

> 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 neurofascin 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

pour le tri des informations nerveuses et leur transmission. Des oscillations, par exemple, relient l'activité neuronale dans le cortex pré-frontal, qui fournit une signification contextuelle, et celle dans l'hippocampe, responsable de l'encodage des informations spatiales. Ce couplage permet à une personne de reconnaître rapidement un visage familier au travail, mais il rend aussi plus difficile l'identification du même collègue dans un endroit inconnu.

Plus important, il est possible d'identifier les différents stades du sommeil, critiques pour le stockage de la mémoire à long terme, par les fréquences des ondes cérébrales produites durant ces périodes. Nos expériences accumulées durant la journée sont rejouées pendant le sommeil et triées, certaines étant stockées, d'autres effacées en fonction de leur relation avec d'autres souvenirs et émotions, susceptibles de les marquer comme potentiellement utiles. La fréquence des ondes cérébrales associées est essentielle à ce processus de consolidation de la mémoire. Mais la vitesse de transmission des impulsions est aussi cruciale pour leur synchronisation.

Tout comme deux enfants doivent coordonner précisément les mouvements de leurs jambes pour actionner une balançoire à bascule, les délais de transmission entre deux populations de neurones produisant des ondes cérébrales doivent être coordonnés afin que les neurones couplés oscillent de façon synchrone malgré la distance qui les sépare dans le cerveau. La plasticité de la myéline est importante dans ce processus, car seule une certaine vitesse de conduction dans les neurones permet de maintenir à la même fréquence les oscillations couplant deux régions du cerveau.

Cette conclusion est fondée sur une modélisation mathématique de la physique de propagation des ondes que j'ai réalisée en 2014 avec mes collègues Sinisa Pajevic et Peter Basser, des Instituts américains de la santé. Tout récemment, en 2020, une étude menée par Patrick Steadman et ses collègues dans le laboratoire de Paul Frankland, à l'université de Toronto, a apporté un soutien expérimental convaincant à cette idée.

En utilisant des souris génétiquement modifiées chez lesquelles la myélinisation pouvait être temporairement interrompue, les chercheurs ont découvert que la capacité d'apprendre à craindre un environnement dangereux et à se souvenir d'endroits sûrs dépend de la formation de nouvelle myéline. De plus, ils ont constaté que dans ce type d'apprentissage, un couplage de l'activité des ondes cérébrales pendant le sommeil s'opère entre l'hippocampe et le cortex préfrontal. Enfin, quand ils empêchaient la formation de nouvelle myéline, les connexions neuronales s'affaiblissaient et les souris présentaient un type de trouble de la

mémoire souvent observé chez les personnes qui, après un événement traumatique, ont du mal à associer la peur au contexte approprié.

L'apprentissage de toute tâche complexe et son exécution impliquent le fonctionnement coordonné de nombreux neurones différents dans diverses régions du cerveau et nécessitent que les signaux traversent de grands réseaux neuronaux à une vitesse optimale. La gaine de myéline est cruciale pour une transmission optimale, mais en atteignant un âge avancé, les gens commencent à perdre de la myéline dans leur cortex cérébral. Cette dégradation progressive est l'une des raisons du ralentissement cognitif et de la difficulté croissante d'apprendre de nouvelles choses associées à la vieillesse.

DES TROUBLES COGNITIFS LIÉS À LA PERTE DE MYÉLINE

Songez aux perturbations des communications téléphoniques de longue distance dues aux retards de transmission. Les retards dans le cerveau ont un effet similaire. Ils peuvent engendrer des difficultés cognitives et une pensée désorganisée chez les personnes souffrant de troubles psychologiques tels que la schizophrénie. En effet, dans de nombreux troubles neurologiques et psychiatriques, on observe des différences dans les oscillations des ondes cérébrales. La maladie d'Alzheimer, notamment, est associée à des modifications de la substance blanche.

