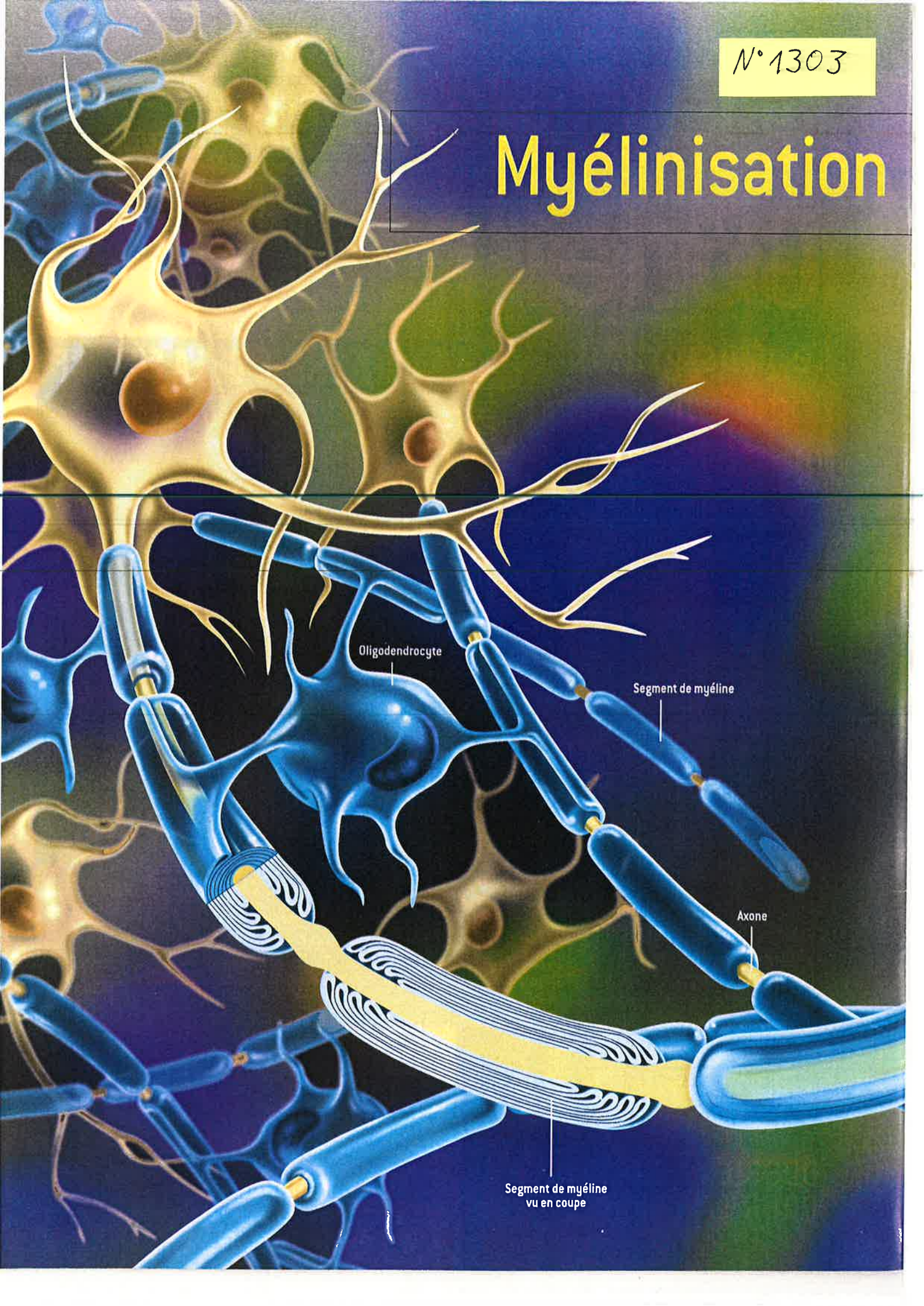


Myélinisation



Oligodendrocyte

Segment de myéline

Axone

Segment de myéline
vu en coupe

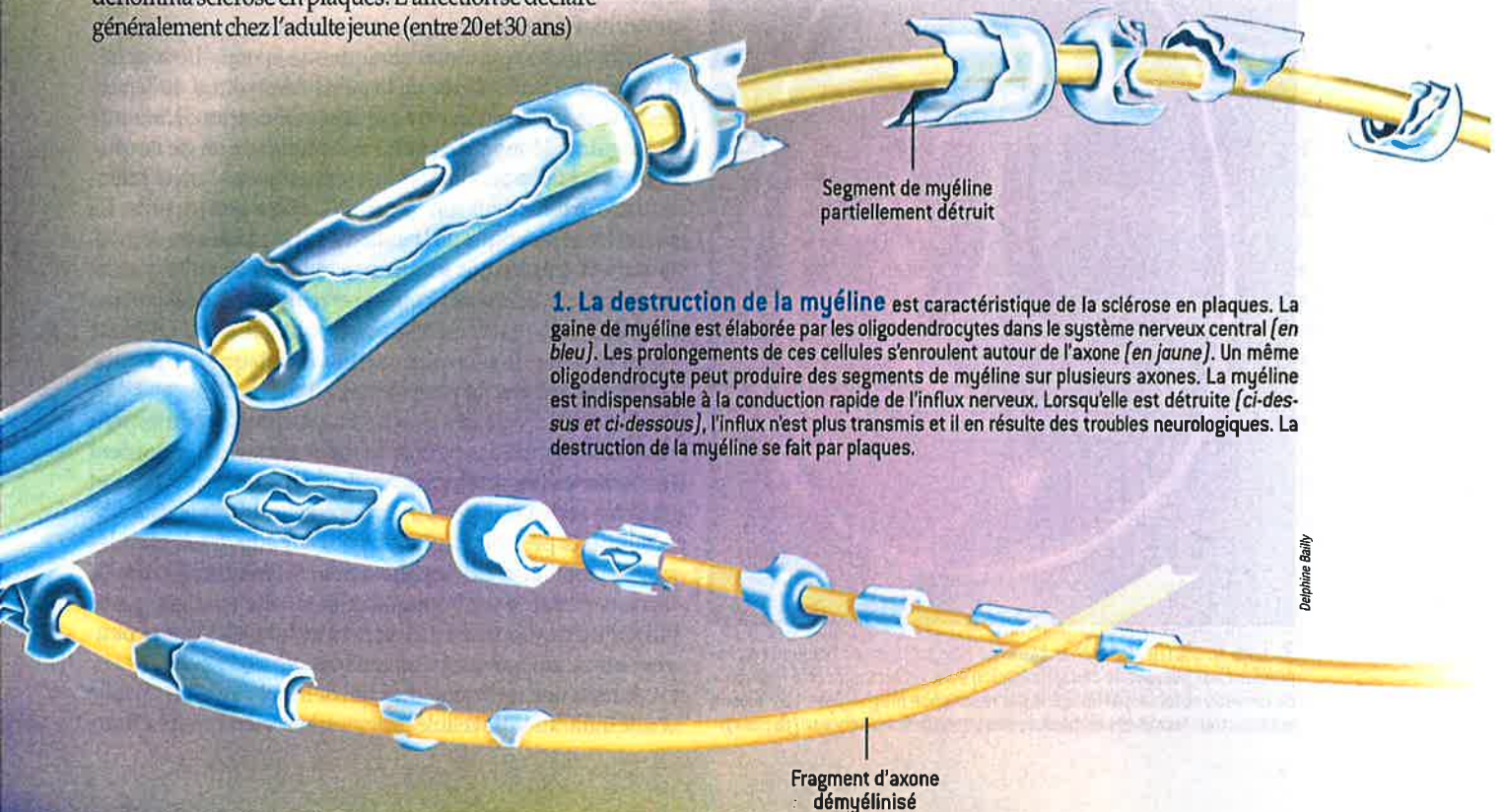
et sclérose en plaques

La myéline, indispensable à la conduction rapide de l'influx nerveux, est détruite dans la sclérose en plaques. À mesure que l'on élucide les mécanismes de sa destruction, on découvre qu'une réparation est possible.

Catherine Lubetzki

En France, quelque 60 000 personnes sont atteintes de sclérose en plaques, et environ un million dans le monde. Cette maladie grave, est répandue : elle représente la seconde cause de handicap de l'adulte jeune, après les accidents de la route. Les lésions caractéristiques de la maladie ont été identifiées dès la première moitié du XIX^e siècle par Jean Cruveillier, en France, et par Robert Carswell, en Grande-Bretagne ; en 1868, Jean Martin Charcot relia les lésions anatomiques et les signes cliniques d'une maladie qu'il dénomma sclérose en plaques. L'affection se déclare généralement chez l'adulte jeune (entre 20 et 30 ans)

et les femmes sont deux fois plus touchées que les hommes. Au cours de cette maladie inflammatoire, le système immunitaire est malencontreusement activé contre le système nerveux central ; il en résulte une destruction de la myéline, la substance qui entoure les longs prolongements des neurones (les axones) et qui est indispensable à la conduction rapide de l'influx nerveux. Cette destruction progressive se propage par zones circulaires, par plaques. La sclérose en plaques est multifactorielle, mais une prédisposition génétique existe, impliquant probablement de nombreux gènes.



Delphine Bailly

cellules de Schwann dans les nerfs périphériques, et par les oligodendrocytes dans le système nerveux central (voir Myélinisation et sclérose en plaques, par Catherine Lubetzki, pages 44 à 49). Elle est régulièrement interrompue par des étranglements annulaires, décrits par un histologiste français élève de Claude Bernard, Louis-Antoine Ranvier (1835-1922), et nommés nœuds de Ranvier (voir la figure 1). On connaît le rôle essentiel des nœuds de Ranvier dans la propagation du potentiel d'action dans les fibres myélinisées, et l'on découvre aujourd'hui les détails des arrangements cellulaires et moléculaires qui assurent l'isolation électrique à leur niveau. Après avoir rappelé comment se propage un potentiel d'action, nous examinerons l'agencement des cellules myélinisantes entre deux segments de myéline, et les interactions de ces cellules et de l'axone qu'elles isolent.

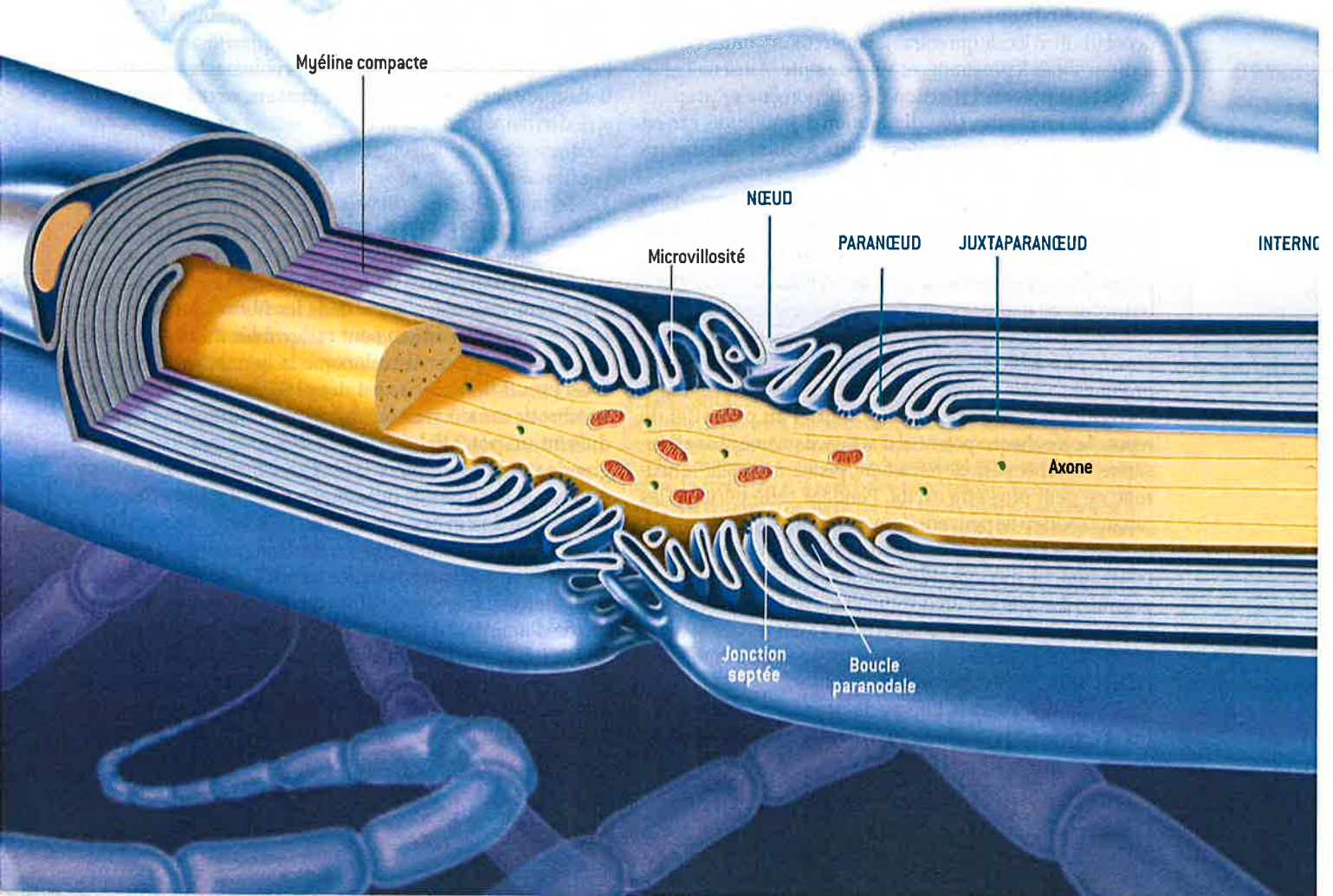
Pour comprendre à quoi sert la gaine de myéline, voyons comment se propage un potentiel d'action dans une fibre non myélinisée. Comme toutes les cellules, les neurones portent une légère charge électrique par rapport au milieu qui les entoure, car les ions (sodium, Na^+ , potassium, K^+

ou chlorure, Cl^-) sont répartis inégalement de part et d'autre de la membrane cellulaire. Cette asymétrie résulte de l'existence de pompes, des protéines qui font entrer des ions potassium dans les cellules tout en expulsant les ions sodium (les ions potassium sont très concentrés à l'intérieur des cellules). L'électroneutralité est globalement respectée à l'intérieur et à l'extérieur des cellules et, si la membrane était totalement imperméable aux ions sodium et potassium, il n'y aurait pas de différence de potentiel entre l'intérieur et l'extérieur des cellules. Toutefois, comme la membrane est très légèrement perméable aux ions potassium, ces ions tendent à sortir des cellules. Ces ions étant chargés positivement, leur sortie entraîne une polarisation négative de l'intérieur par rapport à l'extérieur des cellules. Cette différence de potentiel freine la sortie des ions potassium, et un équilibre est rapidement atteint. Cet équilibre est atteint pour un potentiel intracellulaire de repos négatif compris entre -60 et -70 millivolts dans les neurones.

