

Angélique Arvanitaki (1901–1983) une pionnière de la neurophysiologie cellulaireⁱ

JEAN-GAËL BARBARA¹ et ALCMÈNE CHALAZONITIS²

¹ Sorbonne université, UPMC université Paris 06, institut de biologie Paris Seine (IBPS), Neuroscience Paris Seine, UMR CNRS 8246, Inserm 1130 & Sorbonne Paris Cité, Paris Diderot, Philosophie, Histoire, SPHERE, CNRS UMR7219.

² Department of Pathology & Cell Biology, Columbia University, 630W 168th street, New York, NY 10032, USA

Angélique Arvanitaki, née au Caire le 11 juillet 1901 dans une famille grecque installée en Égypte, fut l'une des figures fondatrices de la neurophysiologie cellulaire française. Après une scolarité au lycée français du Caire, elle s'installa à Lyon pour préparer une licence de sciences exactes. Souhaitant d'abord faire de l'astronomie, c'est en cours de licence, et presque par hasard, en assistant à un cours de physiologie de Henri Cardot (Figure 1), qu'elle découvrit la biophysique. Cardot, titulaire de la chaire de physiologie générale et comparée à l'Université de Lyon et directeur de la Station maritime de biologie de Tamaris-sur-Mer, développait son école en marge de celle de Louis Lapicque en Sorbonne. Ce fut dans son laboratoire que la jeune physicienne fit ses premières armes, mettant au point des instruments de mesure d'une précision inédite, tel un voltmètre de haute sensibilité, financé par la fondation Rockefeller. Cette maîtrise technique allait devenir l'un de ses atouts majeurs et la conduire à renouveler l'étude du fonctionnement électrique des cellules nerveuses et musculaires.

Ses premiers travaux, réalisés entre 1931 et 1934, portèrent sur l'automatisme cardiaque chez les mollusques. En collaboration avec Cardot, elle démontra aussi que les battements du cœur d'escargot dépendaient de la composition ionique du milieu, révélant l'importance des échanges d'ions calcium et potassium dans la genèse de l'activité rythmique. Sa thèse, soutenue en 1938 et intitulée *Les variations graduées de la polarisation des systèmes excitables*, témoignait d'une volonté de



Figure 1. Angélique Arvanitaki et Henri Cardot, devant la Station maritime de biologie de Tamaris-sur-Mer

comprendre les fondements électrochimiques de l'excitabilité cellulaire.

À la même époque, elle rejoignit Alfred Fessard à Tamaris (Figure 2) pour des études sur les nerfs isolés de crustacés et de céphalopodes. Ensemble, ils observèrent que la réponse d'un nerf à une stimulation pouvait devenir rythmique en fonction de la concentration en ions du milieu. Ces travaux furent essentiels à l'élaboration de la théorie moderne du potentiel local et de la propagation de l'influx nerveux. Arvanitaki y apporta une contribution décisive en démontrant l'existence de prépotentiels, signaux électriques locaux précédant le déclenchement de la dépolarisation complète, et en reliant ces phénomènes à la dynamique ionique.



Figure 2. Station maritime de biologie de Tamaris-sur-Mer dans les années 1930, avec Henri Cardot (assis à gauche), Angélique Arvanitaki (debout à droite, au milieu de l'escalier) et Alfred Fessard (debout à droite, en bas de l'escalier).

C'est à la fin des années 1930 qu'elle orienta ses recherches vers les mollusques marins du genre *Aplysia*, connus sous le nom de lièvres de mer, dont les neurones géants étaient visibles à l'œil nu. Ce Mollusque Opisthobranchie marin est présent à Tamaris avec deux espèces, *Aplysia punctata* Cuvier, la plus courante, et *Aplysia depilans* L., assez abondante d'août à décembre. Ces espèces avaient été remarquées dans la rade de Toulon par Amédée Bonnet en 1927 et par Tchang Si en 1931. Un assistant de Cardot, Antoine Jullien, a étudié les caractéristiques du cœur en 1936, et Arvanitaki avait eu recours à cet animal dans certaines expériences relatées dans sa thèse publiée en 1938.

