

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 déficiente. 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 déficiente 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



> autres *via* des impulsions électriques. Certes, au cours de la dernière décennie, des recherches ont montré que les astrocytes à proximité de la synapse entre deux neurones étaient capables de réguler la transmission synaptique durant un apprentissage en y libérant ou en y absorbant des neurotransmetteurs. Mais jusqu'à récemment, les biologistes spécialistes de la myéline avaient tendance à négliger ces cellules, et en particulier un type d'astrocytes qui pourtant entrent en contact avec les axones au niveau de leurs nœuds de Ranvier.

En quoi ces astrocytes dits « périnodaux » interviennent-ils dans l'amincissement de la gaine de myéline ? Comme on le ferait pour transformer un vêtement, ces cellules aident à couper les « coutures ». La gaine de myéline est attachée à l'axone par une jonction flanquant le nœud de Ranvier (voir l'encadré page 23). Au microscope électronique, ces jonctions apparaissent comme des spirales de points de couture entre l'axone et la myéline, et les fils qui constituent chaque point sont composés d'un complexe de trois molécules d'adhésion cellulaire. Notre analyse de la composition moléculaire de ces points de couture a montré que l'une de ces trois molécules, la neurofascine 155, présente un site qu'une enzyme spécifique, la thrombine, est capable de couper, ce qui amincit alors la myéline.

La thrombine est fabriquée par les neurones, mais elle pénètre aussi dans le cerveau à partir du système vasculaire. Quand la myéline se décolle de l'axone, la quantité d'axone dénudé au nœud de Ranvier augmente. La couche externe de myéline est attachée à l'axone juste à côté des astrocytes périnodaux. Lorsque la myéline s'est détachée de l'axone, sa couche externe se retire dans un oligodendrocyte, ce qui amincit la gaine. L'élargissement de l'espace nodal et l'amincissement de la gaine de myéline diminuent la vitesse de transmission des impulsions.

Nous avons découvert que l'astrocyte périnodal, en libérant un inhibiteur de la thrombine, est capable de contrôler la coupure des fils qui relient la myéline à l'axone. Nous avons mené des expériences sur des souris génétiquement modifiées pour que leurs astrocytes libèrent des quantités plus faibles de cet inhibiteur. En examinant leurs neurones au microscope électronique, nous avons constaté que la myéline s'était amincie et que l'espace nodal avait augmenté. En utilisant des amplificateurs électroniques pour détecter les impulsions nerveuses et mesurer leur vitesse de transmission, nous avons de plus constaté qu'après que l'épaisseur de la myéline a ainsi diminué, la transmission des impulsions dans le nerf optique était ralentie d'environ 20% et la vision des animaux réduite. Nous avons par ailleurs réussi à annuler tous ces effets en injectant des inhibiteurs de la thrombine – des molécules déjà approuvées pour le traitement de troubles vasculaires.

Nos expériences appuient une nouvelle hypothèse: les changements d'épaisseur de la gaine de myéline représentent une nouvelle forme de plasticité du système nerveux, régie par l'ajout et le retrait de myéline.

Les couches supplémentaires de myéline ne sont pas ajoutées aux axones comme on enroulerait du ruban adhésif autour d'un fil, car cela nouerait les bras des oligodendrocytes. Au lieu de cela, une nouvelle couche intérieure se construit en s'enroulant en spirale autour de l'axone comme un serpent glissant sous la myéline déjà présente. Pendant ce temps, l'astrocyte périnodal peut détacher la couche externe de myéline et amincir la gaine. L'épaisseur de la gaine de myéline n'est pas fixe; elle reflète plutôt un équilibre dynamique entre l'ajout de couches tout contre l'axone et le retrait de la couche externe sous le contrôle de l'astrocyte.

RÉGLER LA FRÉQUENCE DES ONDES CÉRÉBRALES

La plasticité de la myéline pourrait aussi contribuer au fonctionnement des circuits neuronaux et à l'apprentissage d'une autre manière: en réglant la fréquence des oscillations des ondes cérébrales. Toute l'activité neuronale dans le cerveau ne provient pas d'entrées sensorielles. Une grande partie de cette activité est due à ce qui se passe dans le cerveau lui-même, aux niveaux conscient et inconscient. Cette activité autoproduite consiste en des ondes de différentes fréquences qui balaient le cerveau, tout comme la vibration du moteur d'une voiture roulant à une certaine vitesse fait bringualer de conserve différentes parties du véhicule à des fréquences de résonance.

Ces ondes cérébrales, ou oscillations, sont considérées comme un mécanisme clé permettant de coupler des neurones de régions distantes du cerveau, ce qui peut être important

L'épaisseur variable de la gaine de myéline est une nouvelle forme de plasticité du système nerveux