoyé notre papier !

Parmi les épisodes qui témoignent de quelque façon de ce climat d'heureuse « anormalité » (ou – comme dirait Cajal – *embriaguez deliciosa*) produite par nos recherches, je voudrais citer ce qui arriva une nuit, à l'époque des études de la dopamine, vers deux heures du matin, quand je sortais du laboratoire, après une longue journée de travail. J'était alors déjà rentré officiellement en Italie et je venais à Paris de temps en temps pour des périodes brèves où je profitais le plus possible du laboratoire. Hersch, Dora et une amie avaient été dans un restaurant chinois dans le Quartier latin pas loin de l'École normale. Se promenant après dîner, ils décidèrent enfin d'aller voir si j'étais encore au laboratoire. Lorsqu'ils furent à côté de l'École, comme ils virent la fenêtre du laboratoire illuminée (au neuvième étage du bâtiment), Hersch cria, sans nul espoir que je puisse l'entendre, « Marco ! »

Mais juste à ce moment-là, j'étais descendu dans la rue d'Ulm, tout heureux d'avoir trouvé ce jour-là que la dopamine affectait les cellules horizontales à une concentration très basse (20 nanomoles/litre). Alors, en entendant mon nom crié dans la rue, je criai à mon tour – comme si c'était une chose tout à fait naturelle – « 20 nanomoles, Coco ! » – Coco était l'appellation ordinaire de Hersch depuis les années de sa jeunesse en Argentine – en provoquant un grand étonnement chez Hersch et les autres qui ne comprenaient pas comment je pouvais répondre à cette heure-là, étant encore, comme ils le pensaient, au neuvième étage, au laboratoire.

Je pourrais citer beaucoup d'autres épisodes qui feraient apparaître le climat du laboratoire de Gerschenfeld dans la période des recherches sur la rétine, mais je préfère me référer ici à ce que disait Alfred Hitchcock, le grand metteur en scène hollywoodien,

quand il comparait le film à la vie : « Le film est la vie elle-même, mais sans ses phases ennuyeuses. » Travailler avec Gerschenfeld, c'était bien faire de la recherche expérimentale, mais sans ses moments vides et sans la moindre possibilité de s'ennuyer.

Parmi les choses qu'Hersch m'a apprises dans mes année à Paris (et aussi ensuite), c'est l'idée que la recherche expérimentale est aussi et surtout une aventure intellectuelle, dominée dans ses côtés essentiels par la liberté d'esprit, l'insouciance absolue pour tout esprit d'autorité et pour tout respect des conventions, une aventure impliquant en même temps de profondes valeurs éthiques et politiques au sens le plus élevé. Du point de vue historique, ces caractères ont été en effet les marques de la science à l'époque des grandes révolutions scientifiques des dix-septième et dix-huitième siècles, et c'est la plus belle leçon que j'ai reçue de mon grand ami et maître, Hersch Mordoqueo Gerschenfeld.

Remerciements

Je remercie Monroe Cohen, Gordon Fain, Alberto Mallart et Paul Witkovsky pour le matériel qu'ils ont mis à ma disposition pour la préparation de cet article. Je remercie aussi tous les collègues et amis qui ont lu le manuscrit dans des phases plus ou moins avancées et notamment Philippe Ascher, Jean-Gaël Barbara, Ottorino Belluzzi, François Clarac, Dora Gerschenfeld, Michel Meulders et Marina Nespor.

Bibliographie

D.A. Baylor, M.G. Fuortes & P.M. O'Bryan (1971) Receptive fields of cones in the retina of the Turtle. *J. Physiol. Lond.* 214, 265-294.

A.L. Byzov & L. Cervetto (1977) Effects of applied currents on Turtle cones in darkness and during the photoresponse. *J. Physiol. Lond.* 265, 85-102.

D.J. Chiarandini & H.M. Gerschenfeld (1967) Ionic mechanism of cholinergic inhibition in molluscan neurons. *Science* 56, 1595-1596.

D.J. Chiarandini, E. Stefani & H.M. Gerschenfeld (1967) Ionic mechanisms of cholinergic excitation in molluscan neurones. *Science* 56, 1597-1599.

M.W. Cohen, H.M. Gerschenfeld & S.W. Kuffler S.W. (1968) Ionic environment of neurones and glial cells in the brain of an Amphibian. *J. Physiol. Lond.* 197, 363-380.

M.J. Dennis & H.M. Gerschenfeld (1969) Some physiological properties of identified mammalian neuroglial cells. *J Physiol. Lond.* 203, 211-222.

P.B. Detwiler & A.L. Hodgkin (1979) Electrical coupling between cones in Turtle retina. *J. Physiol. Lond.* 291, 75-100.

