

# LE SYSTÈME NERVEUX,

Central et périphérique :  
formation, fonction et rôle

*Pr. Jacques POIRIER*

*Neurologue, neuropathologiste et histologiste  
Ancien chef de Service à l'hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.*

## Abréviations utilisées dans le texte

**ADN** : acide désoxyribonucléique  
**BHE** : barrière hémato-encéphalique  
**LCR** : liquide céphalo-rachidien  
**MEC** : matrice extracellulaire  
**ME** : microscopie électronique  
**MO** : microscopie optique  
**OPC** : cellule précurseur d'oligodendrocyte  
**SB** : substance blanche  
**SG** : substance grise  
**SEP** : sclérose en plaques  
**SN** : système nerveux  
**SNC** : système nerveux central  
**SNP** : système nerveux périphérique



Fondation ARSEP  
PARIVRY  
14 rue Jules Vanzuppe  
94200 Ivry sur Seine

[www.arsep.org](http://www.arsep.org)  
reconnue d'utilité publique

# PLAN

## 1. Le système nerveux humain

### 2. Le Système Nerveux Central au microscope

- 2.1. Les neurones
  - 2.1.1. La fonction des neurones est indissociable de leur forme
  - 2.1.2. La structure des neurones est caractéristique
  - 2.1.3. La membrane plasmique neuronale est le siège des synapses
- 2.2. Les astrocytes
- 2.3. Les cellules épendymaires
- 2.4. Les oligodendrocytes
- 2.5. Les cellules microgliales
- 2.6. La matrice extracellulaire
- 2.7. Répartition de la substance grise et blanche au sein du Système Nerveux
  - 2.7.1. La Substance Grise
  - 2.7.2. La Substance Blanche
  - 2.7.3. Un exemple concret : une coupe de la moelle épinière humaine

### 3. De l'œuf fécondé à l'ébauche du Système Nerveux

- 3.1. La première semaine du développement : de l'œuf fécondé au bouton embryonnaire
- 3.2. La deuxième semaine du développement : du bouton embryonnaire au premier feuillet
- 3.3. La troisième semaine du développement : de la plaque neurale à la gouttière neurale
- 3.4. La quatrième semaine du développement : de la gouttière neurale au tube neural et aux crêtes neurales
- 3.5. Au cours des semaines et mois suivants :
  - 3.5.1. Le tube neural forme la totalité du Système Nerveux Central
  - 3.5.2. Les crêtes neurales forment le Système Nerveux Périphérique
- 3.6. La fabrication des cellules du Système Nerveux
  - 3.6.1. La différenciation des neurones
  - 3.6.2. La différenciation des cellules gliales
- 3.7. La suite du développement du Système Nerveux

### 4. Les secrets de la myéline

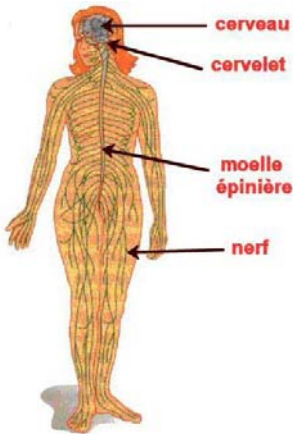
- 4.1. Sa structure
- 4.2. Sa composition chimique
- 4.3. Sa formation par les cellules myélinisantes :
  - 4.3.1. Dans le Système Nerveux Central : l'oligodendrocyte.
  - 4.3.2. Dans le Système Nerveux Périphérique : la cellule de Schwann.
- 4.4. Son rôle
- 4.5. Sa dégradation (ou démyélinisation)
- 4.6. Sa restauration (ou remyélinisation)

### 5. Un endroit critique : la barrière sang-cerveau ou barrière hémato-encéphalique

### 6. Le monde des cellules souches

- 6.1. Cellules toti-, pluri-, multi-, uni-potentes
- 6.2. Les cellules-souches provenant de tissus embryonnaires
  - 6.2.1. Les cellules ES (pour *Embryonic Stem cells*)
  - 6.2.2. Les cellules EG (pour *Embryonic Germ cells*)
  - 6.2.3. Les cellules EC (pour *Embryonal Carcinoma cells*)
- 6.3. Les cellules souches présentes dans l'organisme adulte
- 6.4. Les cellules souches neurales
- 6.5. Les problèmes éthiques

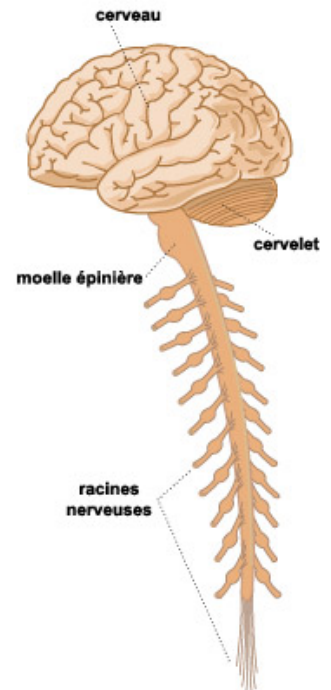
## 1. Le système nerveux humain



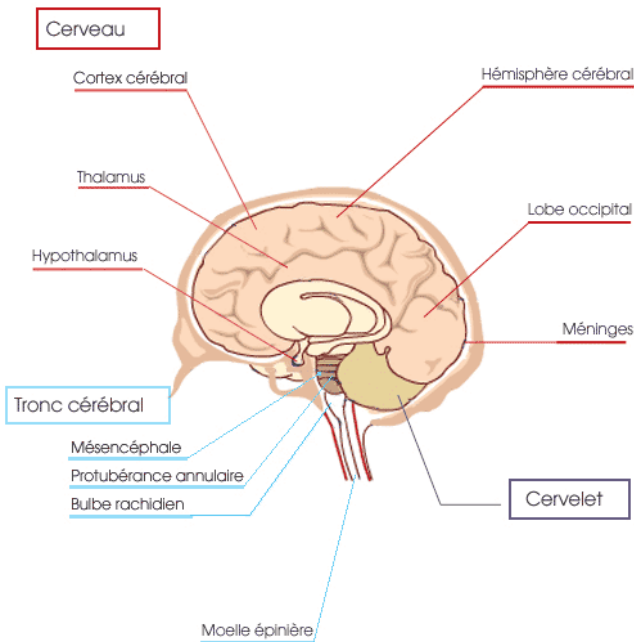
Le système nerveux (SN) est spécialisé dans la conduction, la transmission et le traitement des informations. Présent dans toutes les régions du corps, il représente un des plus importants moyens de communication de l'organisme.

Il est commode de distinguer, dans le système nerveux (SN), le système nerveux central (SNC) et le système nerveux périphérique (SNP), tout en se souvenant que cette distinction est arbitraire et que le SN forme un tout qui, chez l'homme, n'est pas découpé en organes séparés.

Concentré à l'intérieur du crâne et de la colonne vertébrale qui le protègent, le **SNC** est constitué, de haut en bas, par l'encéphale (cerveau, tronc cérébral et cervelet) prolongé par la moelle épinière.



LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL



Le **SNP**, en parfaite continuité avec le SNC, est formé de ganglions et de nerfs périphériques qui irradient de l'encéphale et de la moelle vers tous les points de l'organisme, assurant l'acheminement :

- des informations sensibles vers le SNC (comme la sensibilité de la peau et la vision, l'audition, le goût, ou l'odorat)
- des ordres du SNC vers les effecteurs périphériques (par exemple vers les muscles pour effectuer des mouvements volontaires).

L'élément constitutif de base du SN est le neurone (voir plus loin).

## 2. Le Système Nerveux Central au microscope

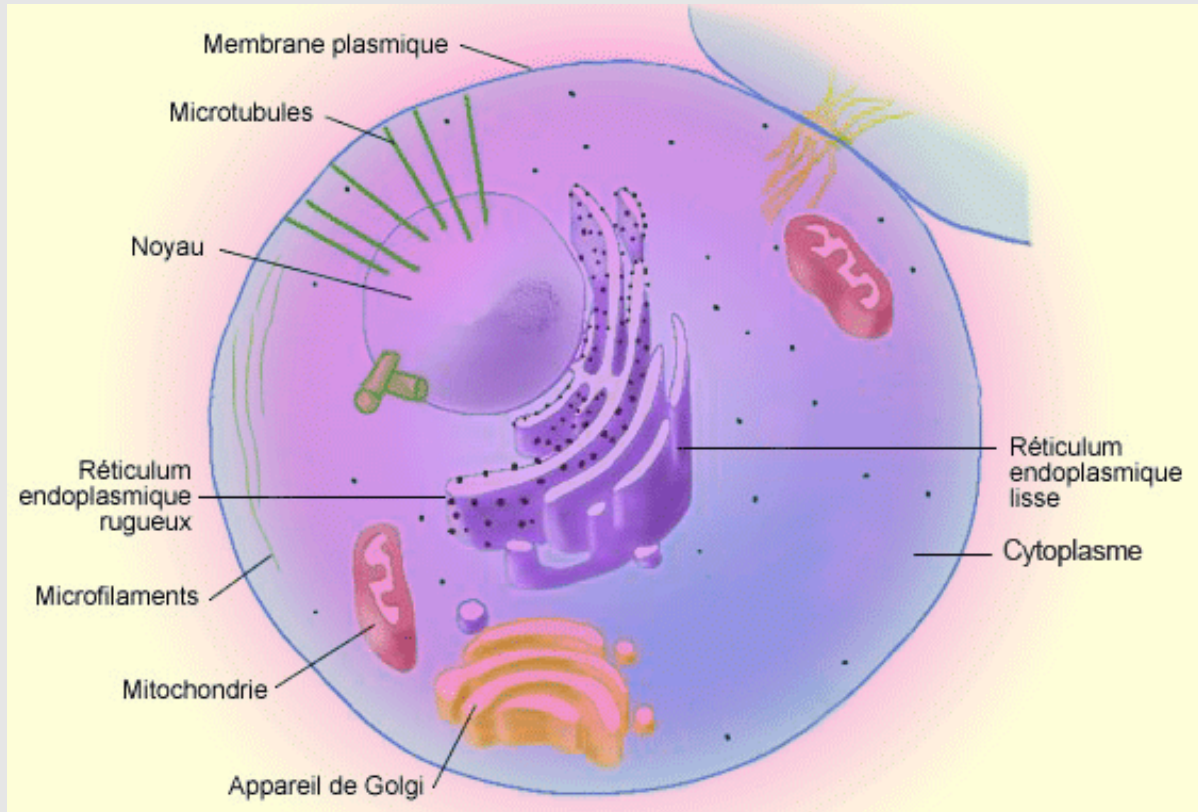
La connaissance du SNC, chez l'homme tant sain que malade, passe inmanquablement par son examen au microscope. Microscope optique (MO) d'abord, puis microscope électronique (ME) qui grossit beaucoup plus. Par la suite, la génétique et la biologie moléculaire ont pris la relève, mais le MO est resté l'outil de base permettant de visualiser et de localiser précisément les différents constituants des cellules du SN.

