

## Les astrocytes, chefs d'orchestre des réseaux de neurones

Karin Pernet Gallay

Université Grenoble Alpes, Grenoble institut des neurosciences, Inserm U1216, Grenoble, France.

[karin.pernet-gallay@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:karin.pernet-gallay@univ-grenoble-alpes.fr)

➤ Les astrocytes sont des cellules gliales étoilées de grande taille présentes dans le cerveau et la moelle épinière chez tous les vertébrés. Leur arborisation peut atteindre un diamètre de 60 µm, et chaque astrocyte couvre un territoire spécifique qui ne se juxtapose pas à ceux couverts par les astrocytes voisins. Les astrocytes sont toutefois reliés par des jonctions communicantes (*gap junctions*), qui permettent le passage des ions ou de messagers secondaires. Par ailleurs, ils communiquent avec tous les types cellulaires du système nerveux central, y compris les cellules du système vasculaire. Ils sont impliqués dans le contrôle des flux aqueux, l'équilibre ionique, le stockage du glycogène, et dans le recyclage des neurotransmetteurs. En outre, les astrocytes assument le recyclage du glutamate libéré dans la fente synaptique.

Chez les rongeurs, chaque astrocyte est en contact avec plus de 100 000 synapses<sup>1</sup> par l'intermédiaire de fins prolongements cytoplasmiques. On a longtemps considéré que l'interaction des astrocytes avec les neurones assurait seulement des fonctions métaboliques et homéostatiques, et que la présence de récepteurs des neurotransmetteurs et de transporteurs pour les ions potassium (K<sup>+</sup>) dans les prolongements astrocytaires situés à l'interface avec les synapses ne servait qu'à assurer une neurotransmission normale. Toutefois, les résultats de travaux de recherche de la fin du xx<sup>e</sup> siècle laissaient

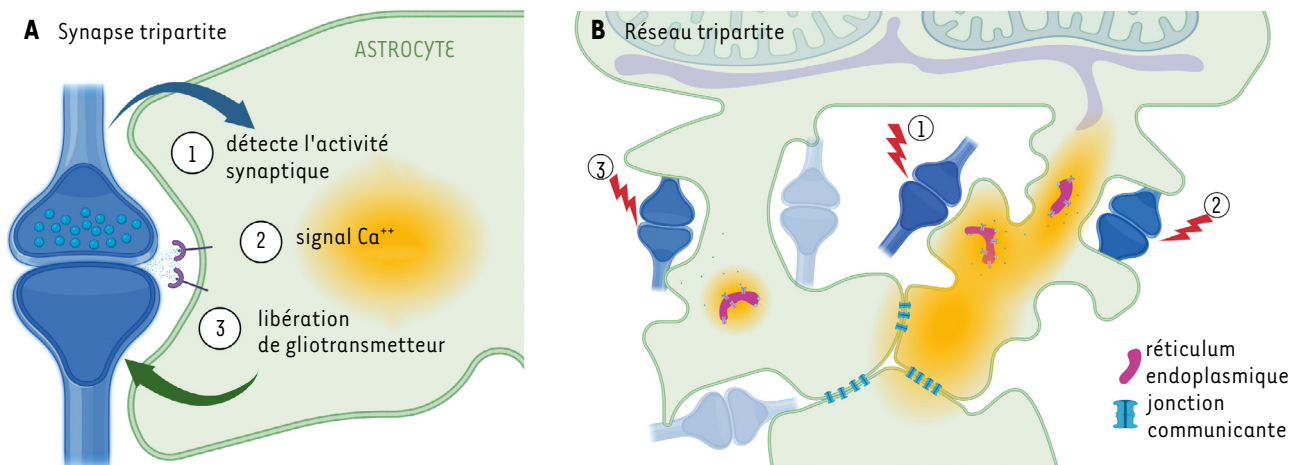
entrevoir d'autres rôles des astrocytes dans le fonctionnement du cerveau. On a d'abord constaté que les astrocytes présentaient des formes complexes d'excitation impliquant une libération intracellulaire d'ions calcium (Ca<sup>2+</sup>), en particulier en réponse à des stimulus synaptiques : les ions Ca<sup>2+</sup> contenus dans le réticulum endoplasmique peuvent en effet être libérés dans le cytoplasme, provoquant ainsi des vagues de calcium qui peuvent s'additionner et se propager dans toute la cellule, voire dans les astrocytes voisins. On a ensuite montré que lorsque ces signaux calciques atteignent un certain seuil, les astrocytes libèrent des gliotransmetteurs, qui peuvent agir aussi bien à l'échelle des synapses individuelles qu'à celle de réseaux synaptiques, contribuant ainsi à une boucle de rétroaction [1].