G.L. Fain, F.N.Quandt & H.M. Gerschenfeld (1977) Calcium-dependent regenerative responses in rods. *Nature* 269, 707-710.

G.L. Fain, F.N. Quandt, B.L. Bastian & H.M. Gerschenfeld (1978) Contribution of a caesium-sensitive conductance increase to the rod photoresponse. *Nature* 272, 466-469.

M.G. Fuortes, E.A. Schwartz & E.J. Simon (1973) Colour-dependence of cone responses in the Turtle retina. *J. Physiol. Lond.* 234, 199-216.

H.M. Gerschenfeld (1964) A non-cholinergic synaptic inhibition in the central nervous system of a Mollusc. *Nature* 203, 415-416.

H.M. Gerschenfeld (1973) Chemical transmission in invertebrate central nervous systems and neuromuscular junctions. *Physiol. Rev.* 53, 1-119.

H.M. Gerschenfeld, P. Ascher & L. Tauc (1967) Two different excitatory transmitters acting on a single molluscan neurone. *Nature* 213, 358-359.

H.M. Gerschenfeld & D.J. Chiarandini (1965) Ionic mechanism associated with non-cholinergic synaptic inhibition in molluscan neurons. *J. Neurophysiol.* 28, 710-723.

H.M. Gerschenfeld & E. Stefani (1966) 5-hydroxytryptamine and synaptic transmission in Molluscan neurones. *Nature* 205, 1216-1218.

H.M. Gerschenfeld & L. Tauc (1961) Pharmacological specifities of neurones in an elementary nervous system. *Nature* 189, 924-926.

H. Hirasawa & A. Kaneko (2003) pH changes in the invaginating synaptic cleft mediate feedback from horizontal cells to cone photoreceptors by modulating Ca^2 channels. *J. Gen. Physiol.* 122, 657–671.

A.T. Ishida & J. Neyton (1985) Quisqualate and L-glutamate inhibit retinal horizontal-cell responses to kainate. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 82, 1837-1841.

H. Leeper (1978) Horizontal cells of the Turtle retina, I. Light microscopy of Golgi preparations. *J. Comp. Neurol.* 182, 777-794.

J. Neyton & A. Trautmann (1985) Single-channel currents of an intercellular junction. *Nature* 317, 331-335.

P.M. O'Bryan (1973) Properties of the depolarizing synaptic potential evoked by peripheral illumination in cones of the Turtle retina. *J. Physiol. Lond.* 235, 207-223.

M. Piccolino (2003) A « lost time » between science and literature : the « temps perdu » from Hermann von Helmholtz to Marcel Proust. *Audiological Medicine* 1, 261-270.

M. Piccolino & H.M. Gerschenfeld (1978) Activation of a regenerative calcium conductance in Turtle cones by peripheral stimulation. *Proc. R. Soc. Lond. B* 201, 309-315.

M. Piccolino & H.M. Gerschenfeld (1980) Characteristics and ionic processes involved in feedback spikes of Turtle cones. *Proc. R. Soc. Lond. B* 206, 439-463.

M. Piccolino, J. Neyton & H.M. Gerschenfeld (1984) Decrease of gap junction permeability induced by dopamine and cyclic 3'-5' adenosine-monophoshate in horizontal cells of Turtle retina. *J. Neuroscience* 4, 2477-2488.

M. Piccolino, J. Neyton, P. Witkovsky & H.M. Gerschenfeld (1982) GABA antagonists decrease junctional communication between L-horizontal cells of the retina. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 79, 3671-3675.

M. Piccolino, P. Witkovsky, J. Neyton, H.M. Gerschenfeld & C. Trimarchi (1985) Modulation of gap-junction permeability by dopamine and GABA in the network of horizontal cells of the Turtle retina, in *Neurocircuitry of the Retina. A Cajal Memorial*, dir. A. Gallego & P. Gouras. Elsevier, New York, p. 66-76.

M. Piccolino, P. Witkovsky & C. Trimarchi (1987) Dopaminergic mechanisms under-

lying the reduction of electrical coupling between horizontal cells of the Turtle retina induced by D-amphetamine, bicuculline and veratridine. *J. Neurosci.* 7, 2273-2284.

D.A. Protti, H.M. Gerschenfeld & I. Llano I (1997) GABAergic and glycinergic IPSCs in ganglion cells of Rat retinal slices. *J. Neurosci.* 17, 6075-6085.

L. Tauc & H.M. Gerschenfeld (1961) Cholinergic transmission mechanisms for both excitation and inhibition in Molluscan central synapses. *Nature* 192, 366-367.