## Qu'est-ce qu'une cellule ?

La cellule est **l'unité de base de tout organisme vivant**.

Le corps humain n'est fait que de cellules et des substances qu'elles produisent.

Chaque cellule, limitée par sa membrane, comprend le **cytoplasme** et le **noyau**.



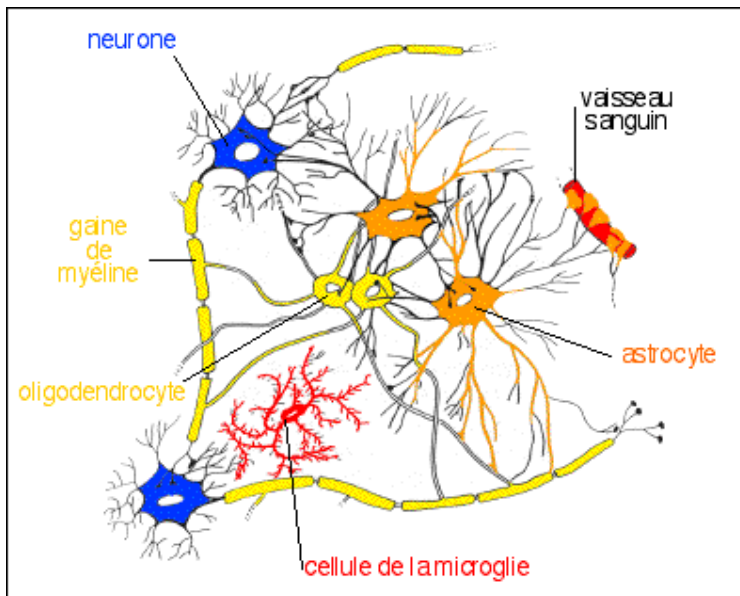
La membrane entoure le cytoplasme et est constituée d'une double couche de graisses (lipides) dans laquelle sont enchâssées des protéines.

Le noyau, situé généralement au centre de la cellule, contient les chromosomes, support de l'ADN représentant le patrimoine héréditaire (génétique) de chacun.

Le cytoplasme est une sorte de gel dans lequel baignent de nombreuses particules ou organites qui permettent à la cellule de vivre et de travailler comme :

- les mitochondries, qui apportent l'énergie nécessaire à la vie de la cellule.
- l'appareil de Golgi, fait de saccules (petits sacs) empilés, qui est le lieu où certaines protéines sont modifiées, après leur synthèse dans le réticulum endoplasmique.
- le réticulum endoplasmique est une sous-compartmentation de la cellule. Il est composé d'une membrane (de composition différente de la membrane cellulaire) et d'une « lumière ». Une partie du réticulum endoplasmique est couverte de « granules » (ou « ribosomes ») qui synthétisent les protéines. Cette apparence rugueuse lui vaut la qualification de réticulum endoplasmique rugueux. Les parties sans « granules » sont appelées réticulum endoplasmique lisse. Le réticulum endoplasmique intervient dans de nombreuses fonctions cellulaires (assemblage des protéines suivant l'information venue du noyau, stockage de molécules, rôle de détoxification, ...)
- les microfilaments et les microtubules forment le cytosquelette qui permet les mouvements à l'intérieur de la cellule.

Les cellules subissent au cours du développement embryonnaire des différenciations qui leur permettent d'assurer au sein de l'organisme des tâches spécialisées, comme c'est le cas, par exemple, pour les cellules musculaires dédiées au mouvement, les cellules nerveuses à la communication, les cellules sensorielles à l'audition, etc.



Par l'examen microscopique du SN, il est possible de distinguer les cellules qui constituent le SNC et leur organisation.

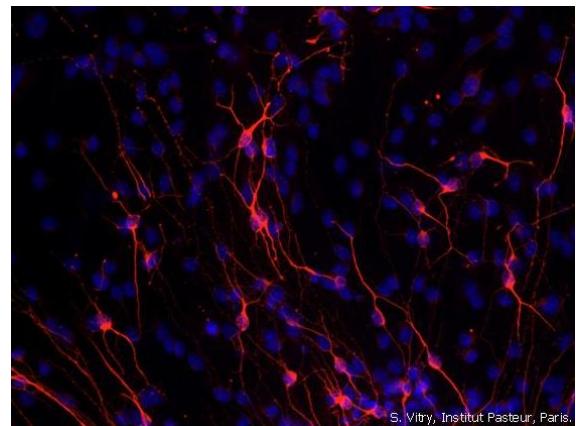
Les éléments constitutifs sont les neurones, les cellules gliales aussi appelées glie (astrocytes, cellules épendymaires, oligodendrocytes et cellules microgliales), les vaisseaux sanguins et la matrice extracellulaire (MEC).

La façon dont se groupent les différentes parties de ces cellules permet de distinguer, à tous les niveaux du SNC, la substance grise (SG) et la substance blanche (SB).

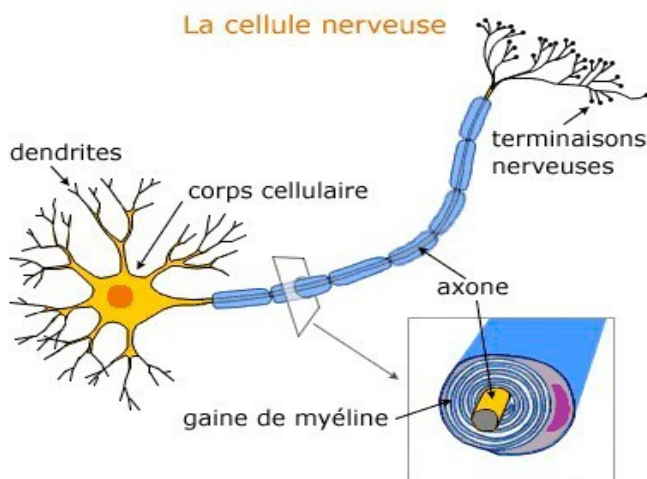
## 2.1. Les neurones

Les neurones (ou cellules nerveuses) hautement différenciées et spécialisées dans la communication intercellulaire reçoivent, traitent et transmettent des informations codées sous la forme de signaux ou influx nerveux.

Immuno-marquage de neurones (en rouge) mis en culture et visualisation par microscopie de fluorescence. Le noyau de toutes ces cellules apparaît en bleu grâce à un marqueur d'ADN.



### 2.1.1. Leur fonction, indissociable de leur forme



Délimité par sa membrane, le neurone est constitué par un corps cellulaire d'où partent des prolongements de deux types, les dendrites et l'axone, qui diffèrent par de nombreux caractères.

Les dendrites, habituellement multiples, et toujours très courts, conduisent l'influx nerveux vers le corps cellulaire. L'axone, toujours unique, parfois très long, conduit l'influx nerveux à partir du corps cellulaire jusqu'à ses cibles. Certains axones sont entourés par une gaine de myéline qui les isole

électriquement et augmente considérablement la vitesse de propagation de l'influx nerveux (cf. plus loin).

Mais les différences d'un neurone à l'autre sont nombreuses, notamment en fonction du volume et de la forme du corps cellulaire, de l'organisation dans l'espace des ramifications dendritiques, de la longueur de l'axone (pouvant aller de moins d'un dixième de millimètre à plus d'un mètre).

### 2.1.2. Une structure caractéristique

Le noyau des neurones est, comme celui de toutes les cellules de l'organisme, le dépositaire de la totalité du patrimoine génétique de l'individu (inscrit dans l'ADN des chromosomes). Leur cytoplasme contient tous les composants habituels de la cellule. Le cytosquelette permet la réalisation des transports d'organites et de molécules à l'intérieur du neurone, dans les deux sens (du corps cellulaire vers les terminaisons axonales et inversement). La fabrication des protéines a lieu dans le corps cellulaire du neurone et ne peut se produire dans l'axone. Les produits nouvellement synthétisés doivent donc cheminer le long de l'axone pour permettre le maintien de l'intégrité de la terminaison nerveuse, parfois très éloignée du corps cellulaire.

### 2.1.3. La membrane, siège des synapses

Une synapse est l'endroit où les neurones s'articulent entre eux. Son rôle est important car un neurone seul, isolé, n'a pas de signification. La fonction du système nerveux implique que les neurones communiquent entre eux, réalisant ainsi des réseaux nerveux extraordinairement compliqués.

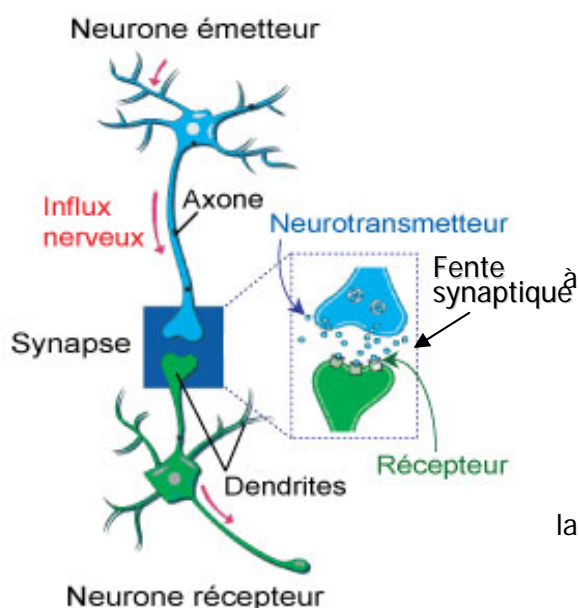
On évalue le nombre total des neurones du SN humain à une centaine de milliards et approximativement une centaine de milliers de milliards de synapses.

Zones spécialisées de contact entre la membrane plasmique de deux neurones, les synapses permettent le passage de l'influx nerveux d'un neurone à un autre, d'une cellule réceptrice à un neurone ou encore d'un neurone une cellule effectrice (cellule musculaire par exemple).

Au niveau des synapses, la transmission de l'influx nerveux se fait dans une seule direction par l'intermédiaire de neurotransmetteurs ou de médiateurs chimiques.

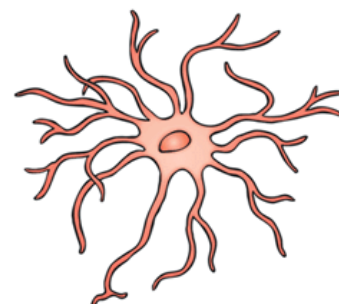
Le plus souvent, elles assurent la jonction entre la terminaison d'un axone et le corps cellulaire (ou l'un de ses dendrites) d'un autre neurone.

