

Les astrocytes, acteurs insoupçonnés de la réponse au stress

Valentin Grelot, Alexandre Charlet 

CNRS, université de Strasbourg, Institut des neurosciences cellulaires et intégratives (INCI), UPR3212, Strasbourg, France.
acharlet@unistra.fr

► Une réaction appropriée de l'organisme en situation de stress est nécessaire pour sa survie. Cependant, le stress, lorsqu'il est chronique ou excessif, peut devenir pathologique et retentir sur les activités socio-professionnelles. Face à l'augmentation des conflits dans le monde, le trouble de stress post-traumatique constitue un réel enjeu de santé publique : on estime par exemple qu'il concerne 5 à 12 % de la population générale aux États-Unis et près d'un quart des militaires ayant participé à une guerre [1]. Les résurgences de ces événements sont encodées par l'interconnexion de plusieurs régions du cerveau, dont l'amygdale, une structure du système limbique située dans le lobe temporal. Cette structure joue un rôle clé dans la réponse comportementale et émotionnelle.

L'amygdale contient des neurones et des cellules gliales (aussi nombreuses que les neurones), parmi lesquelles les astrocytes sont majoritaires [2]. On sait aujourd'hui que les astrocytes remplissent de multiples fonctions : développement neuronal, soutien métabolique, modulation de la communication inter-neuronale. Aux éléments neuronaux pré- et post-synaptiques constituant la synapse entre deux neurones, il convient en effet d'ajouter les prolongements astrocytaires qui l'englobent, pour former la « synapse tripartite » [2]. Les astrocytes recapturent les neurotransmetteurs et libèrent des gliotransmetteurs qui modulent le fonctionnement de la synapse neuronale. Les astrocytes de l'amygdale modulent l'activité synaptique notamment grâce à l'ocytocine [3].

L'ocytocine est un neuropeptide qui possède de nombreuses fonctions physiologiques, lors de l'allaitement, de la parturition, ou pour la gestion des émotions comme la douleur, la peur, ou plus généralement, le stress [4]. Synthétisée par des neurones de l'hypothalamus, l'ocytocine se lie à un récepteur membranaire couplé aux protéines Go, Gαq ou Gαi, qui exercent des fonctions intracellulaires distinctes [6]. Si l'on sait que sa libération dans l'amygdale, en particulier dans son noyau central, module l'activité neuronale et les comportements sous-jacents [5], les conséquences cellulaires de l'activation, par l'ocytocine, de ces différentes protéines G dans l'astrocyte sont encore inconnues. Pour tenter de comprendre les mécanismes de l'influence de l'ocytocine sur les astrocytes de l'amygdale, nous avons étudié la réponse au stress chez la souris *Mus Musculus* [7]. Les astrocytes ont une architecture complexe, résultant de la ramification de prolongements proximaux en centaines de prolongements distaux. Cette architecture est labile et très sensible à l'activité neuronale, aux échanges métaboliques avec le sang, ou encore à la neuroinflammation [2]. Une reconstitution tridimensionnelle à partir d'images obtenues par microscopie confocale nous a permis de réaliser une analyse morphologique détaillée des astrocytes de l'amygdale chez la souris. Nous avons montré que lors d'un stress aigu induit par des chocs électriques, l'ocytocine est libérée dans l'amygdale centrale, où le recrutement d'une protéine Gαi dans les astrocytes entraîne, en quelques minutes, un change-

ment morphologique. Cette modification se traduit par une rétraction de leurs prolongements distaux, dont la conséquence est une diminution du nombre des synapses tripartites. Or, la rétraction des prolongements astrocytaires de la synapse modifie son fonctionnement. Par des techniques électrophysiologiques (« patch-clamp »), nous avons montré que ce retrait s'accompagne d'une diminution de la recapture des ions potassium (K⁺) par les astrocytes. Ce défaut fonctionnel augmente le potentiel électrique de membrane (dépolérisation) des neurones formant la synapse et augmente donc leur excitabilité, et *in fine* leur activité [8] (Figure 1). Ce processus de « renforcement synaptique » est impliqué dans la plasticité des réseaux neuronaux.

