

*Les cellules gliales  
dans les maladies neurodégénératives:  
Rôles émergents et potentiel thérapeutique*

**Carole ESCARTIN**

[carole.escartin@cnrs.fr](mailto:carole.escartin@cnrs.fr)

NeuroPSI



université  
PARIS-SACLAY

# Group leader: Carole Escartin

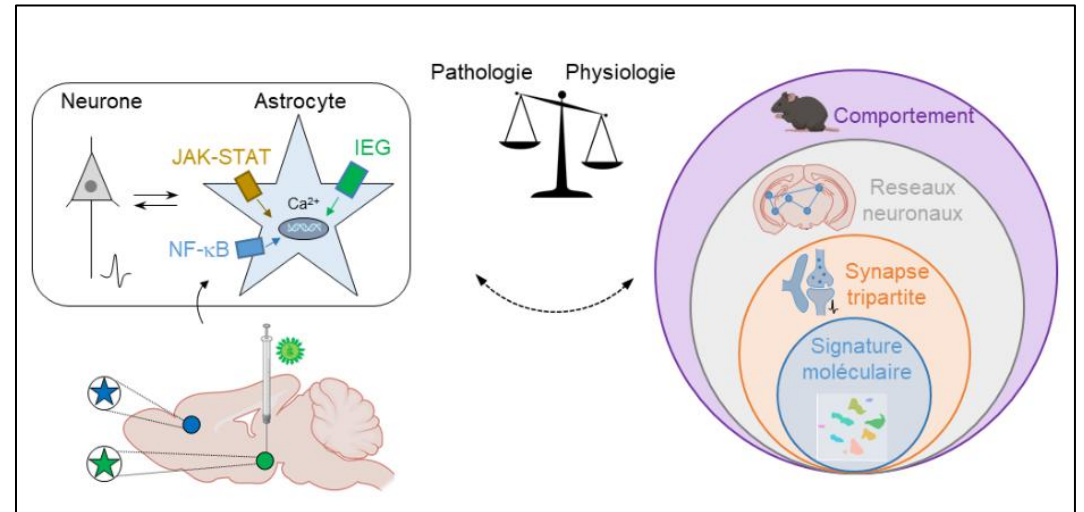
Astrocyte signaling in health and neurodegenerative diseases



INSTITUTE RESEARCH EDUCATION JOBS NEWS CALENDAR SCIENCE & SOCIETY Q



© Franck Bédoncle pour la FRM



Que savez-vous des cellules gliales?

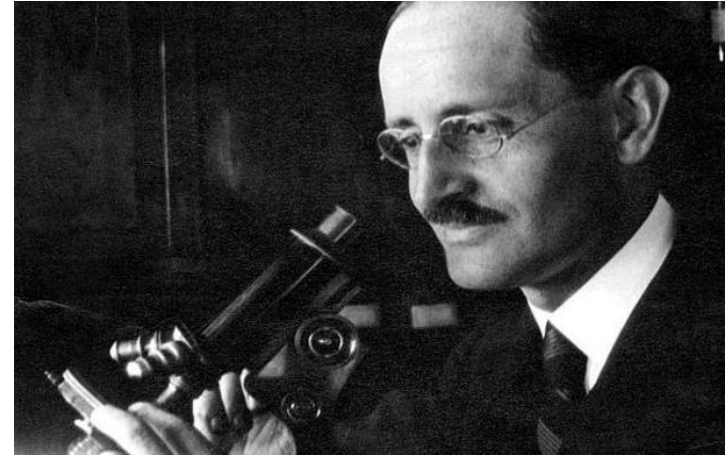
# Les neurones ne sont pas seuls dans le cerveau!

## Premières références à la glie



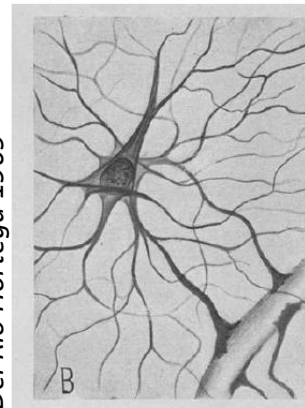
Rudolf Virchow (1821-1902)

**Neuroglia** =  
ciment/glue  
pour les neurones



Pio del Rio Ortega (1882-1945)

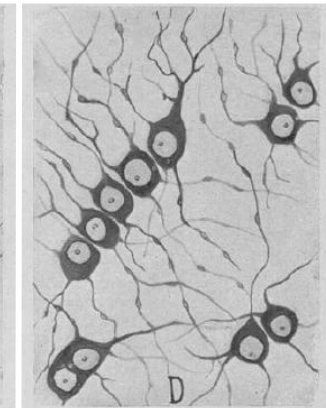
**Astrocyte**



**Microglie**



**Oligodendrocyte**



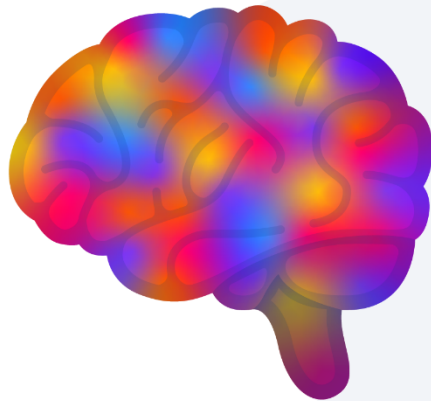
*Del Rio Hortega 1909*

...

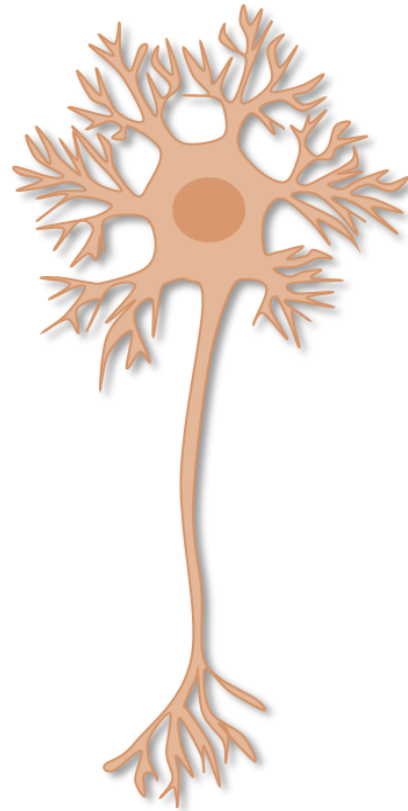
# L'autre moitié du cerveau : les cellules gliales

**80** milliards de neurones

**80** milliards de cellules non neuronales



Neurone



Cellules gliales

Astrocyte



Microglie



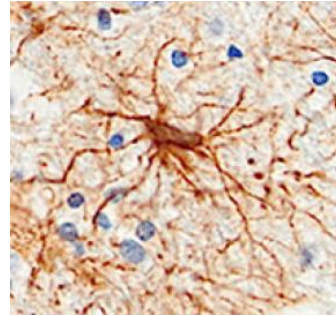
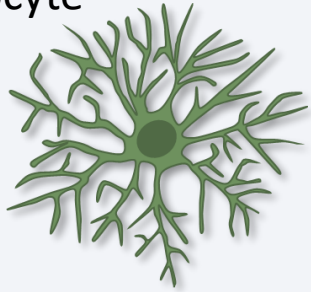
Oligodendrocyte & Cellules de Schwann



# Les cellules gliales : des partenaires indispensables aux neurones

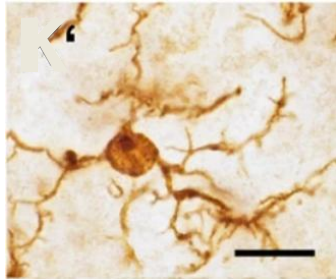
Cellules gliales

Astrocyte



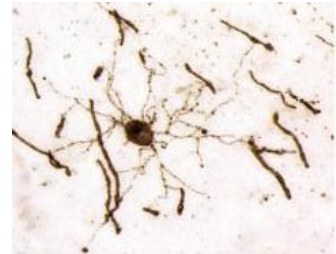
*Maintien de l'environnement &  
Régulation de l'activité neuronale*

Microglie



*Cellules « immunitaires »  
du cerveau*

Oligodendrocyte  
& Cellules de Schwann

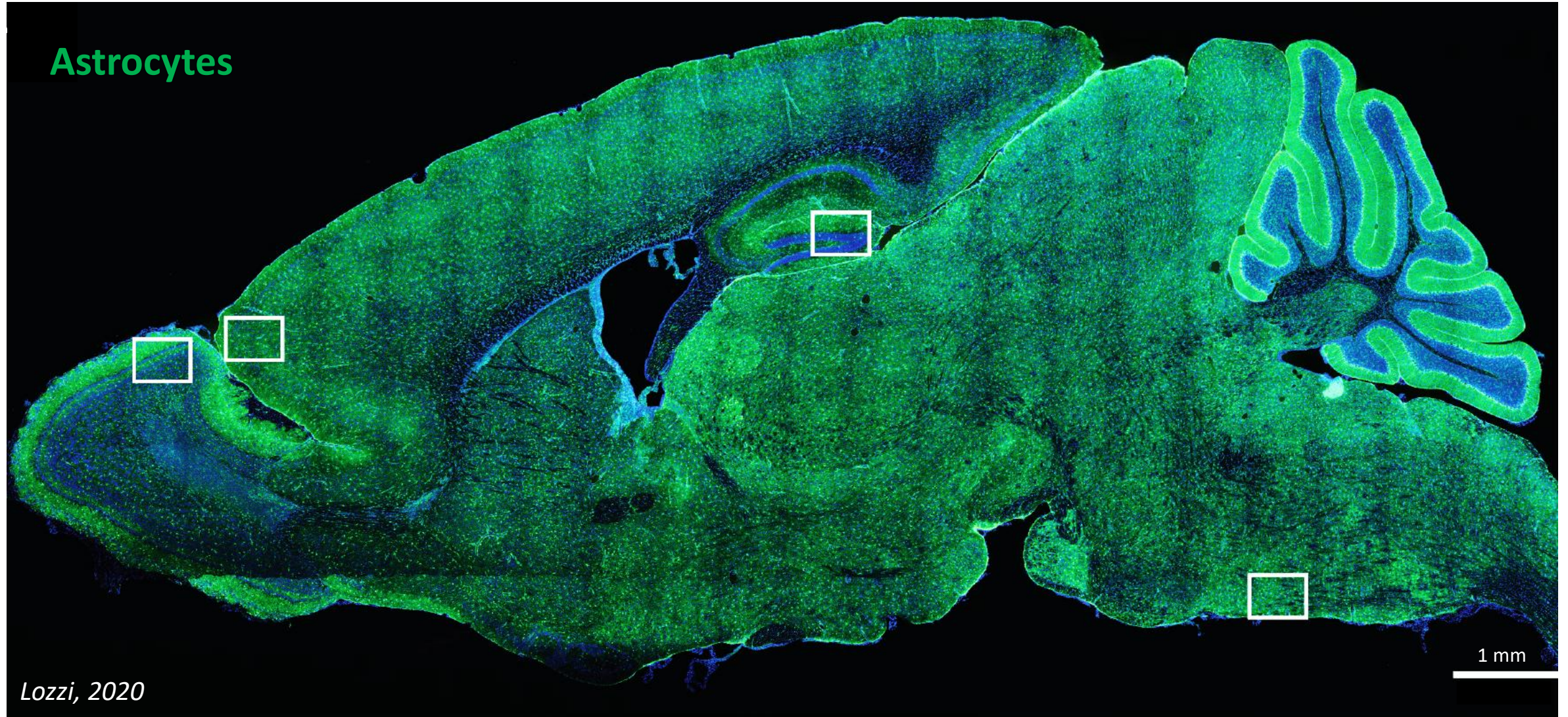


*Formation de la gaine de myéline  
autour des axones*

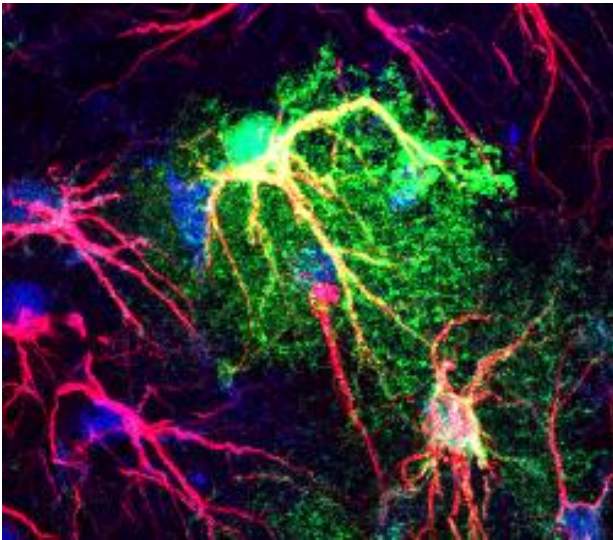
**Fonctions communes :**

*échanges de nutriments avec les neurones, maturation & plasticité du cerveau...*

