

L'AUTRE MOITIÉ DU CERVEAU

À l'origine des cellules du système nerveux

Yves AGID

Professeur émérite à Sorbonne Université, membre de l'Académie des Sciences, membre fondateur de l'Institut du Cerveau

Résumé

Comme les neurones, les cellules gliales furent décrites dès le milieu du XIX^e siècle. Dans les années 1920, on disposait d'une analyse morphologique fine des neurones et des cellules gliales. Puis, pendant une trentaine d'années, les recherches stagnent alors que les découvertes sur les neurones ne cessent de se multiplier. Il faut attendre les années 1950, pour que la recherche scientifique sur les cellules gliales reprenne effectivement. Comment expliquer que la recherche sur les cellules du système nerveux fut si longtemps « neuro-centrée » au détriment des cellules gliales ?

Mots-clés : neurosciences, système nerveux, cellules gliales, neurones

Abstract

At the origin of the cells of the nervous system

Together with neurons, glial cells were described as early as in the mid-nineteenth century. In the 1920s, a rather fine morphological analysis of glial cells was available. Then, for about thirty years, research on glial cells stagnated while discoveries about neurons continued to progress. It was not until the 1950s that scientists once again started new scientific studies on glial cells. How can it be that for a so long period of time, research on nervous system cells was "neuro-centered" to the detriment of glial cells ?

Keywords : neuroscience, nervous system, glial cells, neurons

Jusqu'à aujourd'hui, tous les modèles de fonctionnement du cerveau sont fondés sur l'idée qu'on se fait de la physiologie des neurones. Pourtant, le cerveau de l'homme comprend au moins autant de cellules non-neuronales, appelées cellules gliales – le mot vient de glu. Plus de 100 milliards...

Or, ces cellules gliales sont d'une sophistication inattendue. Elles sont de trois sortes : les oligodendrocytes qui forment la myéline entourant les nerfs ; la microglie qui joue un rôle dans l'inflammation et l'élimination des déchets ; les astrocytes qui étaient considérés jusqu'à présent comme un simple tissu de soutien (comment les innombrables neurones avec leurs prolongements tiendraient tout seul en l'air au sein du cerveau ?) mais dont on sait aujourd'hui qu'ils jouent un rôle essentiel non seulement dans la neurotransmission, mais aussi dans la genèse des comportements. Le plus étonnant : au cours de l'évolution le nombre des cellules gliales augmente par rapport au nombre des neurones (une cellule gliale pour six neurones chez la sangsue ; plus d'une cellule gliale pour un neurone chez l'homme) ; bien plus, la taille et la complexité des cellules gliales s'accroissent de façon spectaculaire alors que tel n'est pas le cas pour les neurones. Serais-ce elles qui jouent un rôle dans la capacité d'intelligence de l'homme ?

On peut se demander pourquoi l'étude physiologique des cellules gliales n'a vraiment commencé que dans les années 1950, alors que cellules gliales et neurones ont été décrits ensemble depuis le milieu du XIX^e siècle. Alors que l'étude du fonctionnement des neurones se poursuit jusqu'à nos jours avec le succès que l'on sait, la recherche sur les cellules gliales a brusquement stagné à partir des années 1920. Pour comprendre, il faut revenir à l'histoire des cellules nerveuses, qu'elles soient neuronales ou gliales.

Pourquoi une recherche « neuro-centrée » triomphante au détriment des cellules gliales ? Comment expliquer la quasi-absence de travaux scientifiques sur les cellules gliales entre les années 1920 et 1950 ? Était-ce à cause d'un désintérêt ou d'un manque de vision des scientifiques de l'époque ? Ne disposait-on pas des techniques et des méthodes expérimentales permettant d'analyser les cellules gliales¹ ?

L'enchaînement croissant des découvertes centrées sur les neurones

L'idée que le cerveau était le siège de perception et de la pensée date du VI^e siècle av. J.-C. (Alcmeon de Croton). Les premières observations scientifiques concernant les neurones commencent seulement au XVI^e siècle. La distinction entre la matière grise (siège des cellules neuronales) et la substance blanche (fibres myélinisées) date de 1543 (Vésale). C'est Galvani qui est le véritable fondateur de l'électrophysiologie en avançant le concept d'« électricité animale » sur une préparation neuromusculaire de grenouille (1791). En 1836, Valentin décrit la première image d'une cellule nerveuse comportant un noyau et un nucléole. C'est encore sur une préparation nerf-muscle de grenouille que du Bois-Reymond peut mesurer un potentiel d'action (1843). Puis suivent : la mesure de la propagation électrique sur les neurones (von Helmholtz, 1850) ; la démonstration que l'extrémité

¹ Le présent article repose sur Fan X., Agid Y. At the origin of the history of glia. *Neuroscience*, 2018, 385: 255-271.

du nerf sciatique est sensible à l'injection de curare (Claude Bernard, 1856) ; la première description précise d'un neurone avec son axone et ses dendrites (Deiters, 1865).

