

quels phénomènes parmi ceux-ci et de quelles fonctions sont-ils dotés ? Le progrès médical ne peut se suffire de telles approximations, surtout, lorsque des essais thérapeutiques incluant la participation humaine sont en jeu. ♦

### Should we block interleukin-1 in atherothrombosis?

#### LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

#### RÉFÉRENCES

1. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 115-26.
2. Clarke MC, Talib S, Figg NL, Bennett MR. Vascular smooth muscle cell apoptosis induces interleukin-1-directed inflammation: effects of hyperlipidemia-mediated inhibition of phagocytosis. *Circ Res* 2010 ; 106 : 363-72.
3. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature* 2010 ; 464 : 1357-61.
4. Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, Libby P. Interleukin-1 beta inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab anti-inflammatory thrombosis outcomes study (CANTOS). *Am Heart J* 2011 ; 162 : 597-605.
5. Mertens M, Singh JA. Anakinra for rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol* 2009 ; 36 : 1118-25.
6. Lawrie A, Hameed AG, Chamberlain J, et al. Paigen diet-fed apolipoprotein E knockout mice develop severe pulmonary hypertension in an interleukin-1-dependent manner. *Am J Pathol* 2011 ; 179 : 1693-705.
7. Saxena A, Rauch U, Berg KE, et al. The vascular repair process after injury of the carotid artery is regulated by IL-1RI and MyD88 signalling. *Cardiovasc Res* 2011 ; 91 : 350-7.
8. Alexander MR, Moehle CW, Johnson JL, et al. Genetic inactivation of IL-1 signaling enhances atherosclerotic plaque instability and reduces outward vessel remodeling in advanced atherosclerosis in mice. *J Clin Invest* 2012 ; 122 : 70-9.
9. Lacollet P, Regnault V, Nicoletti A, et al. The vascular smooth muscle cell in arterial pathology: a cell that can take on multiple roles. *Cardiovasc Res* 2012 (sous-presses).
10. Ait-Oufella H, Salomon BL, Potteaux S, et al. Natural regulatory T cells control the development of atherosclerosis in mice. *Nat Med* 2006 ; 12 : 178-80.
11. Caligiuri G, Nicoletti A, Poirier B, Hansson GK. Protective immunity against atherosclerosis carried by B cells of hypercholesterolemic mice. *J Clin Invest* 2002 ; 109 : 745-53.
12. Ho-Tin-Noé B, Le Dall J, Gomez D, et al. Early atheroma-derived agonists of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  trigger intramedial angiogenesis in a smooth muscle cell-dependent manner. *Circ Res* 2011 ; 109 : 1003-14.
13. Le Dall J, Ho-Tin-Noé B, Louedec L, et al. Immaturity of microvessels in haemorrhagic plaques is associated with proteolytic degradation of angiogenic factors. *Cardiovasc Res* 2010 ; 85 : 184-93.
14. Tréguer K, Heydt S, Hergenreider E. Protection des vaisseaux sanguins contre l'athérosclérose : le rôle des miARN sécrétés par l'endothélium. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 584-7.

## NOUVELLE

### L'astrocyte, un partenaire clé des neurones au cours de la transmission synaptique de base

Aude Panatier<sup>1,2,3</sup>, Richard Robitaille<sup>1,2</sup>

#### Le concept de la synapse tripartite

Le fonctionnement du cerveau repose sur la transmission d'information de neurone en neurone, à travers une structure spécialisée, la synapse. Très simplement : l'information se propage sous la forme d'un signal électrique, le potentiel d'action, le long de l'axone neuronal. Lorsque le potentiel d'action arrive au niveau de la terminaison synaptique (élément présynaptique), ce signal électrique est converti en un signal chimique. Les neurotransmetteurs libérés dans la fente synaptique activent par la suite des récepteurs présents sur l'élément postsynaptique, et l'information est transmise.

Il a longtemps été considéré que la transmission synaptique était uniquement

une histoire de neurone. Cependant, en 1999, la synapse s'est complexifiée avec l'émergence du concept de la synapse tripartite qui considère les astrocytes comme des éléments fonctionnels des synapses [1]. Au cours de ces vingt dernières années, de nombreux travaux réalisés dans plusieurs régions du cerveau ont révélé que les astrocytes étaient capables de détecter les transmetteurs libérés dans la fente synaptique, et d'y répondre [2-4].