L'équilibre est rompu et un potentiel d'action est produit quand s'ouvrent des canaux sodium, des protéines formant

1. Les nœuds de Ranvier correspondent à la jonction de deux tronçons de gaine de myéline façonnés par deux cellules de Schwann dans le système nerveux périphérique ou par deux prolongements d'oligodendrocytes dans le système nerveux central. Chaque tronçon forme une gaine isolante autour de l'axone. Dans le cas des cellules de Schwann repré-

sentées ici, les microvillosités, à l'extrémité latérale des enroulements, s'incurvent vers l'axone. Des échafaudages moléculaires assurent l'adhérence de la cellule de Schwann à l'axone, en particulier dans la région des paranœuds où des jonctions de type septé forment un ancrage privilégié. Le potentiel d'action « saute » d'un nœud de Ranvier au suivant.



Les premiers signes sont souvent des troubles sensoriels, des fourmillements notamment. Le nerf optique est une des premières cibles et cette attaque s'accompagne d'une baisse de l'acuité visuelle. Dans deux tiers des cas, des phases de poussée alternent avec des phases totalement silencieuses, où la maladie semble arrêter sa progression. Chez les autres malades, l'évolution est progressive, sans phase de rémission.

On a récemment découvert que la remyélinisation spontanée des lésions est possible. Cette découverte a soulevé un grand espoir, mais les neurobiologistes ont aussi montré que les mécanismes de réparation sont généralement insuffisants après quelques années d'évolution de la maladie, pour enrayer sa progression. Ayant découvert ce potentiel de régénération, les biologistes cherchent aujourd'hui activement à comprendre pourquoi la remyélinisation est insuffisante, et à mettre au point des moyens thérapeutiques pour stimuler la réparation de la myéline.

L'indispensable myéline

La myéline est une membrane enroulée par segments autour de certains axones. Chaque segment d'axone myélinisé, nommé internœud, est séparé du suivant par un nœud de Ranvier. Cette organisation particulière est la clé de la conduction rapide des fibres myélinisées : la gaine de myéline étant isolante, l'influx nerveux se propage en sautant d'un nœud de Ranvier au suivant (la conduction est dite saltatoire). On estime que la vitesse de conduction est 50 à 100 fois plus rapide dans une fibre myélinisée que dans

une fibre non myélinisée (dite amyélinique), de même diamètre axonal (voir Les nœuds de Ranvier, le secret d'une conduction rapide, par Jean-Antoine Girault, pages 50 à 55).

La myéline est synthétisée par des cellules nommées oligodendrocytes dans le système nerveux central, et par leur équivalent dans le système nerveux périphérique, les cellules de Schwann. La gaine de myéline a une structure en spirale, car la membrane des cellules myélinisantes s'enroule autour de l'axone, et les feuillettes internes et externes de cette membrane s'accrochent (voir la figure 1). La composition biochimique de la myéline est spécifique : elle contient presque deux fois plus de lipides que de protéines (70 pour cent du poids sec de la myéline sont des lipides et 30 pour cent des protéines). Cette proportion est inversée dans les autres membranes biologiques. Les lipides de la myéline sont surtout du cholestérol, des phospholipides et des glycolipides.

La structure et la composition biochimique de la myéline élaborée par les cellules de Schwann et par les oligodendrocytes se ressemblent, mais elles diffèrent par le « rendement de myélinisation » : dans le système nerveux central, un seul oligodendrocyte myélinise jusqu'à 50 axones, mais, sur chaque axone, il ne myélinise qu'un internœud. En revanche, dans le système nerveux périphérique, une cellule de Schwann ne myélinise qu'un seul internœud sur un seul axone. De surcroît, certaines protéines sont spécifiques soit du système nerveux central, soit du système nerveux périphérique. Ces différences dans la composition biochimique des deux types de myéline expliquent que certaines pathologies sont limitées au système nerveux central et d'autres au système nerveux périphérique.

La sclérose en plaques est caractérisée par une destruction focalisée – en plaques – de la myéline du système nerveux central sans atteinte de la myéline du système nerveux périphérique. Cette démyélinisation est associée à une invasion du système nerveux central par un infiltrat de cellules inflammatoires provenant du sang périphérique. Les multiples symptômes cliniques de la maladie sont liés à la destruction localisée de la gaine de myéline, et dépendent de la localisation de cette démyélinisation. L'atteinte de la gaine de myéline perturbe la conduction de l'influx nerveux ; la conduction peut être maintenue, mais ralentie, ou s'arrêter de façon transitoire, voire permanente. La lésion caractéristique de la maladie est la plaque de démyélinisation. Ces lésions sont circonscrites, leur taille variant de quelques millimètres à quelques centimètres de diamètre. Elles sont souvent centrées sur un petit vaisseau. La limite entre la zone de démyélinisation (la plaque) et la zone adjacente intacte (la périplaque) est très nette.

Les lésions de la sclérose en plaques prédominent dans les régions des hémisphères cérébraux, qui bordent les ventricules cérébraux (zones périventriculaires) et dans les zones proches du cortex cérébral (voir la figure 2). Les lésions périventriculaires peuvent être assez grandes pour se rejoindre. Les lésions sont aussi fréquentes dans le tronc cérébral, le nerf optique et la moelle épinière, particulièrement dans sa portion cervicale. Des lésions peuvent aussi toucher le cortex cérébral.

La réaction inflammatoire, qui détruit la myéline, résulte d'une infiltration de cellules activées du système immunitaire



2. Les lésions (les taches blanches) de sclérose en plaques correspondant aux plaques de démyélinisation sont visibles sur cette « coupe » de cerveau obtenue par imagerie par résonance magnétique. Les lésions sont surtout localisées en bordure des ventricules cérébraux (flèches).

qui traversent la barrière séparant le sang et le système nerveux central (la barrière hémato-encéphalique). Cet infiltrat est constitué principalement de lymphocytes T et de cellules microgliales (les macrophages du système nerveux, c'est-à-dire les cellules de nettoyage), mais aussi, à un moindre degré, de lymphocytes B (qui produisent les anticorps). Diverses cytokines (des molécules sécrétées par les cellules inflammatoires) et des anticorps sont aussi détectés dans les lésions et jouent sans doute un rôle dans la dégradation de la gaine de myéline.

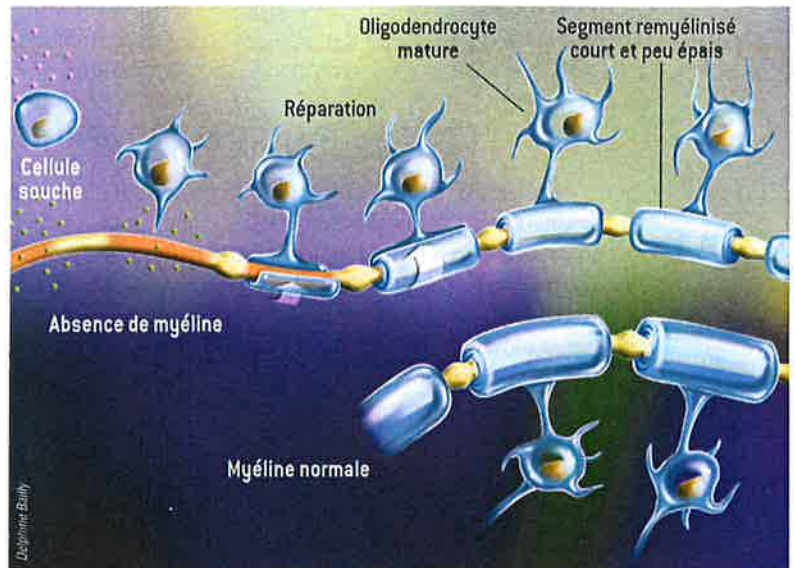
En fonction de l'importance de la réaction inflammatoire, on distingue des lésions actives (inflammatoires) et des lésions inactives. Les lésions actives sont récentes, et les lésions inactives correspondent à des lésions anciennes. Une classification histologique des lésions actives a été proposée récemment : elle tient compte de la nature de l'infiltrat inflammatoire et de la population de cellules myélinisantes persistant au sein de la lésion. Aussi, distingue-t-on deux types de lésions : dans le premier, les lésions sont constituées d'un infiltrat de cellules inflammatoires, de lymphocytes et de cellules microgliales, centré autour d'une structure vasculaire (une veine ou une veinule). Dans ces lésions, les oligodendrocytes sont épargnés et semblent conserver leur potentiel de myélinisation, mais la gaine de myéline serait détruite à mesure de sa production, par des anticorps et par des cytokines. Le second type de lésion est caractérisé par un infiltrat inflammatoire sans dépôt d'anticorps, qui n'est pas localisé à proximité d'un vaisseau, et surtout par une réduction massive de la population des oligodendrocytes. Ces lésions, qui résultent d'une destruction des cellules myélinisantes, ne se réparent pas (ou quasiment pas).

Des lésions en plaques

Chez un même individu, les lésions semblent être toujours du même type. Ces données récentes suggèrent que les mécanismes physiopathologiques responsables du développement des lésions de la sclérose en plaques diffèrent, et, selon le mécanisme de l'atteinte démyélinisante, l'approche thérapeutique devrait être différente. En outre, les capacités de réparation de la myéline sont très variables d'un individu à l'autre, mais elles sont identiques pour les différentes lésions chez une même personne. En d'autres termes, certains patients seraient de « bons réparateurs » et d'autres ne parviendraient pas à réparer les lésions de démyélinisation. Ces résultats – nous y reviendrons – modifient de façon notable l'approche des stratégies thérapeutiques de réparation de la myéline.

Les plaques de démyélinisation sont également caractérisées par la prolifération d'une autre population de cellules, les astrocytes. Ces cellules de soutien prolifèrent et envahissent les espaces laissés vacants par les lésions de démyélinisation. L'accumulation d'astrocytes dans les lésions chroniques forme ce que l'on nomme une cicatrice gliale. Cette prolifération astrocytaire ne semble pas spécifique de la maladie et s'observe dans d'autres pathologies cérébrales, tels des traumatismes ou des accidents vasculaires cérébraux, par exemple.

Dans les descriptions classiques de la sclérose en plaques, on considérait que seule la myéline était détruite



3. Lors de la remyélinisation, des cellules immatures sont recrutées vers la lésion. Ces cellules s'engagent dans une voie de différenciation qui aboutit à la formation d'oligodendrocytes. Ces derniers reconstituent des segments de myéline (en haut). Toutefois, ces segments sont moins épais et moins larges que les segments normaux de myéline (en bas).

dans les lésions récentes, alors que les axones étaient épargnés. Ce dogme a été mis en défaut par des études récentes : l'observation des lésions en microscopie, mais aussi les données apportées par l'imagerie par résonance magnétique ou par la spectroscopie ont montré que des axones peuvent être atteints jusqu'à être détruits, très tôt au cours de la maladie. Cette destruction des axones résulterait d'une démyélinisation prolongée, car la gaine de myéline, outre son rôle sur la conduction de l'influx nerveux, a un rôle protecteur. Toutefois, certaines cytokines libérées par le système immunitaire auraient une action destructrice directe. Cette atteinte de l'axone est précoce et irréversible : on conçoit l'intérêt d'un traitement précoce qui limiterait cette destruction.

Comme nous l'avons évoqué, les neurobiologistes ont découvert récemment que la myéline présente des capacités spontanées de réparation. Des coupes de tissu cérébral colorées par des méthodes mettant en évidence la myéline font apparaître les plaques démyélinisées. On observe des plaques entièrement démyélinisées, qui ne sont pas colorées, et des plaques faiblement colorées : ce sont les plaques ombrées. Dans les années 1980, on a montré qu'elles correspondent à des zones de remyélinisation.

La myéline néoformée est plus mince (les enroulements autour de l'axone sont moins nombreux), et les internœuds (les intervalles entre deux nœuds de Ranvier) sont plus courts que dans les fibres normalement myélinisées. L'étude de modèles expérimentaux de démyélinisation a montré que cette myéline néoformée a, comme la myéline normale, la capacité de restaurer une conduction nerveuse saltatoire rapide. Outre son rôle dans le rétablissement d'une conduction axonale rapide, il est vraisemblable que la remyélinisation prévient aussi la dégénérescence des axones en exerçant un effet neuroprotecteur. Cette remyélinisation

peut être complète, mais elle est le plus souvent insuffisante, et l'extension des zones démyélinisées de façon chronique contribue à l'aggravation du handicap neurologique.