Ainsi, lors d'un stress aigu, l'ocytocine libérée dans l'amygdale induit un remodelage fonctionnel de la synapse tripartite. Mais avec quelles conséquences comportementales ? Chez le rongeur, la première réponse comportementale à un stress aigu est l'immobilisation active, ou *freezing*. Une telle réponse lui permet non seulement de se cacher aux yeux de ses prédateurs naturels, qui le repèrent souvent à cause de son mouvement, mais aussi de choisir la réponse secondaire la plus adaptée : fuir ou combattre [9]. Nous avons constaté que si l'on bloque le changement morphologique astrocytaire par des manipulations génétiques ciblées, cette réponse de *freezing* ne se produit pas : les souris stressées deviennent donc incapables de répondre de manière appropriée à un danger qui les menace.

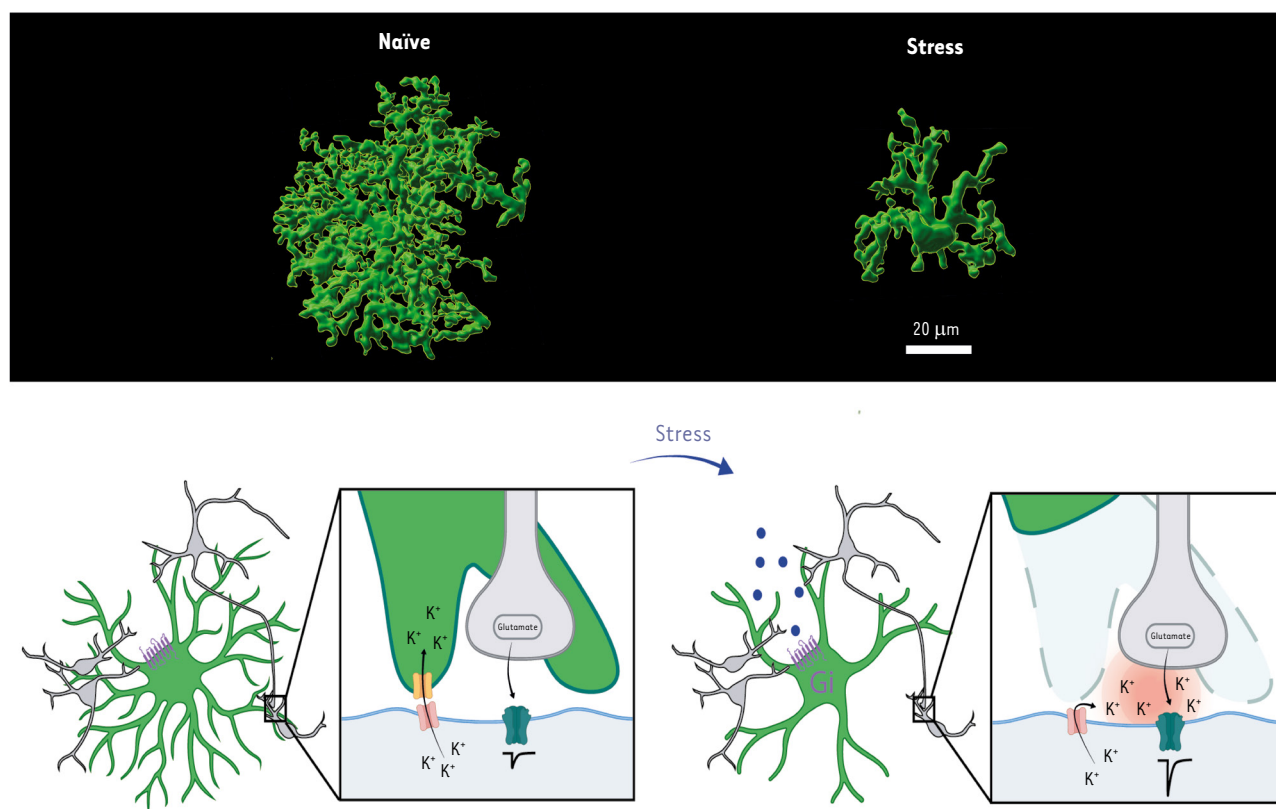


Figure 1. En haut : **Exemple de reconstruction tridimensionnelle d'astrocytes du noyau central de l'amygdale cérébrale chez une souris témoin** (« naïve », à gauche) et chez une souris soumise à un stress aigu par chocs électriques (à droite). Ces astrocytes sont repérés par leur coloration verte, due à l'expression de la protéine fluorescente GFP (*green fluorescent protein*) après transfection par un vecteur viral AAV recombinant. En bas : **Modèle récapitulatif des rôles des astrocytes dans le comportement lié au stress et impliquant le récepteur de l'ocytocine.** Chez la souris témoin (à gauche), les astrocytes ont une architecture complexe et assurent leur fonction de tamponnage des ions potassium (K^+) permettant le fonctionnement normal de la synapse. Après un stress aigu (à droite), les astrocytes ont une architecture moins complexe : les prolongements astrocytaires se rétractent loin des synapses, ce qui diminue la capacité des astrocytes à tamponner les ions K^+ et provoque un « renforcement synaptique » : l'activité du réseau neuronal augmente.

