

> Ces espaces, nommés «nœuds de Ranvier», agissent comme des répéteurs bioélectriques : ils relayent les impulsions électriques, de nœud en nœud, le long de l'axone. La vitesse de transmission des impulsions augmente à mesure que des couches de myéline s'enroulent autour de l'axone, ces couches le protégeant mieux contre les pertes de tension. De plus, lorsque les segments de myéline encadrant un nœud de Ranvier le rendent plus étroit, une impulsion électrique s'y déclenche plus rapidement, car il faut moins de temps pour charger la petite quantité de membrane nodale jusqu'à la tension nécessaire pour ouvrir les canaux ioniques et produire l'impulsion.

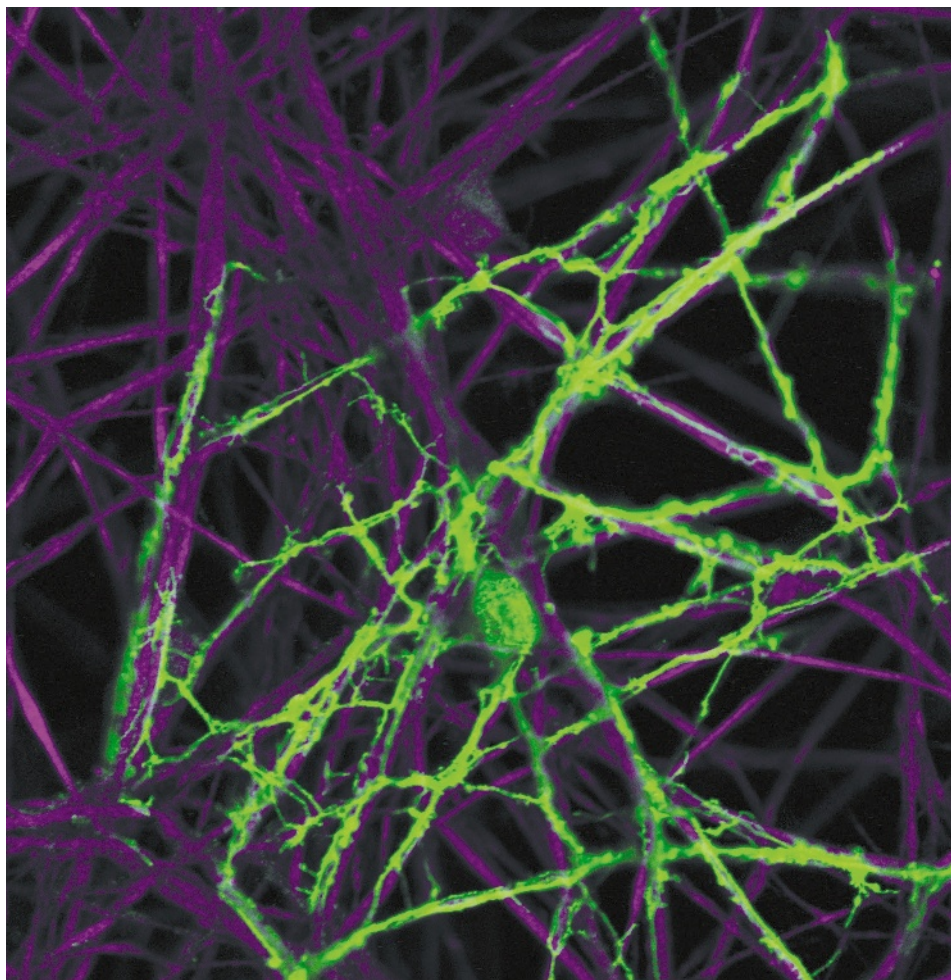
Les maladies qui endommagent la myéline, telles que la sclérose en plaques et le syndrome de Guillain-Barré, entraînent parfois de graves handicaps, car la transmission des impulsions nerveuses échoue lorsque l'isolant est altéré. Mais jusqu'à récemment, l'idée que des impulsions nerveuses puissent modifier la myéline en routine ne faisait pas l'unanimité. Et même si la structure de la myéline était modifiée, comment et pourquoi cela aurait-il amélioré les performances et l'apprentissage ?

SYNCHRONISER LES SIGNAUX ÉLECTRIQUES

L'explication se cachait sous nos yeux. Elle renvoie à la vieille maxime sur le câblage des neurones excités ensemble. Dans tout réseau complexe d'information ou de transport, l'heure d'arrivée aux points de relais est critique – pensez aux correspondances manquées à cause d'un train en retard.

Comment la vitesse de transmission dans chaque connecteur du cerveau humain est-elle réglée de façon qu'une impulsion arrive juste au moment voulu ? On sait que des signaux électriques se déplacent au rythme d'une marche lente dans certains axones, mais filent à la vitesse d'une voiture de course dans d'autres. Les signaux de deux axones qui convergent vers des neurones servant de points de relais n'arriveront ensemble que si le temps de parcours à partir de leur source est optimisé pour compenser les différences de longueur des deux axones et de vitesse des impulsions le long de chaque connecteur.

La myéline s'étant révélée un moyen particulièrement efficace pour accélérer la transmission des impulsions, la myélinisation des axones favoriserait donc une transmission optimale des informations à travers le réseau. Et si les oligodendrocytes détectent le trafic d'informations dans les circuits neuronaux et y réagissent, un rétrocontrôle de l'axone pourrait réguler la formation de la myéline et la façon dont elle ajuste la vitesse de transmission de l'impulsion. Cependant, comment les



Un oligodendrocyte (en vert) se prépare à enrober un axone (en violet) de myéline.

oligodendrocytes détectent-ils les impulsions nerveuses qui circulent dans les axones ?