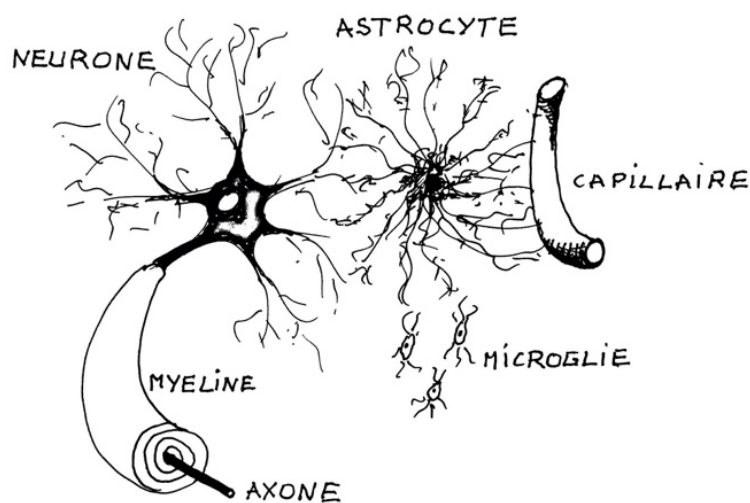
Au tournant des XIX^e-XX^e siècles, les découvertes s'accroissent encore, en passant par les travaux de Foster et Sherrington qui introduisent le terme de synapse (1897), de Dale (1914) qui démontre les effets de l'acétylcholine sur une synapse périphérique, de Loewi (1921) qui met en évidence l'existence d'une transmission chimique, de Hodgkin et Huxley (1939) qui réalisent le premier enregistrement intracellulaire d'un potentiel d'action, de von Euler qui, en 1946 démontre l'existence d'une transmission neuronale chimique...

Les découvertes s'enchaînent de manière exponentielle jusqu'à aujourd'hui où les techniques, de biologie moléculaire et cellulaire, d'analyse physiologique *in vitro* et *in vivo* des ensembles de neurones, d'étude du cerveau de l'homme à l'aide de l'imagerie, permettent de commencer à comprendre comment fonctionne le cerveau et comment il dysfonctionne. Des progrès exceptionnels, toujours à propos des neurones.

L'émergence et la disparition des recherches sur les cellules gliales, des années 1850 aux années 1920

La découverte des cellules gliales est habituellement attribuée à Virchow (1856), qui a décrit un « *Nervenkitt* », une sorte de ciment entourant les cellules nerveuses. En réalité, c'est probablement Henri Dutrochet qui, à l'aide d'un microscope élémentaire, a pu distinguer deux types cellulaires au sein du cerveau de mollusque (1824). En 1833, Ehrenberg propose une description des feuillettes de la myéline à l'aide d'un microscope achromatique (le terme de myéline a été inventé par Virchow). C'est seulement en 1865 que Deiters décrit la première image d'un astrocyte différent d'un neurone. Mais c'est Camillo Golgi à Pavie qui, utilisant une méthode de fixation spéciale, fournit une description détaillée des cellules gliales qu'il distingue en fibreuses et protoplasmiques. Il suppose que ces cellules ont un rôle nutritif pour les neurones et propose sa fameuse théorie du « *syncytium* » (1873, 1885) selon laquelle neurones et cellules gliales communiquent ensemble sous forme d'un réseau continu. Cette théorie fut vivement critiquée par Ramón y Cajal à Madrid qui observait que les prolongements cellulaires du système nerveux étaient en contiguïté et non pas en continuité, ceci grâce à une amélioration de la technique employée par Golgi. C'est finalement la théorie neuronale de Ramón y Cajal qui l'a emporté. On raconte que les deux adversaires ne se sont pas serré la main lorsqu'ils ont reçu le prix Nobel ! Ce qui est spectaculaire est l'anticipation visionnaire de Ramón y Cajal qui a non seulement décrit avec une précision inégalée l'ensemble des éléments cellulaires composant le système nerveux, mais a de plus proposé des concepts physiologiques qui ont inspiré la suite des neurosciences (rôle des circuits de neurones dans la genèse des comportements ; régulation du flux sanguin par les astrocytes ; contrôle du rythme éveil-sommeil, etc.).