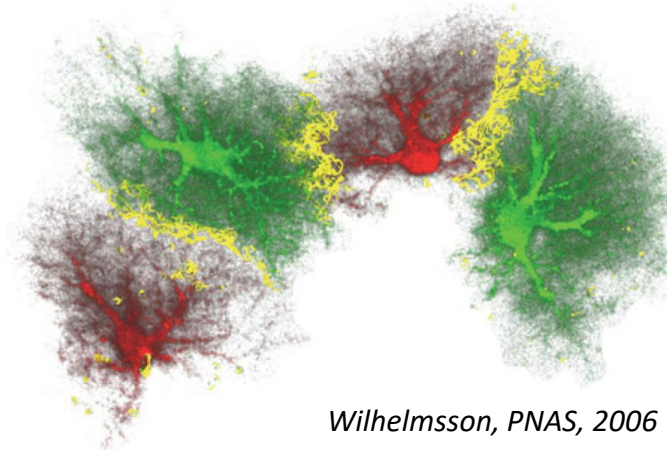
# Les astrocytes sont partout dans le système nerveux central



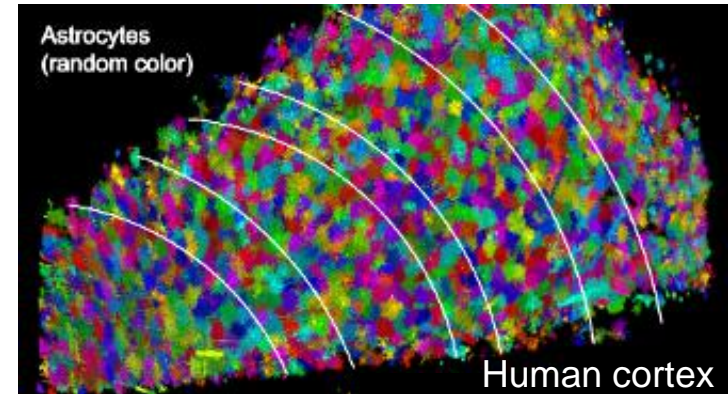
# Les astrocytes, avec leur morphologie très ramifiée, « tapissent » le cerveau



GFAP (=cytosquelette)  
GFP (=protéine cytoplasmique)



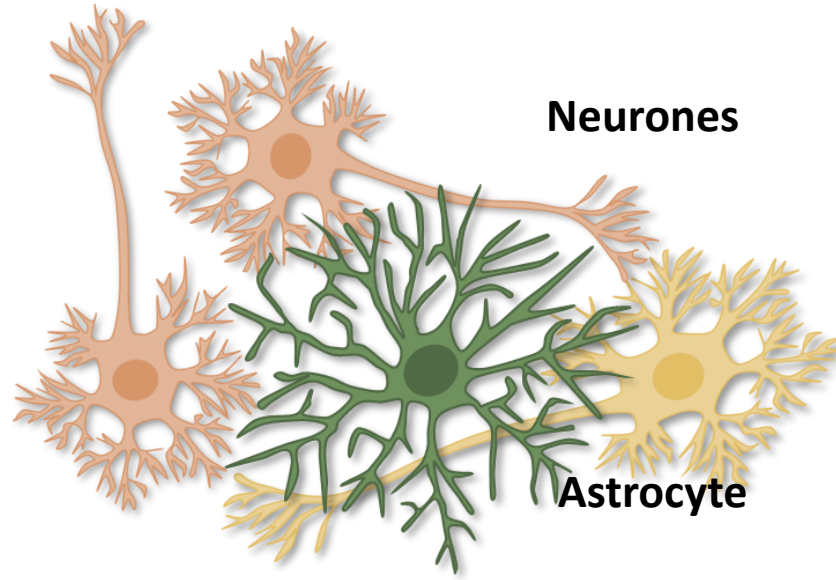
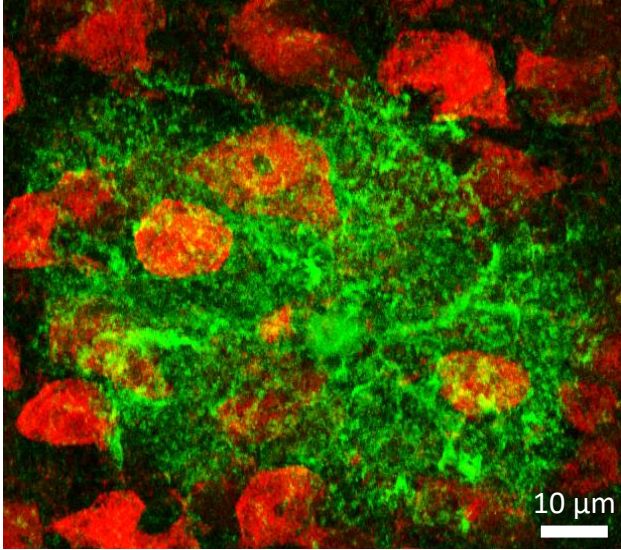
*Wilhelmsson, PNAS, 2006*



*Shapson-Coe et al., Science, 2024*

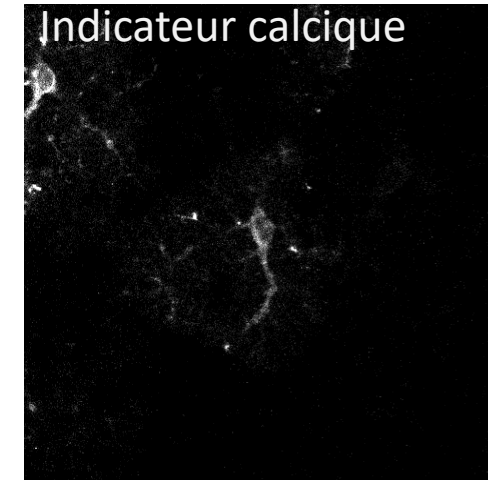
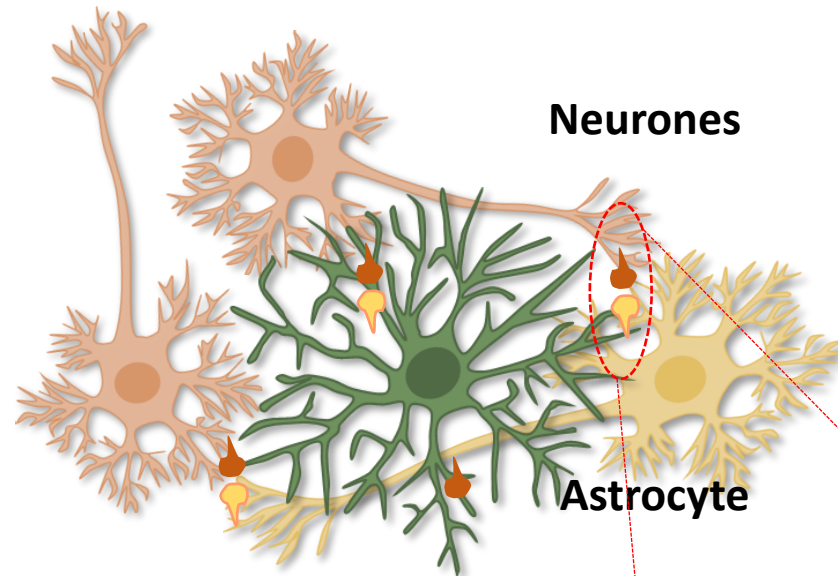
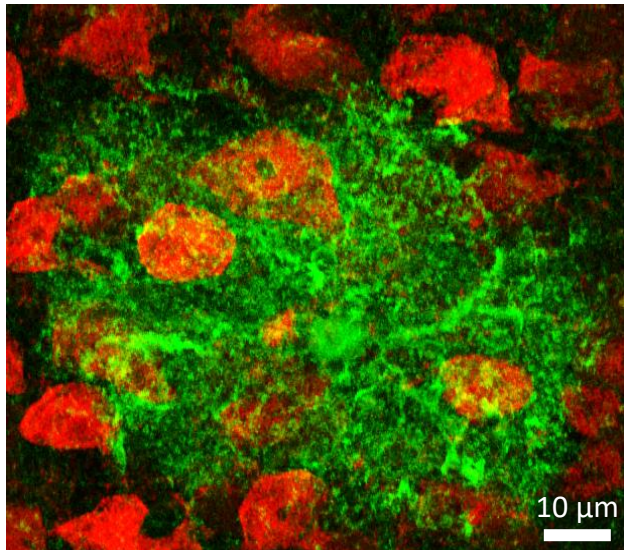
# Les astrocytes sont en étroit contact avec les neurones

Astrocyte Neurone

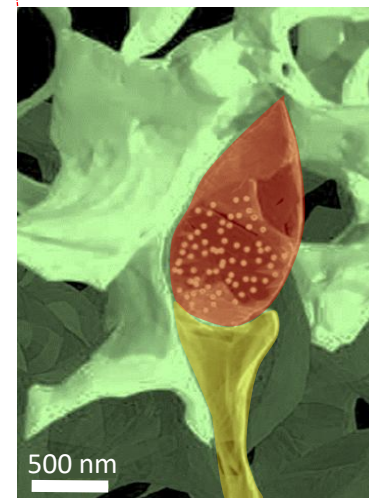


# Les astrocytes sont en étroit contact avec les neurones...

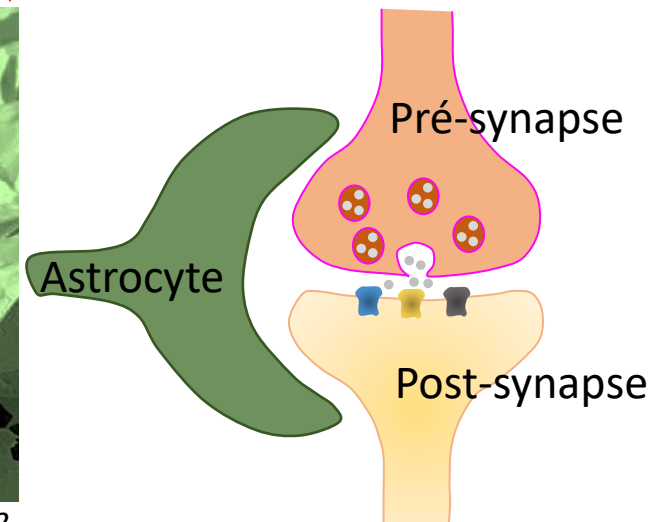
Astrocyte Neurone



Wang et al., Nat. Neuro., 2019



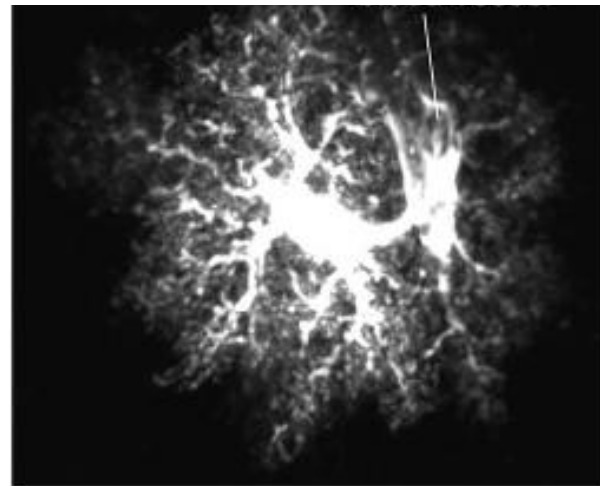
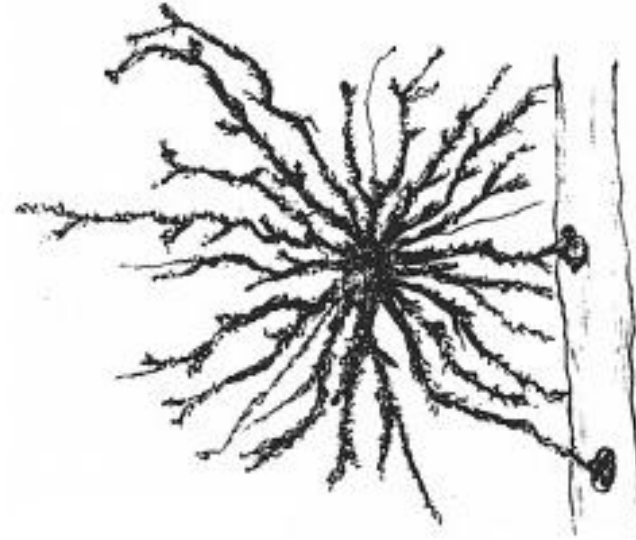
Aten, 2022