Une gaine de myéline réparable

Quelles sont les cellules assurant cette réparation? Même si les oligodendrocytes sont souvent épargnés par les mécanismes de démyélinisation, les cellules qui ont déjà myélinisé des axones ne peuvent pas (ou guère) remyéliniser des axones dénudés. La remyélinisation semble assurée par des oligodendrocytes immatures, dont on a récemment découvert qu'ils persistent dans le système nerveux adulte. Ces cellules immatures sont déjà engagées dans la voie de différenciation qui donnera des oligodendrocytes. En outre, les cellules souches encore indifférenciées de la zone sous-ventriculaire, seraient, lors d'une agression myélinique, elles aussi poussées à se différencier en oligodendrocytes et à migrer vers la lésion de démyélinisation pour participer à la réparation des gaines de myéline. Comment ces cellules réparatrices gagnent-elles la zone démyélinisée? Très récemment, on a identifié des molécules de guidage de la migration des oligodendrocytes, qui, au cours du développement du système nerveux, attirent ou repoussent les cellules. Lors d'une agression myélinique, elles joueraient un rôle dans le recrutement des cellules vers les lésions de démyélinisation (voir la figure 3).

Ainsi, contrairement à ce que l'on a longtemps cru, la remyélinisation des axones dénudés est possible dans le système nerveux central. Malheureusement, et contrairement aux modèles expérimentaux où la remyélinisation est le plus souvent quasi complète, même en cas d'agressions démyélinisantes répétées, les capacités de réparation des lésions de sclérose en plaques diminuent au cours de l'évolution de la maladie, et les zones remyélinisées deviennent de plus en plus rares et sont limitées à la périphérie des plaques entièrement démyélinisées.

Pourquoi la remyélinisation est-elle souvent insuffisante? Parce qu'une remyélinisation optimale nécessite la coordination, dans le temps et dans l'espace, de facteurs spécifiques des axones, des oligodendrocytes et de l'environnement, et que le dysfonctionnement d'un seul de ces éléments anéantit les mécanismes de réparation. Si un très grand nombre d'axones de la plaque est détruit, il n'y a pas de remyélinisation possible. Toutefois, dans la majorité des cas, la densité axonale n'est pas suffisamment diminuée pour expliquer le défaut de remyélinisation. Ainsi, à côté de la perte axonale, des modifications fonctionnelles de l'axone inhiberaient la réparation.

Dans certaines plaques démyélinisées, les oligodendrocytes sont en nombre insuffisant pour assurer la réparation. Cette réduction de la population résulterait soit d'une atteinte directe des oligodendrocytes par le processus pathologique, soit d'un défaut de recrutement vers la lésion démyélinisée des cellules précurseurs, parce que les facteurs de guidage (attractifs et répulsifs) ne seraient pas adaptés aux besoins, soit d'un épuisement des ressources cellulaires, conséquence d'épisodes répétés de démyélinisation et de remyélinisation. Néanmoins, les plaques démyélinisées de façon chronique contiennent souvent des cellules myélinisantes précurseurs en nombre élevé, mais ces cellules

immatures sont incapables de terminer leur maturation et de fabriquer de la myéline.

Quels sont les facteurs qui empêchent les cellules précurseurs d'atteindre un stade mature? L'âge jouerait un rôle: dans des modèles expérimentaux de sclérose en plaques, la remyélinisation des lésions survient plus rapidement chez les animaux jeunes. De surcroît, l'insuffisance de maturation serait aussi liée à la présence de molécules qui inhibent la différenciation des oligodendrocytes. Présentes au cours du développement normal du système nerveux, ces molécules permettent aux oligodendrocytes de myéliniser les axones au bon endroit et au bon moment. Au cours du développement normal, elles cessent d'être produites au moment de la myélinisation. Dans les lésions de sclérose en plaques, ces molécules qui inhibent la myélinisation seraient réactivées, et empêcheraient la réparation de la gaine de myéline. Les neuropharmacologues étudient particulièrement ces circuits inhibiteurs, car ils représentent une nouvelle cible thérapeutique pour la réparation myélinique: leur inhibition favoriserait la remyélinisation.

Nous avons également souligné que, lors d'une démyélinisation, les astrocytes prolifèrent: aux stades précoces, cette prolifération aurait un effet neuroprotecteur bénéfique, les astrocytes protégeant l'axone dénudé de l'action des cytokines neurotoxiques sécrétées par les cellules inflammatoires. On sait aussi que les astrocytes sécrètent des facteurs qui favorisent la remyélinisation. À côté de cet effet bénéfique, les astrocytes qui envahissent la lésion aux stades plus tardifs constituent très vraisemblablement un obstacle physique majeur à la remyélinisation, en empêchant le contact entre le prolongement des oligodendrocytes et l'axone dénudé, voire en inhibant la migration des oligodendrocytes vers la lésion (voir la figure 4).

L'infiltrat inflammatoire au sein des plaques démyélinisées est important dans les plaques actives, mais disparaît dans les lésions chroniques. Il est constitué de lymphocytes et de cellules microgliales, et contient des cytokines et des anticorps. Là encore, le rôle de cette réaction inflammatoire est complexe: les cellules microgliales (ainsi que les cytokines et les anticorps) ont un effet délétère puisqu'elles détruisent la myéline, mais, *a contrario*, elles ont aussi un effet réparateur. Ainsi, dans un modèle expérimental, on a constaté que la remyélinisation est plus étendue en présence de cellules microgliales. Ces cellules élimineraient les débris de myéline de la plaque, rendant l'axone ainsi «nettoyé» plus accessible à la remyélinisation; par ailleurs, certaines cytokines activeraient la myélinisation.

Stratégies de remyélinisation

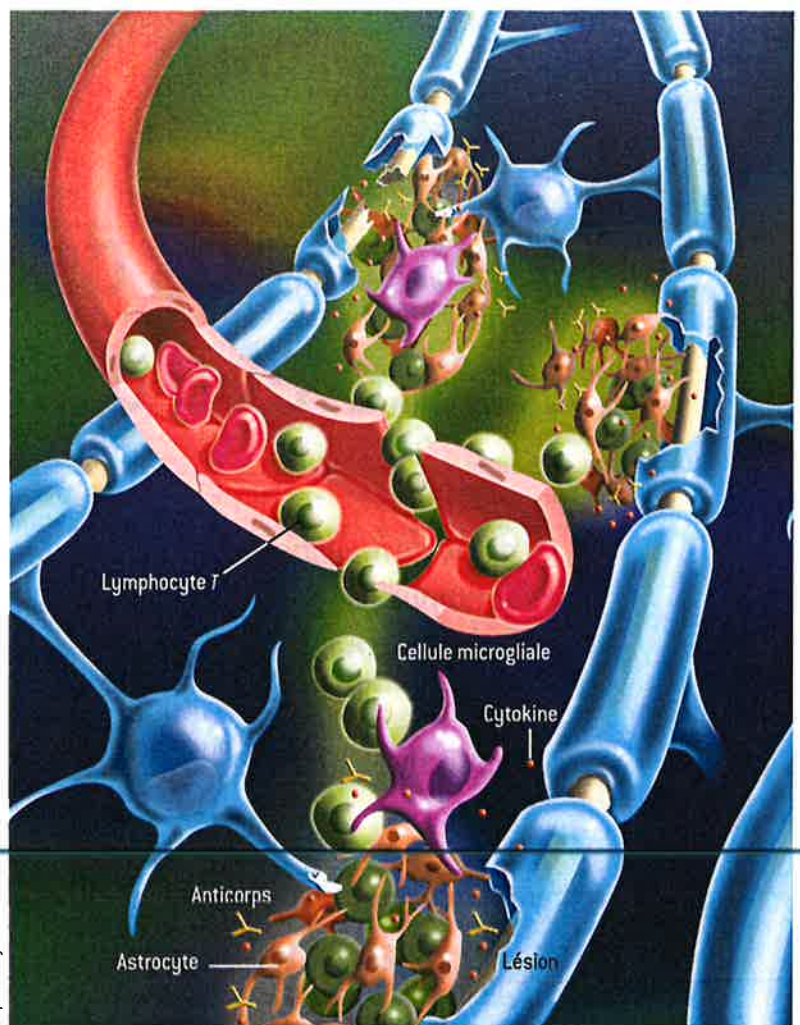
L'étude des différents obstacles à la remyélinisation a ouvert la voie aux nouvelles stratégies thérapeutiques étudiées aujourd'hui et qui consistent à favoriser la remyélinisation spontanée. On admet que les ressources cellulaires sont présentes dans de nombreux cas, mais indisponibles sur le site de la lésion, ou incapables de parvenir à leur maturation terminale. L'objectif est alors de favoriser le développement ou le recrutement de ces cellules précurseurs. Plusieurs voies expérimentales sont explorées. Des études sur des modèles expérimentaux ont montré que certains anticorps stimulent

la remyélinisation. Par ailleurs, les facteurs de croissance oligodendrogliaux tels le PDGF (*Platelet derived growth factor*), le FGF (*Fibroblast growth factor*), le CNTF (*Ciliary neurotrophic factor*), le GGF (*Glial growth factor*), l'IGF (*Insulin growth factor*) favoriseraient la diminution des lésions démyélinisées de façon chronique, en favorisant la prolifération, la survie, la différenciation et la maturation des oligodendrocytes. Ainsi, des souris modifiées génétiquement qui ne produisent plus le CNTF sont très sensibles à l'encéphalite allergique expérimentale (un modèle expérimental de sclérose en plaques), ce qui indique que le CNTF protégerait les cellules myélinisantes et remyélinisantes. L'utilisation de facteurs de croissance se heurte néanmoins à deux écueils majeurs : d'une part, ces molécules ont une demi-vie très brève, et, d'autre part, elles traversent difficilement la barrière hémato-encéphalique. Peut-être pourrait-on utiliser des molécules synthétiques qui imiteraient les facteurs de croissance en se fixant spécifiquement sur leurs récepteurs, ou en agissant directement sur les voies de signalisation intracellulaires qui déclenchent l'effet myélinisant de ces facteurs.

Moduler l'inflammation

Ces stratégies de stimulation des capacités endogènes de réparation sont envisageables dans les lésions où les cellules précurseurs persistent, mais ne myélinisent pas. En revanche, dans les lésions caractérisées par un déficit d'oligodendrocytes, on pourrait manipuler les facteurs de guidage des oligodendrocytes pour favoriser le recrutement des cellules précurseurs vers les lésions de démyélinisation. Une autre perspective est représentée par la greffe, dans le cerveau, des cellules potentiellement myélinisantes. Un essai thérapeutique utilisant la greffe intracérébrale de cellules de Schwann est en cours aux États-Unis dans des scléroses en plaques graves. Les cellules de Schwann présentent l'intérêt d'être relativement accessibles en pratiquant une biopsie d'un nerf périphérique. D'autres cellules, dont l'obtention se heurte à des écueils variés, seraient plus efficaces, par exemple des cellules souches de la zone sous-ventriculaire, des cellules précurseurs des oligodendrocytes, voire des cellules souches embryonnaires. Toutefois, contrairement à d'autres maladies neurologiques où les lésions sont très localisées, les lésions de la sclérose en plaques sont disséminées dans l'ensemble du système nerveux central, ce qui rend complexe l'approche par transplantation.

Parallèlement aux stratégies de remyélinisation, on cherche aussi à protéger les neurones, comme dans d'autres maladies neurodégénératives. Quant à l'approche thérapeutique du dysfonctionnement des facteurs inflammatoires et astrocytaires, elle est difficile, car l'influence de ces facteurs semble varier, nous l'avons vu, au cours de l'évolution des lésions. Ainsi, comme nous l'avons également évoqué, l'infiltrat inflammatoire peut avoir un rôle positif (en plus de son rôle délétère) à un moment donné de l'évolution de la lésion, parce qu'il sécrète des cytokines neuroprotectrices ou remyélinisantes. Par conséquent, les traitements immuno-suppresseurs, dont l'une des conséquences à moyen ou à long terme serait d'inhiber les capacités de réparation tissulaire, sont utilisés avec prudence.



4. Sur le site d'une lésion de démyélinisation, plusieurs acteurs cellulaires et moléculaires affluent. La lésion est localisée à proximité d'un vaisseau sanguin. Diverses cellules s'accumulent et sont rejointes par des cellules microgliales ; elles sécrètent des cytokines et des anticorps. Les lésions de démyélinisation sont également envahies par des astrocytes qui ont un rôle double : ces cellules protégeraient l'axone dénudé de l'attaque des molécules neurotoxiques, telles les cytokines, mais représenteraient aussi un obstacle physique à la formation d'un contact étroit entre les prolongements oligodendrocytaires et l'axone démyélinisé, et, par conséquent, à la remyélinisation.

