



L'annuaire du Collège de France

Cours et travaux

108 | 2008

Annuaire du Collège de France 2007-2008

Chaire internationale

Pierre Magistretti



Édition électronique

URL : <https://journals.openedition.org/annuaire-cdf/118>

DOI : 10.4000/annuaire-cdf.118

ISBN : 978-2-7226-0136-9

ISSN : 2109-9227

Éditeur

Collège de France

Édition imprimée

Date de publication : 1 décembre 2008

Pagination : 803-819

ISBN : 978-2-7226-0082-9

ISSN : 0069-5580

Référence électronique

Pierre Magistretti, « Chaire internationale », *L'annuaire du Collège de France* [En ligne], 108 | 2008, mis en ligne le 24 juin 2010, consulté le 22 août 2022. URL : <http://journals.openedition.org/annuaire-cdf/118> ; DOI : <https://doi.org/10.4000/annuaire-cdf.118>

Ce document a été généré automatiquement le 22 août 2022.

Tous droits réservés

Chaire internationale

Pierre Magistretti

Cours : Cellules gliales, neuroénergétique et maladies neuropsychiatriques

- 1 L'enseignement dispensé au cours de l'année académique 2007-2008, dans le cadre de la chaire internationale, intitulé : « Cellules gliales, neuroénergétique et maladies neuropsychiatriques » a été centré sur les mécanismes cellulaires et moléculaires du métabolisme énergétique cérébral et sur le rôle que les cellules gliales jouent dans ces processus en condition physiologiques et pathologiques. Outre l'enseignement *ex-cathedra*, un colloque, d'une journée, a été organisé en fin de cours, intitulé : « Neurosciences et psychanalyse : une rencontre autour de l'émergence de la singularité ».

Fondements de la neuroénergétique

- 2 Le cours a débuté par la définition d'un certain nombre de concepts fondamentaux de la neuroénergétique. La neuroénergétique est un terme dérivé de celui de bioénergétique et qui se réfère aux mécanismes moléculaires et cellulaires de la production et de la consommation d'énergie qui sont directement liés à l'activité neuronale. En fait, la neuroénergétique représente l'ensemble des processus énergétiques qui sont liés au traitement de l'information, au sens large du terme, par le système nerveux. Le cerveau est un organe qui a d'importantes demandes énergétiques. En effet, bien que ne représentant que 2% du poids corporel total, son activité rend compte de 20 à 25% de la consommation d'énergie totale de l'organisme. La question qui se pose donc est celle de savoir quels sont les mécanismes propres au cerveau qui requièrent ces demandes importantes d'énergie? Pour répondre à cette question, le premier cours s'est focalisé sur ce que l'on appelle le budget énergétique du cerveau et, en particulier, du cortex cérébral. Etant donné que 85% des synapses et des neurones présents dans le cortex utilisent le glutamate comme neurotransmetteur, différents