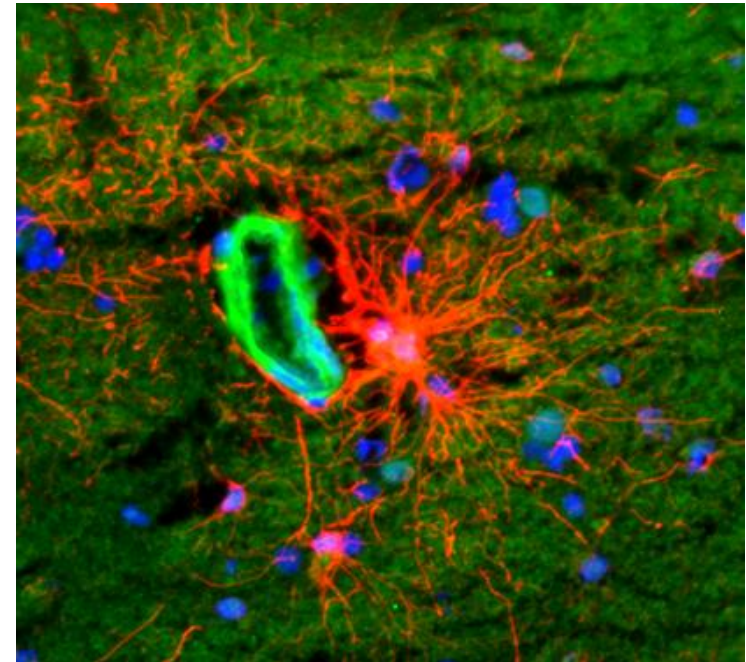
## ... et les vaisseaux sanguins



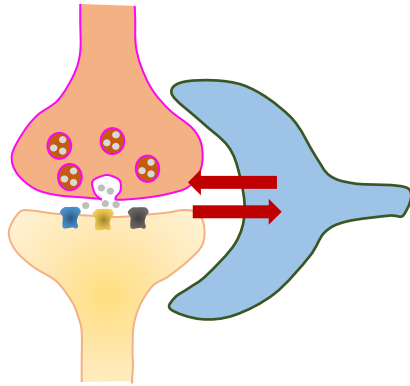
Michael von Lenhossek  
(1863 - 1937)



Khakh, 2025



# Les astrocytes ont des fonctions multiples à l'interface entre les synapses et vaisseaux sanguins



- Régulation de la transmission synaptique
- Recyclage des neurotransmetteurs
- Plasticité
- Modulation de grandes fonctions cérébrales



Mémoire

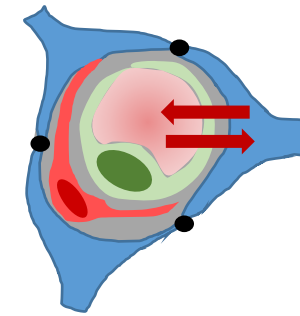
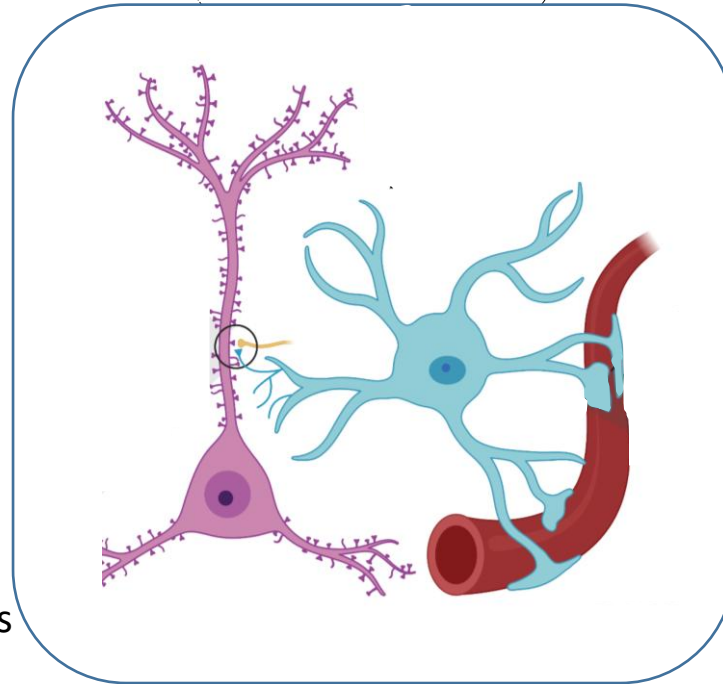


Prise  
alimentaire



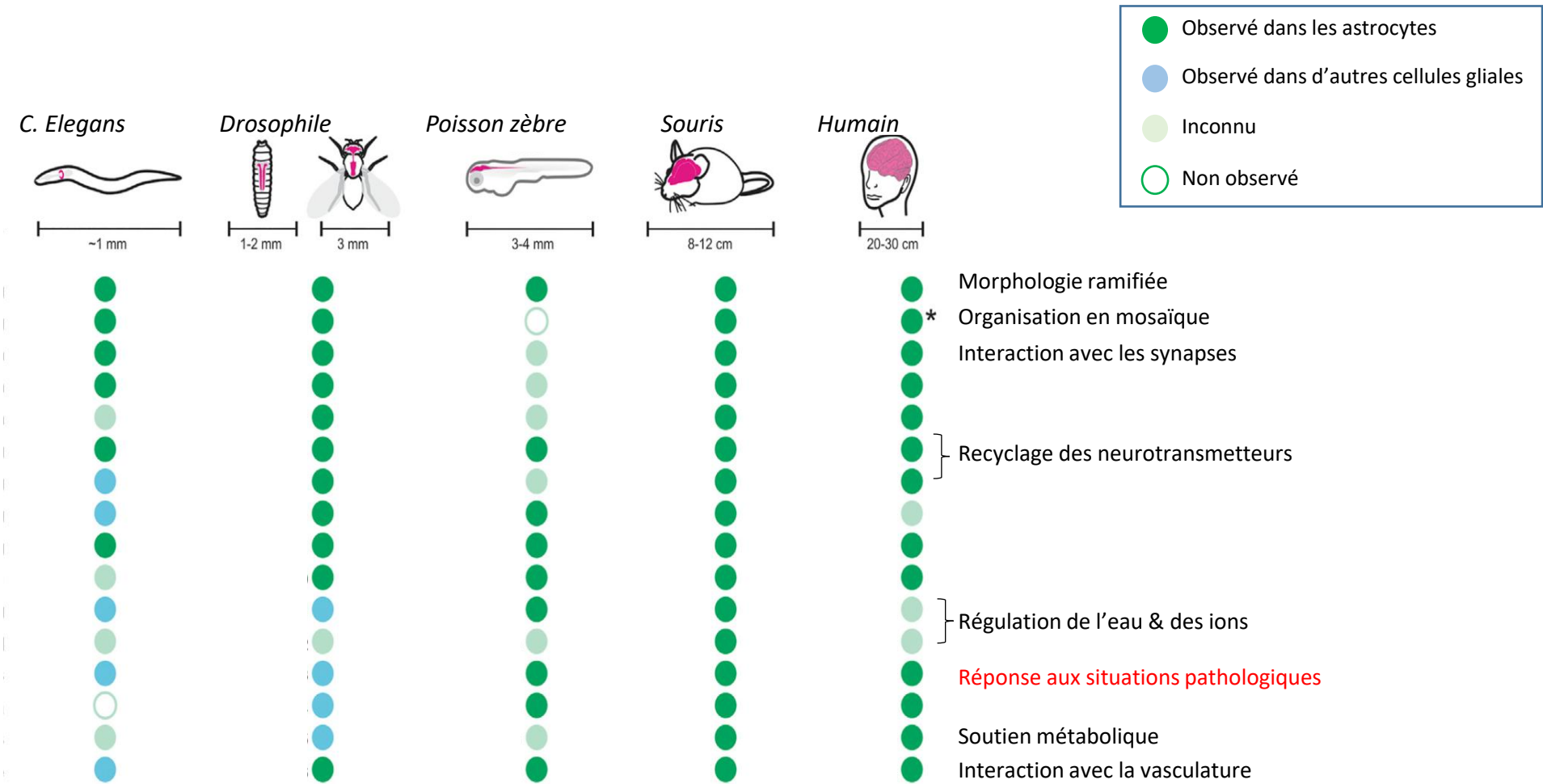
Cycle  
veille-sommeil

...

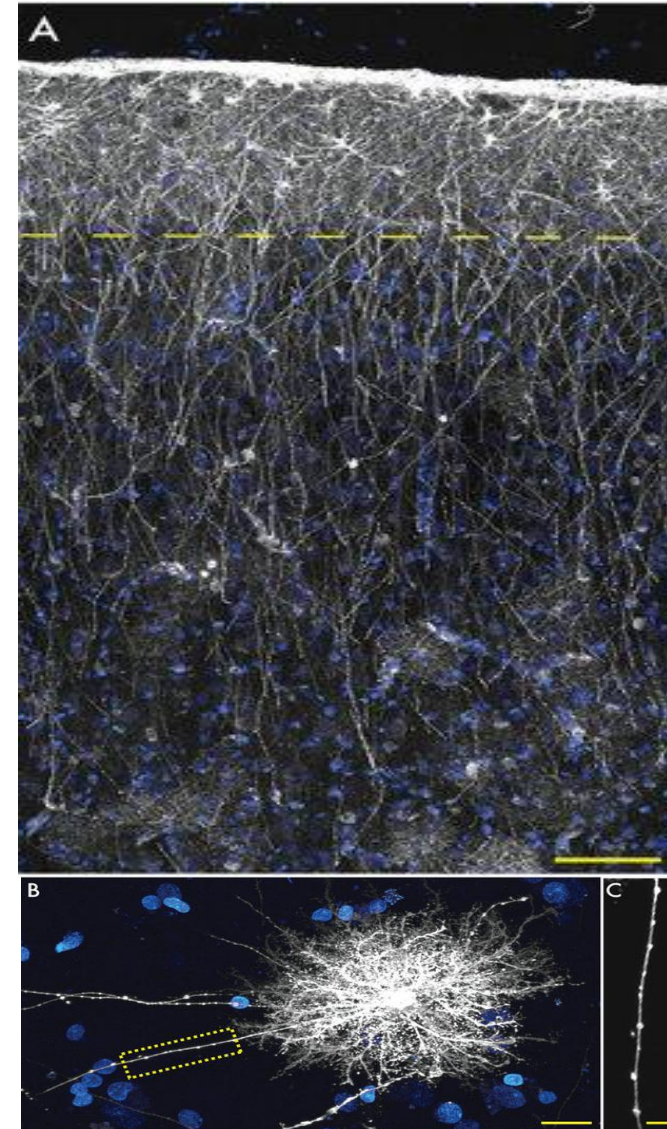
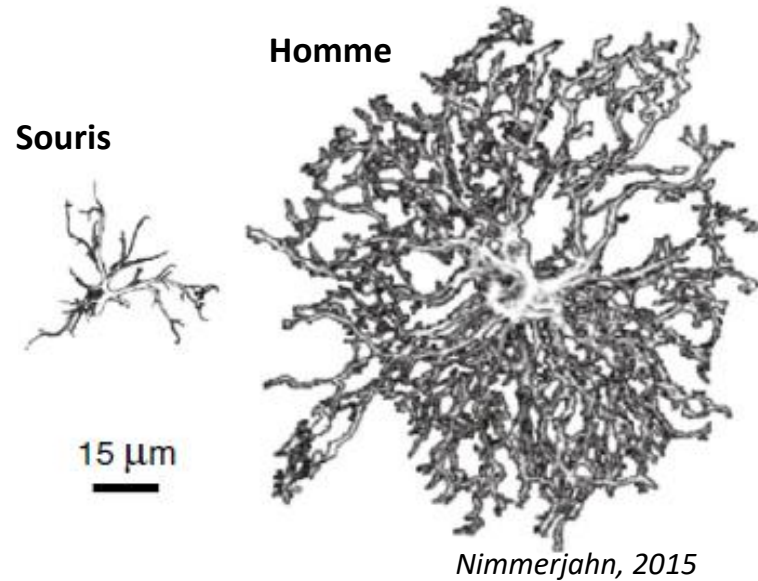
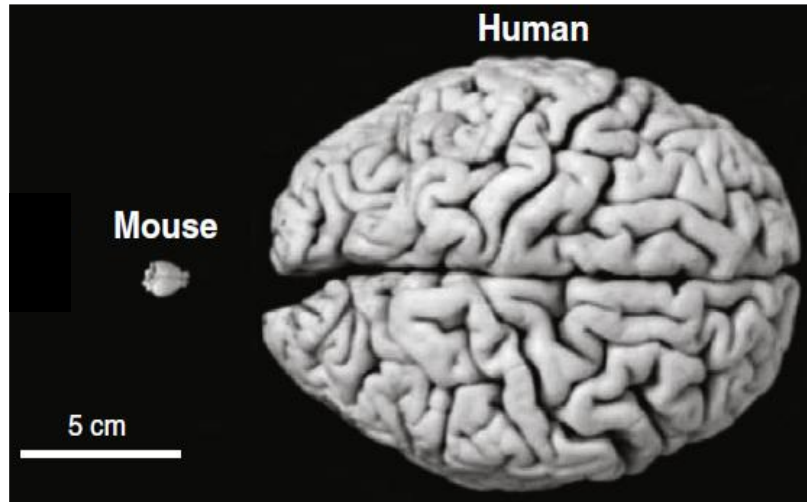