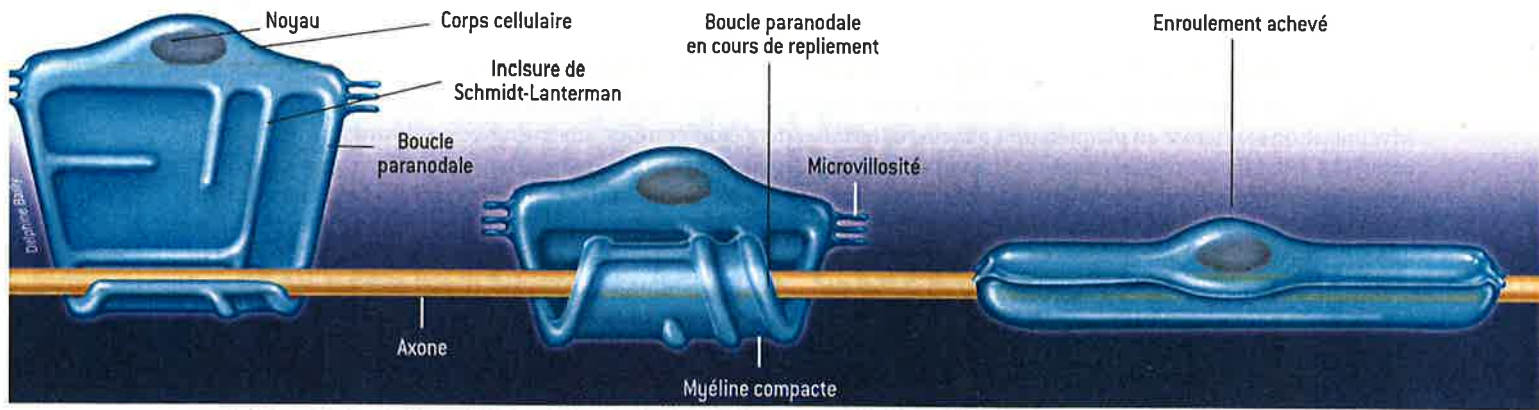
Ces approches qui ont pour objectif de réparer les lésions déclenchées par les mécanismes inflammatoires sont encourageantes, mais seront optimisées et validées sur des modèles animaux de sclérose en plaques avant que l'on n'envisage des essais thérapeutiques chez l'homme. Enfin, dans cette approche de réparation, on ne peut envisager de favoriser la réparation tissulaire sans contrôler l'inflammation responsable de la maladie. Les stratégies thérapeutiques de demain associeront le contrôle de la composante inflammatoire de la maladie et la réparation des lésions tissulaires.

Catherine LUBETZKI, neurologue, travaille dans l'unité INSERM U495 et à la Fédération de neurologie, à l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, à Paris.

P. CHARLES et al., *Reexpression of PSA-NCAM by demyelinated axons : an inhibitor of remyelination in multiple sclerosis ?* in *Brain*, vol. 125, pp. 1972-1979, 2002.

B. STANKOFF et al., *Ciliary neurotrophic factor (CNTF) enhances myelination : a novel role for CNTF and CNTF-related molecules*, in *J. Neurosci.*, vol. 22, pp. 9221-9227, 2002.

J. NOSEWORTHY et al., *Multiple sclerosis*, in *N. Engl. J. Med.*, vol. 343, pp. 938-952, 2000.



2. Les cellules de Schwann sont enroulées autour de l'axone des neurones du système nerveux périphérique, comme des crêpes. Nous avons représenté une cellule de Schwann partiellement ou complètement déroulée (ce qui est bien sûr impossible à réaliser en pratique). Les faces inférieure et supérieure de la cellule sont collées l'une à l'autre sur la plus grande partie de leur surface, formant la myéline compacte, à l'exception de zones où subsiste du cytoplasme, qui appa-

raissent ici comme des renflements. Dans la réalité, ces renflements forment des canaux (ou tubes) autorisant la circulation de molécules du corps cellulaire externe, jusqu'à la région qui longe l'axone. Aux extrémités de la cellule qui bordent le nœud de Ranvier, les renflements contenant du cytoplasme sont enroulés en hélice et forment les boucles paranodales. Enfin les extrémités latérales des cellules de Schwann émettent des microvillosités qui viennent couvrir le nœud de Ranvier.

des pores dans la membrane du neurone, et laissant passer sélectivement les ions sodium. Les ions sodium étant dix fois plus concentrés à l'extérieur qu'à l'intérieur des cellules, ils entrent massivement dans le neurone, jusqu'à ce que le potentiel d'équilibre du sodium soit atteint (correspondant à une charge devenue positive dans la cellule, environ 50 millivolts). Rappelons que, par convention, le courant se déplace dans le sens inverse des électrons, ici dans le même sens que les ions positifs sodium ou potassium. Cette entrée de charges positives entraîne une diminution locale du potentiel de membrane: on parle de dépolarisation. Notons que l'ouverture des canaux sodium est elle-même déclenchée lorsque le potentiel de membrane passe localement de -70 millivolts à -40 : l'ouverture des canaux sodium provoque une dépolarisation locale qui entraîne l'ouverture d'autres canaux sodium situés à proximité, et ainsi de suite. Ainsi naît et se propage le potentiel d'action. Le phénomène se propage de proche en proche, sans diminution d'amplitude, car, en chaque point, l'ouverture des canaux sodium entraîne un potentiel d'action de même valeur.

L'ouverture des canaux sodium est transitoire: ils se referment presque aussi vite qu'ils se sont ouverts (on dit qu'ils s'inactivent): le courant entrant s'interrompt et le potentiel d'action retourne vers les valeurs de repos. Dans beaucoup de neurones, un deuxième mécanisme accélère la repolarisation: l'ouverture de canaux potassium, légèrement plus lente que celle des canaux sodium, mais plus prolongée. Cette ouverture est responsable d'un courant sortant et tend à ramener le potentiel au potentiel de repos. Après chaque potentiel d'action, il y a une phase transitoire, nommée période réfractaire, pendant laquelle le neurone ne peut plus être excité. Pendant cette période, les canaux sodium ne peuvent s'ouvrir à nouveau, phénomène renforcé par l'hyperpolarisation due à l'ouverture des canaux potassium. Ce mécanisme explique que la propagation du potentiel d'action soit unidirectionnelle: le potentiel ne peut se déplacer que dans la direction où il y a des canaux sodium encore « frais », prêts à s'ouvrir, alors que vers l'amont, les canaux sont transitoirement inexcitables.

De quoi dépend la vitesse de propagation du potentiel d'action dans des fibres non myélinisées? Les lois de

la physique montrent que le facteur essentiel est le diamètre de l'axone. Plus ce dernier est grand, plus les courants locaux engendrés par le potentiel d'action en un point sont importants et plus ils entraînent l'ouverture de canaux sodium éloignés, augmentant la vitesse de propagation du potentiel d'action. Ainsi les axones des grands invertébrés marins, tel le calmar, atteignent un millimètre de diamètre. Cette augmentation de taille nécessaire à la propagation rapide des potentiels d'action dans les axones non myélinisés a des inconvénients évidents: pour avoir des performances équivalentes à celles qui sont les siennes grâce à la myéline, une moelle épinière humaine qui serait composée uniquement de fibres non myélinisées devrait avoir un diamètre de plusieurs dizaines de centimètres! C'est la myélinisation qui a apporté au cours de l'évolution une solution efficace au problème de la conduction rapide des potentiels d'action sans augmentation excessive du diamètre des axones.

De la myéline pour une vitesse de course

Au lieu d'être répartis de façon homogène le long de la membrane axonale, comme dans les fibres non myélinisées, les canaux sodium sont rassemblés au niveau des nœuds de Ranvier. Ainsi lorsque la membrane axonale d'un nœud de Ranvier est dépolarisée, un très grand nombre de canaux sodium s'ouvrent simultanément, produisant un potentiel d'action et des courants locaux de grande amplitude. Comme la fibre est entourée d'une gaine isolante, il n'y a pas de fuite électrique entre l'intérieur et l'extérieur de l'axone, et ces courants locaux se propagent jusqu'au nœud voisin, où ils déclenchent un potentiel d'action par ouverture des canaux sodium. Ainsi, le potentiel d'action « saute » d'un nœud au suivant. Pour un même diamètre, la conduction d'une fibre myélinisée est 10 à 100 fois plus rapide que celle d'une fibre non myélinisée, passant de la vitesse d'un marcheur (de l'ordre de un mètre par seconde) à celle d'une voiture de course (de l'ordre de 100 mètres par seconde).

Par conséquent, la gaine de myéline joue un rôle essentiel dans la propagation des potentiels d'action. Elle permet aussi des économies d'énergie: un nombre restreint de pompes à sodium, grandes consommatrices d'énergie, suffit à rétablir la concentration en ions sodium, car ces mouvements ont lieu dans des zones très localisées; les nœuds de Ranvier (les canaux sodium sont essentiellement localisés au niveau des nœuds de Ranvier). La myéline aurait aussi un rôle de soutien et de protection pour les axones. Il n'est donc pas surprenant que les maladies qui touchent la gaine de myéline aient des conséquences dramatiques chez l'homme. On connaît ainsi de nombreuses maladies d'origine génétique où la mutation d'une protéine participant à la formation de la gaine de myéline entraîne des anomalies fonctionnelles importantes soit au niveau du système nerveux central, soit au niveau des nerfs périphériques. D'autres maladies pouvant toucher la myéline sont d'origine inflammatoire, par exemple la sclérose en plaques. Pour comprendre comment ces maladies perturbent la fonction normale du système nerveux et pour développer des stratégies thérapeutiques, on doit élucider l'organisation et la fonction normales des fibres myélinisées.

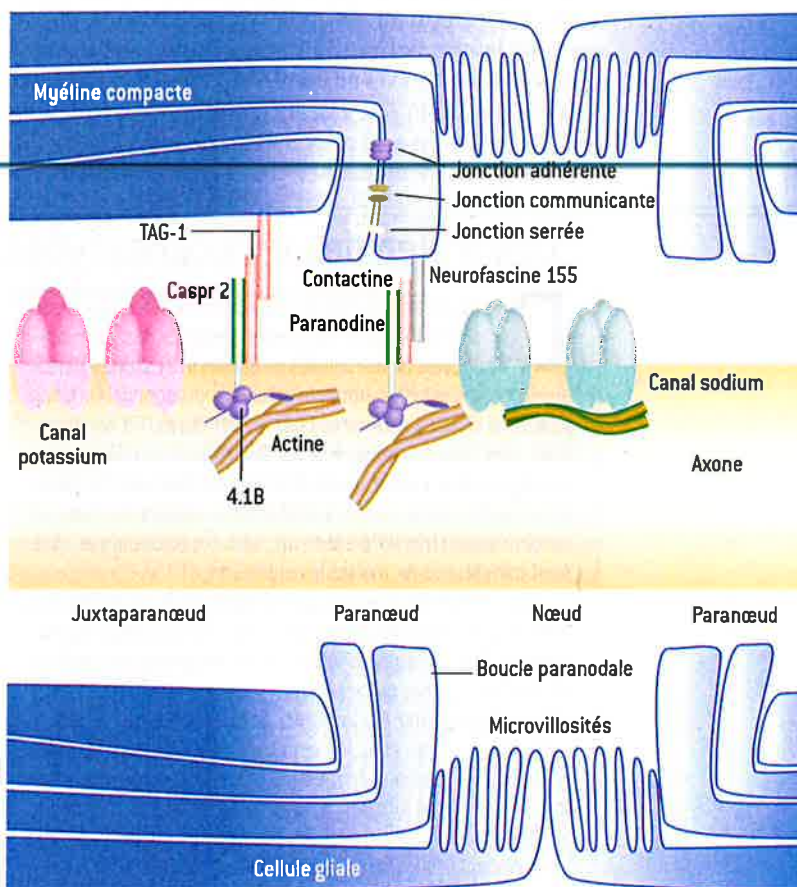
Un dialogue entre l'axone et les cellules gliales

La formation de la gaine de myéline repose, nous l'avons vu, sur deux types de cellules, les cellules de Schwann dans le système nerveux périphérique et les oligodendrocytes dans le système nerveux central. Malgré les différences entre ces deux types de cellules, la formation de la gaine de myéline, ou myélinisation, a, dans les deux cas, beaucoup de points communs. La myélinisation survient au cours du développement, le plus souvent dans la période qui suit la naissance. Au contact de l'axone, la cellule myélinisante émet un prolongement qui s'aplatit et s'enroule progressivement autour de l'axone. Si l'on ignore encore les détails de cet enroulement, on sait que les membranes adjacentes de la cellule gliale s'accolent et que les espaces intracellulaires et extracellulaires disparaissent progressivement pour laisser place à une structure lamellaire, la myéline compacte. L'enroulement achevé, seule la région qui entoure le noyau garde un cytoplasme comme toute autre cellule.

Une autre petite zone, située à la périphérie de la cellule myélinisante, ne s'aplatit pas non plus et conserve son cytoplasme. Cette région forme un renflement contenant du cytoplasme (une sorte de tube) qui longe l'axone, et qui s'enroule en hélice autour de celui-ci à l'extrémité latérale de la cellule myélinisante. Ainsi chaque nœud de Ranvier est flanqué d'un renflement régulièrement enroulé autour de l'axone, formant, lorsqu'il est vu en coupe, des boucles paranodales (voir la figure 2). D'autres canaux cytoplasmiques (d'autres « tubes ») persistent à certains endroits de la gaine de myéline, surtout dans le système nerveux périphérique: ce sont les incisures de Schmidt-Lanterman. Les boucles paranodales et les incisures de Schmidt-Lanterman empêchent que l'enroulement des cellules de Schwann ou des prolongements des oligodendrocytes ne les transforment en crêpes de myéline totalement aplaties et enroulées de façon compacte. Elles ménagent des espaces de membranes

non accolées, formant des canaux enroulés en hélice autour de l'axone. Ces derniers jouent vraisemblablement un rôle essentiel en permettant la circulation des molécules du cytoplasme entre le corps cellulaire de la cellule myélinisante et la région entourant l'axone. Simultanément à ces mouvements d'enroulement, les cellules de Schwann ou les prolongements des oligodendrocytes s'étalent le long de l'axone. Chaque segment en cours de myélinisation est initialement éloigné de ses voisins, puis se développe jusqu'à les rejoindre. L'axone est ainsi couvert d'une gaine discontinue, interrompue par les nœuds de Ranvier.