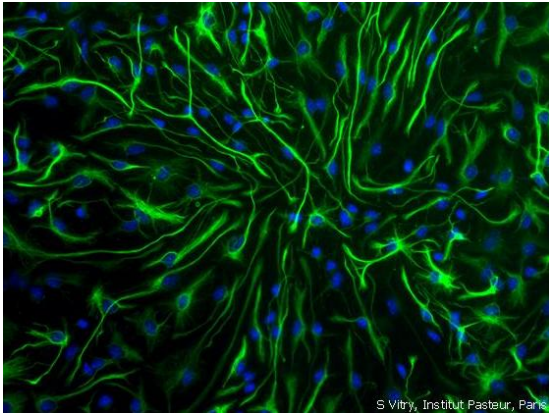
Dans cette zone d'échange, les neurones sont séparés par une fente synaptique. Après avoir intégré les informations fournies par l'influx nerveux, le premier neurone libère dans cette fente de petites vésicules, qui s'ouvrent alors, permettant la libération des neurotransmetteurs qu'elles contenaient. Ceux-ci ainsi libérés se fixent sur des récepteurs du deuxième neurone, qui déclenchent l'ouverture de petits canaux traversant la membrane, permettant ainsi le passage d'ions sodium ou chlore à travers la membrane. Les neurotransmetteurs sont variés, les uns stimulent, les autres freinent l'activité du deuxième neurone.



### 2.2. Les astrocytes

Le corps cellulaire des astrocytes contient le noyau et revêt une forme étoilée – d'où leur nom – du fait des nombreux prolongements cytoplasmiques diversement ramifiés qui en partent. Les astrocytes se caractérisent par l'abondance dans leur cytoplasme d'une protéine particulière qui permet de les identifier. Ils renferment également un stock de sucre, sous la forme de glycogène, qui constitue la principale réserve énergétique du cerveau, car le sucre est l'aliment préféré des neurones.



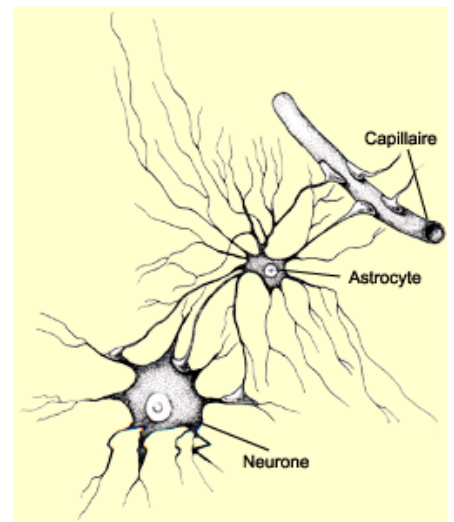


Immuno-marquage d'astrocytes (en vert) mis en culture et visualisation par microscopie de fluorescence. Le noyau de toutes ces cellules apparaît en bleu grâce à un marqueur d'ADN.

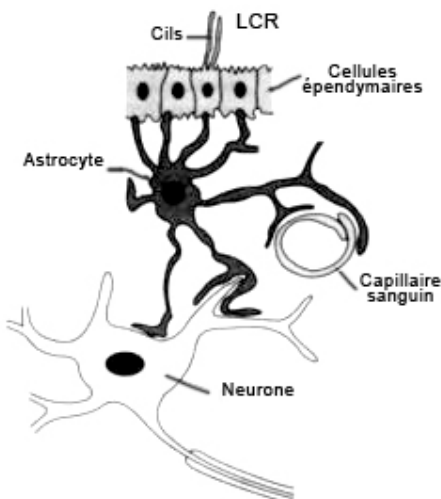
Les astrocytes, par leurs prolongements cytoplasmiques entrecroisés et jointifs, assurent la cohérence et la solidité de l'édifice cérébral et par leurs prolongements qui entourent complètement les capillaires sanguins, ils contribuent à la nutrition des neurones (qui n'ont pas de contact direct avec les capillaires).

Les astrocytes participent avec les neurones et les autres cellules gliales, au fonctionnement du SNC. Ils communiquent directement entre eux et échangent des informations avec les neurones grâce à de nombreuses jonctions communicantes. Par ailleurs, ils permettent la sélectivité de la transmission nerveuse en empêchant la diffusion des neurotransmetteurs.

Les astrocytes jouent un rôle important dans la SEP. D'une part, ils interviennent aux côtés de la microglie comme cellules présentatrices de l'antigène (cellules spécialisées qui présentent les corps étrangers circulants, antigènes, aux cellules immunocompétentes, les lymphocytes), et d'autre part, ils prolifèrent activement dans les plaques et y édifient progressivement une sorte de cicatrice gliale qui exerce sans doute un effet défavorable sur la remyélinisation des axones dénudés et la repousse des axones lésés.



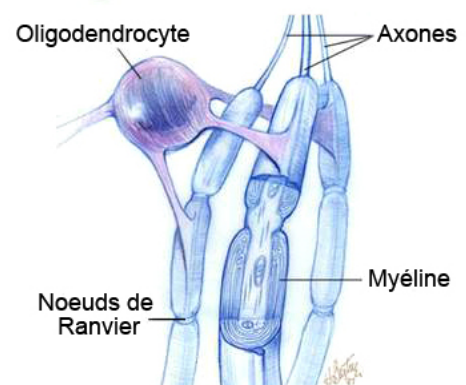
### 2.3. Les cellules épendymaires



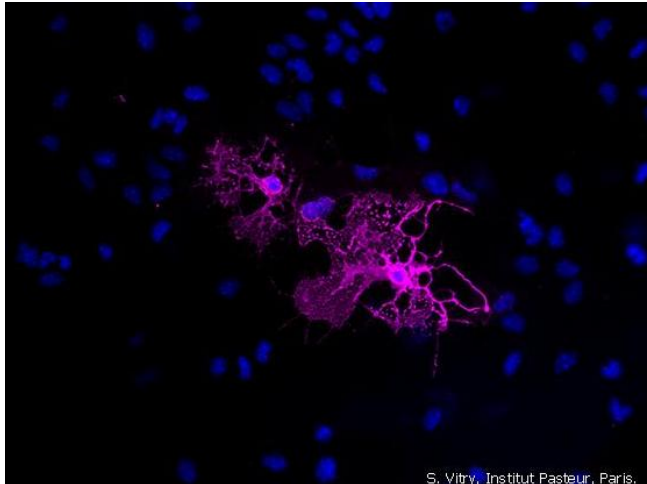
Les cellules épendymaires (ou épendymocytes) sont des cousines des astrocytes. Elles assurent le revêtement des cavités ventriculaires du SNC et jouent ainsi un rôle dans les échanges entre le SNC et le liquide céphalo-rachidien (LCR) contenu dans ces cavités.

### 2.4. Les oligodendrocytes

Les oligodendrocytes possèdent un corps cellulaire de petit volume d'où partent quelques prolongements cytoplasmiques, plus fins et moins nombreux que ceux des astrocytes. Les oligodendrocytes de la substance grise (SG) sont souvent situés au niveau des corps cellulaires des neurones avec lesquels ils effectuent des



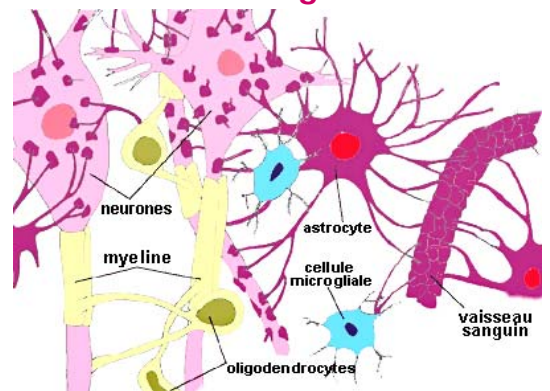
échanges métaboliques. Les oligodendrocytes de la substance blanche (SB) élaborent la myéline du SNC (voir plus loin).



Immuno-marquage d'oligodendrocytes (en violet) mis en culture et visualisation par microscopie de fluorescence. Le noyau de toutes ces cellules apparaît en bleu grâce à un marqueur d'ADN.

## 2.5. Les cellules microgliales

Les cellules microgliales, ou *microglie*, font partie d'un ensemble de cellules spécialisées dans le nettoyage des tissus par l'ingurgitation des déchets, leur destruction et leur élimination. Elles dérivent des monocytes (variété de globules blancs) du sang ayant pénétré dans le SNC. Les cellules microgliales sont, dans le SNC, les principales cellules présentatrices de l'antigène. Elles peuvent, lors de lésions du tissu nerveux, s'activer et se mettre à sécréter de nombreuses molécules servant à « faire le ménage », notamment des enzymes digérant les protéines.



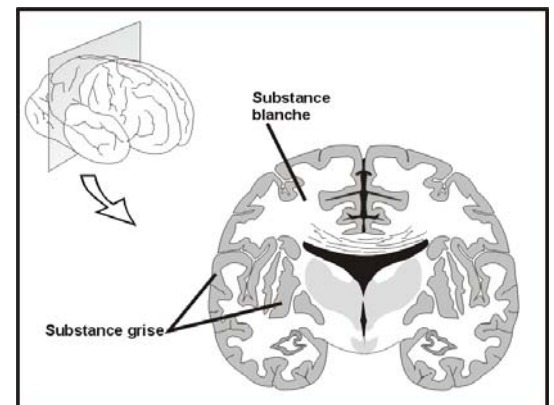
## 2.6. La matrice extracellulaire

Bien que les cellules du système nerveux central (SNC), ainsi que leurs prolongements, soient tassées les unes contre les autres, il persiste entre elles un espace extracellulaire contenant un gel protéique fluide, la matrice extracellulaire (MEC).

Elle joue un rôle fondamental dans les échanges entre les neurones qui n'ont aucun contact direct avec les capillaires sanguins et le sang. Ces échanges s'effectuent par l'intermédiaire des astrocytes et par diffusion dans les espaces extracellulaires.

## 2.7. La répartition de la substance grise (SG) et blanche (SB) au sein du système nerveux central (SNC)

Le SNC est organisé en substance grise (SG) et substance blanche (SB). Sa surface profonde est bordée par un revêtement épendymaire limitant les cavités ventriculaires. Sa surface est formée d'un revêtement astrocytaire, au contact des méninges molles. Dans l'ensemble, la SG est située en profondeur, autour des cavités ventriculaires, alors que la SB est plus périphérique. La surface des hémisphères cérébraux et du cervelet fait exception en ce sens qu'elle est revêtue par une épaisse couche de substance grise, appelée cortex, présentant une organisation neuronale très précise.



