

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.

> En supposant que c'est possible, quelle pourrait être la temporalité de ce mécanisme ?

Difficile de répondre. On sait que chez le poisson zèbre, un enroulement complet d'une dizaine de tours ne nécessite que quelques heures...

Envisage-t-on d'autres pistes pour expliquer comment la myéline régule la vitesse de conduction de l'influx ?

En janvier dernier, une équipe sous la direction de Maarten Kole, de l'Institut néerlandais pour les neurosciences, à Amsterdam, a proposé l'existence d'un deuxième système de conduction de l'influx nerveux le long des axones myélinisés. En combinant des mesures de l'influx nerveux, l'observation des neurones par microscopie électronique et de la modélisation, ces chercheurs ont mis en évidence une zone nanométrique conductrice entre l'axone et la gaine de myéline qui participerait à la propagation des signaux électriques de nœud en nœud. Cela reste à confirmer.

Une autre question importante a par ailleurs récemment reçu une réponse de deux équipes: comment un même neurone myélinisé peut-il s'activer plusieurs fois? Dans un neurone (ou toute autre cellule) au repos, la membrane est polarisée: les charges électriques de part et d'autre de la paroi, liées aux ions présents de chaque côté, diffèrent, ce qui confère à la membrane un potentiel au repos de quelques dizaines de millivolts. Lors du passage d'un influx nerveux, des canaux situés dans la membrane axonale et perméables aux ions sodium s'ouvrent et laissent entrer ces ions. Ce courant transmembranaire dépolarise temporairement la membrane. C'est cette dépolarisation qui, en se transmettant de proche en proche le long de l'axone, entraîne la propagation de l'influx nerveux. Puis la membrane retrouve rapidement sa polarisation grâce à des canaux perméables aux ions potassium, qui s'ouvrent et laissent sortir ces ions. Le neurone est alors prêt à être excité de nouveau.

Toutefois, dans un axone myélinisé, la situation est un peu plus compliquée: les canaux sodiques sont situés au niveau des nœuds de Ranvier (d'où la propagation de l'influx nerveux de nœud en nœud), mais les canaux potassiques sont à un autre endroit, dans les internœuds, sous la gaine de myéline. Comment, alors, se rétablit le potentiel de la membrane? Fin 2019, les équipes de Jianguo Gu, de l'université d'Alabama de Birmingham, et de Roderick McKinnon, de l'université Rockefeller, à New York, ont indépendamment montré que d'autres canaux potassiques situés aux nœuds de Ranvier et sensibles non pas au voltage, mais à des stimuli mécaniques, seraient responsables du rétablissement du potentiel au repos de la membrane.

Comment l'idée que la myéline intervient dans l'apprentissage s'est-elle imposée ?

Les premiers travaux qui l'ont montré ont été ceux de Heidi Johansen-Berg, à l'université d'Oxford. Il s'agissait de résultats indirects, mais qui ont frappé l'imagination. En 2009, l'équipe a observé que des jongleurs avaient une épaisseur de gaine de myéline plus importante dans une certaine zone du cerveau (sous le sillon intrapariétal) que des personnes qui ne jonglaient pas. Puis une équipe suédoise a effectué un travail similaire en comparant des adolescents faisant une heure de piano par jour à d'autres qui pratiquaient six heures par jour. De même, elle a montré que la substance blanche était plus importante dans certaines zones cérébrales de ces derniers. Cela a été le début de toutes sortes de travaux, dont ceux de l'équipe de William Richardson, à l'University College de Londres, en 2014, où des souris apprenaient à faire tourner une roue privée de quelques barreaux. Quand leur capacité de myéliniser des neurones était inhibée, les souris apprenaient plus lentement (voir l'article de Douglas Fields).

Ces études étaient les premières montrant qu'au cours de l'apprentissage, il y a synthèse de gaine de myéline, ce qui stabilise et accélère

Tout au long de la vie, la myélinisation est un moteur de l'apprentissage

la vitesse de conduction des fibres mises en place quand on acquiert ce savoir-faire. Puis une autre découverte a marqué les esprits. On s'est aperçu que même les adultes produisent de nouveaux oligodendrocytes. On a commencé par croire qu'ils venaient remplacer de vieux oligodendrocytes qui mouraient. Or il se trouve que, justement, ils ne meurent pas. En fait, les nouveaux oligodendrocytes viennent myéliniser des circuits qui ne l'étaient pas. Il s'agit donc vraiment d'apprentissage. Et même de mémoire, comme l'a montré tout récemment l'équipe de Paul Frankland, à l'université de Toronto, à l'aide d'une piscine de Morris.

De quoi s'agit-il ?

C'est un test cognitif de mémorisation imaginé par le neuroscientifique écossais Richard