- Formation de la barrière  
hématoencéphalique
- Homéostasie de l'eau
- Régulation du flux sanguin
- Support métabolique
- Élimination de déchets

# Les astrocytes ont de nombreuses fonctions, conservées au cours de l'évolution



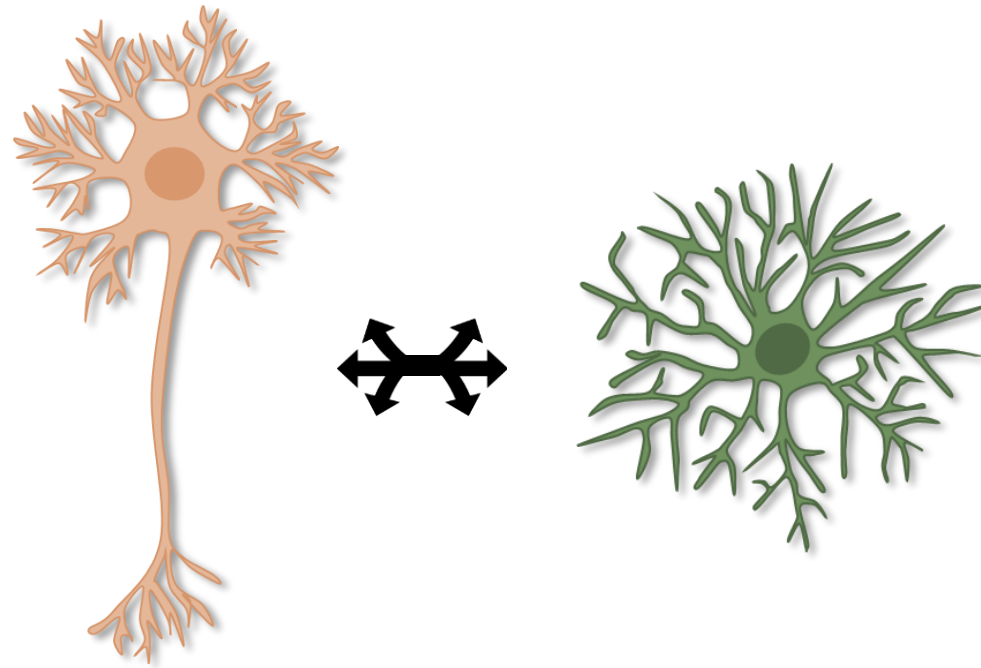
# Les astrocytes sont encore plus grands & complexes chez l'Homme



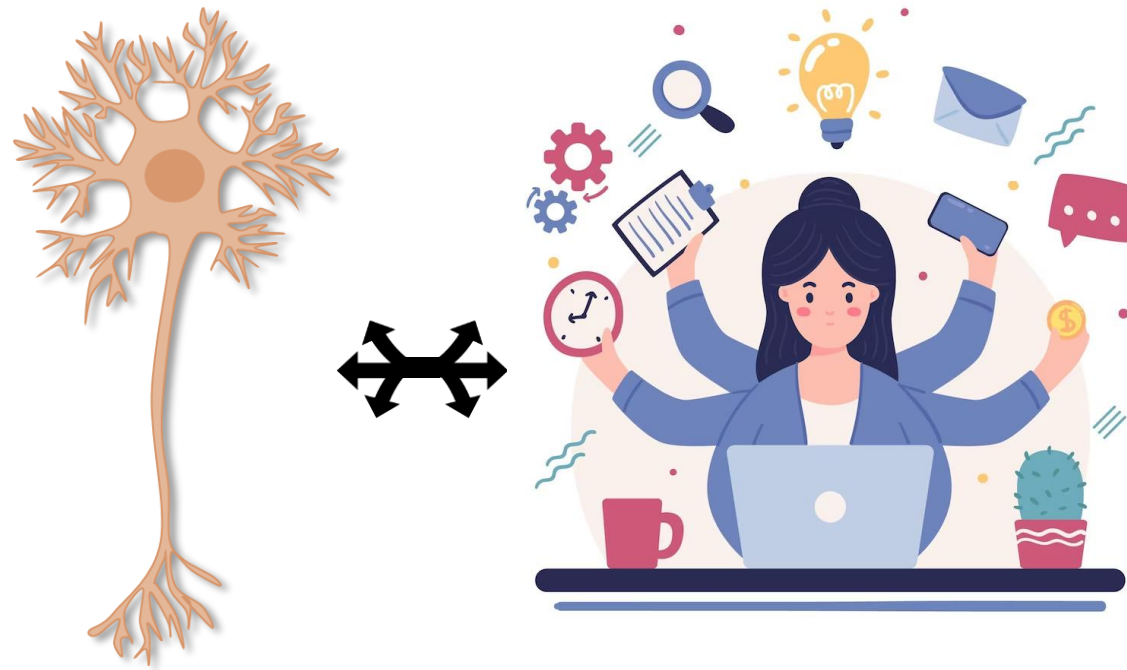
*1 astrocyte humain  
contacte  
2 millions de synapses*

Oberheim, 2009

# Les astrocytes se chargent de tâches cruciales pour les neurones



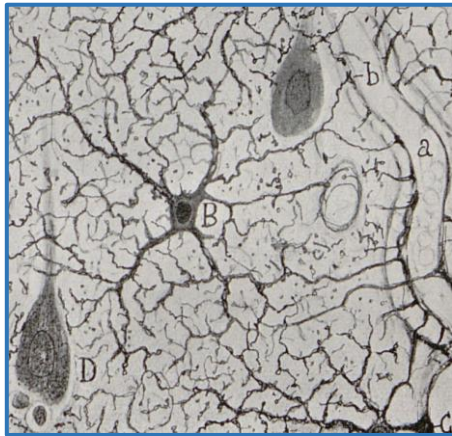
# Les astrocytes se chargent de tâches cruciales pour les neurones



Que se passe t'il en conditions  
pathologiques?

# Les astrocytes aussi changent dans le cerveau malade

Sujet sain



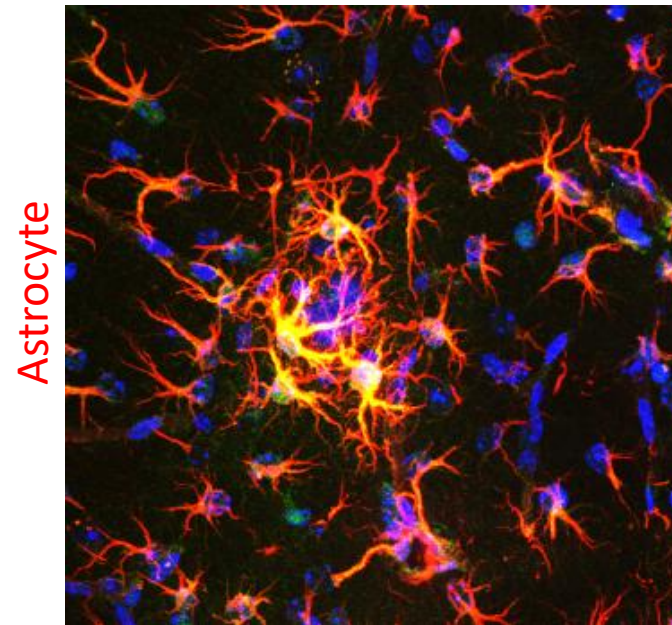
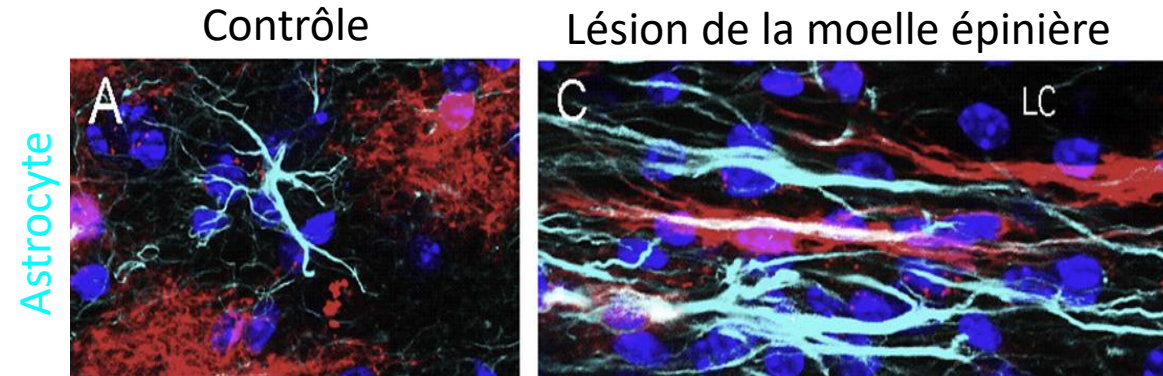
Patient



*Ramon y Cajal 1913; 1925*

# Les astrocytes changent et deviennent “*réactifs*” dans les maladies du cerveau

- ❖ Traumatisme
- ❖ Ischémie
- ❖ Epilepsie
- ❖ Infection
- ❖ Tumeur
- ❖ Maladie neurodégénérative

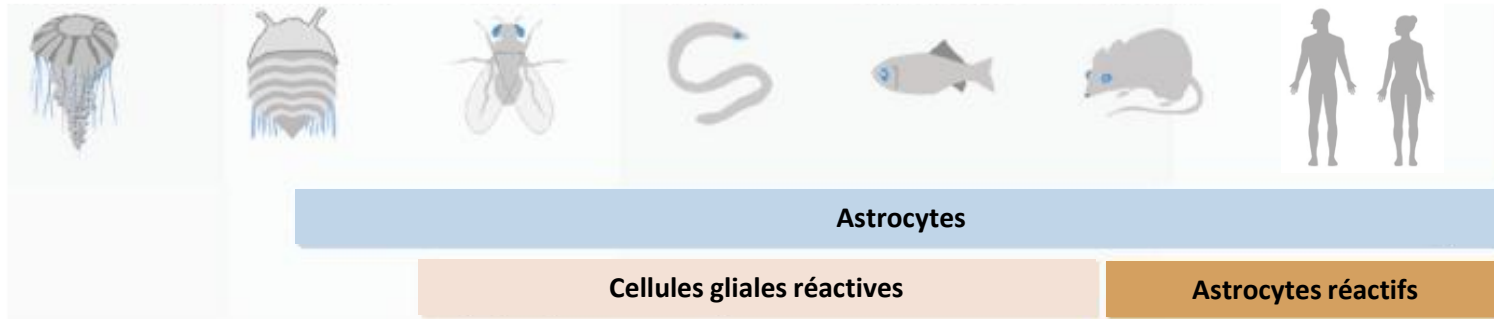


Maladie d'Alzheimer

**Astrocytes = lanceurs d'alerte**

# Une réponse universelle, complexe et spécifique

Dans toutes les régions cérébrales, et de multiples espèces



*Nimmerjahn, 2015*

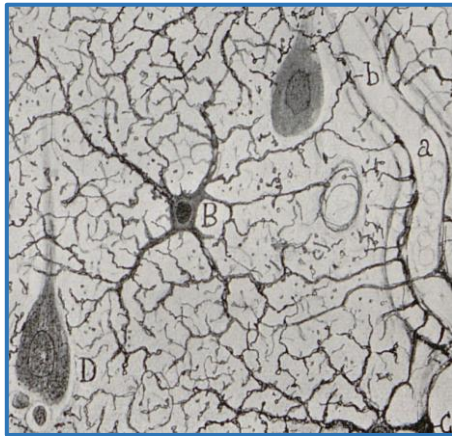
Changements de morphologie,  
des molécules exprimées,  
des nombreuses fonctions des astrocytes

.... différents selon le contexte pathologique

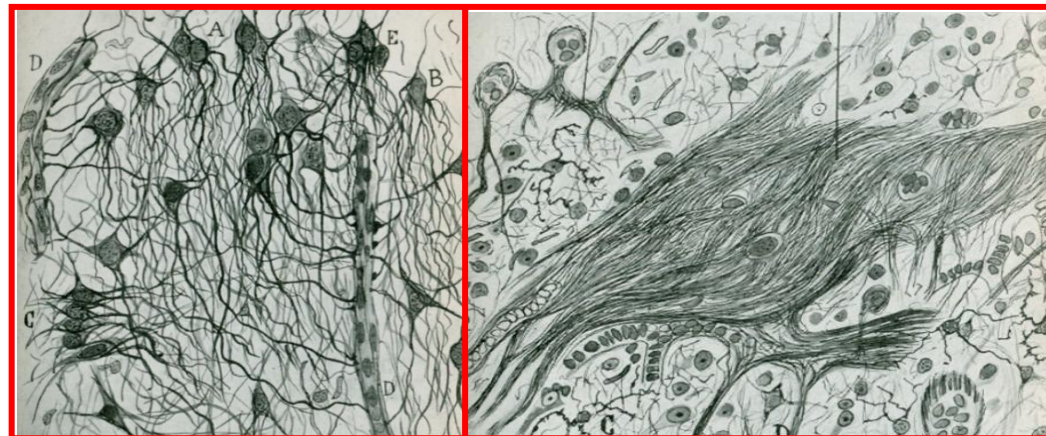
**Quelles conséquences pour les neurones?**