Cette découverte méthodologique, d'une portée considérable, permit pour la première fois d'étudier directement l'activité électrique d'un soma neuronal isolé. En 1940 et 1941, Arvanitaki, Cardot et leur jeune collaborateur chinois Tchou Si Ho décrivent les techniques d'isolement des corps cellulaires vivants des gastéropodes et enregistrèrent les premiers potentiels d'action des neurones d'*Aplysia*. Ces expériences, qu'elle évoquait plus tard avec enthousiasme — elle aurait passé « toute une nuit à enregistrer les potentiels d'action de ces cellules visibles à l'œil nu » —, inaugurèrent l'ère de la neurophysiologie cellulaire expérimentale.

En parallèle, Arvanitaki s'intéressa aux interactions électriques entre fibres nerveuses contiguës. En 1942, elle publia dans le *Journal of Neurophysiology* un article fondateur intitulé *Effects Evoked in an Axon by the Activity of a Contiguous One*, où elle démontrait qu'un axone pouvait influencer un autre par simple proximité électrique, sans contact synaptique (Figure 3). Ce dispositif, qu'elle nomma « éphapse », permettait de proposer une conception entièrement nouvelle de la communication intercellulaire, fondée sur les champs électriques locaux, plutôt que sur les synapses chimiques. Cette intuition visionnaire, longtemps controversée, anticipait la

redécouverte moderne des couplages éphaptiques dans les réseaux neuronaux. Le neurophysiologiste américain Ralph Gerard qui traduisit son article pour la revue américaine, souligna l'originalité d'un tel travail réalisé en pleine guerre, par une chercheuse isolée dans un laboratoire français.

La mort soudaine de Cardot en février 1942 et la fermeture de la station de Tamaris après l'occupation allemande contraignirent Arvanitaki à poursuivre seule.

EFFECTS EVOKED IN AN AXON BY THE ACTIVITY OF A CONTIGUOUS ONE*†

A. ARVANITAKI
Laboratoire de Physiologie, Université de Lyon, et Station
maritime de Biologie de Tamaris, France

(Received for publication June 3, 1941)

THERE IS no doubt that the activity of an element in the midst of a cell agglomeration can influence that of its neighbors, even when specialized contact surfaces for transmission, *i.e.* those loci traditionally known as synapses and which have been endowed with particular properties are lacking.

When the cell-units already are rhythmically active, their rhythm may synchronize more or less rigidly about that of one of the elements, which thus becomes the "pace-maker." Analysis of this is favorable in the agglomeration of cells of a nervous tissue, owing to the absence of mechanical factors which must enter into the synchronization of cardiac cells, of elementary muscular contractions (4) or of spermatozoa tails (60).

Amongst the phenomena of synchronization of nervous elements, that of cortical and ganglion cells (2, 3, 5, 5a, 59) are specially interesting. But although the vicinity interactions certainly play an important part in these phenomena, it is not always possible to eliminate that played by the specialized synapses. (See however experiments of Libet and Gerard, 51, 59). Synchronizations observed on isolated neural conductors do not suffer this difficulty.

Adrian (1) suggested that the synchronization of impulses in the isolated phrenic is possible because "an active fibre can cause a slight momentary increase in the stimulus to other fibres and that it can do so owing to the action current which it produces."

Certain conditions are required for the phenomenon to appear and be lasting. Arvanitaki and Fessard (19) showed that, for two spontaneous fibres of the crab nerve to interact, (i) their natural periods must be very close to one another, and (ii) the beats must be fairly well in phase. Also, the action potential of the pace-making element must be of sufficient amplitude. Thus, when several fibres with small action potentials and beating with similar rhythms do not synchronize, a large spike potential in a contiguous fibre may set them off together; but after a few beats in phase they again desynchronize (Arvanitaki, 10, p. 118, Fig. 63).

A rhythmically active element may progressively capture new quiescent

* Owing to the present circumstances this paper, finished since May 1940, could not be published earlier.

† Correspondence concerning this manuscript was prevented by war developments. It has been rewritten and shortened with every effort to retain the author's interpretations and references. For any misconstructions of her intent, I must assume responsibility. R.W.G.

Figure 3. Article d'Angélique Arvanitaki paru dans le *Journal of Neurophysiology* en 1942 et qui la fit connaître internationalement.



