

LE TEMPS VENU DE LA « NEUROGLIOBIOLOGIE »

Marc Peschanski

RÉFÉRENCES

1. Janzer RC, Raff MC. Astrocytes induce blood-brain barrier properties in endothelial cells. *Nature* 1987 ; 325 : 253-7.
2. Bloch B, Popovici T, Levin M, Tuil D, Kahn A. Transferrin in oligodendrocytes of the rat brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985 ; 82 : 6706-10.
3. Rakic P. Guidance of neurons migrating to the fetal monkey neocortex. *Brain Res* 1971 ; 33 : 471-6.
4. Prochiantz A, Mallat M. Astrocyte diversity. *Ann NY Acad Sci* 1988 ; 540 : 52-63.
5. Schnell L, Schwab ME. Axonal regeneration in the rat spinal cord produced by an antibody against myelin-associated neurite growth inhibitors. *Nature* 1990 ; 343 : 269-72.
6. Newman EA. Regulation of potassium levels by glial cells in the retina. *Trends Neurosci* 1985 ; 156-9.
7. Murphy S, Pearce B. Functional receptors for neurotransmitters on astroglial cells. *Neuroscience* 1987 ; 22 : 381-94.
8. Glowinski J. Récepteurs astrocytaires : rôle dans les interactions astrocyto-astrocytaires et astrocyto-neuronales. In : *Science et Défense 91*. Paris : Dunod, 1991 : 264-80.

ADRESSE

M. Peschanski : directeur de recherche à l'Inserm. CjF 91.02, neuroplasticité et greffes intracérébrales, centre hospitalo-universitaire Henri Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil, France.

De la colle ! Lorsque les premiers histologistes du cerveau ont remarqué dans leur microscope les petites cellules qui entouraient les majestueux neurones, la première idée qui leur est venue s'est traduite par un nom, *glia*, la glu. Jusqu'aux quinze dernières années, le point de vue n'avait pas fondamentalement changé, même si les termes de « cellules de soutien », « chargées de la maintenance et de la protection du tissu nerveux » avaient une résonance plus scientifique. Les anatomistes seuls s'étaient réellement penchés sur ces cellules dont le nombre (plus de deux fois celui des neurones) justifiait au moins un certain intérêt. Trois groupes de cellules gliales avaient ainsi été identifiés dans la première partie du siècle, les astrocytes et les oligodendrocytes — nés de l'ectoderme nerveux comme les neurones — et la microglie, dont l'origine mésenchymateuse avait rapidement été suspectée. La microscopie électronique, à partir des années 1950, donna une idée un peu plus étayée de la fonction de ces populations en révélant que les astrocytes forment la *glia limitans*, une barrière gliale qui sépare le tissu nerveux central du reste de l'organisme, que les oligodendrocytes construisent les gaines de myéline autour des axones et que la microglie pourrait éventuellement jouer le rôle de macrophages du cerveau. Soutien, maintenance et protection, les nobles neurones avaient droit à du petit personnel.

Cette terminologie a à présent perdu beaucoup de son sens et le « statut » de la glie a profondément évolué ces dernières années. Le rôle des populations gliales dans l'entretien et la protection du système nerveux central a été, certes, largement confirmé et étayé. Le cerveau et la moelle épinière sont dans une situation tout à fait particulière dans l'organisme en ce sens qu'ils ne sont pas en relation directe avec l'apport circulatoire. Tout ce qui parvient au cerveau est filtré au niveau des structures vasculaires par ce que l'on appelle la « barrière hémato-encéphalique ». A cette barrière chimique s'ajoute la frontière physique de la *glia limitans* au travers de laquelle les éléments cellulaires ont du mal à passer. Les astrocytes ont la responsabilité de cette frontière physique et jouent vraisemblablement un rôle essentiel dans l'établissement de la barrière chimique[1]. Dans ce monde clos, toutes les molécules indispensables à la vie cellulaire doivent être fournies en autarcie. Certaines d'entre elles ne semblent être synthétisées que dans les cellules gliales, comme la transferrine[2] ou certains stéroïdes par des oligodendrocytes. La défense de l'organe contre les agressions dépend également, au premier chef, de ses forces propres. Face à une attaque, le neurone ne peut cependant ni proliférer, ni se mobiliser, ni migrer, il est incapable d'exprimer les antigènes du CMH. Toute réponse passe donc par les cellules gliales, microglie et astrocytes essentiellement (voir Dusart et al., page 790 de ce numéro). Grâce notamment aux techniques de culture cellulaire et à l'identification des systèmes de signalisation inter- et intracellulaires, d'autres travaux ont révélé que la glie joue un rôle majeur, d'une part, dans la mise en place des réseaux nerveux au cours du développement et, d'autre part, dans le fonctionnement synaptique.