### 2.7.1. La substance grise (SG)

Elle correspond aux régions du système nerveux central (SNC) où s'établissent les contacts entre les neurones et c'est dans cette zone que siègent toutes les synapses du SNC. C'est donc dans

la substance grise que sont reçues, traitées et intégrées les informations. Elle est constituée par le groupement des corps cellulaires neuronaux et de leurs prolongements.

### 2.7.2. La substance blanche (SB)

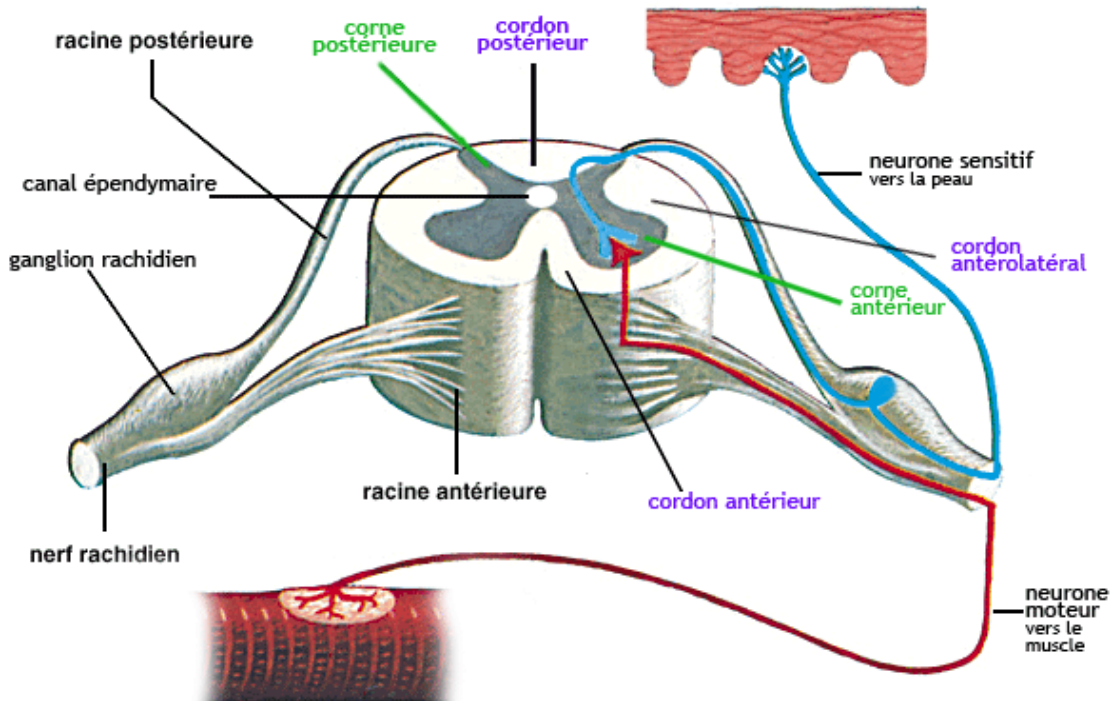
A l'inverse de la substance grise, elle ne contient aucun corps cellulaire de neurone et aucune synapse. Le fait dominant est ici le groupement en faisceaux des axones myélinisés (d'où l'aspect « blanc » donné par la myéline) qui se dirigent vers leur destination dans le cerveau, ou le reste du corps. Les cellules gliales se disposent entre ces faisceaux. Les capillaires sanguins sont peu nombreux.

La SB est avant tout un organe de conduction de l'influx nerveux et son organisation très différente de celle de la SG va de pair avec une activité métabolique moindre.

Principales particularités entre substance grise et substance blanche :

Substance Grise	Substance Blanche
Corps cellulaires des neurones	Axones
Synapses	Oligodendrocytes
Capillaires sanguins	Myéline

### 2.7.3. Un exemple concret : une coupe transversale de la moelle épinière humaine



L'exemple le plus simple permettant de bien comprendre la structure du SNC est celui d'une coupe transversale de la moelle épinière humaine.

Sur une telle coupe, on repère aisément, un axe de substance grise, en forme de X, avec, de chaque côté, une corne antérieure, une corne postérieure et – au niveau de la moelle dorsale – une corne intermédiaire. Cet axe gris est centré par le canal de l'épendyme et est entouré par des cordons de substance blanche : cordons antérieurs, antérolatéraux et postérieurs. De chaque côté, à droite et à gauche, la racine antérieure, motrice, part de la corne antérieure, et la racine postérieure, sensitive, entre dans la moelle au niveau de la corne postérieure. Sur le trajet de la racine postérieure se situe le ganglion rachidien, qui contient le corps cellulaire du premier neurone sensitif. Plus loin, de chaque côté, les deux racines se réunissent pour former un nerf périphérique.

A des grossissements supérieurs, on peut mieux analyser ces différentes régions.

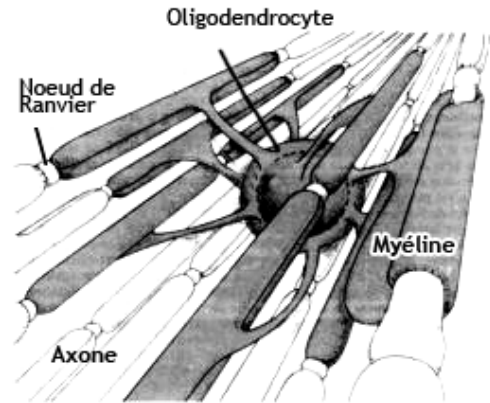
### - L'axe de Substance Grise

La corne antérieure de la moelle contient les corps cellulaires des neurones moteurs dont l'axone gagne les muscles, permettant leur contraction. Les capillaires sanguins sont très nombreux. La microscopie électronique (ME) montre l'enchevêtrement des minuscules prolongements de cellules gliales et de neurones et notamment les nombreuses synapses que contient l'axe de SG.

### - Les cordons de Substance Blanche

Les cordons de SB de la moelle sont des axones myélinisés groupés en faisceaux parallèles. Ils appartiennent à plusieurs groupes de neurones de situation anatomique et de signification physiologique différentes : certains véhiculent la sensibilité, d'autres les ordres moteurs.

En microscopie optique (MO), les faisceaux d'axones myélinisés se présentent comme un groupement côte à côte de sections circulaires comprenant au centre l'axone et en couronne la gaine de myéline. Par des colorations spéciales, il est possible de visualiser les zones démyélinisées (celles où la myéline a disparu) et les éventuelles lésions axonales.

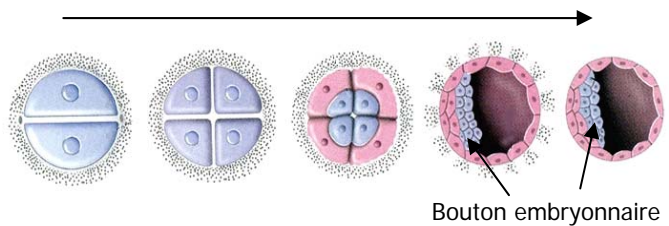


## 3. De l'œuf fécondé au Système Nerveux

### 3.1. La 1<sup>ère</sup> semaine du développement : de l'œuf fécondé au bouton embryonnaire

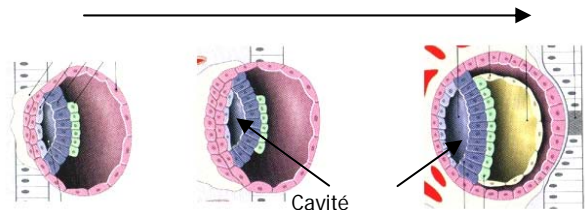
L'organisme humain est issu de la fusion entre une cellule sexuelle masculine (spermatozoïde) et une cellule sexuelle féminine (ovocyte).

Dès la fécondation, les divisions cellulaires (ou mitoses) successives conduisent à la formation d'un œuf fait de 2, puis 4, 8, 16, 32, 64 cellules. Celles-ci vont alors se repousser vers la périphérie pour former un bouton embryonnaire, d'où dérivera l'embryon.



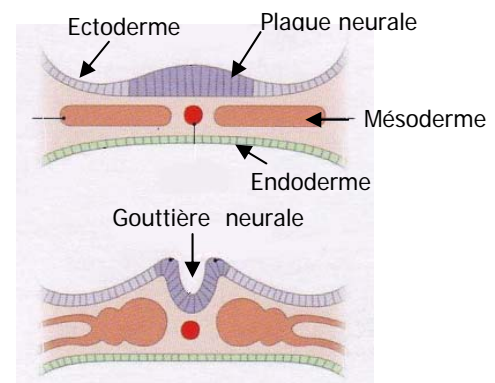
### 3.2. La 2<sup>ème</sup> semaine du développement : du bouton embryonnaire au premier feuillet

A ce stade, les cellules du bouton embryonnaire continuent à se diviser et commencent à se différencier en se disposant en deux feuillets superposés, dont le plus superficiel donnera la totalité du futur embryon.

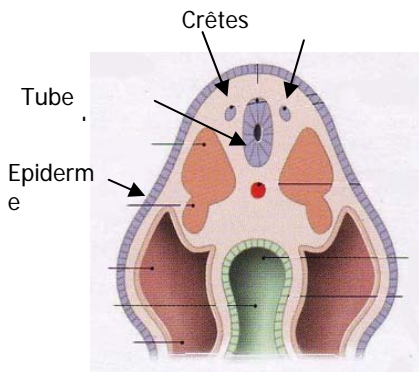


### 3.3. La 3<sup>ème</sup> semaine du développement : de la plaque neurale à la gouttière neurale

Ce premier feuillet se différencie à son tour en trois couches dont la plus superficielle, l'ectoderme donnera l'épiderme de la peau et la totalité du système nerveux. La région de l'ectoderme située sur la ligne médiane se différencie en plaque neurale, alors que le reste évolue pour donner l'épiderme, couche la plus superficielle de la peau. Puis, la plaque neurale s'épaissit de façon non homogène : la partie fine deviendra la moelle épinière et la partie renflée donnera l'encéphale. Les bords latéraux de la plaque neurale se soulèvent formant ainsi une gouttière neurale.



### 3.4. La 4<sup>ème</sup> semaine du développement : de la gouttière neurale au tube neural et aux crêtes neurales



L'embryon prend globalement la forme du futur nouveau-né et les deux bords de la gouttière neurale se réunissent sur la ligne médiane pour former le tube neural, qui deviendra le système nerveux central. Au moment où la gouttière neurale se ferme, une bandelette longitudinale se détache de chacun de ses deux bords, formant les crêtes neurales, qui donneront le système nerveux périphérique.