# Les astrocytes deviennent-ils forcément délétères dans les maladies du cerveau?

Sujet sain

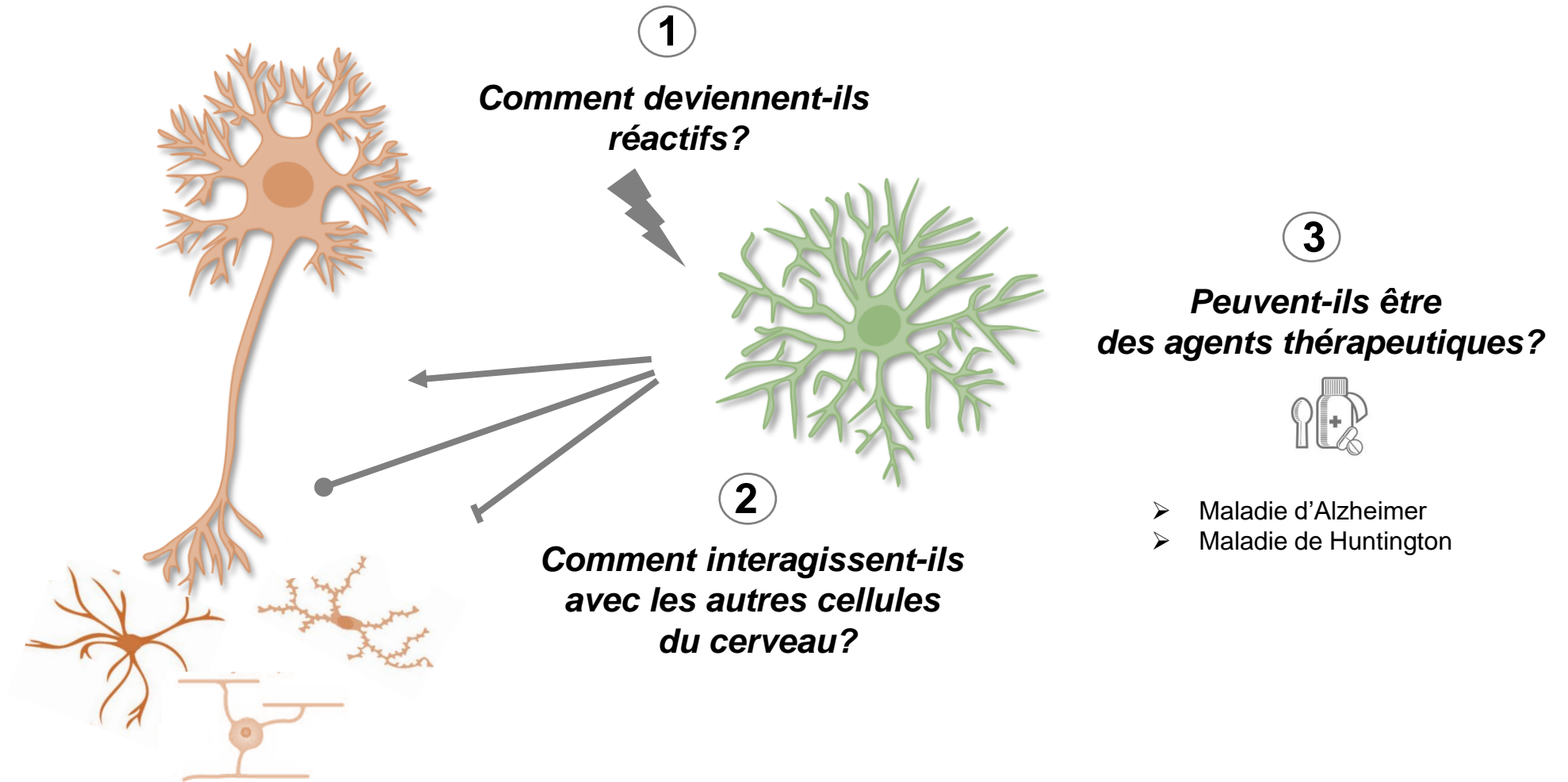


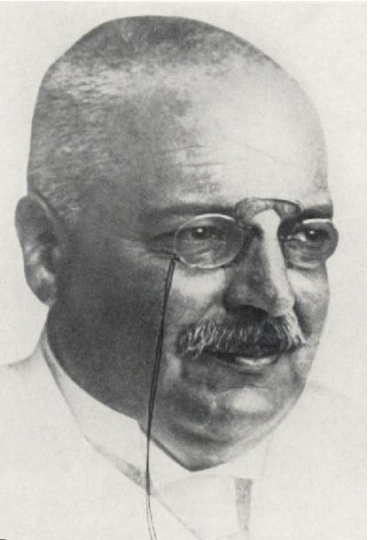
Patient



*Ramon y Cajal 1913; 1925*

# Nos questions concernant les astrocytes réactifs





A. Alzheimer (1864-1915)

# La maladie d'Alzheimer

Maladie majoritairement sporadique

## Troubles cognitifs

(mémoire, orientation, langage...)



~ 35 millions de malades (OMS)

## Troubles du comportement

(irritabilité, anxiété...)



> 1 million de cas

225 000 nouveaux cas/an

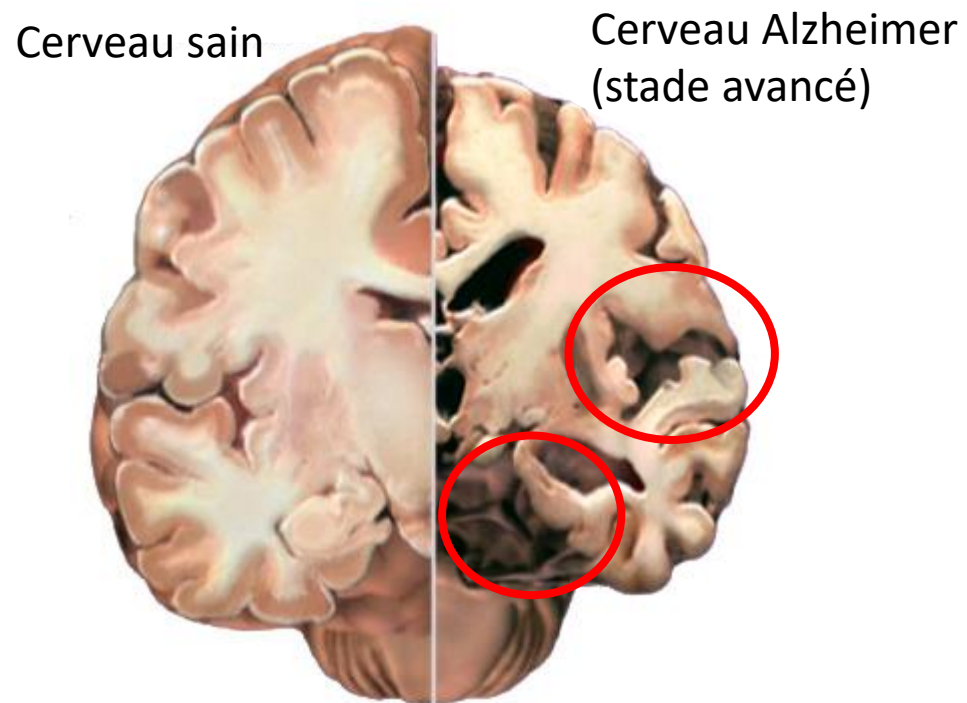
## Dépendance

Facteur de risque principal : âge

# La maladie d'Alzheimer

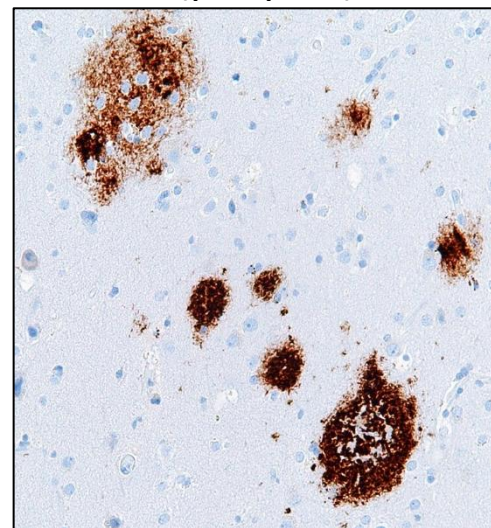
## zoom dans le cerveau, au niveau des cellules

### Mort des neurones & Atrophie

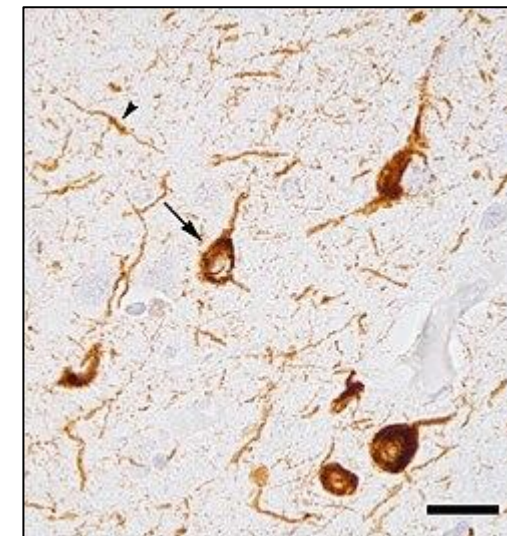


### Accumulation de protéines toxiques :

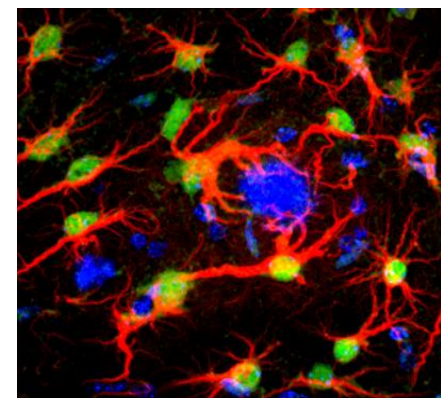
Peptide  $\beta$  Amyloïde  
(plaques)

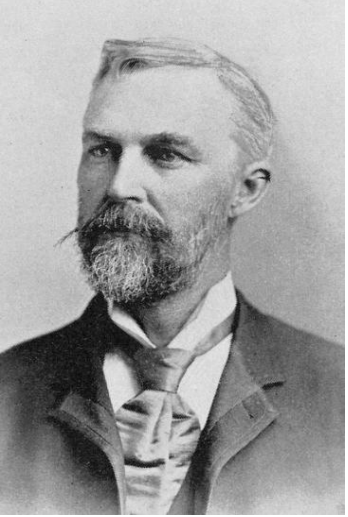


Protéine Tau



Les cellules gliales  
s'activent





# La maladie de Huntington

## Maladie neurodégénérative héréditaire

Symptômes vers 35-45 ans

G. Huntington (1850-1916)

### Troubles moteurs

(chorée, dystonie, rigidité...)



~ 1/10 000 (maladie rare)

### Troubles cognitifs

(difficultés de raisonnement, planification...)



6 000 cas  
30 000 personnes à risque  
(maladie dominante)

### Troubles psychiatriques

(apathie, impulsivité, irritabilité, anxiété...)