Les astrocytes appartiennent au groupe des cellules gliales qui, contrairement aux neurones, n'émettent pas de potentiel d'action. Parmi leurs nombreux rôles, les astrocytes régulent l'efficacité du transfert d'information en libérant par exemple des transmetteurs, appelés

gliotransmetteurs (comme le glutamate, la D-sérine ou encore les purines) [5, 6]. Pour ce faire, au cours d'une activité synaptique intense qui recrute un réseau de neurones, les astrocytes détectent les neurotransmetteurs libérés dans la fente synaptique via des récepteurs exprimés à leur surface. L'activation de ces récepteurs provoque une augmentation de calcium dans les astrocytes. En retour, ces cellules gliales libèrent des gliotransmetteurs qui se lieront à des récepteurs soit neuronaux présynaptiques, soit neuronaux postsynaptiques, afin de réguler l'efficacité du transfert d'information [2, 3].

En accord avec la vision classique, les astrocytes détectent les transmetteurs libérés dans la fente synaptique en

<sup>1</sup>Département de Physiologie, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada ;

<sup>2</sup>Groupe de Recherche sur le Système Nerveux Central, Université de Montréal, PO box 6128 Station centre-ville, Montréal, QC, H3C 3J7 Canada ;

<sup>3</sup>Inserm U862, Neurocentre Magendie, UMR 5297, Institut Interdisciplinaire des Neurosciences, 146, rue Léo Saignat, 33077 Bordeaux Cedex, France.

[aude.panatier@inserm.fr](mailto:aude.panatier@inserm.fr)

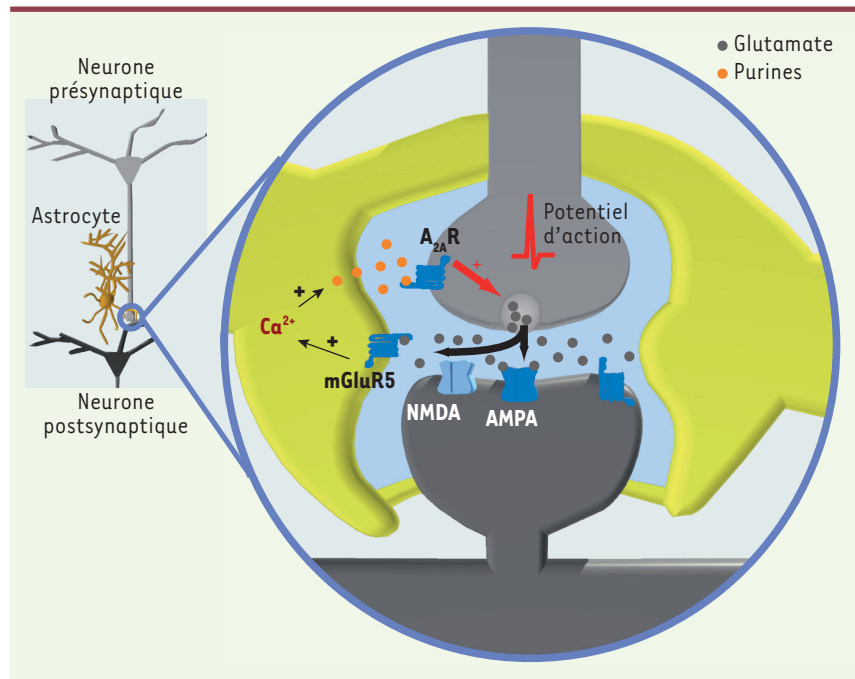
réponse à l'arrivée de plusieurs potentiels d'actions dans l'élément présynaptique. Cependant, en plus des activités synaptiques intenses faisant intervenir des réseaux synaptiques, la communication neuronale a aussi lieu au niveau de synapses individuelles, à des fréquences beaucoup plus faibles. Cette forme de communication détermine le tonus synaptique des neurones et façonne les mécanismes de plasticité synaptique qui sous-tendent diverses formes d'apprentissage. Afin de mieux comprendre comment l'information excitatrice glutamatergique est transmise dans le cerveau, nous avons voulu savoir si les astrocytes étaient également capables de détecter et de réguler la libération d'une seule vésicule de neurotransmetteurs (glutamate, neurotransmetteur excitateur) à la suite de l'arrivée présumée d'un seul potentiel d'action dans l'élément présynaptique [7]. Cette transmission, appelée transmission synaptique de base, est fondamentale pour le fonctionnement du cerveau.