Des médicaments qui contrôlent la production de myéline pourraient fournir de nouvelles approches pour traiter ces problèmes. Mais comme de nombreuses formes d'activité neuronale influent sur la myélinisation, diverses autres techniques, comme l'entraînement cognitif, la rétroaction neuronale et la physiothérapie, pourraient aussi être utiles pour traiter le déclin cognitif et d'autres troubles liés à l'âge.

En janvier dernier, Jung-Hae Youn, de l'université Cha, en Corée du Sud, et ses collègues ont montré qu'à l'issue de dix semaines d'exercices d'entraînement de la mémoire, des personnes âgées avaient une meilleure mémoire que celles qui n'avaient pas suivi l'entraînement. De plus, l'imagerie cérébrale avant et après l'entraînement a révélé que l'intégrité des fibres de substance blanche reliées au lobe frontal était accrue chez le groupe de personnes âgées qui avait suivi l'entraînement.

Ces nouveaux concepts ont commencé à changer notre vision du cerveau. Longtemps considérée comme un isolant inerte des axones, la myéline est devenue un élément clé de l'apprentissage. Et peu à peu, l'aperçu tronqué du cerveau, centré sur la plasticité synaptique, que nous avions il y a encore quelques années laisse la place à l'image d'un cerveau bien plus plastique encore qu'on ne le pensait. ■

BIBLIOGRAPHIE

R. D. Fields et O. Bukalo, **Myelin makes memories**, *Nature Neuroscience*, 24 février 2020.

P. E. Steadman et al., **Disruption of oligodendrogenesis impairs memory consolidation in adult mice**, *Neuron*, vol. 105(1), pp. 150-164.e6, 2020.

D. J. Dutta et al., **Regulation of myelin structure and conduction velocity by perinodal astrocytes**, *PNAS*, vol. 115(46), pp. 11832-11837, 2018.

R. D. Fields, **A new mechanism of nervous system plasticity: activity-dependent myelination**, *Nature Review Neuroscience*, vol. 16(12), pp. 756-767, 2015.

BERNARD ZALC

est chercheur en neurosciences,
directeur de recherche émérite
à l'Inserm au sein de l'équipe
Développement
oligodendrocytaire
et interactions neurovasculaires
à l'Institut du cerveau et de
la moelle épinière (ICM),
à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière,
à Paris.



Pour retenir, il faut myéliniser

La myéline, la substance blanche isolante qui entoure les fibres nerveuses, interviendrait non seulement dans l'apprentissage, mais aussi dans la mémorisation à long terme. Petit tour d'horizon avec Bernard Zalc, qui enquête sur cette étonnante matière depuis plus de quarante ans.

En général, les neurobiologistes préfèrent travailler sur les neurones. Pourquoi vous être tourné vers la myéline ?

Je suis arrivé dans l'unité Inserm de Nicole Baumann, à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, à Paris, à la fin des années 1970, quand son équipe commençait à explorer des mutants de la souris comme modèles de maladies neurologiques. Certains mutants, en particulier, présentaient un trouble du développement de la gaine de myéline, qui entraînait un défaut de conduction de l'influx nerveux. Puis, avec ma propre équipe, j'ai continué à étudier les interactions des neurones et les cellules gliales productrices de myéline, les oligodendrocytes, lesquelles se sont révélées d'une grande richesse.

C'est ainsi qu'en 1996, avec Catherine Lubetzki, nous avons montré dans une coculture de neurones et d'oligodendrocytes qu'en inhibant l'activité électrique des neurones, on inhibait la myélinisation, et inversement. Pour la première fois, on montrait que l'activité électrique dans les neurones est un inducteur de myélinisation. L'équipe de Douglas Fields, aux États-Unis, a obtenu le même résultat en 1998.

Que s'est-il passé ensuite ?