Figure 4. Angélique Arvanitaki et Nicolas Chalazonitis à l'Institut océanographique de Monaco au cours des années 1960.

Elle épousa la même année un étudiant vétérinaire, ingénieur chimiste, né en Grèce en 1918 et décédé en France en 2004, Nicolas Chalazonitis, avec lequel elle fonda un laboratoire d'électrophysiologie à Lyon, puis à Monaco (Figure 4). Ensemble, ils étudièrent les relations entre métabolisme oxydatif et activité électrique, esquissant une approche biochimique du potentiel de repos et du potentiel d'action. Ils avancèrent l'idée — audacieuse à l'époque — que le métabolisme respiratoire des cellules nerveuses pouvait agir comme une « pile biologique », où les réactions enzymatiques déterminaient les flux ioniques responsables de l'excitabilité. Bien avant la théorie ionique de Hodgkin et Huxley (1952), leurs travaux suggéraient un lien direct entre respiration cellulaire et électrogenèse.

À partir de 1949, Arvanitaki et Chalazonitis s'installèrent à l'Institut océanographique de Monaco, accueillis par le Commandant Rouch, et ensuite par son successeur le Commandant Cousteau, directeur de l'Institut, en raison de différends avec le professeur de physiologie de Lyon. Ils développèrent alors un programme de recherche centré sur les neurones géants d'*Aplysia* et mirent en évidence des cellules identifiables par leur taille, leur position et leur activité spécifique, identiques d'un animal à un autre. Leurs enregistrements intracellulaires, publiés dès 1955, constituaient une avancée majeure. Pour la première fois, on observait directement la dynamique électrique d'un neurone unique. Parallèlement, Arvanitaki explora les effets de la lumière sur l'activité neuronale. Ses travaux sur la photoactivation et la photoinhibition des cellules pigmentées d'*Aplysia* furent les premiers à établir un lien entre la nature chimique des pigments et la réponse électrique des neurones, ouvrant la voie à des approches modernes telles que la photostimulation optogénétique.

La reconnaissance internationale d'Angélique Arvanitaki s'affirma après la guerre. En 1959, elle fut invitée par Ichiji Tasaki au *National Institutes of Health* (NIH) où elle donna

une conférence qui impressionna profondément certains jeunes chercheurs présents, parmi lesquels Eric Kandel et Felix Strumwasser. Kandel, qui devait plus tard recevoir le prix Nobel pour ses travaux sur la mémoire en 2000, rapporta dans son ouvrage — *In Search of Memory* (2006) — combien les travaux d'Arvanitaki furent déterminants. Il reconnaitra à plusieurs reprises qu'Arvanitaki et Chalazonitis furent les premiers à montrer que les neurones d'*Aplysia* pouvaient être identifiés individuellement et étudiés comme des entités uniques. Ces propos témoignent de l'influence directe qu'exerça la chercheuse sur la génération des neurobiologistes américains qui allaient faire de l'*Aplysia* un modèle animal de référence des neurosciences comportementales.

Pour Arvanitaki et Chalazonitis, 1960 fut l'occasion d'une année sabbatique mémorable. D'abord ils rejoignent à Philadelphie le laboratoire du biophysicien Britton Chance à la *Johnson Foundation*, reconnu fondateur de la photonique biomédicale. Au printemps, ils participent à la conférence FASEB à Chicago, et sont ensuite invités par Ernest Florey, un pionnier autrichien neurophysiologiste des invertébrés, au symposium *International Symposium on Nervous Inhibition* à Friday Harbor sur l'île de San Juan au Puget Sound dans l'état de Washington. Enfin, ils passent l'été à l'autre laboratoire de Ichiji Tasaki au MBL à Woods Hole, sur le Cap Cod dans le Massachusetts avant de retourner en France en Octobre. Ils se réjouissent de l'unique occasion d'interagir avec les meilleurs chercheurs de l'époque en neurophysiologie tels que Ted Bullock, Robert Livingston, Harry Grundfest, Stephen Kuffler, Felix Strumwasser, Mike Fuortes, Michael Bennett, Karl Frank et d'autres.