Malgré des mécanismes généraux similaires, il existe quelques différences notables entre les cellules de Schwann et les oligodendrocytes. Une cellule de Schwann myélinisante n'entoure qu'un seul axone souvent de grand diamètre,



3. Les contacts entre les cellules gliales myélinisantes et les axones mettent en jeu diverses protéines qui forment des échafaudages moléculaires. Dans la région des paranœuds, la paranodine est ancrée dans l'axone et reliée à une protéine intra-axonale, la protéine 4.1B qui sert de pont avec l'actine. La contactine et la paranodine associées dans la membrane axonale font le lien avec la neurofascine 155, ancrée dans la membrane de la boucle gliale. Dans la région juxtaparanodale, l'espace entre la cellule gliale et l'axone est plus large, et les protéines changent d'identité. La liaison entre la cellule gliale et l'axone est plus lâche. Les canaux potassium sont maintenus dans les juxtaparanœuds, car ils interagissent avec les complexes Caspr2/TAG1 et parce que les protéines paranodales empêchent leur diffusion vers le nœud. Les canaux sodium, essentiels pour la propagation du potentiel d'action, sont ancrés dans la région nodale par leurs interactions avec des protéines du cytosquelette de l'axone. Enfin les boucles paranodales sont attachées les unes aux autres par des jonctions serrées et adhérentes, ainsi que par des jonctions communicantes qui permettent le passage de petites molécules d'une boucle à sa voisine.

alors qu'un oligodendrocyte envoie plusieurs prolongements qui forment chacun un segment de la gaine myélinisée d'un axone. De plus, la région latérale de la cellule de Schwann émet des prolongements minuscules appelés microvillosités, qui coiffent la région du nœud de Ranvier. Il n'existe pas de structure similaire dans le système nerveux central, dans lequel la région nodale est souvent recouverte d'un prolongement émis par un autre type de cellule gliale, l'astrocyte.

Ainsi, la formation de la gaine de myéline et des nœuds de Ranvier est parfaitement orchestrée dans le temps et dans l'espace. Une telle organisation suppose un dialogue entre la membrane des cellules gliales myélinisantes et celle des axones, ainsi qu'entre les faces apposées de la membrane des cellules gliales lors de leur enroulement. On sait par exemple que les boucles paranodales sont reliées par des jonctions serrées et adhérentes (voir la figure 3). Elles sont aussi reliées par d'autres jonctions, dites communicantes, formant des canaux membranaires et permettant la circulation de petites molécules entre le cytoplasme de boucles adjacentes. Ces jonctions communicantes jouent un rôle essentiel, puisque des mutations qui les perturbent sont responsables de maladies héréditaires des nerfs (neuropathies) chez l'homme. On a récem-

ment découvert certaines des constructions moléculaires sous-tendant les interactions des cellules gliales et des axones, ce qui éclaire l'organisation des nœuds de Ranvier.

Jonctions septées aux abords des nœuds de Ranvier

Dans la région des paranœuds, les jonctions entre les boucles paranodales des cellules gliales et les axones sont nommées jonctions septées à cause de la présence, entre deux cellules, de minuscules cloisons régulièrement espacées (en latin, *sæptum* signifie *cloison*). Les jonctions septées assurent la cohésion de l'édifice cellulaire, attachant fermement la cellule gliale à l'axone. Elles permettent aussi d'isoler le nœud de Ranvier du reste de l'axone, ce qui est essentiel à sa fonction. La première protéine abondante dans les jonctions paranodales a été isolée par notre équipe, en collaboration avec Patricia Gaspar, de l'Unité INSERM U 106, en 1996. Nous l'avons nommée paranodine, en raison de sa localisation. La même protéine a été identifiée indépendamment par Elior Peles, alors à la Société Sugen, en Californie, comme une protéine associée à la contactine (une protéine d'adhérence cellulaire). Il l'a nommée Caspr (en anglais *Contactin-Associated Protein*).

Différentes équipes ont récemment mené des travaux permettant d'établir un schéma précis des échafaudages moléculaires des jonctions paranodales qui assurent l'ancrage des cellules gliales à l'axone. La paranodine/Caspr traverse la membrane de l'axone et, associée à la contactine, se lie à la neurofascine 155, elle-même située dans la membrane de la boucle gliale. Sans la contactine, la paranodine/Caspr reste piégée à l'intérieur de la cellule et ne peut atteindre sa position normale dans la membrane de l'axone. La paranodine/Caspr est aussi capable de s'ancrer au cytosquelette de l'axone, en particulier aux filaments d'actine, en interagissant avec une protéine adaptatrice axonale, la protéine 4.1B. Cette protéine adaptatrice fait partie de la famille de la protéine 4.1 qui a été initialement découverte dans les globules rouges à qui elle confère leur forme particulière en disque biconcave, en ancrant leur membrane au cytosquelette.

Les protéines de jonctions paranodales sont vitales. Par exemple, des souris génétiquement modifiées qui n'expriment plus la paranodine/Caspr ou des souris dépourvues de contactine ont des jonctions paranodales anormales et n'ont pas de jonctions septées : elles présentent des troubles fonctionnels importants, avec une diminution notable de la vitesse de conduction des fibres myélinisées, entraînant la mort de ces souris mutantes dans les semaines qui suivent la naissance.

Les détails de l'organisation moléculaire des jonctions paranodales commencent à être connus. En revanche, on ignore encore comment les canaux sodium, si importants pour la conduction du potentiel d'action, s'accumulent au niveau des nœuds de Ranvier. On sait que cette accumulation est déclenchée par le contact de l'axone et des cellules gliales durant une phase précoce de la myélinisation. En l'absence de cellules gliales, il n'y a pas de formation d'agrégats de canaux sodium le long de l'axone, loin du corps cellulaire. Dans le système nerveux périphérique, il semble que les canaux sodium s'accumulent directement au contact des

Des molécules très conservées

De façon étonnante, les jonctions septées qui assurent l'adhérence des prolongements des oligodendrocytes ou des cellules de Schwann à l'axone existent aussi chez les insectes, notamment chez la drosophile. De telles jonctions septées sont rares chez les vertébrés. En revanche, elles sont bien connues chez les invertébrés, où elles assurent la cohésion des cellules épithéliales. Bien que les jonctions septées paranodales et les jonctions septées des insectes aient un aspect très différent en microscopie électronique, elles sont constituées de molécules similaires.

La protéine neurexine IV, qui ressemble beaucoup à la paranodine/Caspr, est abondante dans les jonctions septées de drosophile. Elle est aussi présente dans les jonctions septées des cellules gliales qui séparent les axones de l'hémolymphe (l'homologue, chez les insectes, de la barrière qui sépare le sang et le cerveau chez les vertébrés). En l'absence de neurexine IV, les jonctions épithéliales et la barrière hémolymphe-neurone sont mal formées, et la larve ne survit pas. De même, la neurexine IV interagit avec les homologues de la contactine, de la neurofascine 155 et de la protéine 4.1B chez la mouche.

Nous n'avons probablement qu'une vue encore très partielle de ces complexes protéiques impliqués dans les contacts des cellules gliales et des axones ou dans les jonctions septées des invertébrés. Nous ignorons encore les déterminants moléculaires précis des jonctions septées : des complexes multiprotéiques similaires sont présents, d'une part, dans les paranœuds et dans les cellules épithéliales d'insectes (caractérisées par des jonctions septées), et, d'autre part, dans les juxtaparanœuds dépourvus de jonctions septées. Quelles que soient la nature et la fonction de toutes ces protéines, il est avéré que les jonctions septées des insectes seraient de lointains parents des contacts qui s'établissent entre les cellules gliales et les axones chez les vertébrés, contacts qui mettent en jeu des protéines très conservées au cours de l'évolution.

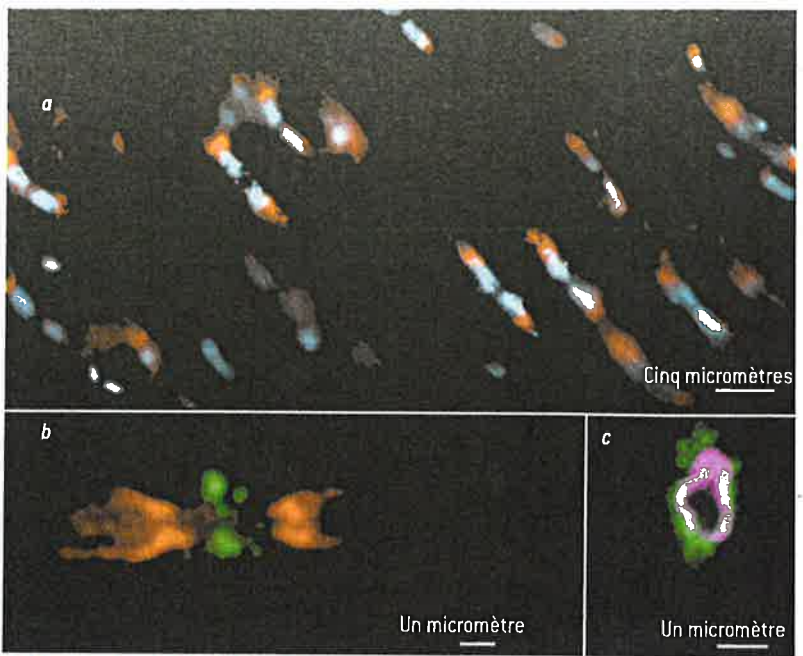
prolongements (microvillosités) de la cellule de Schwann. Dans le système nerveux central, l'agrégation des canaux sodium serait due à une protéine sécrétée par les oligodendrocytes. Soulignons que les canaux sodium ne sont pas isolés dans la membrane de l'axone : d'une part, ils sont ancrés à des protéines du cytosquelette sous-membranaire dont l'existence est essentielle et qui forment une armature capable d'arrimer les canaux sodium ; d'autre part, ces canaux sont associés à des protéines d'adhérence, qui sont peut-être les récepteurs des facteurs d'origine gliale que nous venons d'évoquer et qui jouent un rôle essentiel dans la formation des nœuds de Ranvier.

Qu'en est-il des canaux potassium ? Il en existe de multiples variétés dont plusieurs sont enrichies dans certaines régions de l'axone. Certains de ces canaux sont localisés dans la région de l'axone qui jouxte le paranœud, le juxtapanœud. D'autres viennent d'être mis en évidence dans le nœud de Ranvier lui-même. Bien que la fonction des canaux potassium situés dans les juxtapanœuds sous la gaine de myéline ne soit pas encore bien comprise, des données récentes éclairent leurs mécanismes d'accumulation. Celle-ci dépend de complexes formés de plusieurs protéines qui ressemblent beaucoup à celles que l'on trouve dans les paranœuds. En effet, la famille de la paranodine/Caspr comprend plusieurs membres, et l'un d'eux, Caspr2, est spécifiquement abondant dans les juxtapanœuds. Cette protéine s'associe avec un tandem de deux protéines TAG-1 associées tête-bêche, l'une dans la membrane de l'axone, l'autre dans la membrane gliale. Le tout est relié au cytosquelette de l'axone et aux canaux potassium. En l'absence de Caspr2 ou de TAG-1, les canaux potassium ne s'accumulent pas dans les juxtapanœuds, ce qui révèle le rôle essentiel de ces protéines d'échafaudage intercellulaire dans la localisation des canaux.

Enfin l'étude des canaux potassium révèle une autre propriété des jonctions paranodales. Lorsque celles-ci sont perturbées, par exemple à cause de l'absence d'une des protéines essentielles de cette région, on observe que les canaux potassium, ainsi que les protéines Caspr2 et TAG-1, s'accumulent directement à côté des canaux sodium. Ceci montre qu'une fonction des jonctions paranodales est de bien séparer les protéines nodales des protéines paranodales, servant de barrière à la surface de l'axone.

Ainsi, les bases moléculaires des liens complexes entre les cellules gliales et les axones, aboutissant à la mise en place des nœuds de Ranvier, commencent à être élucidées. Bien des questions restent encore ouvertes : quelle est l'organisation précise des échafaudages moléculaires dont de nouveaux composants seront encore découverts ? Quels sont les facteurs gliaux déclenchant l'agrégation des protéines axonales ? Comment agissent-ils ? Pour répondre à ces questions, on devra étudier la dynamique de l'enroulement des cellules de Schwann grâce aux nouvelles méthodes d'imagerie cellulaire.

L'étude des contacts entre les axones et les cellules gliales révèle les secrets d'un des exemples les plus étonnants d'interactions cellulaires que nous connaissions. Elle nous permet aussi d'élucider les perturbations qui touchent les fibres myélinisées dans diverses maladies neurologiques. Les lésions des nerfs périphériques sont soit d'origine génétique, toxique ou immunologique, le système immunitaire se retour-



4. Coupe de nerf sciatique : les fibres nerveuses sont alignées parallèlement, et seules les régions bordant les nœuds de Ranvier sont visibles, car des protéines de ces régions sont marquées par des anticorps spécifiques couplés à des sondes fluorescentes. La paranodine/Caspr (a, en bleu) est localisée dans les paranœuds et les canaux potassium (a, en rouge) sont au niveau des juxtapanœuds. Sur une fibre nerveuse myélinisée, coupée dans le sens de la longueur de l'axone, on localise également les canaux potassium juxtapanœux (b, en rouge), les microvillosités des cellules de Schwann (b, en vert) entourent l'axone au niveau du nœud de Ranvier. On peut également localiser par immunofluorescence les canaux sodium. Sur une fibre coupée perpendiculairement à l'axone au niveau du nœud de Ranvier, ces canaux (c, en rose) sont situés dans la membrane de l'axone, et sont entourés par les microvillosités de la cellule de Schwann (c, en vert).

nant contre le soi, attaquant les racines des nerfs périphériques (dans le syndrome de Guillain et Barré), ou la myéline du système nerveux central (dans la sclérose en plaques).

Dans les maladies démyélinisantes, les nœuds de Ranvier sont les premiers touchés et disparaissent quand la myéline est détruite ; de surcroît, on constate un réarrangement des protéines axonales qui se répartissent de façon uniforme. Cela bloque la propagation des potentiels d'action, expliquant une grande partie des troubles fonctionnels graves observés dans ces maladies. Lors de la remyélinisation, quand elle survient, les protéines doivent s'organiser correctement. Il est donc important de comprendre les mécanismes de formation des nœuds de Ranvier au cours du développement normal et lors de la remyélinisation pour tenter de favoriser la restauration d'une structure et d'une fonction axonales normales. La connaissance des protéines impliquées révélera des cibles thérapeutiques potentielles qui ouvriront peut-être la voie, à plus long terme, à de nouveaux types de traitement.