### 3.5. Au cours des semaines et mois suivants :

#### 3.5.1. Le tube neural forme la totalité du Système Nerveux Central

La partie postérieure du tube neural reste cylindrique, rectiligne, de petit calibre et donne la moelle épinière. Sa partie antérieure, renflée, augmente encore considérablement de volume et subit de nombreuses courbures et modifications dont résultent les différentes parties de l'encéphale : le tronc cérébral, le cervelet et le cerveau. Conjointement, la cavité du tube neural épouse les modifications de sa paroi et forme les cavités ventriculaires remplies de liquide céphalo-rachidien (LCR).

#### 3.5.2. Les crêtes neurales forment le Système Nerveux Périphérique

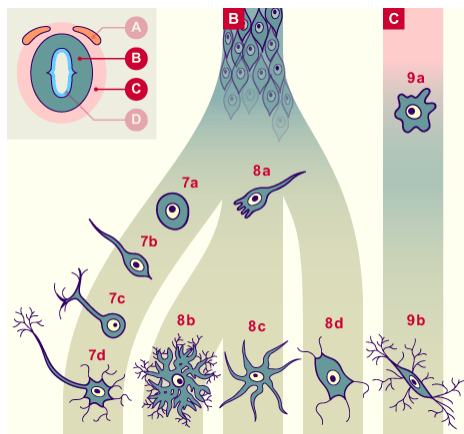
Les cellules des crêtes neurales donnent naissance aux neurones des ganglions rachidiens, qui constituent les premiers neurones sensitifs, ainsi qu'aux cellules de Schwann (cellules myélinisantes du SNP).

### 3.6. La fabrication des cellules du Système Nerveux Central

La paroi du tube neural est faite de cellules souches neurales. Après leur prolifération, celles-ci ainsi que les précurseurs qui en dérivent se différencient : vers les neurones ou vers les cellules gliales. Quant aux cellules microgliales, elles sont majoritairement issues de cellules sanguines (les *monocytes*), qui proviennent d'un autre feuillet embryonnaire.

#### 3.6.1. La différenciation des neurones

Les cellules souches qui constituent la paroi du tube neural s'auto-renouvellent en proliférant par mitoses. L'action de certains facteurs biologiques entraîne une asymétrie des mitoses qui donnent naissance à deux cellules-filles différentes : l'une est identique à la cellule initiale et l'autre est un neuroblaste, cellule déjà engagée dans la voie de la différenciation neuronale. Ces



neuroblastes migrent dans le tube neural, se divisent et achèvent leur différenciation en neurone.

- A : crête neurale
- B : tube neural
- C : mésenchyme
- D : couche épendymaire du tube neural
- 7 a à d : évolution du neurone : a : neurone immature ou neuroblaste ; d : neurone mature
- 8b et 8c : 2 types d'astrocytes
- 8d : oligodendrocyte
- 9a : monocyte (cellule du sang)
- 9b : cellule microgliale.

#### 3.6.2. La différenciation des cellules gliales

Dans un deuxième temps, la division asymétrique des cellules souches neurales produit des glioblastes, précurseurs des cellules gliales, qui se différencient les uns en astrocytes et oligodendrocytes, les autres en cellules épendymaires.

Il y a plusieurs étapes intermédiaires dans ces processus de différenciation. Ainsi, pour les oligodendrocytes, on distingue successivement :

- les progéniteurs bipotents donnant naissance aux astrocytes et aux oligodendrocytes,
- les pré-progéniteurs d'oligodendrocytes (pré-OPCs),
- les progéniteurs d'oligodendrocytes (OPCs pour *Oligodendrocyte Precursor Cells*, cellules précurseurs des oligodendrocytes),
- les préoligodendrocytes,
- les oligodendrocytes immatures
- et les oligodendrocytes matures (myélinisants).

### 3.7. La suite du développement du Système Nerveux

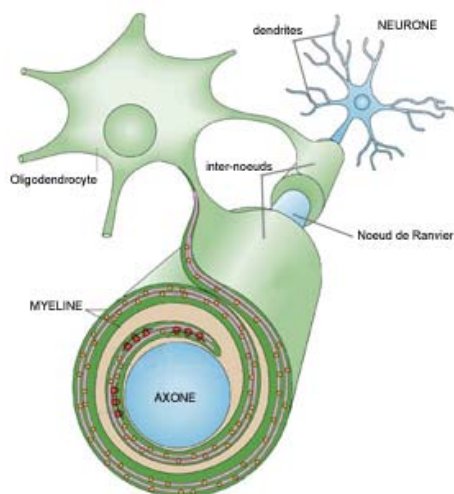
Le développement est différent selon les structures qui constituent le SN. Interviennent essentiellement deux processus :

- Les migrations cellulaires sont d'autant plus importantes que l'on progresse vers l'extrémité crâniale du SNC. Quasi inexistantes dans la moelle, elles prennent place dans le tronc cérébral, et sont au maximum dans le cervelet et les hémisphères cérébraux.

- La colonisation des diverses structures du SNC par des axones myélinisés, issus de corps cellulaires neuronaux provenant de localisations différentes, modifie l'architecture initiale. Au niveau de la moelle, ces faisceaux de substance blanche (SB) se disposent en périphérie de l'axe gris. Dans le cervelet et les hémisphères cérébraux, ils forment une masse de SB située entre les noyaux gris centraux et le cortex.

Les processus de différenciation des neurones et des cellules gliales sont régis par des mécanismes d'ordre génétique et font intervenir divers facteurs de croissance, mais les facteurs environnementaux jouent également un rôle.

## 4. Les secrets de la myéline



Copyright © 2005 Nature Publishing Group  
Nature Reviews | Neuroscience

La gaine de myéline des axones est constituée par une succession de manchons (ou internodes) séparés les uns des autres par de très courts espaces dépourvus de myéline, les nœuds de Ranvier.

### 4.1. Sa structure

En coupe transversale, en microscopie électronique (ME), la gaine de myéline se présente comme une structure lamellaire spiralee, régulièrement ordonnée, constituée par l'alternance de lignes denses et de bandes claires. La disposition périodique de la myéline résulte d'un phénomène complexe d'enroulement autour de l'axone et d'accolements de la membrane de la cellule myélinisante.

### 4.2. Sa composition chimique

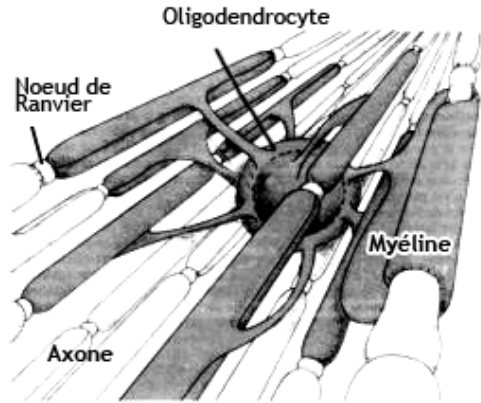
La myéline du SNC contient 70% de graisses et 30% de protéines. Cette richesse en graisses exclut l'eau et les ions qui y sont dissous, et fait de la myéline un bon isolant électrique.

Son architecture moléculaire dans le système nerveux périphérique (SNP) est différente de celle du système nerveux central (SNC). Ces différences importantes dans la nature et la proportion des protéines expliquent que la myéline de SNC et celle du SNP soient l'objet de pathologies différentes.

### 4.3. Sa formation par les cellules myélinisantes :

#### 4.3.1. Dans le Système Nerveux Central : l'oligodendrocyte

Disposés entre les fibres nerveuses myélinisées, les oligodendrocytes assurent la formation de la myéline du SNC par l'enroulement de leurs prolongements cytoplasmiques autour des axones.



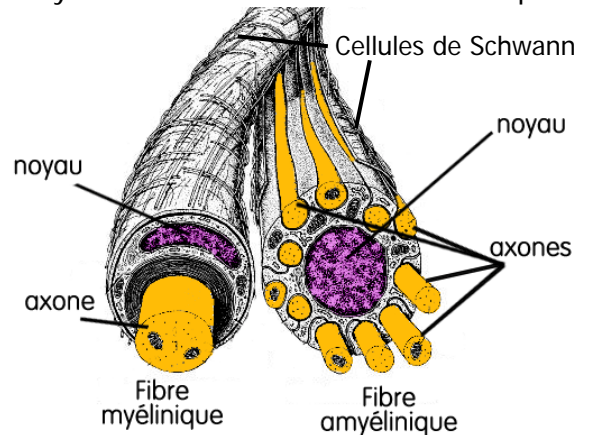
Ils envoient un certain nombre de prolongements qui s'enroulent autour des axones adjacents. Ainsi un oligodendrocyte myélinise en moyenne une quarantaine d'internodes situés sur des fibres nerveuses différentes dans le SNC. Ils enroulent leur propre membrane plasmique en couches superposées qui forment une spirale serrée autour de l'axone au niveau d'un internode. Chacun d'eux est séparé des internodes adjacents par les nœuds de Ranvier, zone de l'axone dépourvue de myéline et entourée par des prolongements astrocytaires. La disposition des lamelles myéliniques s'explique par le mode de formation de la myéline.

#### 4.3.2. Dans le Système Nerveux Périphérique : la cellule de Schwann

Les fibres nerveuses du SNP, essentiellement celles qui forment les nerfs, sont soit myélinisées soit amyéliniques, c'est-à-dire dépourvues de gaine de myéline. La cellule de Schwann fabrique la myéline du SNP, rôle que tient l'oligodendrocyte dans le SNC.

Une fibre nerveuse périphérique amyélinique est constituée d'un faisceau d'axones associé à une même cellule de Schwann. Chaque axone est logé dans une invagination de la cellule de Schwann.

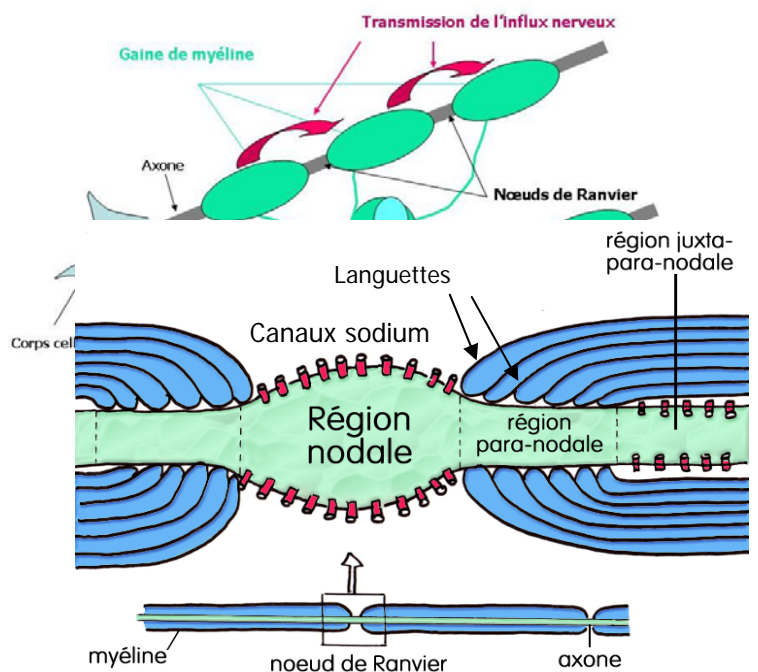
Une fibre nerveuse périphérique myélinisée est constituée par un seul axone, associé à une succession de cellules de Schwann, qui produisent la gaine de myéline dont est entouré l'axone. A la différence de ce qui se passe avec l'oligodendrocyte dans le SNC, une cellule de Schwann ne myélinise qu'un internode d'une fibre nerveuse périphérique.