Ces travaux sont passés inaperçus jusqu'à ce qu'en 2014, Michele Monje, à l'université Stanford, les confirme à son tour en utilisant l'optogénétique (l'activation des neurones par des lasers, voir l'article de Douglas Fields, pages 20 à 27). Depuis, d'autres études ont appuyé ces résultats et c'est devenu un sujet à la mode. De notre côté, nous avons poursuivi nos travaux. Notamment, à l'Institut du cerveau et de la moelle épinière (ICM), nous avons la chance de disposer de la magnétoencéphalographie, technique qui permet de mesurer le champ magnétique dans le cerveau. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) donne de très belles images, mais qui ont une résolution temporelle de l'ordre de la seconde. Il peut se passer beaucoup de choses dans le cerveau en une seconde ! La magnétoencéphalographie, en revanche, a une résolution de l'ordre de la milliseconde.

Nous avons ainsi montré que si l'on démyélinise le nerf optique, le signal du champ magnétique qui se dirige vers le cortex visuel (le champ magnétique engendré par le courant électrique produit dans le nerf optique) est retardé. Céline Louapre et Catherine Lubetzki, au centre d'investigation clinique neurosciences du groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, ont d'ailleurs démarré un essai clinique (ONSTIM) sur les névrites optiques, qui sont l'une des formes d'atteinte de la myéline dans le nerf optique. L'idée est de stimuler la corne pour voir si, en donnant des décharges électriques, on favorise la remyélinisation de ces lésions. Les premiers résultats devraient arriver en 2022.

Les travaux de Douglas Fields et ses collègues suggèrent que la myéline régule la vitesse de conduction de l'influx nerveux. À quand remonte cette idée ?

Les premiers à avoir eu des résultats dans ce sens sont Paola Arlotta, à l'université Harvard, et ses collègues. En 2014, ils ont prouvé que, contrairement à ce qu'on pensait, le long des axones, la succession des zones non myélinisées (nœuds de Ranvier) et myélinisées (internœuds) n'est pas régulière : il existe des endroits dans le cortex où les nœuds de Ranvier sont plus longs. On pensait qu'un internœud mesurait environ 100 micromètres dans le système nerveux central (entre 700 micromètres et 1 millimètre dans le système nerveux périphérique) contre 1 à 2 micromètres pour les nœuds de Ranvier. En examinant au microscope électronique des neurones du néocortex de souris, l'équipe de Paola Arlotta a montré qu'en fait, chaque neurone a son propre profil de myélinisation. Les zones sans myéline ralentissant la conduction de l'influx nerveux, les neurobiologistes (dont Paola Arlotta) ont interprété ces résultats en émettant l'hypothèse que ces différents profils de myélinisation permettaient de réguler la vitesse de conduction de façon que les signaux électriques venant de différents endroits arrivent en même temps sur leur cible.

Un an plus tard, Benedikt Grothe, à l'université Louis-et-Maximilien de Munich, et ses collègues en ont fait une superbe démonstration dans le système auditif. Chez des gerbilles, ils ont montré que les axones qui répondaient mieux aux sons de basses fréquences présentaient des gaines de myéline plus épaisses et plus étroites que ceux répondant aux hautes fréquences. Et à l'aide de simulations, ils ont calculé que cette géométrie aide à ajuster la vitesse de conduction des signaux électriques dans le circuit neuronal.

Comment se positionnent les travaux de Douglas Fields dans ce contexte ?

Depuis ces recherches, la plupart des neurobiologistes pensent que c'est la régulation de la taille des nœuds de Ranvier qui contrôle la vitesse de conduction de l'influx nerveux dans les circuits neuronaux. Dès le départ, les gaines de myéline se mettraient en place à certaines distances des gaines adjacentes, ce qui régulerait la taille des nœuds. Douglas Fields ne dit pas le contraire, mais propose un autre mécanisme : d'autres cellules gliales, les astrocytes, réguleraient le nombre de couches des gaines de myéline. « Débobiner » la gaine de quelques tours permettrait de diminuer son épaisseur tout en augmentant la taille des nœuds de Ranvier, et donc de réguler la vitesse de propagation de l'influx nerveux. C'est une possibilité, mais la façon dont les couches libérées sont réabsorbées par les oligodendrocytes n'est pas encore très claire.