Au cours du développement, les astrocytes — ou des populations gliales qui leur sont assimilées — exercent une influence déterminante sur la mise en place du système nerveux. La glie « radiaire » sert de guide aux neuroblastes en migration entre la zone germinative et leur localisation définitive dans le parenchyme [3] (voir *m/s* n° 10, vol. 4, p. 648) ; les astrocytes sont aussi largement impliqués dans les systèmes de reconnaissance utilisés au cours de l'axogénèse, tant ceux liés aux interactions cellulaires (CAM) que ceux qui dépendent de l'élaboration de la matrice extracellulaire (système adhésines-intégrines) (voir *m/s* n° 3, vol. 6, p. 302). Les astrocytes ne se contentent toutefois pas de favoriser ou de guider la croissance neuronale, ils la dirigent. Ainsi, en associant *in vitro* des populations neuronales et astrocytaires issues de la substance noire ou du striatum, une expérience à présent classique [4] a montré que des neurones nigraux développent plutôt des dendrites en présence d'astrocytes issus du même noyau et plutôt un axone en présence des astrocytes striataux qu'ils ne sont censés rencontrer, *in situ*, qu'au terme de leur axogénèse. Au travers de tous ces effets sur la migration neuronale, la morphogénèse et l'axogénèse, les astrocytes semblent fournir l'essentiel du patron sur lequel se façonnent les réseaux neuronaux. Le rôle des deux autres populations gliales, qui apparaissent plus tardivement que les astrocytes au cours du développement, n'a pas été défini aussi finement. Les oligodendrocytes pourraient participer, cependant, à la mise en place des grands faisceaux axonaux en établissant les limites du terrain qui leur est destiné [5]. La microglie, quant à elle, joue sans doute un rôle essentiel — et pas seulement celui d'élément phagocytaire — dans la phase du développement dite de la « mort neuronale » au cours de laquelle la maturation des réseaux s'accompagne de l'élimination de nombreux neurones surnuméraires (voir Mallat et al., p. 768 de ce numéro).

En ce qui concerne la transmission synaptique, à la suite des travaux pionniers réalisés par l'équipe de Stephen Kuffler à la fin des années

1970, on a montré que les astrocytes ont la propriété de concentrer certains ions, en particulier les ions K^+ [6], et de contrôler le pH. Les astrocytes apparaissent ainsi à même de contrôler localement l'environnement ionique des cellules nerveuses auprès desquelles ils sont situés. Dans la mesure où la transmission synaptique dépend de la polarisation membranaire des éléments neuronaux, la glie est directement impliquée dans le contrôle de l'activité même des voies nerveuses. Il en est vraisemblablement de même pour la conduction des influx le long des axones puisque des prolongements astrocytaires bordent les nœuds de Ranvier. Les astrocytes sont de plus capables d'intervenir directement sur la transmission synaptique en modulant la disponibilité extracellulaire des principaux neurotransmetteurs, le glutamate et le GABA, grâce à des systèmes de capture et à des voies métaboliques qui leur sont propres (voir Tardy et al., p. 799 de ce numéro).

Réciproquement, les astrocytes sont certainement sous le contrôle direct de certains systèmes neuronaux. Les astrocytes en culture primaire possèdent des récepteurs, non seulement pour des acides aminés excitateurs (glutamate, en dehors du récepteur de type NMDA) ou inhibiteurs (GABA) [7], mais aussi pour des monoamines (sauf la dopamine), l'acétylcholine (muscariniques) et de nombreux neuropeptides [8]. L'identification de ces systèmes a permis de démontrer l'existence de sous-populations d'astrocytes aux caractéristiques biochimiques (membranaires aussi bien que sécrétoires) différenciées. Les astrocytes se distinguent les uns des autres par l'identité ou la densité de leurs récepteurs, suivant les stades de développement et leur localisation dans le parenchyme nerveux. Les astrocytes striataux, par exemple, ne possèdent pas les récepteurs muscariniques que portent les astrocytes mésencéphaliques [9]. La stimulation de ces récepteurs contrôle, au travers de systèmes de seconds messagers, l'ensemble des fonctions astrocytaires, en particulier leur capacité à moduler l'équilibre des concentrations extracellulaires du potassium ou le pH, ainsi que l'activité sécrétoire.

L'autre population de cellules gliales dont on commence à percevoir la richesse fonctionnelle est la microglie, grâce essentiellement à des expériences *in vitro*. La microglie, une fois activée par des stimulations appropriées, semble en effet capable de sécréter une très grande variété de substances trophiques et de cytokines aux cibles les plus diverses (voir Mallat et al., p. 768 de ce numéro). On connaît beaucoup moins bien le rôle de ces cellules dans le parenchyme nerveux, mais certaines observations suggèrent qu'elles pourraient participer aux mécanismes de la neuroplasticité, notamment en ce qui concerne l'évolution des structures synaptiques au cours du temps [10].

Les cellules gliales sont donc largement associées aux principales activités — celles que l'on disait nobles — du système nerveux central. Avant hier, on parlait de colle ; hier, d'intendance ; aujourd'hui, le maître mot des recherches sur la glie est l'interaction. Le corollaire évident de cette nouvelle optique est la formulation d'hypothèses quant à l'implication des cellules gliales dans certaines maladies jusque-là dites « neuro-dégénératives ». De nombreux auteurs spéculent ainsi sur des atteintes sinon purement gliales, du moins neuronogliales dans la maladie d'Alzheimer ou le neuro-SIDA par exemple. Sur le terrain de la physiopathologie comme sur celui du fonctionnement cérébral lui-même, les observations rassemblées au cours de la dernière décennie tendent en tout cas vers un même constat, l'étude du cerveau est aujourd'hui de la « neurogliebiologie » ■

RÉFÉRENCES

9. El Etr M, Cordier J, Glowinski J, Prémont J. Pharmacological and functional heterogeneity of astrocytes : regional differences in phospholipase C stimulation by neuromediators. *J Neurochem* 1989 ; 52 : 981-4.
10. Streit WJ, Kreutzberg G. Response of endogenous glial cells to motor neuron degeneration induced by toxic ricin. *J Comp Neurol* 1988 ; 268 : 248-63.

TIRÉS A PART

M. Peschanski.