

> 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



Dans cet ouvrage, Bernard Zalc et Florence Rosier proposent un voyage passionnant et didactique dans le monde myélinisé.

Morris dans les années 1980. Dans une piscine ronde à bord vertical, on place une petite plateforme à fleur d'eau et invisible. Quand on dépose un rat ou une souris dans l'eau, l'animal n'a d'autre choix que de nager jusqu'à ce qu'il trouve la plateforme et monte dessus. Mais si vous répétez cette même expérience tous les jours, l'animal finit par mémoriser l'endroit où se situe la plateforme et s'y rend directement, quel que soit l'endroit où vous le mettez au départ. D'une part, l'équipe de Paul Frankland a montré que les souris qui acquièrent cette capacité synthétisent de nouveaux oligodendrocytes, et donc de nouvelles gaines de myéline. D'autre part, et c'est plus intéressant encore, elle a observé que si l'on inhibe la myélinisation pendant cette période d'apprentissage (les souris produisent toujours des précurseurs des oligodendrocytes, mais ceux-ci ne peuvent plus devenir matures et produire de la myéline), les souris apprennent toujours correctement, mais un mois plus tard, elles sont incapables de retrouver la plateforme, contrairement aux souris contrôles, qui la retrouvent immédiatement.

La myéline interviendrait donc dans la mémoire à long terme ?

Absolument. C'est la première fois que l'on met en évidence le fait que les circuits de la mémoire sont myélinisés et peuvent se myéliniser chez l'adulte. Ce travail a été confirmé par Jonah Chan, de l'université de Californie à San Francisco, et ses collègues. Cette découverte est très importante. Cela pourrait notamment aider à mieux comprendre les troubles cognitifs observés au cours des maladies qui touchent la myéline, comme la sclérose en plaques.

Ces maladies sont associées à des pertes de mémoire ?

Il est vrai que la sclérose en plaques, par exemple, se manifeste surtout par un handicap moteur, des troubles digestifs et des douleurs. Mais quand on suit des patients, on s'aperçoit que nombre d'entre eux ont aussi

des problèmes cognitifs. On n'a jamais trop compris pourquoi, et voici la démonstration que ces troubles cognitifs sont dus au fait que des circuits neuronaux doivent être myélinisés pour mettre en place les apprentissages cognitifs perturbés chez ces patients.

Des troubles de la myéline seraient-ils aussi impliqués dans des maladies psychiatriques ?

Il est très difficile de répondre à cette question, essentiellement parce qu'on manque de modèles expérimentaux. Pour modéliser la dépression, par exemple, on met des souris en isolement. On n'a rien trouvé de mieux, mais cela ne reproduit pas exactement l'état de santé d'un patient déprimé. Quant aux interprétations des observations faites chez les humains, elles laissent les chercheurs dubitatifs. Que conclure quand on observe que chez les schizophrènes, le diamètre du corps calleux est réduit ? Qu'ils fabriquent moins de myéline ou qu'ils la perdent parce qu'ils ont perdu des neurones et donc leur gaine ?

Existe-t-il un lien entre problèmes de myélinisation et maladie d'Alzheimer ou, à l'inverse, la myéline protégerait-elle les neurones contre cette maladie ?

En 1996, des chercheurs de l'université L. W. Goethe, à Francfort – Heiko et Eva Braak – ont avancé une idée intéressante. Selon eux, les zones où les pertes de neurones sont les plus précoces chez les patients atteints de la maladie sont celles qui, au cours du développement, ont été myélinisées en dernier. En gros, il y aurait deux gradients dans le cerveau : un gradient de myélinisation qui va du tronc cérébral vers l'avant du cerveau et un gradient de perte neuronale qui va en sens inverse. En d'autres termes, plus une région a été myélinisée tôt, plus elle est protégée de la perte neuronale liée à la maladie d'Alzheimer. Mais il s'agit juste d'un constat, sur des patients, sans explication.

Avec toutes ces avancées, la myéline est-elle toujours le parent pauvre des neurosciences ?

Les neurobiologistes sont encore loin d'avoir une vision d'ensemble de tout ce qui se passe lors de l'apprentissage et de la mémorisation, mais on peut dire deux choses. La première, c'est que la myélinisation est un moteur de l'apprentissage, et ce tout au long de la vie. La seconde, c'est que pour retenir, il faut myéliniser, sinon on oublie. La myéline joue donc un rôle fondamental dans deux fonctions clés du cerveau. Il reste à comprendre comment la taille des nœuds de Ranvier s'établit et comment les cellules « savent » ce qu'elles doivent faire, quels signaux orchestrent tout à la milliseconde près. On n'a pas encore d'explication à ce phénomène fascinant. ■

Propos recueillis
par Marie-Neige Cordonnier

BIBLIOGRAPHIE

B. Zalc et F. Rosier, **La Myéline, le turbo du cerveau**, Odile Jacob, 2016.

S. Pan et al., **Preservation of a remote fear memory requires new myelin formation**, *Nature Neuroscience*, en ligne le 10 février 2020.

F. Wang et al., **Myelin degeneration and diminished myelin renewal contribute to age-related deficits in memory**, *Nature Neuroscience*, en ligne le 10 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.

C. C. H. Cohen et al., **Saltatory conduction along myelinated axons involves a periaxonal nanocircuit**, *Cell*, vol. 180(2), pp. 311-322.e15, 2020.

S. G. Brohawn et al., **The mechanosensitive ion channel TRAAK is localized to the mammalian node of Ranvier**, *eLife*, vol. 8, article e50403, 2019.

H. Kanda et al., **TREK-1 and TRAAK are principal K⁺ channels at the nodes of Ranvier for rapid action potential conduction on mammalian myelinated afferent nerves**, *Neuron*, vol. 104(5), pp. 960-971.e7, 2019.

C. Demerens et al., **Induction of myelination in the central nervous system by electrical activity**, *PNAS*, vol. 93(18), pp. 9887-9892, 1996.