Jean-Antoine GIRAULT, neurologue et biochimiste, dirige l'unité INSERM U 536 associée à l'Université Pierre et Marie Curie, qui étudie les mécanismes moléculaires de communication entre les cellules nerveuses.

K. OGUEVETSKAIA, J.-A. GIRAULT et L. GOUTEBROZE, *Contacts cellulaires des fibres myélinisées du système nerveux périphérique*, in *Médecine/science*, à paraître.

J.-L. SALZER, *Polarized domains of myelinated axons*, in *Neuron*, vol. 40, pp. 297-318, 2003.

J.-A. GIRAULT et E. PELES, *Development of nodes of Ranvier*, in *Curr. Opin. Neurobiol.*, vol. 12, pp. 476-85, 2002.

M. MENEGÓZ et al., *Paranodin, a glycoprotein of neuronal paranodal membranes*, in *Neuron*, vol. 19, pp. 319-31, 1997.

La moitié oubliée du cerveau

Les cellules gliales sont neuf fois plus nombreuses que les neurones. Après avoir négligé leur rôle, on découvre qu'elles communiquent entre elles et avec les neurones, et qu'elles participent au traitement de l'information ; elles seraient essentielles à la mémoire.

Douglas Fields

Dans son livre, Michael Petemiti raconte l'histoire vraie du médecin pathologiste Thomas Harvey, qui réalisa l'autopsie du cerveau d'Albert Einstein en 1955. Après avoir fini son travail, Harvey emporta le cerveau d'Einstein chez lui, où il le conserva dans un conteneur en plastique pendant plus de 40 ans. De temps en temps, Harvey prélevait de petits fragments du cerveau pour les confier à des scientifiques ou à des pseudoscientifiques du monde entier qui cherchaient dans ces tissus des indices du génie d'Einstein. Lorsque Harvey eut 80 ans, il plaça ce qui restait du cerveau dans le coffre de sa voiture et prit la route pour le rapporter à la petite-fille d'Einstein.

L'une des scientifiques qui examina une coupe du cerveau convoité fut Marian Diamond, de l'Université de Berkeley. Elle ne trouva rien d'anormal en ce qui concerne le nombre ou la taille des neurones ; toutefois, dans le cortex associatif, responsable du traitement cognitif le plus élaboré, elle découvrit un nombre étonnamment élevé de cellules qui n'étaient pas des neurones, mais des cellules gliales.

Une simple curiosité ? Peut-être pas. De plus en plus de données indiquent que les cellules gliales jouent un rôle beaucoup plus important qu'on ne l'avait jusqu'à présent imaginé. Les cellules gliales sont, dans le système nerveux central, les cellules macrogliales (les oligodendrocytes, qui fabriquent la myéline nécessaire à la conduction de l'influx nerveux, et les astrocytes) et les cellules microgliales (les macrophages, ou cellules de nettoyage, du cerveau), et, dans le système nerveux périphérique, les cellules de Schwann (qui fabriquent aussi la myéline). Pendant des décennies, les physiologistes ont considéré que les neurones assuraient seuls la communication dans le cer-

veau. On pensait que les cellules gliales, pourtant neuf fois plus nombreuses que les neurones, jouaient surtout un rôle de soutien et de maintenance, apportant les éléments nutritifs des vaisseaux sanguins jusqu'aux neurones, veillant à l'équilibre ionique dans le cerveau, protégeant le cerveau des agents pathogènes ayant échappé au système immunitaire. Soutenus par les cellules gliales, les neurones communiquent par de minuscules points de contact nommés synapses, et établissent un réseau de connexions nous permettant de penser, d'emmagasiner des souvenirs ou de ressentir des émotions.

Ce modèle admis du fonctionnement cérébral devra évoluer notablement si des données nouvelles acquises sur les cellules gliales se confirment. On a récemment montré que les neurones et les cellules gliales dialoguent, aussi bien chez les embryons que chez les personnes âgées. La glie détermine la formation des synapses et participe à la sélection des connexions neuronales qui se renforcent ou s'affaiblissent au cours du temps ; de tels changements sont essentiels à l'apprentissage et au stockage à long terme des souvenirs. Des travaux récents montrent que les cellules gliales communiquent également, formant un réseau séparé, parallèle au réseau neuronal, qui influe sur les performances du cerveau. Sans doute ne faut-il pas trop vite surestimer l'importance des cellules gliales, mais on doit aujourd'hui constater que l'on a négligé plus de la moitié du cerveau, qui recèle sans doute d'innombrables informations sur la façon dont il fonctionne.

On se représente souvent le cerveau comme un enchevêtrement de câbles connectant les

1. Les cellules gliales (en rouge) sont neuf fois plus nombreuses que les neurones, dans l'ensemble du système nerveux. Elles étaient particulièrement abondantes dans le cerveau d'Einstein.



neurones. Chaque neurone a un long prolongement – un axone – qui transporte les signaux électriques vers les renflements situés à son extrémité. Chaque renflement émet des neuromédiateurs – des messagers chimiques – à travers la fente synaptique en direction des récepteurs portés par un neurone adjacent.

Diverses cellules gliales sont entassées tout autour des neurones et des axones. Les neurobiologistes n'ont pas détecté les signaux émis par les cellules gliales, parce que leurs méthodes d'enregistrement étaient insuffisantes, mais surtout parce qu'ils ne cherchaient pas au bon endroit. Ils avaient postulé, à tort, que si les cellules gliales communiquent, elles utilisent le même mode de communication électrique que les neurones. En d'autres termes, elles devraient produire des impulsions électriques – des potentiels d'action – qui déclencheraient la libération de médiateurs dans des synapses et de nouvelles impulsions dans d'autres neurones.

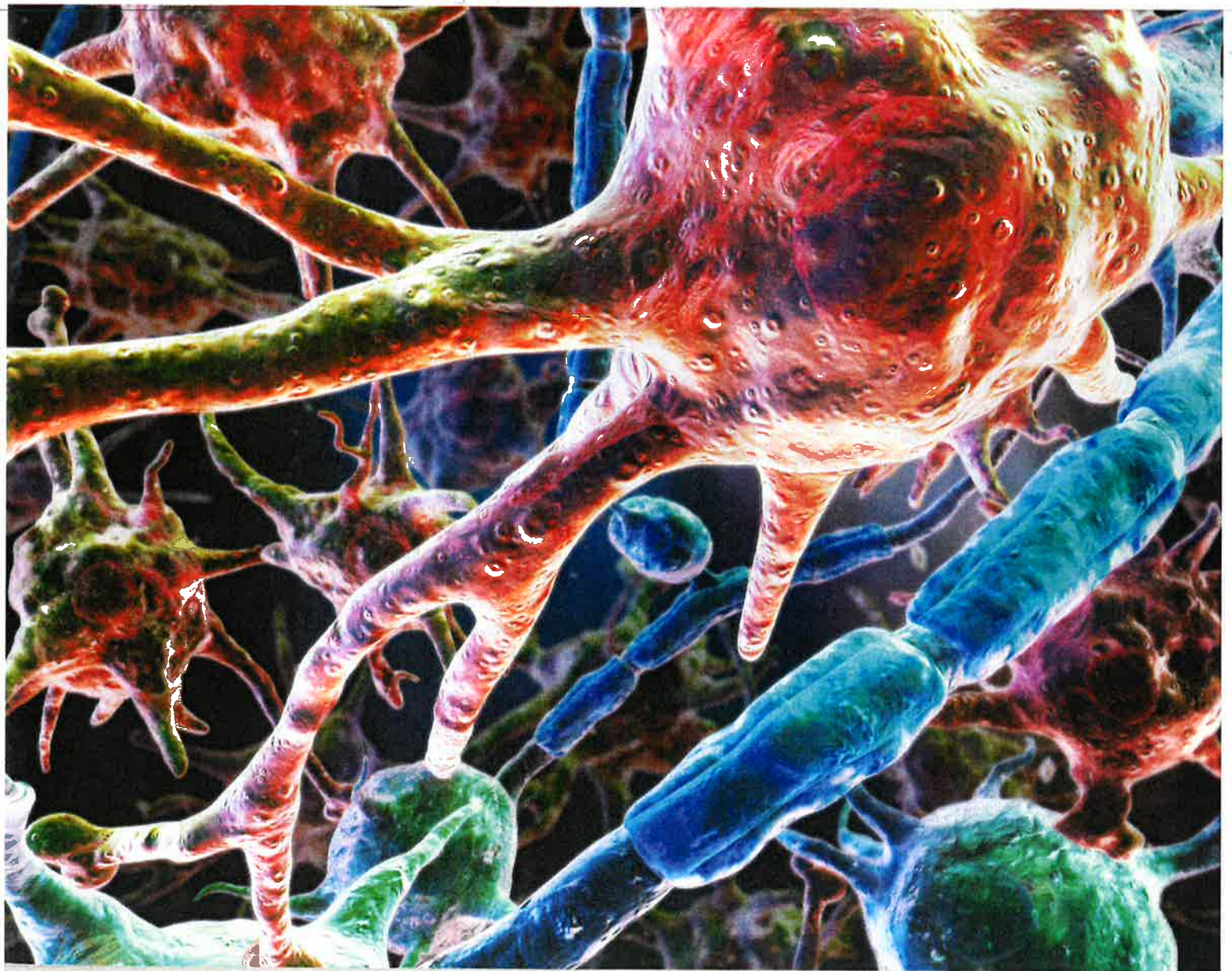
Ils ont effectivement découvert que les cellules gliales portent un grand nombre de canaux ioniques qui déclenchent les signaux électriques dans les axones, mais ils supposaient que ces canaux permettaient simplement aux cellules gliales de détecter le niveau d'activité des neurones adjacents. Ils montrèrent que les cellules gliales ne présentent pas les propriétés membranaires nécessaires à la propagation des

potentiels d'action. Ils ont aujourd'hui observé, grâce aux nouvelles techniques d'imagerie, que les cellules gliales utilisent des signaux chimiques, plutôt que des signaux électriques, pour convoier leurs messages.

On a commencé à vraiment comprendre comment les cellules gliales détectent l'activité neuronale au milieu des années 1990, après avoir établi que leurs membranes portent des récepteurs susceptibles de réagir à divers agents chimiques, dont les neuromédiateurs. Cette découverte suggérait que les cellules gliales communiquent en utilisant des signaux chimiques que les neurones ne reconnaissent pas, et, dans certains cas, réagissent directement à des neuromédiateurs émis par les neurones.

Les cellules gliales parlent aux cellules gliales

Pour le prouver, il fallait d'abord montrer que les cellules gliales « écoutent » effectivement les communications neuronales, et qu'elles agissent en fonction de ce qu'elles « entendent ». Des travaux antérieurs indiquaient qu'une entrée d'ions calcium dans les cellules gliales signifierait qu'elles



ont été stimulées. Dès lors, on a élaboré une méthode nommée imagerie du calcium pour vérifier si les cellules de Schwann terminales – qui entourent les synapses là où les nerfs sont en contact avec les cellules musculaires – étaient sensibles aux signaux neuronaux émis au niveau de ces jonctions. La méthode confirma que les cellules de Schwann réagissent à l'activation synaptique, et que cette réaction correspond à une entrée d'ions calcium dans les cellules.

Les cellules gliales se contentent-elles d'écouter la conversation privée des neurones, en récupérant des traces de neuromédiateur échappé d'une synapse? Avec mes collègues, nous avons voulu savoir si les cellules gliales sont capables de suivre l'activité neuronale n'importe où à mesure qu'elle se propage dans les axones, et comment elles «réagissent» à ce qu'elles entendent? Pour le savoir, nous avons cultivé des neurones sensoriels (des cellules des ganglions de racines dorsales) de souris dans des boîtes de Pétri équipées d'électrodes qui nous permettaient de déclencher des potentiels d'action dans les axones. Nous avons ajouté des cellules de Schwann à certaines cultures et des oligodendrocytes à d'autres.

Il nous fallait déceler indépendamment l'activité des axones et celle des cellules gliales pour déterminer si ces dernières détectent les messages axonaux. Nous avons utilisé une technique d'imagerie du calcium afin d'enregistrer l'activité des cellules, à l'aide d'un colorant qui devient fluorescent lorsqu'il se fixe à des ions calcium. Lorsqu'un axone émet un signal, des canaux ioniques de la mem-

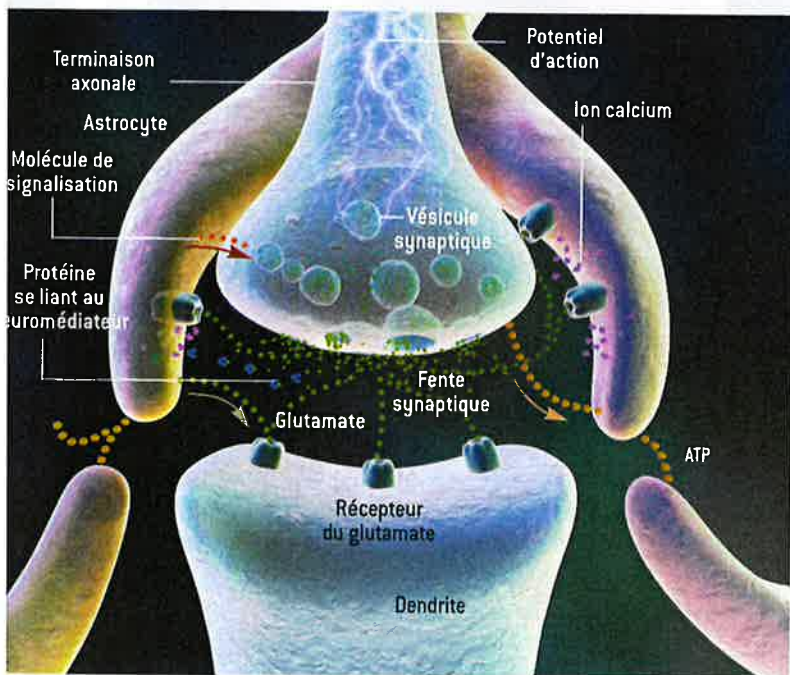
brane neuronale s'ouvrent, autorisant l'entrée de calcium. Nous nous attendions à ce que la décharge corresponde à un flash fluorescent vert éclairant tout l'intérieur du neurone, la fluorescence devenant d'autant plus intense que la concentration en calcium augmentait dans la cellule. Nous avons mesuré l'intensité de la fluorescence grâce à un tube photomultiplicateur, nous avons numérisé les images et nous les avons projetées en fausses couleurs et en temps réel sur un écran d'ordinateur. Si les cellules gliales «percevaient» les signaux émis par les neurones en absorbant du calcium, elles devaient s'illuminer avec un petit temps de latence.