### Les astrocytes régulent la transmission synaptique de base

Cette étude a été réalisée dans des tranches « aiguës<sup>1</sup> » d'hippocampe de rat (région CA1), une région du cerveau impliquée dans les processus de mémoire et d'apprentissage. Une combinaison d'approches de microscopie confocale et multiphotonique et d'enregistrements électrophysiologiques a été utilisée.

Les astrocytes sont caractérisés par la présence d'un prolongement principal et de nombreux prolongements qui leur confèrent une morphologie en forme « d'éponge ». Ces prolongements astrocytaires ne sont pas rectilignes. En effet, leur diamètre s'élargit le long de l'axe principal, puis s'affine à nouveau, délimitant des compartiments morphologiques (taille d'un compartiment mesurée le long de l'axe principal

<sup>1</sup> Ce terme désigne des tranches de cerveau fraîchement prélevées et conservées dans un milieu artificiel pendant 6 heures afin de réaliser les expériences.



**Figure 1. Les astrocytes facilitent la transmission synaptique de base.** Représentation schématique résumant l'implication des astrocytes au cours de la transmission synaptique de base. AMPA et NMDA représentent les récepteurs glutamatergiques de type AMPA et NMDA. mGluR5, récepteur métabotrope du glutamate de type 5 ; A<sub>2A</sub>R, récepteur à l'adénosine de type A<sub>2A</sub> (adapté de [7]).

du prolongement : environ 1 µm). Tout d'abord, nous avons mis en évidence que ces compartiments sont fonctionnels : ils interagissent avec les synapses et expriment à leur surface des récepteurs glutamatergiques.

Au cours de la transmission synaptique de base, l'astrocyte détecte les molécules de glutamate libérées dans la fente synaptique via des récepteurs métabotropiques du glutamate de type 5 (mGluR5, Figure 1). L'activation de ces récepteurs conduit à une augmentation de calcium dans le compartiment astrocytaire. En retour, l'astrocyte libère des purines via un mécanisme mettant en jeu les protéines de type SNARE (*soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor*), sensibles à la toxine tétanique. Une fois libérées dans la fente synaptique, les purines activent des récepteurs à l'adénosine de type A<sub>2A</sub> (A<sub>2A</sub>R) (Figure 1) présents sur la surface de l'élément neuronal présynaptique. L'activation de ces

récepteurs conduit alors à une facilitation de la transmission synaptique de base au niveau de cette synapse (Figure 1).

En résumé, nos travaux indiquent que l'astrocyte est un partenaire clé des neurones au cours de la transmission synaptique de base. Tout comme les neurones, les astrocytes sont capables de traiter l'information localement, au niveau de compartiments fonctionnels. Il est important de noter que cette sensibilité astrocytaire a également été rapportée récemment dans une autre région de l'hippocampe [8]. Désormais, la communication élémentaire ne peut plus être considérée comme un phénomène uniquement neuronal.

### Perspectives

Il semble que l'astrocyte agisse comme un intégrateur d'information, depuis la transmission synaptique de base - à l'échelle des synapses individuelles - jusqu'à l'activité synaptique

intense, à l'échelle d'un réseau. En fonction du niveau et du patron d'activité synaptique, il est possible que le signal calcique se propage à l'échelle d'un prolongement, voir de la cellule dans son ensemble. Une étape supplémentaire serait de déterminer les conséquences (ou non) de ce signal calcique sur l'efficacité de la transmission au niveau des synapses voisines, avec lesquelles l'astrocyte est en interaction. Désormais, si nous voulons comprendre les fonctionnements et les dysfonctionnements du cerveau, nous

devons considérer l'astrocyte comme un partenaire intime des neurones. ♦

### Astrocyte, a key partner of neurons during basal synaptic transmission

#### LIENS D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

#### RÉFÉRENCES

1. Araque A, Parpura V, Sanzgiri RP, Haydon PG. Tripartite synapses: glia, the unacknowledged partner. *Trends Neurosci* 1999 ; 22 : 208-15.
2. Perea G, Navarrete M, Araque A. Tripartite synapses: astrocytes process and control synaptic information. *Trends Neurosci* 2009 ; 32 : 421-31.