En 1963, Angélique Arvanitaki et Nicolas Chalazonitis rejoignirent le tout nouvel Institut de Neurophysiologie et de Psychophysiologie (INP) du CNRS à Marseille, fondé par Georges Morin et Jacques Paillard. Étant promue Directeur de Recherche au CNRS elle y dirigea le département de neurophysiologie cellulaire, entourée de jeunes chercheurs et d'ingénieurs. Son équipe étudia la régulation des oscillations neuronales par les gaz respiratoires et les modulations pharmacologiques, tandis que Chalazonitis approfondissait la biochimie de la membrane neuronale. Leur laboratoire devint rapidement un centre de référence, prolongeant à Marseille la tradition lyonnaise et monégasque d'une physiologie expérimentale rigoureuse. En 1967, Arvanitaki reçut les Palmes Académiques du gouvernement Français et, au début des années 1980, le titre de Docteur Honoris Causa de l'Université d'Athènes.

Arvanitaki s'éteignit à Marseille le 6 octobre 1983, laissant derrière elle une œuvre d'une richesse et d'une profondeur remarquables. Son parcours illustre la rencontre entre la rigueur d'une physicienne et la curiosité

d'une biologiste, entre l'intuition expérimentale et la vision théorique. Elle fut la première à concevoir et à exploiter le neurone géant d'*Aplysia* comme un modèle intégratif, à définir le concept d'éphapse et à explorer la photosensibilité des neurones. Si son nom reste parfois éclipsé par ceux de Fessard, Hodgkin, Huxley ou Kandel, son influence souterraine est reconnue par les historiens des neurosciences (Ch. Bange, F. Clarac, S. Tyč-Dumont, C. Battini, J.-G. Barbara) comme décisive. En reliant la biophysique à la physiologie, en introduisant la rigueur instrumentale au cœur de l'étude du vivant, Angélique Arvanitaki a permis à la neurophysiologie cellulaire de devenir une science à part entière.

Eric Kandel lui porta une grande admiration toute sa vie de chercheur ; il aimait dire qu'elle avait influencé toute sa carrière et qu'une biographie devrait lui être consacrée. Arvanitaki appartient à cette lignée de chercheurs qui incarne la naissance de la neurobiologie moderne avec l'utilisation de modèles animaux invertébrés se généralisant dans les années 1950 avec par exemple les travaux de Steve Kuffler, puis Eric Kandel et Felix Strumwasser.

jean-gael.barbara@sorbonne-universite.fr
ac83@cumc.columbia.edu

Pour en savoir plus :

Bange Ch., Cardot et Arvanitaki, et les débuts des recherches électrophysiologiques sur les neurones géants d'Invertébrés marins, in Claude Debru, Jean-Gaël Barbara, Céline Chérice (éds.), *Essor des neurosciences en France dans le contexte international (1945-1975)*, Paris, Hermann, 2008.

Clarac F., Les Neurones géants d'Aplysie et les débuts de l'électrophysiologie cellulaire, in Claude Debru, Jean-Gaël Barbara, Céline Chérice (éds.), *Essor des neurosciences en France dans le contexte international (1945-1975)*, Paris, Hermann, 2008.

Tyč-Dumont S., Battini C., Horcholle-Bossavit G. An old hypothesis and new tools: Alfred Fessard's approach to the problem of consciousness. *J. Hist. Neurosci.*, 2012;21(2):170-88.

Barbara J.-G., *La naissance du neurone*, Paris, Vrin, Collection Mathe-sis, 2010.

ⁱ *Post scriptum* : La rédaction de cet article prend en considération les faits décrits par Alcmène Chalazonitis lors d'une interview de Rena Selya Ph.D de UCLA durant la conférence internationale de la SfN en 2013 à San Diego pour être inclus dans un projet d'accès en ligne sur l'histoire des Neurosciences. La transcription de l'interview est accessible par le lien: <https://web.archive.org/web/20190106205652/http://hss>

m.semel.ucla.edu/sites/default/files/Alcmene%20Chalazonitis%20Columbia.pdf. Ce lien est visible en le copiant sur un navigateur Internet. L'interview commence avec la carrière d'Alcmène en tant que membre de la SfN, puis continue avec celle d'Angélique Arvanitaki en p14 pour l'Histoire des Neurosciences.