

On en reparle

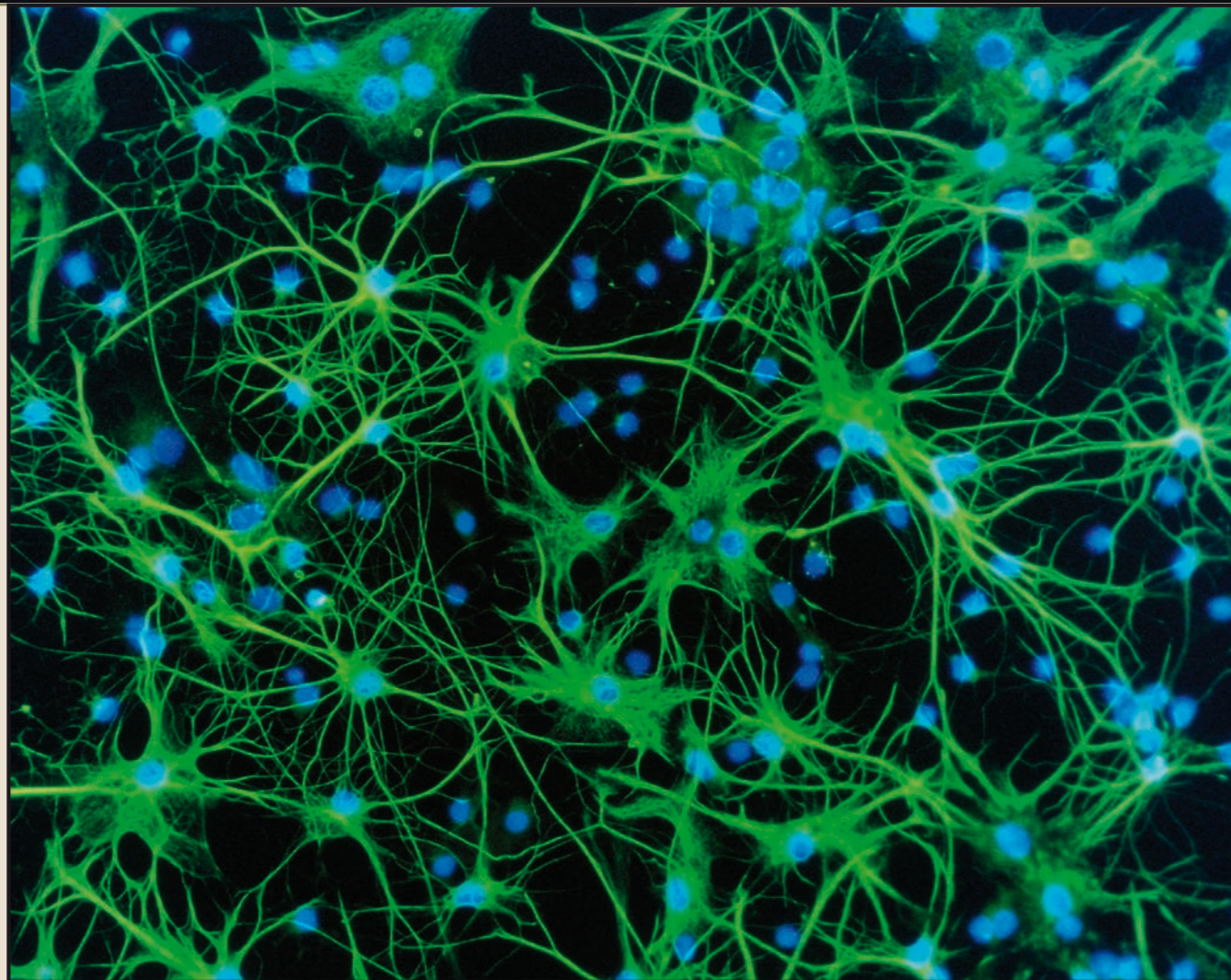
Le rôle des astrocytes est-il surestimé ?

Depuis une dizaine d'années, les astrocytes sont devenus les vedettes du système nerveux. Et si une part de leur célébrité tenait à... un artefact expérimental ?

En novembre 2005, nous annonçons en une : "Nous avons un deuxième cerveau" (*Science & Vie* n° 1058). Des scientifiques avaient découvert que les astrocytes, des cellules cérébrales présentes en nombre dans le cerveau et jusqu'ici considérées comme de vulgaires subalternes chargés d'aider les neurones dans leurs nobles fonctions, participaient directement à la transmission du message nerveux. La communauté des spécialistes revisitait alors ses idées sur le fonctionnement du cerveau. Mais voici

qu'une équipe de l'université de Chapel Hill (Caroline du Nord, Etats-Unis), sème aujourd'hui le doute : les chercheurs auraient été victimes d'artefacts expérimentaux dont ils auraient tiré des conclusions hâtives, affirme en substance Cendra Agulhon, neurobiologiste membre du laboratoire de Ken D. McCarthy, pionnier de l'étude des interactions neurone-astrocyte. Pour comprendre le cadre du débat, regardons de plus près comment interagissent les neurones. Le message

▼ Pour la neurobiologiste Cendra Agulhon, la relation entre l'astrocyte et la synapse doit être repensée.



nerveux circule sous forme de flux d'ions, donc de courant électrique, le long des neurones. Ce message passe d'un neurone à l'autre à travers leurs points de contact : les synapses. Le premier neurone libère des molécules (les neurotransmetteurs), qui se fixent sur les récepteurs du second, y induisant de nouveaux flux ioniques. La synapse ainsi franchie, le message nerveux poursuit sa route. Les astrocytes, eux, enveloppent les synapses par leurs prolongements cellulaires

et leur fournissent ainsi l'énergie nécessaire à leur bon fonctionnement et les débarrassent de produits toxiques comme le glutamate ou le potassium.