DES OLIGODENDROCYTES À L'AFFÛT

Au cours des vingt dernières années, notre équipe et d'autres ont identifié de nombreux neurotransmetteurs et autres molécules de signalisation qui communiquent aux cellules gliales la présence d'une activité électrique dans l'axone et stimulent la myélinisation. Nos expériences ont montré que lorsqu'un neurone est excité, des neurotransmetteurs sont libérés non seulement au niveau des synapses, mais aussi tout le long de l'axone. Nous avons découvert que les prolongements des oligodendrocytes sondent les sections nues des axones à la recherche de neurotransmetteurs libérés par les axones excités. Lorsqu'un prolongement touche un axone excité, il forme un contact «par point de soudure», qui permet la communication entre l'axone et l'oligodendrocyte. Ce dernier commence alors à synthétiser de la myéline à cet endroit et l'enroule autour de l'axone.

De plus, lorsque nous avons donné à des oligodendrocytes en culture le choix entre myéliniser des axones électriquement actifs ou

traités à la toxine botulique pour empêcher la libération de neurotransmetteurs, les oligodendrocytes ont opté huit fois plus souvent pour les axones électriquement actifs plutôt que pour ceux qui étaient silencieux. Il est donc possible que, lorsqu'une personne apprend à jouer *La Lettre à Élise* au piano, des axones nus soient enveloppés de myéline ou que le volume des gaines de myéline existantes augmente dans les circuits activés de façon répétée durant la pratique, accélérant le flux d'informations dans les réseaux cérébraux. Par IRM, la nouvelle myéline apparaît alors sous la forme de modifications de la substance blanche dans des zones du cerveau nécessaires à la pratique musicale.

Récemment, plusieurs équipes ont vérifié que des potentiels d'action – les signaux se propageant le long des axones – stimulent la myélinisation des zones exposées de ces câbles neuronaux. En 2014, Michelle Monje, à l'université de Stanford, aux États-Unis, et ses collègues ont montré chez la souris que la stimulation optogénétique (une technique utilisant des lasers pour exciter les neurones) augmente la myélinisation dans le cerveau. La même année, William Richardson, de l'University College de Londres, et ses collègues ont démontré que lorsque l'on empêche la formation de nouvelle myéline chez des souris, celles-ci mettent plus de temps à apprendre à courir sur une roue dont certains barreaux ont été retirés. Enfin, en observant par microscopie confocale la formation de myéline chez des poissons zèbres vivants, l'équipe de David Lyons, à l'université d'Édimbourg, et celle de Bruce Appel, à l'université du Colorado à Denver, ont indépendamment observé que lorsqu'elles inhibaient la libération par les axones de petites vésicules contenant des neurotransmetteurs, souvent, les premières couches de myéline s'enlevaient et l'oligodendrocyte arrêtaient tout le processus.

Par ailleurs, dans une étude publiée en janvier dernier avec Daisuke Kato, de la faculté supérieure de médecine de l'université de Kobe, au Japon, et d'autres collègues japonais, nous avons montré que la myéline favorise l'apprentissage en faisant en sorte que les

différents potentiels d'action voyageant le long des axones arrivent en même temps dans le cortex moteur, la région du cerveau qui contrôle le mouvement. En utilisant des souris génétiquement modifiées pour que leur capacité de myélinisation soit altérée et qui avaient été entraînées à tirer un levier pour recevoir une récompense, nous avons découvert que l'apprentissage de cette tâche augmentait la myélinisation dans le cortex moteur.

De plus, en enregistrant les impulsions nerveuses à l'aide d'électrodes, nous avons constaté que les potentiels d'action étaient moins synchronisés dans le cortex moteur des souris présentant une myélinisation défectueuse. Nous avons ensuite stimulé la synchronisation des arrivées des potentiels d'action dans le cortex moteur en forçant les neurones à s'allumer au bon moment par optogénétique. Les souris présentant une myélinisation défectueuse ont alors effectué sans difficulté la tâche apprise. À terme, des formes moins invasives de stimulation cérébrale pourraient constituer une thérapie efficace contre les troubles neurologiques et psychologiques dus à une perturbation de la myélinisation.

UN MÉCANISME QUI RALENTIT L'INFLUX NERVEUX ?

Malgré ces avancées, il est possible que la stimulation cérébrale ne suffise pas toujours à permettre de nouveaux apprentissages. En effet, il doit exister une limite à la vitesse des potentiels d'action le long des axones, et donc à la capacité du cerveau à synchroniser l'arrivée de potentiels d'action aux points de relais critiques des réseaux neuronaux si certaines impulsions sont particulièrement rapides. Par conséquent, nous avons envisagé la possibilité qu'il existe aussi un moyen de ralentir les impulsions qui arrivent trop vite à ces points de relais.

Puisque la gaine de myéline autour des axones est capable d'accélérer de façon contrôlée la transmission des signaux en s'épaississant, les ralentirait-elle de même en s'amincissant ? Avant nos travaux, on ne connaissait aucun mécanisme susceptible de valider un tel processus, hormis ceux liés aux maladies perturbant la myélinisation. Mais nos dernières recherches, publiées en 2018, ont révélé qu'un autre type de cellule gliale est impliqué dans ces modifications « plastiques » du système nerveux.

Près du nœud de Ranvier se trouve une cellule gliale appelée « astrocyte ». Les astrocytes ont de nombreuses fonctions. En particulier, ce sont eux qui assurent l'approvisionnement des neurones en énergie, en prélevant du glucose dans les vaisseaux sanguins et en le transformant en lactate, le carburant des neurones, avant de le leur fournir. Cependant, la plupart des neuroscientifiques ne s'intéressent pas à ces cellules, car elles ne communiquent pas avec les ➤



Des influx ont le rythme d'une marche lente, d'autres celui d'une voiture de course