Avec Beth Stevens, nous observions notre écran pour savoir si notre hypothèse était correcte. Dès que l'expérience a commencé, nous avons constaté que les neurones des ganglions de racines dorsales réagissaient immédiatement, passant du bleu au vert, au rouge, puis au blanc à mesure que le calcium pénétrait dans l'axone. Au début, il n'y eut aucun changement dans les cellules de Schwann ni dans les oligodendrocytes; puis environ 15 longues secondes plus tard, les cellules gliales commencèrent à s'illuminer (voir la figure 4). Ainsi, ces cellules avaient détecté les impulsions dans les axones et réagissaient en augmentant la concentration en calcium dans leur propre cytoplasme.

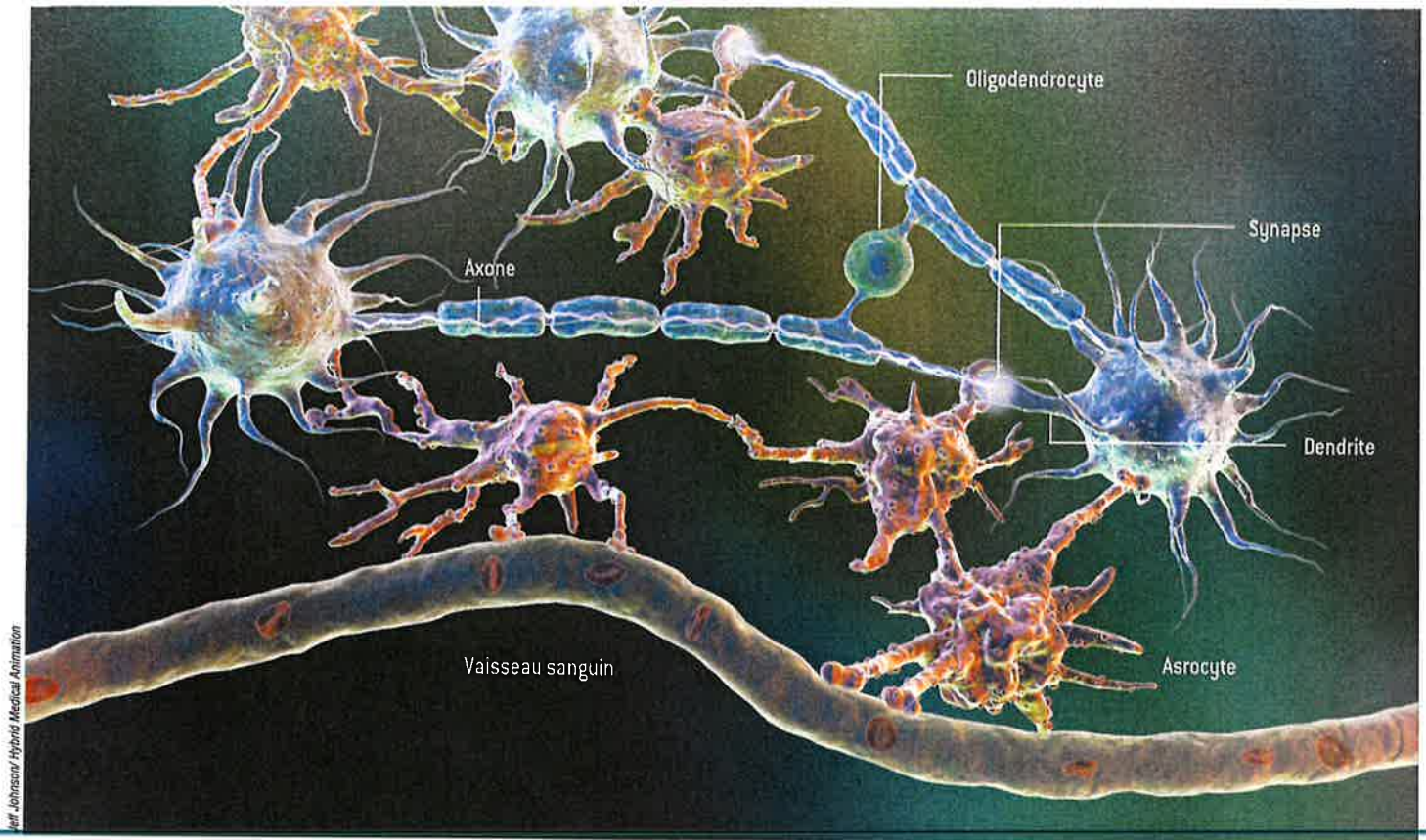
Cette expérience montre que les cellules de Schwann détectent l'activité des neurones et que cette détection se traduit par l'augmentation de la concentration en calcium. Dans les neurones, on sait que les ions calcium activent des enzymes qui produisent des neuromédiateurs. On en a déduit que l'entrée de calcium dans les cellules gliales devait également y activer des enzymes.

À quoi servent-elles? Des expériences antérieures sur d'autres cellules gliales du cerveau, les astrocytes, apportaient des éléments de réponse. Les astrocytes transportent les substances nutritives des capillaires sanguins jusqu'aux cellules nerveuses, et maintiennent autour des neurones les conditions ioniques optimales nécessaires à l'émission des potentiels d'action. Cette dernière tâche consiste en partie à enlever les excès de médiateurs chimiques et d'ions que les neurones libèrent lorsqu'ils émettent un potentiel d'action. En 1990, Stephen Smith et ses collègues, de l'Université Yale, ont montré que la concentration du calcium dans les astrocytes augmente brusquement lorsqu'on ajoute le neuromédiateur glutamate dans une culture cellulaire. Des vagues de calcium se propagent dans tous les astrocytes de la culture, qui réagissent comme si le neuromédiateur venait d'être libéré par un neurone.

Certains neurobiologistes se demandèrent si la communication s'établissait parce que les ions calcium ou d'autres molécules de signalisation passaient simplement par des portes ouvertes connectant les astrocytes contigus. Puis en 1996, Ben Kater et ses collègues, de l'Université de l'Utah, ont utilisé une microélectrode pointue et ont creusé une tranchée dans une couche d'astrocytes en culture, créant une «tranchée cellulaire» supposée isoler les deux zones de cellules connectées. Lorsqu'ils stimulèrent la production de vagues de calcium d'un côté de la tranchée, elles se propagèrent sans difficulté vers les astrocytes situés de l'autre côté de la tranchée. Les astrocytes continuaient à se transmettre des signaux à travers le milieu extracellulaire alors qu'ils n'étaient plus en contact physique. Ainsi, on peut déclencher des influx



2. Les astrocytes régulent la signalisation dans les synapses de diverses façons. Un axone transmet un signal à une dendrite en libérant un neuromédiateur (en vert), ici du glutamate. Il libère aussi de l'ATP (en jaune). Ces composés déclenchent une entrée d'ions calcium (en violet) dans les astrocytes, et les astrocytes se mettent à communiquer en libérant leur propre ATP. Les astrocytes renforceraient les signaux en sécrétant le même neuromédiateur, ou bien ils les affaibliraient en absorbant le neuromédiateur ou en sécrétant une protéine (en bleu) se liant au neuromédiateur et l'empêchant d'atteindre sa cible. Les astrocytes libèrent également des molécules de signalisation (en rouge) qui font augmenter ou diminuer la quantité de neuromédiateur que l'axone libérera lors de l'émission d'un nouveau potentiel d'action.



Art Johnson Hybrid Medical Animation

3. Les cellules gliales et les neurones travaillent ensemble dans le cerveau et dans la moelle épinière. Un neurone envoie un message le long d'un axone et à travers une fente synaptique vers une dendrite d'un autre neurone. Les astrocytes (un des types de cellules gliales) apportent les éléments nutritifs aux neurones ; ils entourent les synapses et en régulent le fonctionnement. Les oligodendrocytes, d'autres cellules gliales, produisent la myéline qui isole électriquement les axones.

Lorsque le message électrique véhiculé par un axone (le potentiel d'action) atteint la terminale axonale, il déclenche le déplacement de vésicules, leur fusion avec la membrane, leur ouverture et la libération de neurotransmetteurs, qui diffusent dans la fente synaptique jusqu'à leurs récepteurs dendritiques. Des mécanismes similaires se déroulent dans le système nerveux périphérique, où les cellules de Schwann se chargent de la myélinisation des neurones.

calciques dans les astrocytes en ajoutant des neurotransmetteurs ou en utilisant des électrodes qui stimulent la libération de neurotransmetteurs par les synapses. Simultanément, les physiologistes et les biochimistes découvraient que les cellules gliales portent des récepteurs pour un grand nombre des neurotransmetteurs utilisés par les neurones dans la communication synaptique, ainsi que des canaux ioniques qui permettent aux neurones de produire des potentiels d'action.

L'ATP, LE message

Ces divers résultats jetèrent le trouble parmi les neurobiologistes. La communication des cellules gliales est contrôlée par un flux d'ions calcium, comme la communication neuronale, mais, dans les neurones ce sont des impulsions électriques qui déclenchent les mouvements des ions calcium, ce qui n'est pas le cas dans les cellules gliales. Quel est le mystérieux déclencheur ? Les neurobiologistes remarquèrent qu'une molécule familière, l'adénosine triphosphate, ou ATP – l'énergie des cellules – était toujours présente dans leurs expériences sur les cellules gliales. Si la fonction principale de l'ATP est de fournir de l'énergie, cette molécule est aussi un excellent message intercellulaire. L'ATP, abondant dans les cellules, mais rare à l'extérieur, est de petite taille, diffuse rapidement et est rapidement métabolisé : le système s'assure ainsi que les nouveaux messages convoyés par des molécules d'ATP ne risquent pas d'être confondus avec des messages plus anciens. De plus, l'ATP est bien empaqueté dans l'extrémité des axones, où les molécules de neurotransmetteurs sont stockées ; l'ATP est libéré en même temps que les neurotransmetteurs dans les synapses, et peut quitter l'espace synaptique.

En 1999, Peter Guthrie et ses collègues, de l'Université de l'Utah, démontrèrent que des astrocytes activés libèrent de l'ATP, qui se lie aux récepteurs des astrocytes voisins, ce qui ouvre des canaux ioniques et permet aux ions calcium de s'y engouffrer ; cette augmentation entraîne la libération d'ATP par les astrocytes, ce qui déclenche une réaction en chaîne dans la population des astrocytes.

Progressivement, nous avons compris comment les cellules gliales entourant un axone détectent l'activité neuronale et communiquent avec d'autres cellules gliales situées au niveau de la synapse de l'axone. La décharge des neurones déclenche l'émission d'ATP par les cellules gliales entourant un axone, ce qui provoque l'entrée d'ions calcium dans les cellules gliales voisines, qui elles-mêmes libèrent de l'ATP ; cette cascade biochimique permet à une longue chaîne de cellules gliales de communiquer. Pourtant, nous nous demandions toujours comment, dans notre expérience, les cellules gliales pouvaient détecter une décharge neuronale, alors que les axones n'établissaient plus de connexions synaptiques avec les cellules gliales axonales à cause de la tranche cellulaire. La communication ne pouvait être assurée par les neurotransmetteurs, qui ne diffusent pas hors des axones. L'ATP, qui est libéré en même temps que les neurotransmetteurs lorsque le neurone décharge, s'échappe-t-il des axones ?

Pour le savoir, nous avons stimulé électriquement des cultures pures d'axones de ganglions de racines dorsales et nous avons ensuite analysé le milieu. En exploitant l'enzyme qui permet au ver luisant de briller – une réaction qui consomme de l'ATP –, nous avons détecté la libération d'ATP par les axones : le milieu s'illuminait dès que les axones émettaient un potentiel d'action. Nous avons alors ajouté

des cellules de Schwann dans la culture et mesuré le calcium. Ces cellules s'illuminaient également après l'émission d'un potentiel d'action par les axones. Lorsque nous avons ajouté l'enzyme apyrase, qui détruit rapidement l'ATP (ce qui l'empêche d'atteindre les cellules de Schwann), les cellules gliales restèrent sombres bien que les axones aient émis des potentiels d'action: le signal calcique dans les cellules de Schwann avait été bloqué, parce que les cellules ne recevaient plus le message ATP.

Ainsi, l'ATP libéré par un axone déclenche bien l'entrée de calcium dans les cellules de Schwann. Nous avons aussi montré que l'entrée de calcium déclenche la transmission d'un signal de la membrane cellulaire jusqu'au noyau, activant divers gènes. Ainsi, en émettant un potentiel d'action pour communiquer avec d'autres neurones, un axone contrôlerait l'activation de certains gènes dans les cellules gliales, influant sur leur comportement.