"DIALOGUE" CHIMIQUE

Le regard sur ces cellules a commencé à changer dans les années 1980, lorsque les scientifiques ont montré que, sans astrocytes, les cellules souches neuronales ne se différenciaient pas en neurones, et que ceux-ci ne développaient pas leurs synapses. L'intérêt pour ces

étranges cellules du cerveau est monté d'un cran lorsqu'ils ont découvert qu'il existait un "dialogue" chimique entre neurones et astrocytes. Ainsi, certains neurotransmetteurs échappés de la synapse se fixent sur des récepteurs des astrocytes, tandis que les astrocytes sécrètent des messagers (les "gliotransmetteurs") à destination des neurones. Les chercheurs ont alors supposé qu'il existait un lien de cause à effet entre ces événements : le neurone activerait l'astrocyte qui, en retour, modulerait la transmis-

sion du message nerveux par le neurone. La transmission synaptique deviendrait alors une coopération triangulaire entre deux neurones et un astrocyte, au lieu de se faire entre deux neurones. La théorie séduit d'autant plus que les astrocytes pourraient intervenir ainsi dans les processus d'apprentissage et de mémorisation, devenant alors une cible potentielle pour traiter des pathologies telles que la maladie d'Alzheimer ou la schizophrénie. Avec des laboratoires pharmaceutiques aux aguets... "Pas si vite,

< Alors que des chercheurs avaient montré que les astrocytes participaient à la transmission du message nerveux, une équipe américaine remet en question leurs travaux.

met aujourd'hui en garde Cendra Agulhon. *Que l'astrocyte soit un élément nécessaire au bon fonctionnement de la synapse, pas de doute. Mais qu'il soit un modulateur du signal nerveux reste à valider.* De fait, les résultats que cette chercheuse a obtenus réfutent l'idée de ce fonctionnement tripartite.

STIMULATION NATURELLE OU ARTIFICIELLE

Selon ses travaux, si les astrocytes réagissent bien au passage de l'influx neuronal, ils n'exercent pas de rétrocontrôle rapide au niveau de la synapse. Que croire ? Les nombreux résultats obtenus ces dernières années par d'autres équipes, ou ceux de Cendra Agulhon ? Pourtant, tous travaillent sur des souris et des rats ; tous s'intéressent à l'hippocampe, zone du cerveau impliquée dans la mémorisation et l'apprentissage ; tous utilisent de fines coupes de cerveau qu'ils étudient *in vitro* par des techniques d'électrophysiologie et d'imagerie par sondes fluorescentes ; et tous observent les variations du taux de calcium dans l'astrocyte, qui conditionne la libération des gliotransmetteurs. Toutefois, il existe une différence de taille : les premiers font varier le taux de calcium à l'intérieur des astrocytes en y injectant diverses substances pharmacologiques, tandis que les seconds le font fluctuer en mimant sélectivement l'effet des neurotransmetteurs sur des récepteurs des astrocytes chez des souris transgéniques. Ce que cela change ? Les tenants de la méthode pharmacologique

stimulent artificiellement les astrocytes et observent des effets sur les neurones. Les utilisateurs de souris transgéniques reproduisent la stimulation "naturelle" par les neurotransmetteurs et... ne décèlent pas de modification du message nerveux. *"Aucune approche n'est parfaite, reconnaît Cendra Agulhon. Mais nos modèles expérimentaux reflètent mieux les conditions physiologiques, puisque nous agissons en amont, sur les premiers acteurs du processus. Au contraire, l'approche pharmacologique contourne cette cascade de réactions. Elle ne permet donc pas de valider la théorie du fonctionnement à trois de la synapse".* Et de conclure : *"La relation entre l'astrocyte et la synapse doit être repensée à la lumière de nos résultats."* Stéphane Oliet, chercheur à l'Inserm U862 à Bordeaux et artisan de l'hypothèse "deuxième cerveau", se déclare troublé : *"Ce travail avance des arguments forts contre le rôle des récepteurs des astrocytes dans la modulation synaptique. Cependant, les astrocytes envoient bien des molécules vers les neurones, cela n'est pas remis en question. De plus, il faut rester prudent sur la méthode transgénique, car les souris peuvent avoir développé des mécanismes de compensation, potentiellement sources de biais."* Ce modèle a pourtant été contrôlé et validé, et le laboratoire de Chapel Hill met ses souris transgéniques à la disposition de la communauté scientifique pour de futures expérimentations. A suivre... O.C.