Afin de préciser la topologie et les mécanismes de diffusion de cette signalisation calcique, nous avons collecté, en utilisant un microscope électronique à balayage équipé d'un faisceau d'ions gallium (*focused ion beam - scanning electron microscope*, FIB-SEM), des piles d'images de fragments d'astrocytes qui ont permis leur analyse morphologique en trois dimensions avec une résolution de 4 nm dans toutes les orientations [2]. Nous avons ainsi constaté que l'arborisation de l'astrocyte se composait de deux sous-domaines distincts, tant sur le plan morphologique que fonctionnel. Les branches qui émergent du corps cellulaire sont les prolongements les plus larges ; elles sont remplies de mitochondries et de réticulum endoplasmique sous la forme d'un réseau complexe de

tubules et de saccules associés aux mitochondries. Les feuillettes, dont le diamètre est inférieur à 250 nm, sont connectés à ces branches, et ce sont eux qui sont en contact avec les synapses ; ils ne contiennent ni mitochondries, ni réseau de réticulum endoplasmique, mais de minuscules saccules de réticulum endoplasmique avec des ribosomes à leur surface, ce qui témoigne d'une activité de traduction des ARN messagers en protéines à la périphérie cellulaire. De plus, la membrane de ces saccules contient des récepteurs de l'inositol trisphosphate (IP<sub>3</sub>R), ce qui confère à ce petit compartiment la capacité de déclencher une vague calcique. En effet, IP<sub>3</sub>R est un récepteur-canal sélectivement perméable aux ions Ca<sup>2+</sup>, dont l'ouverture peut être induite par les molécules d'IP<sub>3</sub> produites par les récepteurs métabotropiques situés dans la membrane plasmique de l'astrocyte et donc sensibles aux signaux extracellulaires.

Étonnamment, nous avons constaté que chacun de ces feuillettes était en contact avec plusieurs synapses appartenant à des circuits neuronaux distincts. Par ailleurs, certains de ces feuillettes étaient connectés à un ou plusieurs feuillettes adjacents par des jonctions communicantes, dont on sait qu'elles permettent le passage des seconds messagers comme IP<sub>3</sub>, mais également celui des ions Ca<sup>2+</sup>. Ainsi sont constitués des domaines de feuillettes interconnectés en contact avec plus d'une centaine de synapses. Ces observations morphologiques laissent donc penser que le compartiment isolé de réticulum endoplasmique contenu

<sup>1</sup> La synapse désigne l'espace de quelques dizaines de nanomètres séparant deux neurones connectés. Elle joue un rôle crucial dans la transmission de l'information nerveuse entre ces neurones (ndlr).



**Figure 1. De la synapse tripartite au réseau tripartite.** **A.** Selon le concept de la synapse tripartite, l'astrocyte soutient l'activité synaptique et forme une boucle de rétroaction simple. **B.** Selon le concept du réseau tripartite, l'astrocyte constitue une couche supplémentaire dans le traitement de l'information grâce à sa capacité à additionner les signaux calciques coïncidents. Figure réalisée avec BioRender.

dans ces feuillettes assurait une fonction dont le rôle restait à clarifier [2].