### 4.4. Son rôle

L'axone et sa gaine de myéline sont indissociables car fondamentales pour le fonctionnement du système nerveux (SN). La myéline est indispensable pour que l'axone conduise l'influx nerveux, donc l'information transmise par le cerveau au reste du corps.

Les nœuds de Ranvier, zones de faible résistance électrique dans lesquelles les canaux sodium sont concentrés, représentent donc la zone privilégiée pour le déclenchement des potentiels d'action (conduction de l'influx nerveux). La gaine de myéline, excellent isolant électrique, permet la propagation passive des



courants associés au potentiel d'action. La conduction nerveuse le long de l'axone myélinisé s'effectue de façon saltatoire, comme si l'influx nerveux « sautait » d'un nœud de Ranvier à l'autre.

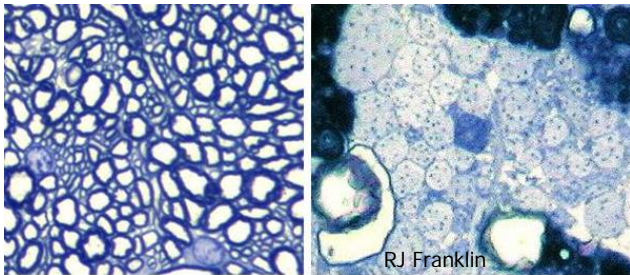
Au niveau des nœuds de Ranvier, la membrane de l'axone présente trois régions successives dont l'organisation moléculaire est différente : la région nodale très riche en canaux-sodium, la région para-nodale où les languettes terminales de la myéline s'attachent fortement à l'axone grâce à des molécules d'adhérence et la région juxta-paranodale très riche en canaux-potassium. L'absence de la gaine de myéline engendre la disparition des nœuds de Ranvier provoquant la répartition diffuse des canaux sodium, potassium et autres molécules le long de l'axone dénudé. Pour initier la remyélinisation, ces diverses molécules doivent se concentrer à des endroits précis de l'axone pour former de nouveaux nœuds de Ranvier. Un défaut lors de cette étape pourrait être un des facteurs qui empêche la réparation de la myéline.

L'énergie utilisée dans les fibres myélinisées est minimale puisque la propagation de l'influx nerveux est restreinte aux régions nodales.

La vitesse de conduction dépend du diamètre de la fibre : plus le diamètre est important, plus les gaines de myéline sont épaisses et plus la vitesse de conduction est élevée.

Ainsi, la myélinisation des axones accélère la conduction de l'influx nerveux, au moindre coût énergétique et dans le minimum d'espace possible.

#### 4.5. Sa dégradation : la démyélinisation



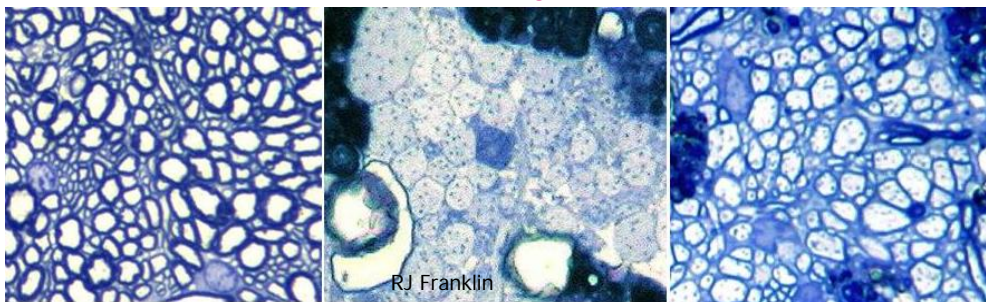
Myéline normale (ronds bleus)

Démyélinisation

Les maladies touchant la myéline sont nombreuses et variées. Certaines pertes de myéline (ou démyélinisation) sont dues à des lésions axonales. D'autres pertes correspondent à des maladies primitives de la myéline (affections génétiques, comme les leucodystrophies, ou acquises comme la SEP). Au niveau des lésions de SEP, la gaine de myéline des axones est détruite et progressivement supprimée par l'action de cellules

microgliales activées et surtout de lymphocytes qui viennent du sang et pénètrent dans le SNC en franchissant la barrière hémato-encéphalique (BHE).

#### 4.6. Sa restauration : la remyélinisation



Myéline normale (ronds bleus)

Démyélinisation

Remyélinisation

La remyélinisation est le phénomène biologique par lequel, après une perte pathologique de la myéline (démyélinisation), de nouvelles gaines de myéline se reconstituent autour des axones dénudés. Même si ces nouvelles

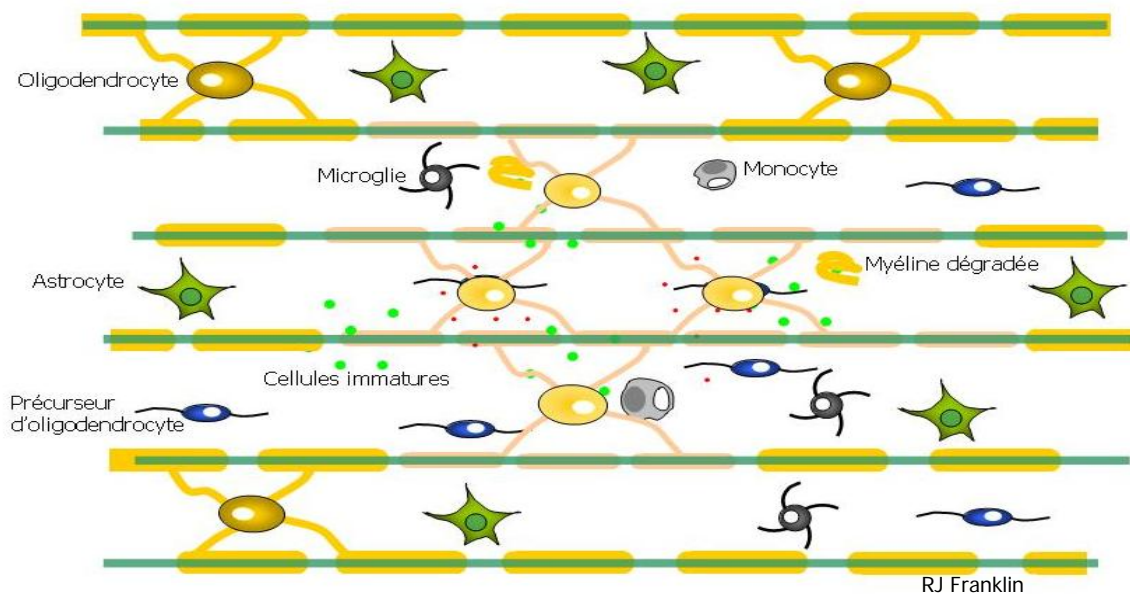
gaines soient moins épaisses avec des internodes plus courts, la remyélinisation des axones permet la restauration de la conduction nerveuse et exerce un rôle protecteur sur ces axones en empêchant leur dégénérescence.

Dans une maladie comme la SEP, la remyélinisation spontanée des plaques est possible. Malheureusement, ce n'est pas toujours le cas et pas toujours totalement. De ce fait, après une poussée, la récupération fonctionnelle peut être complète ou incomplète entraînant alors des séquelles. En effet, si la remyélinisation n'a pas lieu, les axones dénudés dégèrent irrévérablement et les troubles neurologiques persistent.

Dans cette maladie, le processus de remyélinisation est complexe et fait intervenir de nombreux facteurs cellulaires et extracellulaires, jouant un rôle favorable ou non. Les oligodendrocytes

sont les principales cellules responsables de ce processus, mais les cellules inflammatoires, les astrocytes, la myéline et les axones jouent également un rôle.

Il semble que les oligodendrocytes myélinisants présents autour de la plaque ne participent pas à la remyélinisation des axones dénudés. Il s'agit de la cellule précurseur d'oligodendrocyte (OPCs) présente normalement dans le système nerveux central (SNC) de l'adulte. La remyélinisation s'effectue en deux phases : dans un premier temps, les OPCs s'activent, prolifèrent et migrent vers la zone démyélinisée qu'elles colonisent ; puis, arrivées sur les lieux, elles se différencient en oligodendrocytes myélinisants qui entourent les axones dénudés pour leur reconstituer une gaine de myéline fonctionnelle.



De nombreuses molécules interviennent pour stimuler ou freiner le processus de remyélinisation. Cependant, il peut être entravé de deux façons : soit la migration des précurseurs d'oligodendrocytes est défective, soit leur différenciation en oligodendrocytes myélinisants ne se fait pas correctement.

D'autres facteurs sont susceptibles d'intervenir dans le processus de remyélinisation : les cellules inflammatoires et les astrocytes. Les débris de myéline jouent également un rôle en bloquant localement la différenciation des précurseurs en oligodendrocytes myélinisants et en entravant la régénération axonale. Enfin, pour des motifs divers, les axones eux-mêmes pourraient ne pas être réceptifs à la remyélinisation.

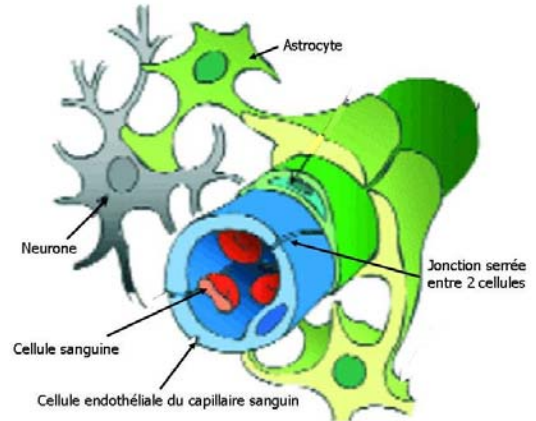
**En pratique**, dans le cadre de la recherche sur la remyélinisation dans la SEP, **deux pistes thérapeutiques** sont actuellement privilégiées :

- soit **tenter d'activer** le mécanisme intrinsèque de remyélinisation, notamment en agissant sur la production et le contrôle de molécules clés comme certaines sémaphorines, connues pour leur rôle de guidage des oligodendrocytes durant leur migration au cours du développement de l'embryon,
- soit **introduire des cellules** myélinisantes extérieures en les transplantant dans les zones démyélinisées, c'est la voie de la thérapie cellulaire. Elle peut se faire soit avec des cellules de Schwann (qui assurent la myélinisation des axones du SNP), soit des précurseurs des cellules de Schwann, ou encore avec des cellules souches (voir plus loin).