<https://huntington.fr/comprendre-la-maladie/>

# La maladie de Huntington, zoom dans le cerveau, au niveau des cellules

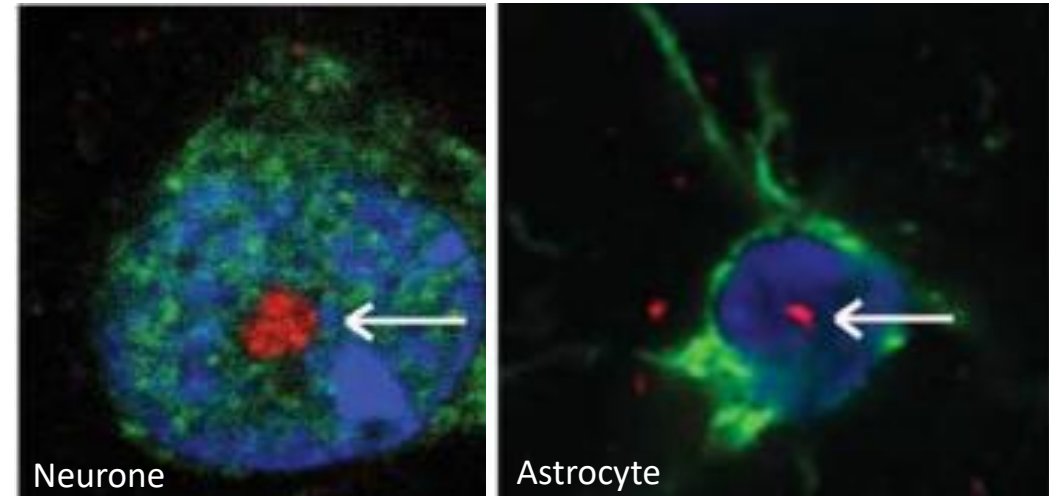
## Mort des neurones & Atrophie

Cerveau sain

Cerveau Huntington  
(stade avancé)

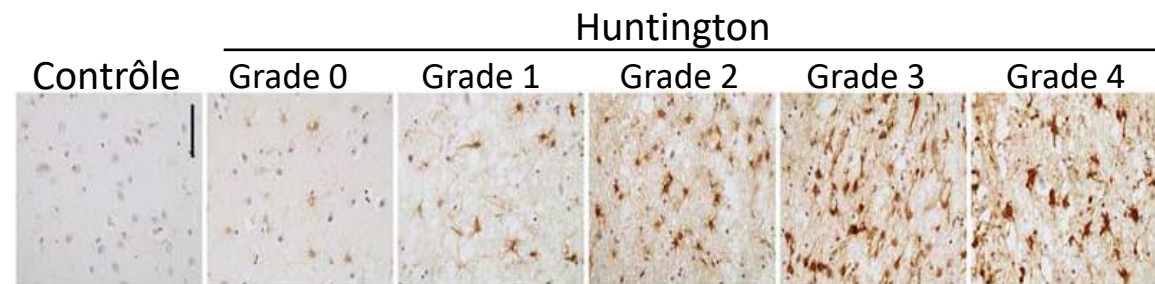


## Accumulation d'une protéine toxique : Huntingtine mutée



*Jansen et al., Glia, 2016*

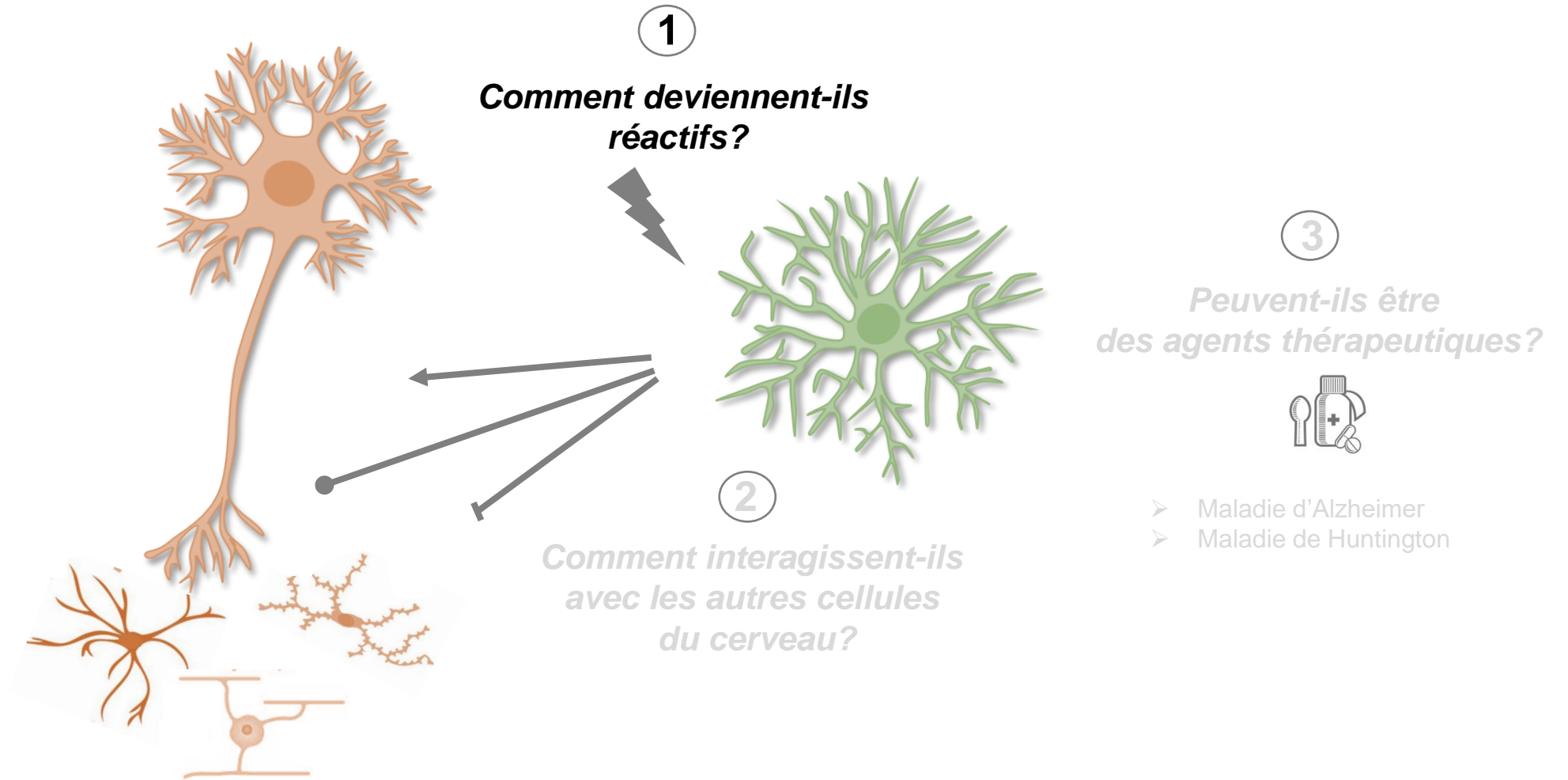
## Les cellules gliales s'activent... précocément