Enfin, nous avons pu montrer que lors d'un stress aigu, la liaison de l'ocytocine libérée dans l'amygdale centrale à son récepteur induit le recrutement de la protéine acide fibrillaire gliale responsable des changements morpho-fonctionnels astrocytaires à la synapse. Ce changement morphologique des astrocytes provoqué par un stress aigu est similaire à celui observé chez les astrocytes dits « réactifs », qui sont présents dans des maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, ou la sclérose latérale amyotrophique [10]. Nous formulons donc l'hypothèse que le changement physiologique induit par

un stress aigu peut, en cas de stress chronique ou de trouble post-traumatique, devenir pathologique et faciliter le développement de maladies neurodégénératives. ♦

Astrocytes as unexpected actors of the stress response

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

RÉFÉRENCES

1. Millet B, Vanelle JM, Benyaya J. État de stress post-traumatique. In : Prescrire les psychotropes (2^e édition). Paris. Elsevier Masson, 2014 ; 217-20.
2. Verkhratsky A, Nedergaard M. Physiology of astroglia. *Physiol Rev* 2018 ; 98 : 239-89.
3. Wahis J, Baudon A, Althammer F, et al. Astrocytes mediate the effect of oxytocin in the central

amygdala on neuronal activity and affective states in rodents. *Nat Neurosci* 2021 ; 24 : 529-41.

4. Jurek B, Neumann ID. The oxytocin receptor : from intracellular signaling to behavior. *Physiol Rev* 2018 ; 98 : 1805-908.
5. Knobloch HS, Charlet A, Hoffmann LC, et al. Evoked axonal oxytocin release in the central amygdala attenuates fear response. *Neuron* 2012 ; 73 : 553-66.
6. Busnelli M, Chini B. Molecular basis of oxytocin receptor signaling in the brain : What we know and what we need to know. *Curr Top Behav Neurosci* 2018 ; 35 : 3-29.
7. Baudon A, Grelot V, Wang KY, et al. Stress induces oxytocin-Gαi-dependent remodeling of astrocytes to shape neuronal response in the amygdala. *Nat Commun* 2026 ; 17 : 1364.
8. Petitjean H, Finck S, Schmoll P, et al. The concept of homeodynamics in systems theory. *Complexities* 2025 ; 1 : 6.
9. Tovote P, Esposito MS, Botta P, et al. Midbrain circuits for defensive behaviour. *Nature* 2016 ; 534 : 206-12.
10. Escartin C, Galea E, Lakatos A, et al. Reactive astrocyte nomenclature, definitions, and future directions. *Nat Neurosci* 2021 ; 24 : 312-25.