## [5. Un endroit critique : la barrière sang-cerveau ou barrière hémato-encéphalique \(BHE\)](#)

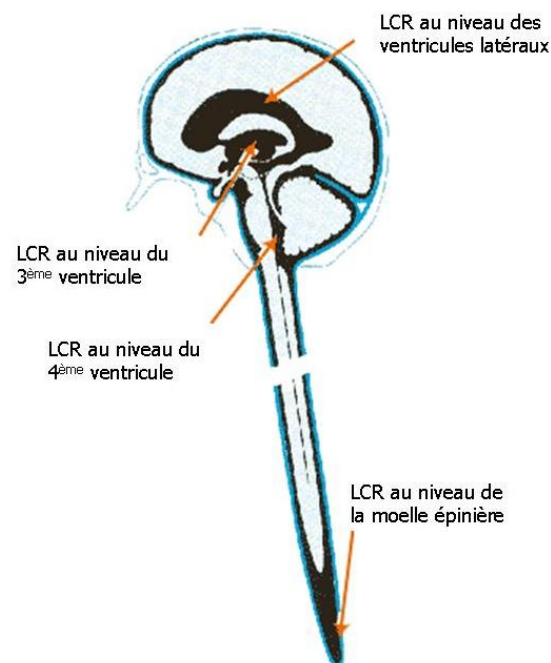
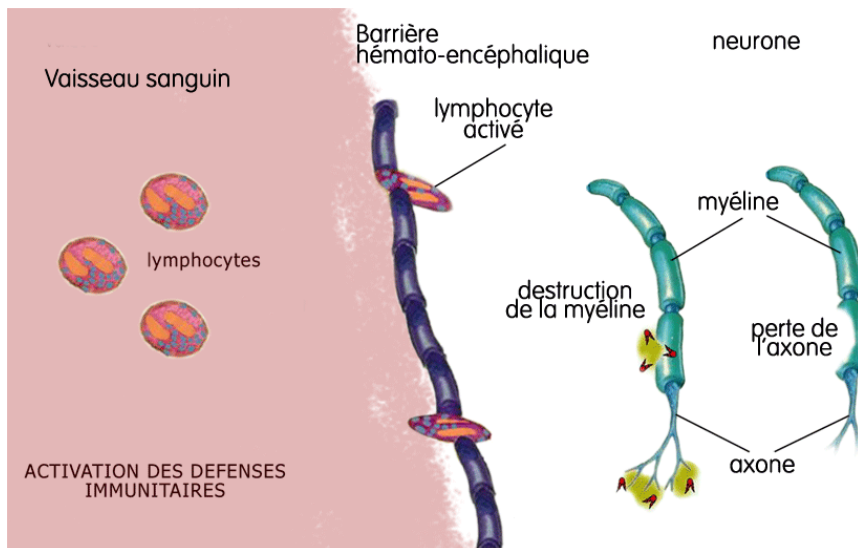
Le rôle de cette barrière est de sélectionner les molécules pouvant la franchir plus que d'interdire ou de restreindre leur passage. Loin d'être une fermeture étanche, elle est en réalité un filtre.

En biologie humaine et en médecine, le concept de barrière s'applique à de nombreux organes : la peau, l'intestin, le foie, le rein, le placenta, le poumon, et – pour ce qui nous concerne – le système nerveux central (SNC). Contrairement à son appellation courante, cette barrière sang-cerveau ou barrière hémato-encéphalique (BHE) ne siège pas seulement dans le cerveau, mais dans toutes les régions du SNC : cerveau, tronc cérébral, cervelet, moelle épinière. On dit qu'une substance, un médicament, une cellule, une molécule, « passe » ou ne « passe pas » la barrière, selon qu'elle arrive ou non à franchir la frontière qui sépare le sang du tissu nerveux. Elle protège le SNC des changements dans la composition du sang.



L'emplacement principal de la barrière sang-cerveau est la paroi des capillaires sanguins. Les vaisseaux sanguins du SNC sont en effet très différents de ceux du reste de l'organisme : ils sont étroitement entourés par les prolongements des astrocytes. Les cellules endothéliales qui forment la paroi des capillaires sanguins sont étroitement jointives et donc étanches. En conséquence, les nutriments solubles dans l'eau doivent, pour pénétrer dans le cerveau, utiliser la voie de transporteurs entrant dans la constitution de la membrane des cellules endothéliales. Les grosses molécules ne passent pas la BHE, alors que les petites molécules, très solubles dans les graisses la franchissent. Les transporteurs membranaires assurent la sélectivité de la BHE : c'est ainsi que différents peptides, acides aminés et le glucose (le sucre) sont captés préférentiellement dans le sang et transportés vers le tissu nerveux. Plusieurs autres molécules franchissent la barrière grâce à leurs récepteurs membranaires.

A l'inverse, d'autres transporteurs membranaires préservent le tissu nerveux de certaines molécules toxiques en les rejetant dans le milieu sanguin.



Mécanisme impliqué dans la SEP

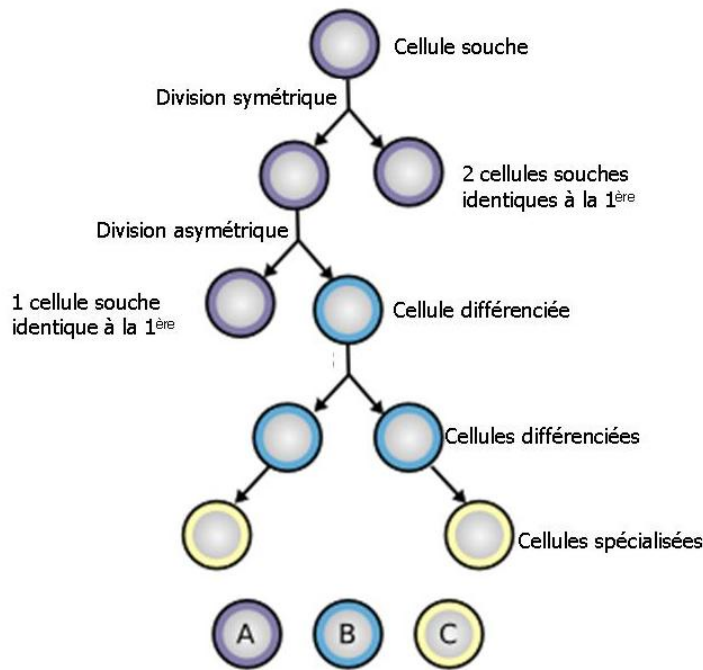
De nombreuses conditions pathologiques (infections, traumatismes, accidents vasculaires, tumeurs, etc) peuvent conduire à l'ouverture de la BHE (on dit que « la barrière est rompue »). Dans la SEP, l'ouverture de cette barrière permet aux cellules inflammatoires activées de pénétrer dans le SNC et

d'y provoquer, au niveau des plaques, la démyélinisation des axones.

La BHE n'est pas seule à gérer les échanges au niveau du SNC. Le liquide céphalo-rachidien (LCR) intervient également. Sa substance est limpide (apparence de l'eau) et sert de protection au cerveau et à la moelle épinière contre les blessures. Sécrété à partir du sang, le LCR est résorbé et réapprovisionné dans le sang au niveau de régions spécialisées formant un circuit afin que la quantité de LCR reste stable.

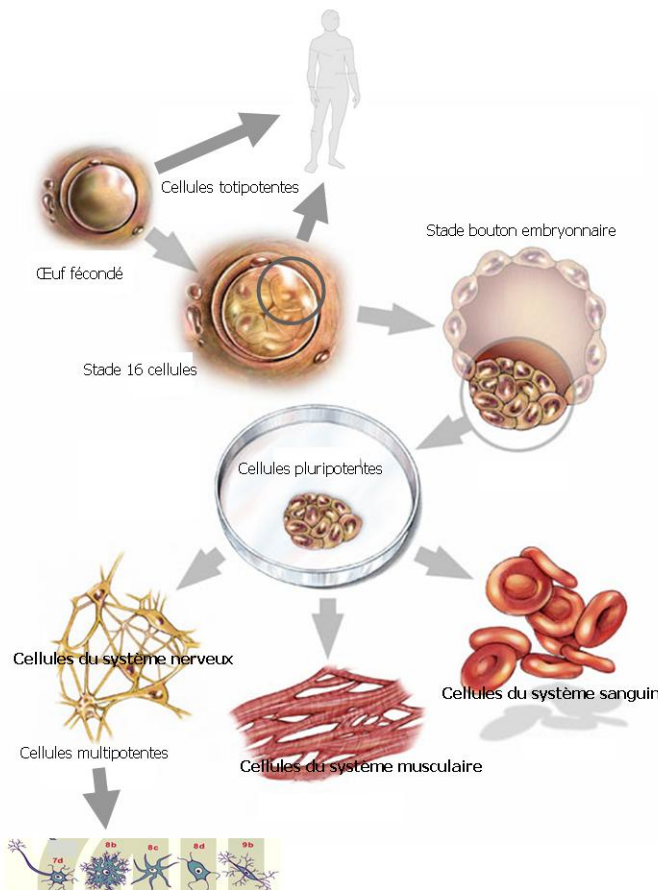
Les échanges entre le SNC et le LCR sont plus faciles qu'entre le sang et le SNC. Ainsi, les échanges, notamment les mouvements d'eau, se font sans restriction importante entre le LCR et la matrice extracellulaire du SNC.

## 6. Le monde des cellules souches



Les cellules souches constituent un monde complexe, fascinant et passionnant. Elles offrent de formidables perspectives dans le traitement de nombreuses pathologies, et particulièrement les maladies neurologiques, comme la SEP.

Les cellules souches (*stem cells* en anglais) sont indifférenciées, capables de s'auto-renouveler indéfiniment par divisions cellulaires (ou mitoses), et de donner naissance à deux cellules filles dont l'une maintient ses capacités de cellule souche et l'autre se différencie dans une direction ou dans une autre.



### 6.1. Cellules toti-, pluri-, multi-, uni-potentes

Une cellule souche **totipotente** peut donner naissance à un **organisme entier**. L'œuf fécondé (ou zygote) est donc la première cellule souche totipotente. Les cellules issues des toutes premières divisions mitotiques du zygote sont également totipotentes (d'où la possibilité de jumeaux).