À ce stade de notre travail, nous avons acquis la conviction que les cellules gliales détectent les potentiels d'action neuronaux par l'intermédiaire de l'ATP libéré au cours de la propagation du potentiel d'action, ou s'échappant au niveau des synapses. Les cellules gliales relaient ce message par les ions calcium. Ces ions activent une enzyme qui libère de l'ATP en direction des autres cellules gliales ou activent des enzymes commandant l'expression de certains gènes.

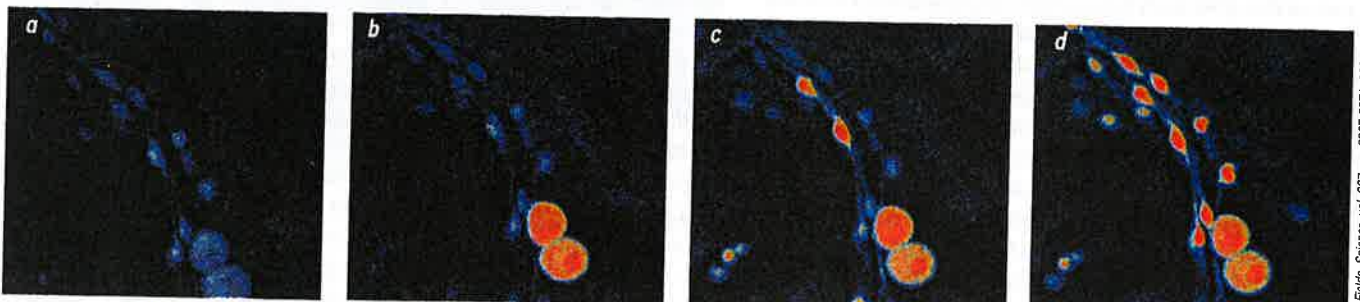
Nous nous sommes alors interrogés sur les fonctions contrôlées par ces gènes. Donnent-ils des ordres aux cellules gliales susceptibles d'influer sur les neurones environnants? Pour répondre à cette question, B. Stevens s'est intéressé aux mécanismes qui déclenchent la production de la myéline autour des axones. Cette couche isolante est la clef de la conduction rapide des potentiels d'action sur de longues distances. Nous nous sommes intéressés à la myéline parce que nous voulions savoir comment les cellules de Schwann immatures reconnaissent les axones qui doivent être entourés de myéline, quand elles doivent commencer à produire la gaine isolante, ou si elles ne doivent pas en produire. Seuls les axones de gros diamètre doivent être myélinisés. Des potentiels d'action ou une libération d'ATP participent-ils à ces «choix» cellulaires? Nous avons découvert que les cellules de Schwann en culture prolifèrent plus lentement lorsqu'elles sont rassemblées autour d'axones qui émettent des

potentiels d'action qu'autour d'axones silencieux. L'ajout d'ATP produit les mêmes effets.

Avec Vittorio Gallo et ses collègues, de l'Institut américain pour la santé, nous avons observé des oligodendrocytes, qui forment la myéline dans le cerveau. Nous avons constaté que l'ATP n'inhibe pas leur prolifération, mais que l'adénosine, la substance qui reste lorsque les molécules de phosphate ont été éliminées de l'ATP, stimule la maturation des cellules et la formation de myéline. Ces deux résultats indiquent que des récepteurs différents présents sur les cellules gliales permettent aux neurones d'envoyer des messages distincts aux cellules gliales du système nerveux central et à celles du système nerveux périphérique, sans avoir à utiliser des messagers distincts ni à indiquer la destination des messages. Ainsi, l'adénosine produite par les axones est la première substance dont on a découvert qu'elle stimule la myélinisation. Elle est libérée lors du passage d'un potentiel d'action, ce qui signifie que l'activité du cerveau influe sur la myélinisation. D'après diverses expériences, l'ATP et l'adénosine sont les médiateurs de messages se propageant à travers les réseaux de cellules de Schwann et d'oligodendrocytes, et les messages calciques sont déclenchés dans les astrocytes par l'ATP seul. Inversement, peut-on envisager que les cellules gliales modulent le fonctionnement des neurones, autrement que par la production de la myéline?

Une ola moléculaire

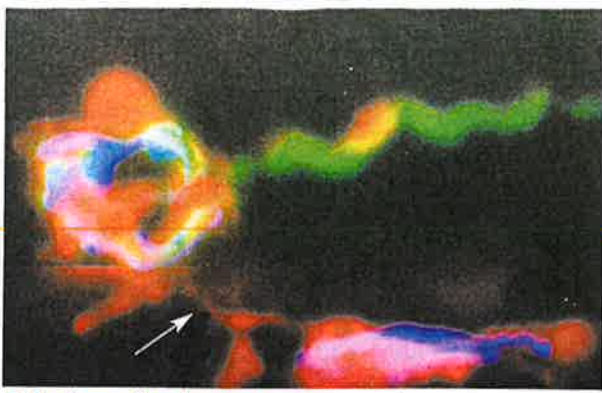
La réponse semble être affirmative. Richard Robitaille, de l'Université de Montréal, a constaté que la tension électrique produite par des synapses des muscles de grenouille change en fonction des agents chimiques injectés dans les cellules de Schwann au niveau des synapses. Lorsque Eric Newman, de l'Université du Minnesota, toucha la rétine d'un rat, les vagues de calcium émises par les cellules gliales modifièrent la fréquence de décharge des neurones rétinien. De même, quand, dans des tranches de cerveau de rat prélevées dans l'hippocampe – une région essentielle pour la mémoire –, des astrocytes déclenchent des vagues de calcium, l'activité électrique des synapses adjacentes augmente. De tels changements de la force synaptique seraient utilisés par le système nerveux pour évoluer au cours des expériences vécues par chaque individu; c'est la plasticité cérébrale. Ainsi,



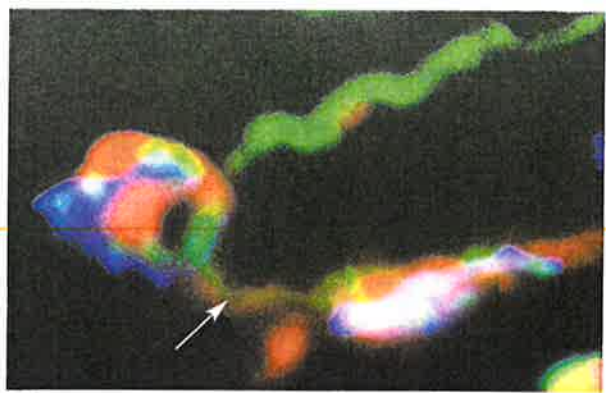
4. La communication des cellules gliales avec les neurones et entre elles est mise en évidence au moyen de films réalisés en microscopie confocale à balayage laser (colorisés ultérieurement). Des neurones sensoriels (a, les deux taches les plus grosses, de 20 micromètres de diamètre) et des cellules de Schwann (les petits cercles) sont cultivés ensemble dans un milieu contenant des ions calcium. Un colorant devenant fluorescent quand il se lie à du calcium est introduit dans les cellules. Une faible tension appliquée aux neurones déclenche des potentiels d'action qui se propagent le long des axones (les longs filaments): les neurones s'illumi-

nent instantanément (b), ce qui signifie que des canaux membranaires s'ouvrent et laissent entrer des ions calcium. Douze secondes plus tard (c), alors que les neurones continuent à émettre des potentiels d'action, les cellules de Schwann s'illuminent, montrant que des ions calcium ont commencé à y pénétrer en réponse aux signaux se propageant dans les axones. Dix-huit secondes plus tard (d), de nouvelles cellules gliales s'illuminent, parce qu'elles ont détecté les signaux. Cette séquence montre que les cellules gliales écoutent les messages neuronaux tout le long des lignes de communication, et pas seulement au niveau des synapses.

D. Fields, *Science*, vol. 287, pp. 2267-2271, 2000



5. La formation des synapses est guidée par les cellules gliales. Dans une expérience réalisée sur une souris, dont les cellules ont été modifiées pour devenir fluorescentes, on endommage une synapse d'une jon-



tion neuromusculaire. Deux jours après (à gauche), les cellules de Schwann ont formé un pont pour réparer la lésion (flèche). Quatre jours après la lésion (à droite), un axone (en vert) a repoussé, créant une synapse (flèche).

Le Tan et Wesley Thomson

les cellules gliales joueraient un rôle dans les mécanismes cellulaires de l'apprentissage.

Ces observations soulèvent une question : telles des olas moléculaires, les vagues de calcium se propagent dans les astrocytes. Cette réaction à grande échelle est efficace pour contrôler l'ensemble des astrocytes, mais ne peut convoier un message très complexe. Pour continuer la métaphore sportive, disons qu'un slogan général, tel « Allez les bleus ! », peut être utile pour coordonner l'activité globale dans le cerveau pendant les cycles de veille et de sommeil, mais que des conversations locales sont nécessaires si les cellules gliales participent au traitement complexe de l'information.

En 1990, S. Smith et ses collègues postulaient, sans avoir les moyens expérimentaux de le montrer, que les neurones et les cellules gliales entretiennent des conversations plus discrètes. En 2003, Philip Haydon et ses collègues, de l'Université de Pennsylvanie, l'ont prouvé en utilisant un laser capable de libérer, dans une coupe d'hippocampe, une quantité si faible de glutamate qu'elle n'était détectée que par un seul astrocyte. Ils ont alors observé qu'un astrocyte envoie des signaux calciques spécifiques à quelques astrocytes voisins. En plus des vagues de calcium qui touchent l'ensemble du réseau des astrocytes, ils détectèrent une connectivité à courte portée entre astrocytes. En d'autres termes, des circuits d'astrocytes coordonnent leur activité avec celle de circuits de neurones. D'autres résultats indiquent que les astrocytes renforceraient la signalisation en sécrétant le neuromédiateur que libère l'axone – amplifiant ainsi le signal.

Nous postulons que la communication entre astrocytes aide à activer des neurones dont les axones se prolongent relativement loin, et que cette activité favorise la libération de certains médiateurs chimiques par des synapses éloignées. Par ce biais, les synapses éloignées seraient susceptibles de subir des changements de leur force, mécanisme lié à l'apprentissage et à la mémoire.

Qui plus est, les cellules gliales participeraient à la formation de nouvelles synapses. Ben Barres et ses collègues de l'Université Stanford ont découvert que lorsqu'ils cultivent des neurones de rétine de rat dans un milieu dépourvu de cellules gliales astrocytaires, les neurones établissent très peu de synapses. En revanche, lorsqu'ils ajoutent des astrocytes dans les cultures cellulaires, ou qu'ils les cultivent dans un milieu qui a été en contact avec des astrocytes, de nombreuses synapses se forment. Une protéine nommée thrombospondine, vraisemblablement produite par les astrocytes, serait le messager chimique de la construction des synapses. On connaissait déjà diverses fonctions assurées par la thrombospondine, mais on ignorait qu'elle joue un rôle majeur dans le système nerveux. Ainsi, plus on ajoute de thrombospondine dans des cultures d'astrocytes, plus

le nombre de synapses augmente. La thrombospondine favoriserait l'agrégation des protéines et des composés nécessaires à la création des synapses lors du développement du réseau neuronal, et contribuerait à la modification de synapses lors de la maturation du réseau.

De nombreuses questions restent ouvertes : les astrocytes synaptiques influent-ils sur la mémoire, ou sur un analogue cellulaire de la mémoire, la potentialisation à long terme ? Jusqu'à quel point, des synapses éloignées réagissent-elles aux signaux transmis par les réseaux d'astrocytes ?

En réalité, le fait que les astrocytes influent sur la formation des synapses à distance n'est peut-être pas si surprenant : pour former des associations entre des stimulus traités par différents circuits de neurones – l'odeur d'un parfum, par exemple, et les émotions associées à la personne qui le porte –, le cerveau doit disposer de moyens pour établir une communication rapide entre des circuits neuronaux qui ne sont pas directement connectés. Si les neurones sont comme des téléphones communiquant par des connexions synaptiques câblées, les astrocytes seraient des téléphones portables, communiquant par des signaux chimiques largement diffusés, mais que seuls les astrocytes portant les récepteurs appropriés pour capter le message détecteraient. Si les signaux peuvent se propager à travers les circuits d'astrocytes, les cellules gliales d'un site activeraient des cellules gliales éloignées pour coordonner la décharge de réseaux neuronaux distants.

La proportion de cellules gliales par rapport aux neurones a augmenté au fil de l'évolution. Dès lors, on s'interroge : une forte connectivité entre astrocytes contribuerait-elle à une plus grande capacité d'apprentissage ? Peut-être une plus grande concentration de cellules gliales, ou des cellules gliales plus efficaces, ont-elles favorisé le cerveau humain. Einstein nous a appris à oser penser au-delà des cadres établis ; c'est ce que font les neurobiologistes qui tentent de comprendre comment les cellules gliales, par-delà les neurones, participent au traitement de l'information.

Douglas FIELDS, professeur de neurosciences et de sciences cognitives à l'Université du Maryland, dirige le Département développement et plasticité du système nerveux de l'Institut américain pour le développement et la santé de l'enfant.

Jai-Yoon SUL et al., *Astrocytic Connectivity in the Hippocampus*, in *Neuron-Glia Biology*, vol. 1, pp. 3-11, 2004.

R. FIELDS et B. STEVENS-GRAHAM, *New Insights into Neuron-Glia Communication*, in *Science*, vol. 298, pp. 556-562, 18 octobre 2002.

B. STEVENS et al., *Adenosine : A Neuron-Glia Transmitter Promoting Myelination in the CNS in Response to Action Potentials*, in *Neuron*, vol. 36, n° 5, pp. 855-868, 5 décembre 2002.

Auteur & Bibliographie