**GFAP (astrocytes)**

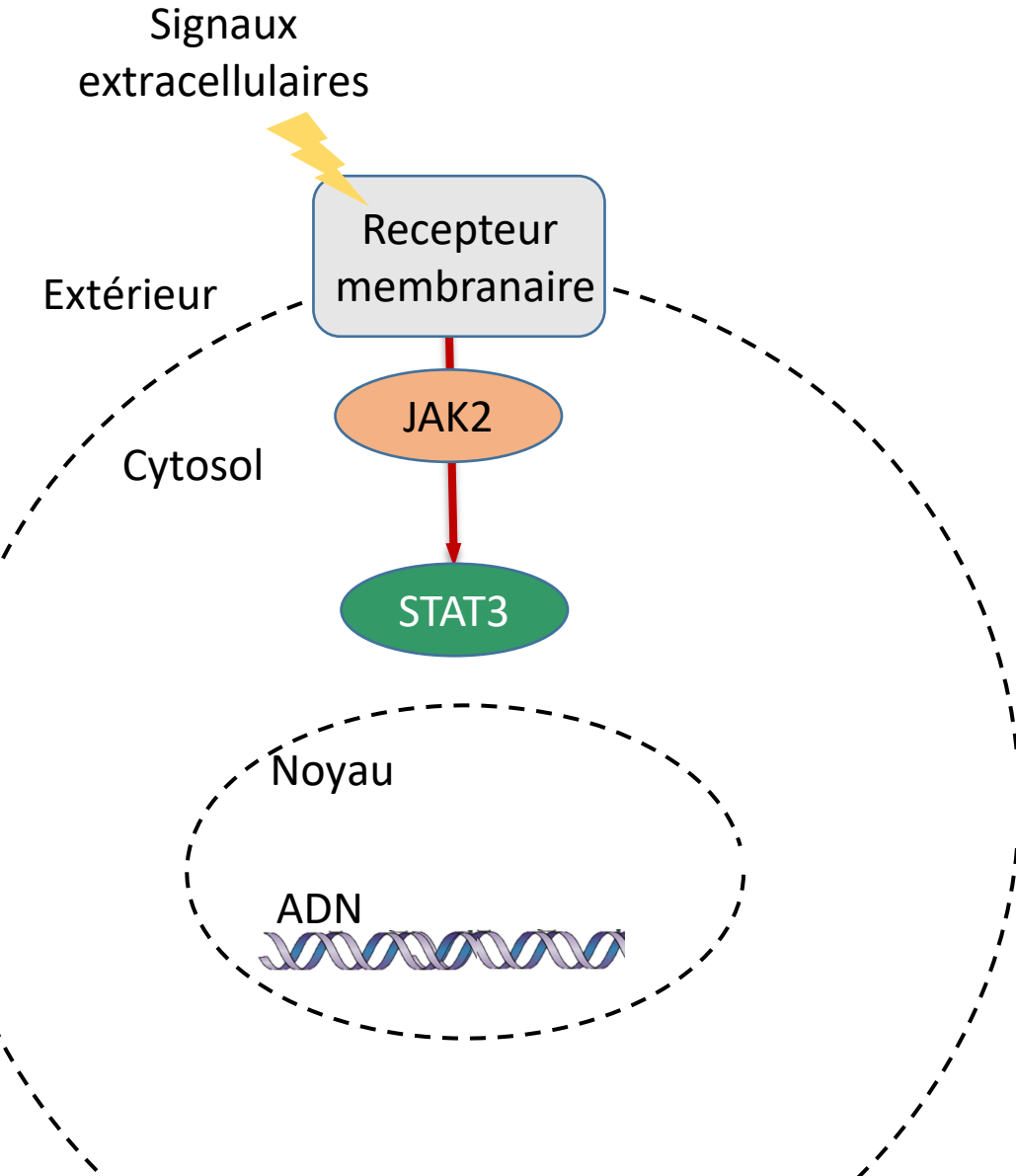
*Faideau, Hum. Mol. Genet., 2010*

# Nos questions concernant les astrocytes réactifs



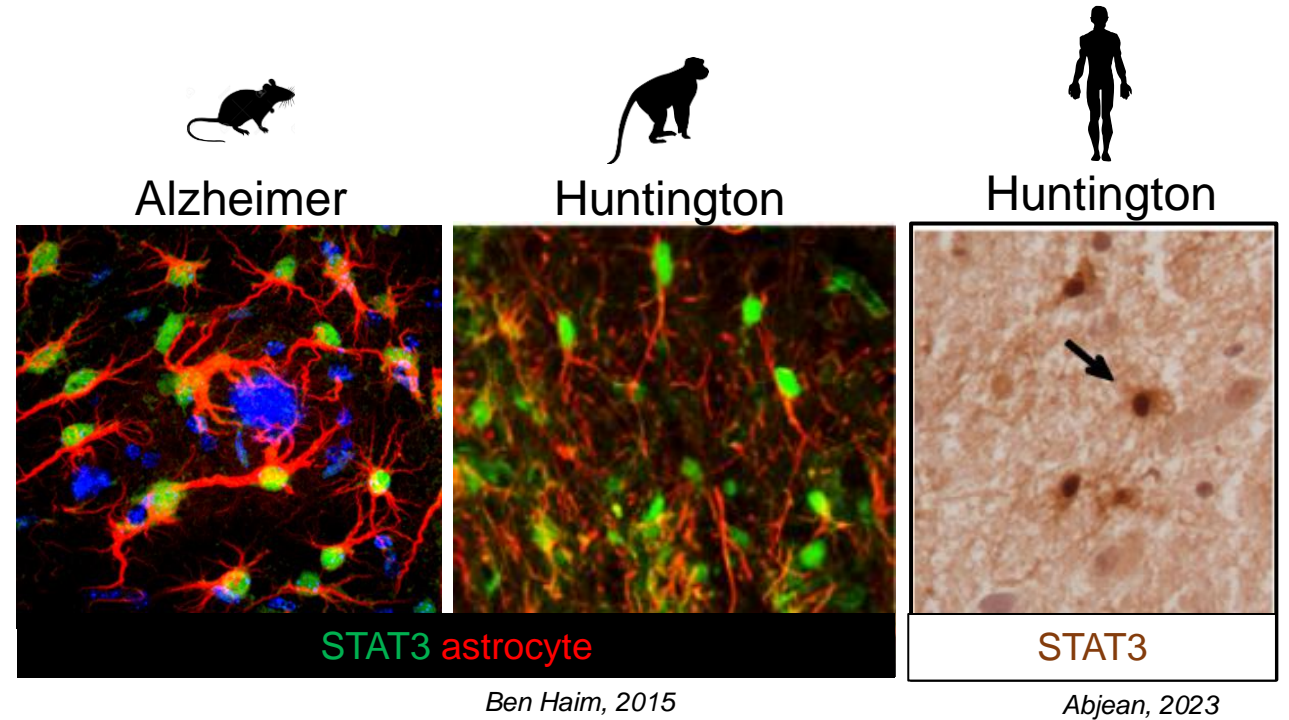
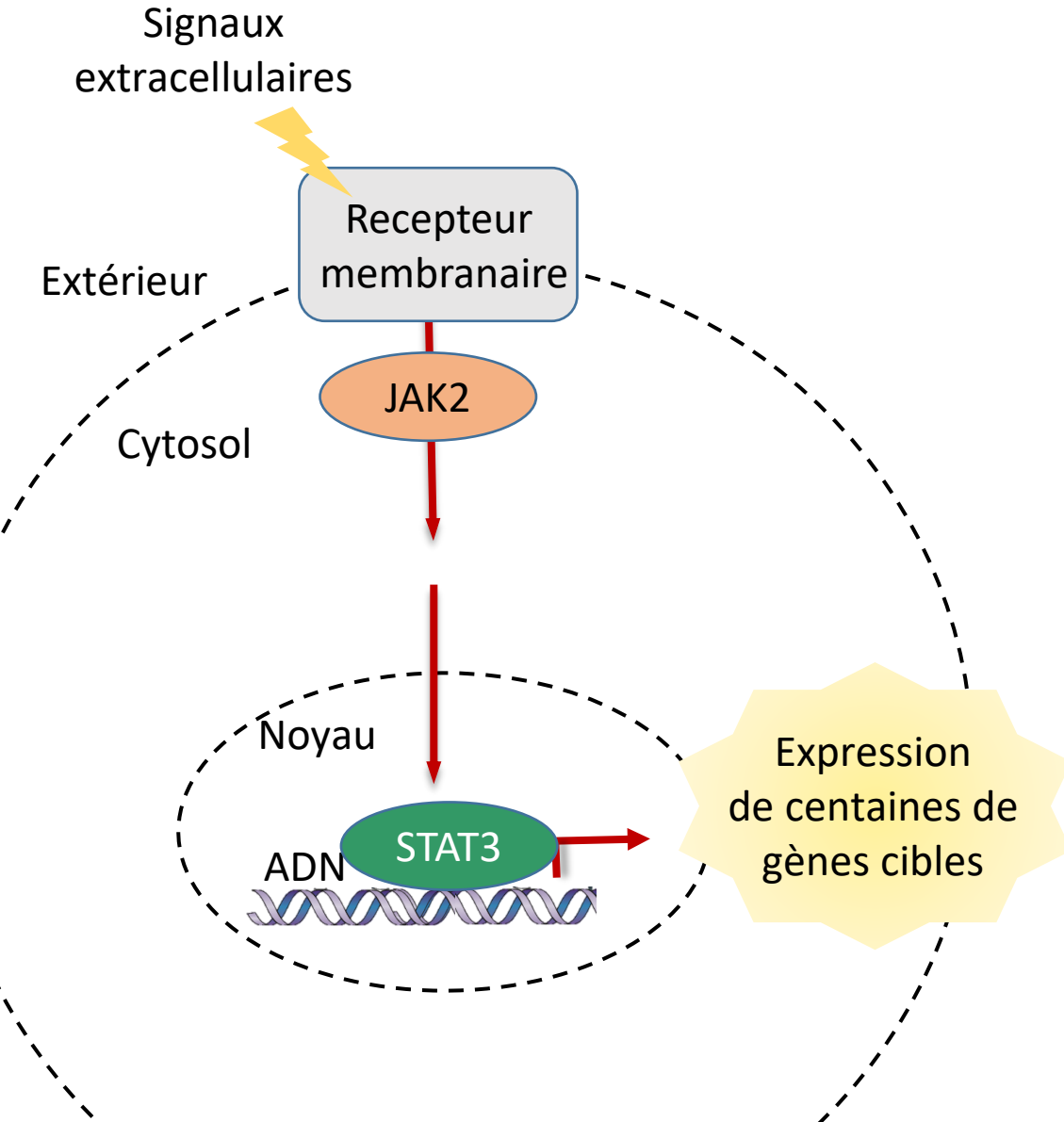
# Comment les astrocytes deviennent-ils réactifs?

## La voie de signalisation JAK2-STAT3



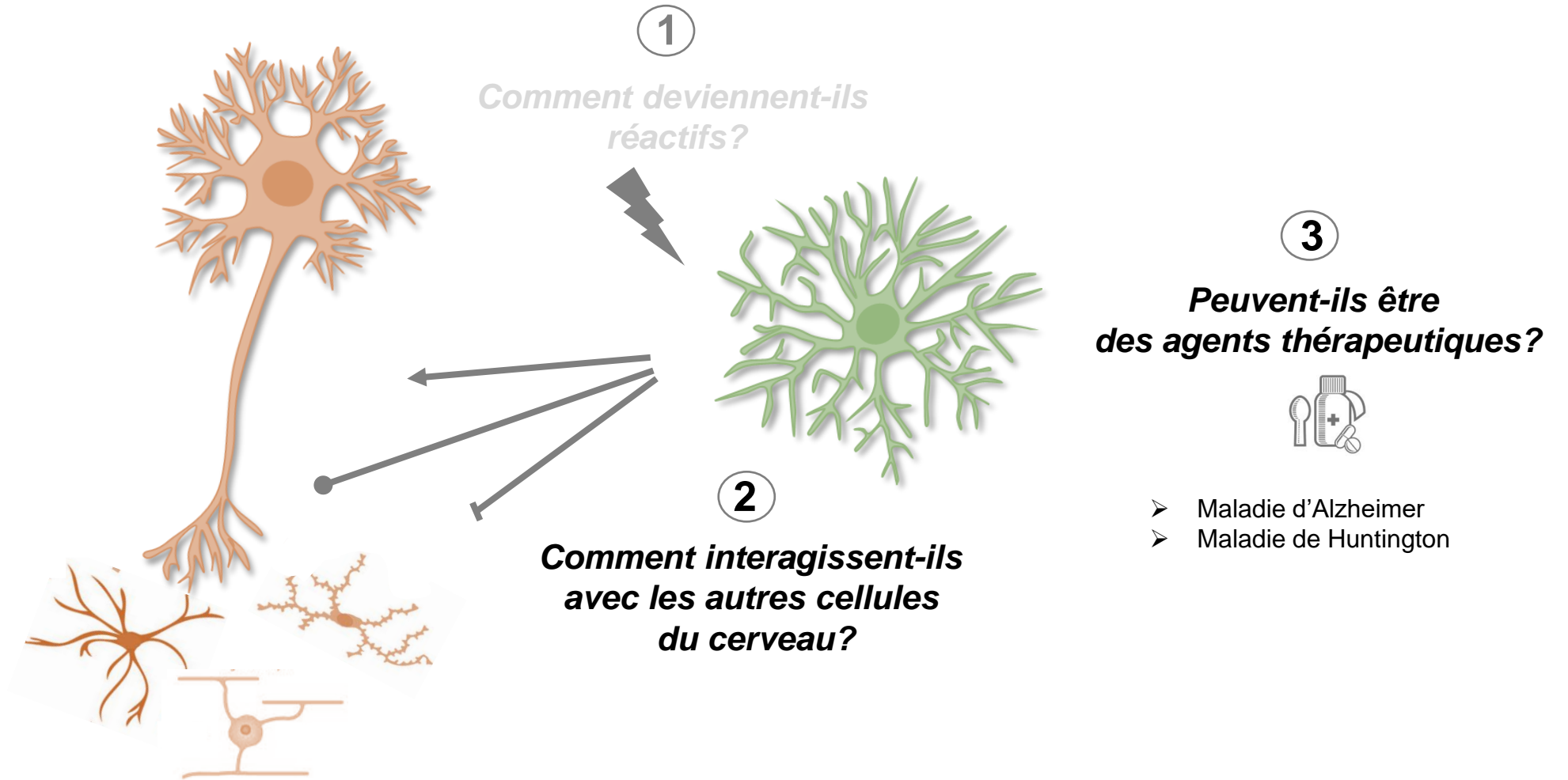
# Comment les astrocytes deviennent-ils réactifs?

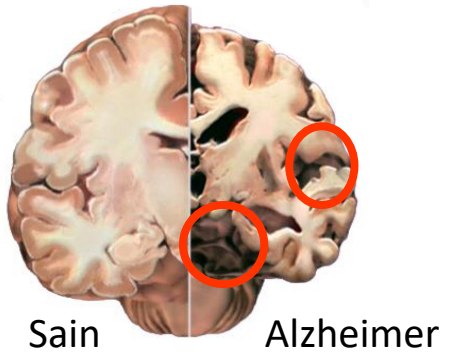
## La voie de signalisation JAK2-STAT3



> Une voie-cible pour manipuler l'état des astrocytes *in situ*!

# Nos questions concernant les astrocytes réactifs





## Maladie d'Alzheimer

Déficits mnésiques, cognitifs, démence  
**Très fréquente** avec l'âge

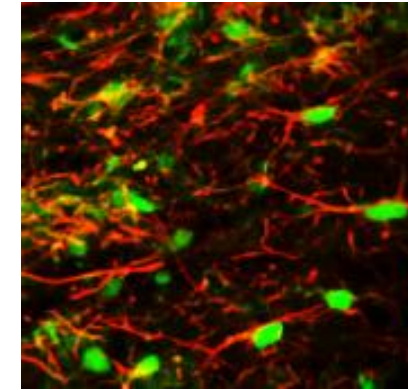
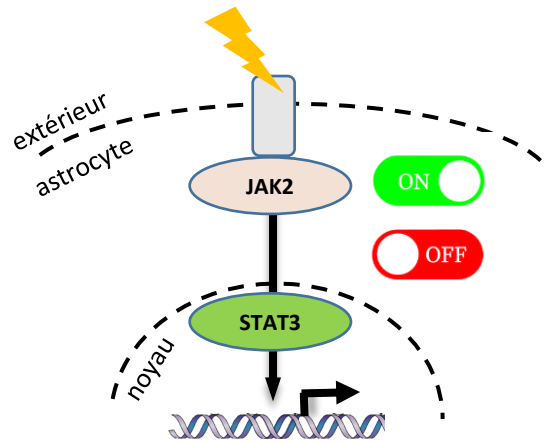
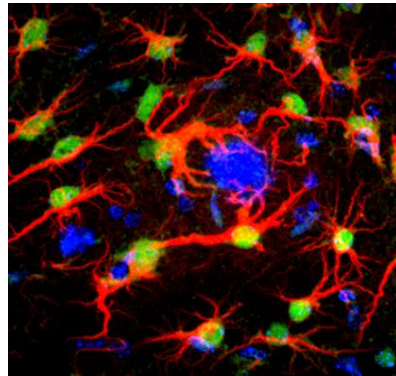
## Maladie de Huntington

Déficits moteurs, cognitifs, psychiatriques  
**Rare**



Sain      Huntington

**Dégénérescence neuronale**  
**Astrocytes réactifs**



**Accumulation de protéines agrégées**  
**Altération de l'activité des neurones**  
**Apprentissage ralenti**



**Elimination de protéines agrégées**  
**Amélioration des altérations cérébrales**

**Les astrocytes réactifs ont des effets opposés selon la maladie**

# Nos questions concernant les astrocytes réactifs

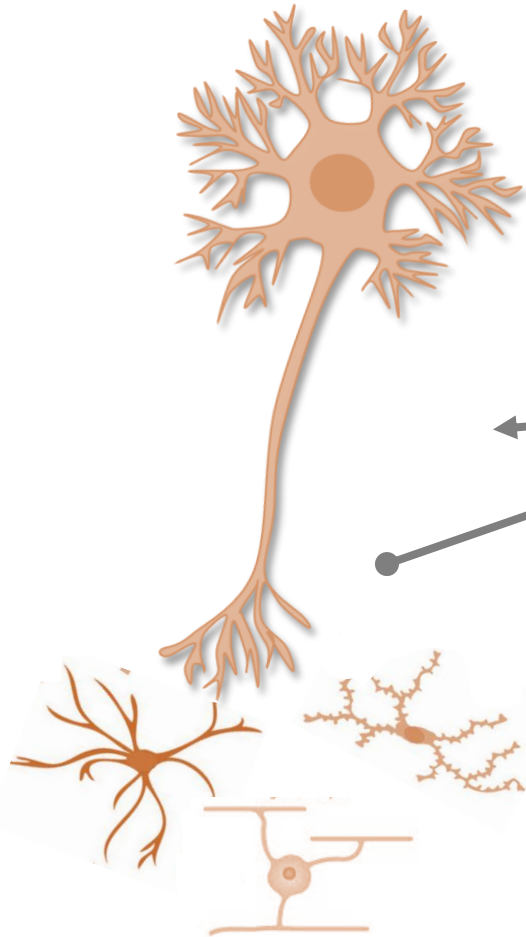
①

Importance de la voie JAK2-STAT3



②

Nombreuses fonctions changées



③



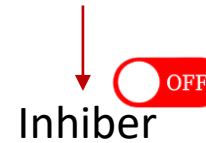
Alzheimer

Huntington

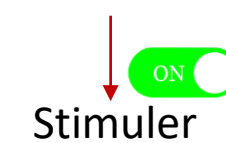
Effets variables:

Délétères

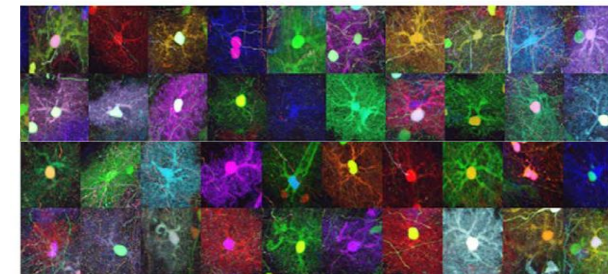
Bénéfiques



Inhiber



Stimuler



Différentes  
voies de signalisation,  
Différents états

*Poulot-Becq-Giraudon,  
in press*

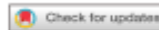
Dumas, 2022



Moduler

...Encore beaucoup de choses à explorer!