Au stade « seize cellules », soit après quatre divisions successives, la **totipotence** disparaît et chaque cellule **devient pluripotente**. Ce qui signifie qu'elle peut donner naissance à toutes les variétés cellulaires de l'organisme (cellules nerveuses, musculaires, ...), sans pouvoir donner un individu entier.

On appelle **multipotente** une cellule souche donnant naissance à **plusieurs types cellulaires** mais de la même

variété. Par exemple, les cellules souches hématopoïétiques sont à l'origine des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes sanguines ; les cellules souches neurales donnent des neurones, des astrocytes et des oligodendrocytes.

Enfin, une cellule souche **unipotente** ne donnera naissance qu'à **un seul type cellulaire**, par exemple seulement à des neurones, ou seulement à des oligodendrocytes.

Le terme de progéniteurs ou de cellules progénitrices s'applique à des cellules dont les capacités de différenciation sont plus limitées que celles des cellules souches. Le terme de précurseur est souvent employé pour toute cellule se trouvant à un endroit intermédiaire entre la cellule souche et la cellule différenciée.

On distingue plusieurs catégories de cellules souches, que l'on peut isoler et cultiver *in vitro* au laboratoire ; les unes proviennent de tissus embryonnaires, les autres d'individus adultes.

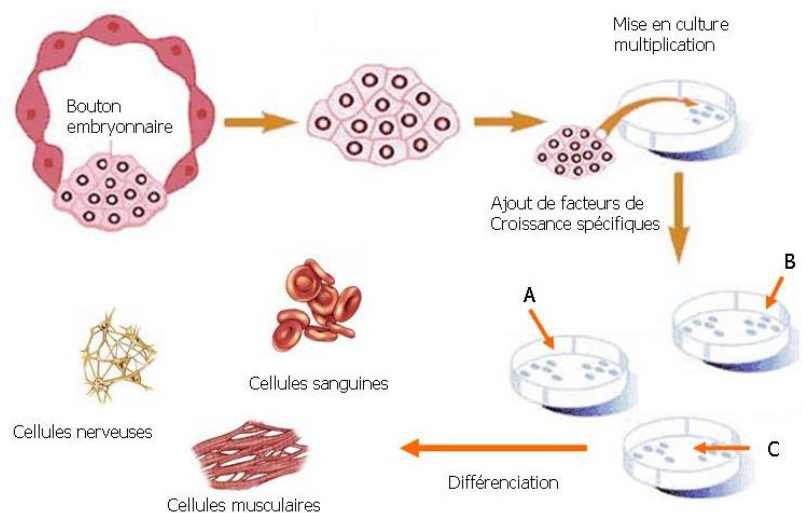
## 6.2. Les cellules souches provenant de tissus embryonnaires

Il existe trois types de cellules souches uniquement présents dans les tissus embryonnaires. Elles proviennent d'embryons surnuméraires conçus par fécondation *in vitro* ou par « clonage thérapeutique ». On les désigne habituellement par les sigles anglophones de cellules ES, EG et EC. Toutes sont pluripotentes.

### 6.2.1. Les cellules souches embryonnaires ou cellules ES (pour *Embryonic Stem cells*)

Elles sont issues du bouton embryonnaire. Cellules souches pluripotentes, elles s'auto-renouvellent et sont capables de se différencier dans toutes les variétés de cellules de l'organisme. Mises en culture au laboratoire, elles se multiplient et restent à l'état indifférencié. Par divers procédés, notamment en introduisant certains facteurs de croissance dans le milieu de culture, les cellules ES sont induites à se différencier dans un sens ou dans un autre.

Les cellules ES humaines possèdent une « carte d'identité » moléculaire spécifique permettant de les identifier.



### 6.2.2. Les cellules souches germinales ou cellules EG (pour *Embryonic Germ cells*)

Les cellules souches germinales (testicule ou ovaire) peuvent, dans certaines conditions, donner naissance à des cellules différenciées non germinales.

### 6.2.3. Les cellules de carcinome embryonnaire ou cellules EC (pour *Embryonal Carcinoma cells*)

Elles proviennent de tumeurs malignes humaines appelées tératocarcinomes (cellules cancéreuses). Dans certaines conditions, celles-ci, mises en culture au laboratoire, sont capables de se reproduire et de se différencier en de nombreux types cellulaires issus des trois feuillettes de l'embryon.

## 6.3. Les cellules souches présentes dans l'organisme adulte

Les cellules souches présentes chez l'adulte sont auto-renouvelantes, multipotentes (capables de se différencier dans plusieurs directions) ou unipotentes (uniquement capables de se différencier dans un seul type de cellule), mais jamais totipotentes.

La présence de ces cellules souches dans les organes de l'adulte permet le renouvellement normal de leurs constituants (comme par exemple, dans la moelle osseuse, la peau ou l'intestin) ainsi que leur régénération éventuelle après une lésion. Il existe également des cellules souches dans le système nerveux central de l'adulte (voir ci-dessous).

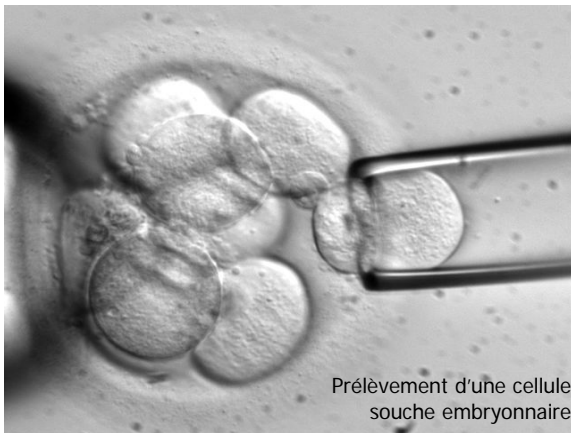
#### 6.4. Les cellules souches neurales

Chez l'embryon, elles forment la paroi du tube neural. Des neurones naissent tout au long de la vie dans le cerveau adulte des mammifères. Cependant cette neurogénèse reste limitée à certaines régions bien particulières du cerveau. Un grand nombre de ces neurones meurent rapidement après leur naissance, mais certains d'entre eux survivent, s'intègrent aux réseaux neuronaux pré-existants et deviennent fonctionnels, pouvant jouer à l'état normal un rôle dans la mémoire et les apprentissages, ainsi que dans la régulation du stress, de la dépression et du sommeil.

**L'existence de cellules souches neurales dans le cerveau adulte représente un intérêt thérapeutique majeur dans les maladies neurodégénératives caractérisées par la disparition progressive de certains neurones.** En effet, la présence de cellules souches propres à l'individu laisse espérer que l'on puisse arriver à les mobiliser et à les activer afin qu'elles remplacent les neurones disparus et ce, sans faire appel à des transplantations de cellules étrangères au patient.

Certaines cellules souches des crêtes neurales sont présentes à la base des poils chez l'adulte et sont capables de se différencier en neurones, en cellules de Schwann, en cellules musculaires lisses, en cellules pigmentaires et en cellules du cartilage et de l'os.

#### 6.5. Les problèmes éthiques



De difficiles problèmes éthiques se posent au sujet des cellules souches provenant de tissus embryonnaires, dans la manipulation expérimentale ou l'utilisation diagnostique voire thérapeutique, dans le cadre de la médecine dite « régénérative ». En revanche, l'utilisation des cellules souches adultes n'en pose aucun.

L'utilisation des cellules souches embryonnaires fait l'objet de débats contradictoires concernant l'usage scientifique et/ou médical d'embryons humains soit surnuméraires (créés au cours de procréations médicalement assistées), soit

réalisés par « clonage thérapeutique » (transfert du noyau d'une cellule dans un ovocyte préalablement débarrassé de son propre noyau, puis culture de l'embryon, isolement, prélèvement et culture *in vitro* de cellules du bouton embryonnaire).

La loi de bioéthique votée en France en 1994 et révisée par la loi du 6 août 2004 doit faire l'objet d'un nouvel examen par le Parlement en 2009. Actuellement, la loi interdit toute recherche sur l'embryon humain et les cellules embryonnaires humaines. Toutefois, une dérogation légale précisée par un décret du 6 février 2006 autorise cette recherche à condition que celle-ci soit susceptible « de permettre des progrès thérapeutiques majeurs » et qu'elle ne puisse « être poursuivie par une méthode alternative d'efficacité comparable »

L'utilisation de cellules souches fœtales extraites du sang du cordon ombilical lors de la naissance ouvre sans doute des perspectives nouvelles et pourrait éviter de recourir à la manipulation d'embryons humains ou au « clonage thérapeutique ». Depuis 1987, le sang du cordon ombilical a été transplanté à des milliers de patients pour traiter (grâce aux cellules

souches hématopoïétiques qu'il contient) de nombreuses maladies du sang et régénérer des lignées de globules sanguins normaux. En effet, les cellules souches du sang de cordon ombilical, bien qu'appartenant au groupe des cellules souches adultes, se rapprochent par certaines de leurs propriétés des cellules souches embryonnaires. Elles sont mieux tolérées au plan immunologique que les cellules adultes et n'induisent pas de cancers. Ces cellules souches ombilicales sont capables de régénérer du cartilage, des vaisseaux sanguins, des cellules musculaires, des cellules du foie ou du cœur et des neurones. Mais en pratique ce sont leurs capacités à fournir des cellules hématopoïétiques (cellules du sang) qui sont exploitées. Des banques de sang du cordon ont été créées dans de nombreux pays, dont la France, permettant de fournir des cellules souches hématopoïétiques, issues de donneurs apparentés ou non, à de nombreux patients, souvent des enfants, atteints de leucémies. Malheureusement, des banques privées, commerciales, se sont également créées dans certains pays (pas en France). Il n'est pas question ici de don de sang de cordon : ces banques, à but lucratif, incitent les parents, moyennant des sommes parfois très élevées, à leur confier, pour congélation et conservation, du sang de cordon ombilical de leurs propres enfants, en vue d'une hypothétique utilisation ultérieure par leurs enfants, par des membres de leur famille ou par eux-mêmes.

Compte-tenu de certains résultats expérimentaux préliminaires, à considérer toutefois avec prudence, il est tentant d'imaginer qu'un jour, les cellules souches du sang de cordon ombilical puissent servir au traitement de plusieurs maladies, comme les myopathies, l'infarctus du myocarde, le diabète, différents cancers ou encore certaines maladies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson et, pourquoi pas, la sclérose en plaques.

***Remerciements.*** Je remercie le Docteur Martin Catala, Professeur des Universités – Praticien hospitalier (Faculté de médecine Pierre et Marie Curie, Université Paris-6), pour ses remarques critiques et constructives. Ma gratitude va également à ma fille Patricia Poirier, institutrice, qui a bien voulu me faire bénéficier de ses commentaires avisés de lectrice profane.