Une série d'observations a aussi permis de préciser la morphologie des cellules gliales en oligodendrocytes, microglie, et astrocytes (Weigert, 1895 ; Nageotte, 1910 ; Rio-Ortega, 1919). Après ces descriptions morphologiques de plus en plus fines, les découvertes concernant les cellules gliales ont quasiment disparu à partir des années 1920, tout simplement parce que ces cellules n'étaient pas électriquement excitables, à la différence des neurones.



Le « ménage à trois »

Le neurone a un corps cellulaire qui dispose de nombreuses collatérales (les dendrites), dont l'une constitue l'axone (lequel transmet les informations jusqu'aux terminaisons nerveuses du neurone). Cet axone est entouré d'une gaine de myéline, constituée de cellules appelées oligodendrocytes. Le corps cellulaire et les dendrites du neurone sont en contact étroit avec les terminaisons des astrocytes, lesquels sont des intermédiaires entre les capillaires qui apportent les nutriments et évacuent les déchets, et le neurone. La troisième catégorie de cellules gliales est composée de petites cellules, constituant la microglie, dont le rôle principal est de participer à la défense immunitaire. Source : Agid Y, Magistretti P. *L'homme glial. Une révolution dans les sciences du cerveau*. Paris : Odile Jacob, 2018.

© Odile Jacob DR

Dès le milieu du XIX^e siècle, les scientifiques du domaine faisaient pourtant des découvertes majeures, même si beaucoup d'hypothèses se sont révélées fausses : les cellules gliales, comme de la glu (Virchow, 1836) ; comme une substance de remplissage (Weigert, 1895) ; comme un syncytium où tous les éléments nerveux sont en continuité (Golgi, 1873). Mais beaucoup se sont révélées géniales, à l'exemple de Ramón y Cajal. Il est étonnant de constater que les découvertes scientifiques dépendaient à ce point des progrès de la technologie.

Recherches sur les cellules du système nerveux et le poids des technologies

C'est en effet à cause des propriétés électro-physiologiques des neurones qui pouvaient être enregistrées, que la recherche neuroscientifique s'est développée de manière spectaculaire. À la différence des neurones, les cellules gliales n'étaient pas électriquement excitables. La recherche « glio-scientifique » est ainsi restée dans l'ombre (hormis quelques observations anatomo-cliniques), au moins jusqu'à la dernière moitié du XX^e siècle. Tel n'est plus le cas aujourd'hui avec le développement du microscope électronique (1950), l'enregistrement de potentiels de membrane grâce aux progrès de l'électrophysiologie intracellulaire (Coombs, 1955), la découverte des ondes calciques (Cornell-Bell, 1990). Encore bien d'autres observations amènent à ne concevoir la transmission

neuronale qu'en présence de cellules gliales (« synapse tripartite ») et le fonctionnement cérébral comme une unité associant neurones, cellules gliales, et vaisseaux.

Conclusion

Ce qui a fait que la recherche sur les neurones s'est envolée de façon continue, et que celle sur les cellules gliales a stagné pendant une trentaine d'années (1920 – 1950), résulte essentiellement : 1) du fait que, jusque dans les années 1920, les chercheurs ne disposaient que du microscope, permettant des descriptions morphologiques, certes de plus en plus précises, mais permettant seulement des interprétations et non des démonstrations ; 2) de l'avènement de l'électrophysiologie qui a permis d'enregistrer les neurones alors que les cellules gliales étaient muettes. C'est pourquoi les modèles de fonctionnement du cerveau étaient fondés exclusivement sur les propriétés neuronales. Que ce serait-il passé si, en 1920, on avait pu étudier la fonction des cellules gliales avec des méthodes appropriées, sans pouvoir utiliser les techniques d'enregistrement électro-physiologiques ? On aurait probablement imaginé des modèles de fonctionnement du cerveau fondés seulement sur la physiologie des cellules gliales ! Pour améliorer nos modèles du système nerveux, pour mieux comprendre le fonctionnement du système nerveux, pour trouver de nouveaux médicaments, il est donc temps de concentrer les recherches futures non seulement sur les neurones mais aussi sur les cellules gliales. Il n'y a pas de temps à perdre...