# Les astrocytes : des éléments clés pour le cerveau normal et pathologique



## Reactive astrocyte nomenclature, definitions, and future directions

Carole Escartin<sup>1,95</sup>, Elena Galea<sup>2,3,95</sup>, András Lakatos<sup>4,5,94</sup>, James P. O'Callaghan<sup>6,94</sup>, Gabor C. Petzold<sup>7,8,94</sup>, Alberto Serrano-Pozo<sup>9,10,94</sup>, Christian Steinhäuser<sup>11,94</sup>, Andrea Volterra<sup>12,94</sup>, Giorgio Carmignoto<sup>13,14,94</sup>, Amit Agarwal<sup>15</sup>, Nicola J. Allen<sup>16</sup>, Alfonso Araque<sup>17</sup>, Luis Barbeito<sup>18</sup>, Ari Barzilai<sup>19</sup>, Dwight E. Bergles<sup>20</sup>, Gilles Bonvento<sup>1</sup>, Arthur M. Butt<sup>21</sup>, Wei-Ting Chen<sup>22</sup>, Martine Cohen-Salmon<sup>23</sup>, Colm Cunningham<sup>24</sup>, Benjamin Deneen<sup>25</sup>, Bart De Strooper<sup>22,26</sup>, Blanca Díaz-Castro<sup>27</sup>, Cinthia Farina<sup>28</sup>, Marc Freeman<sup>29</sup>, Vittorio Gallo<sup>30</sup>, James E. Goldman<sup>31</sup>, Steven A. Goldman<sup>32,33</sup>, Magdalena Götz<sup>34,35</sup>, Antonia Gutiérrez<sup>36,37</sup>, Philip G. Haydon<sup>38</sup>, Dieter H. Heiland<sup>39,40</sup>, Elly M. Hol<sup>41</sup>, Matthew G. Holt<sup>42</sup>, Masamitsu Iino<sup>43</sup>, Ksenia V. Kastanenka<sup>44</sup>, Helmut Kettenmann<sup>45</sup>, Baljit S. Khakh<sup>46</sup>, Schuichi Koizumi<sup>47</sup>, C. Justin Lee<sup>48</sup>, Shane A. Liddelow<sup>49</sup>, Brian A. MacVicar<sup>50</sup>, Pierre Magistretti<sup>51,52</sup>, Albee Messing<sup>53</sup>, Anusha Mishra<sup>54</sup>, Anna V. Molofsky<sup>55</sup>, Keith K. Murai<sup>56</sup>, Christopher M. Norris<sup>57</sup>, Seiji Okada<sup>58</sup>, Stéphane H. R. Oliet<sup>59</sup>, João F. Oliveira<sup>60,61,62</sup>, Aude Panatier<sup>59</sup>, Vladimir Parpura<sup>63</sup>, Marcela Pekna<sup>64</sup>, Milos Pekny<sup>65</sup>, Luc Pellerin<sup>66</sup>, Gertrudis Perea<sup>67</sup>, Beatriz G. Pérez-Nievas<sup>68</sup>, Frank W. Pfrieger<sup>69</sup>, Kira E. Poskanzer<sup>70</sup>, Francisco J. Quintana<sup>71</sup>, Richard M. Ransohoff<sup>72</sup>, Miriam Riquelme-Perez<sup>1</sup>, Stefanie Robel<sup>73</sup>, Christine R. Rose<sup>74</sup>, Jeffrey D. Rothstein<sup>75</sup>, Nathalie Rouach<sup>76</sup>, David H. Rowitch<sup>5</sup>, Alexey Semyanov<sup>77,78</sup>, Svetlana Sirko<sup>79,80</sup>, Harald Sontheimer<sup>81</sup>, Raymond A. Swanson<sup>82</sup>, Javier Vitorica<sup>37,83</sup>, Ina-Beate Wanner<sup>84</sup>, Levi B. Wood<sup>85</sup>, Jiaqian Wu<sup>86</sup>, Binhai Zheng<sup>87</sup>, Eduardo R. Zimmer<sup>88</sup>, Robert Zorec<sup>89,90</sup>, Michael V. Sofroniew<sup>91,95</sup> and Alexei Verkhratsky<sup>92,93,95</sup>

<https://www.nature.com/articles/s41593-020-00783-4>

24: 312–325 (2021)

OCTOBRE 2022  
numéro 10  
p 757 > 850  
volume 38  
> [www.medecinesciences.org](http://www.medecinesciences.org)

**REVUES**  
Les mutations neutres  
**Astrocytes réactifs**  
L'embryon de poule  
Transidentité et médecine  
Nos jeunes pousses ont du talent !

**REPÈRES**  
• Les humanités en santé  
• Substitution des opiacés

**CHRONIQUES GÉNOMIQUES**  
Les mutations « synonymes »

INSERM  
edp sciences

<https://doi.org/10.1051/medsci/2022104>

# Même constat pour les autres cellules gliales!

CellPress

Neuron

Perspective

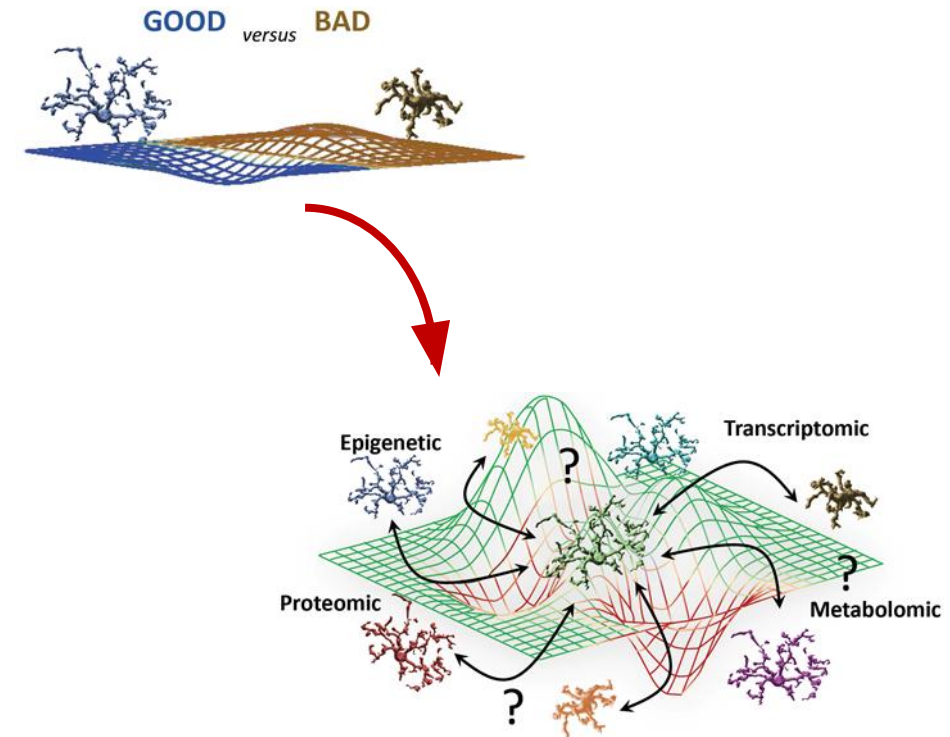
## Microglia states and nomenclature: A field at its crossroads

Rosa C. Paolicelli,<sup>1,\*</sup> Amanda Sierra,<sup>2,3,4,\*</sup> Beth Stevens,<sup>5,6,7,\*</sup>  
Marie-Eve Tremblay,<sup>8,9,10,11,12,\*</sup> Adriano Aguzzi,<sup>13</sup> Bahareh Ajami,<sup>14</sup> Ido Amit,<sup>15</sup> Etienne Audinat,<sup>16</sup> Ingo Bechmann,<sup>17</sup>  
Mariko Bennett,<sup>18</sup> Frederick Bennett,<sup>19</sup> Alain Bessis,<sup>20</sup> Knut Biber,<sup>21</sup> Staci Bilbo,<sup>22</sup> Mathew Blurton-Jones,<sup>23</sup>  
Erik Boddeke,<sup>24</sup> Dora Brites,<sup>25</sup> Bert Brône,<sup>26</sup> Guy C. Brown,<sup>27</sup> Oleg Butovsky,<sup>28</sup> Monica J. Carson,<sup>29</sup>  
Bernardo Castellano,<sup>30,31</sup> Marco Colonna,<sup>32</sup> Sally A. Cowley,<sup>33</sup> Colm Cunningham,<sup>34,35</sup> Dimitrios Davalos,<sup>36,37</sup>  
Philip L. De Jager,<sup>38,39</sup> Bart de Strooper,<sup>40,41</sup> Adam Denes,<sup>42</sup> Bart J.L. Eggen,<sup>43,44</sup> Ukpong Eyo,<sup>45</sup> Elena Galea,<sup>46,47</sup>  
Sonia Garel,<sup>48,49</sup> Florent Ginhoux,<sup>50</sup> Christopher K. Glass,<sup>51</sup> Ozgun Gokce,<sup>52</sup> Diego Gomez-Nicola,<sup>53</sup> Berta González,<sup>54</sup>

(Author list continued on next page)

<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.10.020>

2022. 110(21)



# Résumé & Perspectives

Les astrocytes sont

- **Indispensables au fonctionnement cérébral**
- **Des cibles thérapeutiques potentielles**
- **Des indicateurs mesurables de situations pathologiques (*biomarqueurs*)**
  - *Imagerie cérébrale*
  - *Biomarqueurs sanguins*

 Astrocyte Pharmaceuticals Inc.

 **GliaCure**  
IMPROVING QUALITY OF LIFE

**Astronaut**  
StellarMedicines

Vous voulez en savoir plus?

## Club des Cellules Gliales

NEWS ABOUT US OUR EVENTS JOB OFFER RESSOURCES DONATIONS CONTACT



Welcome to the French Glial Cell Club!

<https://frenchglialcellclub.fr/>



Glial Cell Club

 [@glialclub.bsky.social](https://twitter.com/glialclub)

 <https://www.linkedin.com/company/frenchglialcellclub/>

The poster features a central image of a brain with a microscope and test tubes in the foreground. The background is a blue and purple gradient with glowing neuron-like structures. At the top, there are logos for 'Glial Cell Club', 'FRANCE ALZHEIMER & MALADIES APPARENTÉES', and 'LA SEMAINE DU CERVEAU Société de Neurologie PARIS'. The main text reads: 'Evènement interactif Reportages & Table-ronde', 'Les cellules gliales, des acteurs méconnus du cerveau face à Alzheimer', and 'Lundi 16 mars, 19 h'. At the bottom, there are QR codes for 'Twitch' and 'YouTube'.

<https://www.youtube.com/watch?v=5v5zcrITldg>



## Collaborateurs



|              |              |
|--------------|--------------|
| A. Bémelmans | MC. Gaillard |
| E. Brouillet | N. Dufour    |
| G. Bonvento  | G. Aurégan   |
| F. Petit     | P. Gipchtein |



|            |
|------------|
| E. Bonnet  |
| S. Brohard |
| C. Derbois |
| K. Muret   |



|                |
|----------------|
| M Cohen-Salmon |
| N. Rouach      |
| G. Millior     |



|          |
|----------|
| E. Nivet |
|----------|



|           |
|-----------|
| H. Hirbec |
| V. Garcia |
| M Prieur  |



|           |
|-----------|
| R. Bos    |
| T. Barbay |

## Membres actuels

Lucile Ben Haim  
 Maria-Angeles Carrillo de Sauvage  
 Martine Guillermier  
 Tom Lakomy  
 Karouna Bascarane  
 Camille Falconnier  
 Elisa Degl'Innocenti  
 Léa Siron  
 Sydney Barthelemot  
 June Mitchell



|             |
|-------------|
| A. Chekroun |
| G. Dallerac |

## Anciens membres

|                       |                        |                      |
|-----------------------|------------------------|----------------------|
| Ciana Xu              | Laurene Abjean         | Océane Guillemaud    |
| Yiannis Poulot        | Kelly Ceyzériat        | Ludmila Juricek      |
| Vivien Letenneur      | Juliette Lopez-Hanotte | Nisrine Sagar        |
| Miriam Riquelme Perez | Mie Moller Clausen     | Fabien Aubry         |
| Astrid Castellanos    | Anirudh Krishna        | Thomas Saint-Georges |
|                       | Cameron Héry           | Marion Delahaye      |
|                       | Elena Saavedra         | Anna-Clara Bobadilla |