3. Halassa MM, Haydon PG. Integrated brain circuits: astrocytic networks modulate neuronal activity and behavior. *Annu Rev Physiol* 2010 ; 72 : 335-55.
4. Tasker JG, Oliet SH, Bains JS, et al. Glial regulation of neuronal function: from synapse to systems physiology. *J Neuroendocrinol* 2012 ; 24 : 566-76.
5. Volterra A, Meldolesi J. Astrocytes, from brain glue to communication elements: the revolution continues. *Nat Rev Neurosci* 2005 ; 6 : 626-40.
6. Parpura V, Heneka MT, Montana V, et al. Glial cells in (patho)physiology. *J Neurochem* 2012 ; 121 : 4-27.
7. Panatier A, Vallée J, Haber M, et al. Astrocytes are endogenous regulators of basal transmission at central synapses. *Cell* 2011 ; 146 : 785-98.
8. Di Castro MA, Chuquet J, Liaudet N, et al. Local Ca<sup>2+</sup> detection and modulation of synaptic release by astrocytes. *Nat Neurosci* 2011 ; 14 : 1276-84.

## NOUVELLE

### Protection des vaisseaux sanguins contre l'athérosclérose

#### Le rôle des miARN sécrétés par l'endothélium

Karine Tréguer<sup>1,2</sup>, Susanne Heydt<sup>1</sup>, Eduard Hergenreider<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centre for Molecular Medicine, Institute of Cardiovascular Regeneration, University of Frankfurt Medical School, 60590 Frankfurt am Main, Allemagne ;

<sup>2</sup> adresse actuelle : UMR CNRS 5164, université Bordeaux 2, 146, rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux, France.  
[karine.treguer@inserm.fr](mailto:karine.treguer@inserm.fr)

> L'athérosclérose, maladie fréquente correspondant à la modification pathologique des artères, est la cause de nombreuses maladies telles que l'infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux. Dans les pays développés, ces pathologies associées représentent la première cause de mortalité et constituent un enjeu important de santé publique. L'athérosclérose est un phénomène progressif normal au cours de la vie, mais qui peut devenir pathologique s'il s'accélère ou s'amplifie. En effet, les artères sont le siège de dépôts évoluant avec l'âge au niveau de leur paroi : c'est le vieillissement artériel. Ce processus peut être aggravé par les perturbations du flux sanguin perçues par les cellules endothéliales (CE). Dans les zones de turbulences, en général proches des bifurcations artérielles ou d'une plaque d'athérome, le flux sanguin n'est plus laminaire, il est turbulent, ce qui induit une diminution des forces

de cisaillement<sup>1</sup>. Cette information va être transmise aux cellules musculaires lisses (CML) qui entourent les vaisseaux. Les CML vont alors s'activer, se différencier et proliférer, ce qui accélère et aggrave le phénomène d'athérosclérose naturel [1] (Figure 1). Ces dernières années, le facteur de transcription *Krüppel-like factor 2* (KLF2) a été identifié comme un senseur jouant un rôle clé dans les effets bénéfiques athéroprotecteurs du flux laminaire dans les vaisseaux [2]. En l'absence de KLF2 dans les CE, les souris meurent au stade embryonnaire E10,5 ; leur phénotype associe une absence de tonus vasculaire, des hémorragies et des dysfonctionnements cardiaques secondaires à des complications

vasculaires [3, 4]. De façon intéressante, l'endothélium de ces souris est normal, ce qui n'est pas le cas des CML, dysfonctionnelles et désorganisées. Cette observation indique que l'expression endothéliale de KLF2 exerce un rôle physiologique important sur la couche sous-jacente de CML [5]. Nous nous sommes donc intéressés au mécanisme de cette communication entre les CE et les CML conduisant à l'effet athéroprotecteur relayé par KLF2 [6] (Figure 1).

#### Les miARN : un nouveau niveau de régulation de l'expression génique

Des médiateurs de choix de cette communication entre CE et CML seraient les microARN (miARN). Les miARN sont de petits ARN non codants simple brin (22 nucléotides) qui sont transcrits dans le noyau, clivés - notamment par les enzymes Drosha et Dicer -, et incorporés dans un complexe de *silencing* qui conduit à l'inhibition de la traduction ou à la dégradation des ARNm cibles [7,

<sup>1</sup> Les forces de cisaillement, ou contraintes de cisaillement, sont les forces de friction exercées par le sang sur la paroi du vaisseau. Elles dépendent du débit sanguin, de la viscosité du sang et du diamètre du vaisseau. En l'absence d'obstacle ou de bifurcation, le flux est laminaire et les forces de cisaillement sont maximales.