En utilisant des indicateurs de l'activité calcique fluorescents de couleur différente dans les astrocytes et les neurones, nous avons montré, par microscopie biphotonique, que l'activité d'une synapse était suffisante pour induire une libération de calcium dans le feuillet par l'intermédiaire du récepteur de l'IP3 localisé dans ce compartiment de réticulum endoplasmique. De plus, ce processus était cumulatif : la co-activité de deux synapses situées sur un même feuillet, pouvait y induire des signaux calciques qui s'additionnaient [2]. Le feuillet de l'astrocyte a donc la capacité physiologique de détecter des activités synaptiques coïncidentes, et ainsi d'intégrer des messages provenant de circuits neuronaux distincts.

De fait, par sa structure et ses connexions, l'astrocyte établit une organisation hiérarchique allant des feuillettes les plus fins aux réseaux astrocytaires, ce qui lui confère des capacités d'intégration et de calcul qui dépassent celles attribuées à la plasticité neuronale [3]. Selon le concept de la « synapse tripartite », les feuillettes de l'astrocyte modulent l'activité synaptique, mais il est désormais plus pertinent de substituer à ce concept celui de « réseau

tripartite » (Figure 1). En effet, dans la mesure où un feuillet peut interagir avec plusieurs synapses, il peut intégrer les informations synaptiques locales et harmoniser l'activité de ces microcircuits. Par ailleurs, les feuillettes interconnectés par des jonctions communicantes forment des domaines de feuillettes dans lesquels l'activité calcique, et donc le traitement de l'information, peuvent être coordonnés. Sachant qu'un astrocyte est en contact avec plus de 100 000 synapses, une intégration d'un très grand nombre d'informations synaptiques traitées par les domaines de feuillettes est possible à l'échelle cellulaire par le biais de la signalisation calcique intracellulaire.

Enfin, à l'échelle du réseau astrocytaire, la communication intercellulaire par les jonctions communicantes permet la propagation de vagues d'ions  $\text{Ca}^{2+}$  et la libération concomitante de gliotransmetteurs, ce qui peut synchroniser de grands ensembles d'astrocytes et de neurones. Grâce à ces réseaux fonctionnels, l'activité des astrocytes est impliquée dans le traitement de différentes modalités sensorielles, dans la coordination motrice, les émotions ou encore la cognition [4], mais aussi dans les mécanismes de l'éveil [5]. Par l'intermédiaire

de leurs signaux calciques, les astrocytes modifient le fonctionnement des circuits neuronaux : ils façonnent ainsi des comportements complexes [6, 7] et soutiennent la mémoire [8]. ♦

### Astrocytes, the conductors of neuronal networks

#### LIENS D'INTÉRÊT

L'auteure déclare ne pas avoir de lien d'intérêt.

#### RÉFÉRENCES

1. Araque A, Carmignoto G, Haydon PG, et al. Gliotransmitters travel in time and space. *Neuron* 2014 ; 81 : 728-39.
2. Benoit L, Hristovska I, Liaudet N, et al. Astrocytes functionally integrate single or multiple synapses via the specialized leaflet compartment. *Cell* 2025 ; 188 : 6453-72.
3. Yamamoto M, Takano T. Astrocyte-mediated plasticity: Multi-scale mechanisms linking synaptic dynamics to learning and memory. *Cells* 2025 ; 14 : 1936.
4. Rosa JM, Aguilar J. Rethinking sensory information processing: The essential role of astrocytes. *J Neurochem* 2025 ; 169 : e70113.
5. Lefton KB, Wu Y, Dai Y, et al. Norepinephrine signals through astrocytes to modulate synapses. *Science* 2025 ; 388 : 776-83.
6. Doron A, Rubin A, Benmelech-Chovav A, et al. Hippocampal astrocytes encode reward location. *Nature* 2022 ; 609 : 772-8.
7. Mu Y, Bennett DV, Rubinov M, et al. Glia accumulate evidence that actions are futile and suppress unsuccessful behavior. *Cell* 2019 ; 178 : 27-43.e19.
8. Dewa K, Kaseda K, Kuwahara A, et al. The astrocytic ensemble acts as a multiday trace to stabilize memory. *Nature* 2025 ; 648 : 146-56.