auteurs ont proposé de calculer le coût énergétique de la transmission glutamatergique dans le cortex cérébral¹. Ainsi, si l'on prend en considération les différents processus moléculaires liés à la neurotransmission glutamatergique, tels que les potentiels d'action, la libération présynaptique, la recapture et le recyclage par les astrocytes pérисynaptiques et l'action postsynaptique, les chiffres suivants ont été calculés. Pour recycler le glutamate libéré par 4000 vésicules, ce recyclage impliquant la transformation du glutamate en glutamine par l'astrocyte ainsi que sa métabolisation en alpha-cetoglutarate et en aspartate, 11000 molécules d'ATP sont nécessaires. Au niveau postsynaptique la libération d'une vésicule de glutamate active environ 15 à 50 canaux non-NMDA ayant un temps d'ouverture moyen de 1 à 1,5 msec (millisecondes) et une capacitance d'environ 12 pS (pico Siemens). En considérant une force électrochimique d'environ 120 mV, il ressort un coût d'environ 67000 molécules d'ATP par vésicule de glutamate. Pour ce qui est des récepteurs NMDA, ce coût est de 70000 molécules d'ATP et de 3000 pour les récepteurs métabotropes. Le maintien des potentiels de repos au niveau des neurones est estimé à $3,5 \times 10^8$ molécules d'ATP par seconde et au niveau astrocytaire 10^8 molécules d'ATP par seconde. Ramené à un coût par vésicule de glutamate libérée, la transmission glutamatergique, la signalisation pré et postsynaptique combinée au recyclage astrocytaire du glutamate est estimée à $1,6 \times 10^5$ molécules d'ATP par vésicule libérée. Pour ce qui est de la genèse et de la propagation du potentiel d'action, le coût énergétique est estimé à $3,9^8$ molécules d'ATP. Dans la mesure où un potentiel d'action peut évoquer la libération de glutamate à partir d'environ 8000 vésicules synaptique et en considérant une fréquence de 4 Hz, on arrive à un coût global de $3,3 \times 10^8$ molécules d'ATP. Si l'on ajoute à ces coûts la consommation liée aux effets post-synaptiques on aboutit à un coût global de 7×10^8 molécules d'ATP par neurone par potentiel d'action. En intégrant ces coûts pour une fréquence de décharge à 4 Hz la consommation globale serait de $3,3 \times 10^9$ molécules d'ATP par neurone par seconde. Avec une densité au niveau cortical d'environ $9,2 \times 10^7$ neurones par cm^3 , donc par gramme², on calcule une consommation globale d'énergie par la matière grise de 30 à 40 ATP/mmol/g/min. Cette valeur correspond bien à celle mesurée par la technique du 2-déoxyglucose³, avec laquelle on obtient des valeurs de 30 à 50 mmol/g/min. Pour ce qui est des différents processus liés à la neurotransmission glutamatergique, leur contribution relative se répartirait de la manière suivante : 47% pour les potentiels d'action, 35% pour les réponses postsynaptiques, 12% pour le maintien des potentiels de repos et des gradients électrochimiques, 3% pour le recyclage glial du glutamate et 3% pour l'activité de libération à partir des terminaisons⁴. Si l'on met en relation cette consommation liée à la transmission glutamatergique avec la consommation globale d'énergie par le cortex cérébral, il en résulte une consommation d'environ 15% qui serait déterminée par des mécanismes autres que la transmission glutamatergique, notamment par des processus de fonctionnement commun à toutes les cellules de l'organisme. En résumé, il apparaît que la transmission glutamatergique constitue environ 85% du coût énergétique cérébral. Des calculs analogues ont été effectués chez le primate, en prenant en compte la densité synaptique, le nombre de neurones par mm^3 , les fréquences de décharge et ont abouti à une estimation d'un coût énergétique de $2,5 \times 10^9$ molécules d'ATP par neurone par potentiel d'action, ce qui correspond à peu près à un coût de 2,5 fois inférieur à celui déterminé chez le rongeur⁵.

Le couplage métabolique neurone-glie

- 3 Ayant déterminé quels sont les processus liés à l'activité neuronale qui consomment de l'énergie, le cours a abordé l'étude des mécanismes qui sont à la base du couplage entre l'activité neuronale et la consommation d'énergie. En effet, une des questions encore aujourd'hui ouvertes en neurobiologie et en neuroénergétique spécifiquement, est celle de savoir comment les événements électrochimiques qui se produisent au niveau neuronal et, en particulier, au niveau synaptique, se traduisent par une augmentation de la disponibilité de substrats énergétiques localement en lien direct avec l'activité neuronale. Dans cette partie du cours, les travaux du laboratoire ont été présentés. Ces travaux ont permis de mettre en évidence un rôle central d'un type particulier de cellules gliales dans ce couplage métabolique. En effet, les astrocytes ont une disposition morphologique particulière, possédant des processus qui entourent, en grande partie, les profils synaptiques et d'autres qui recouvrent les parois des capillaires intraparenchymateux. Ces derniers processus périvasculaires sont appelés les pieds astrocytaires. Au laboratoire, nous avons démontré que le glutamate libéré présynaptiquement est recapté, de manière très efficace, par les astrocytes au travers de transporteurs spécifiques dénommés EAAC1 et EAAC2 qui utilisent le gradient électrochimique du sodium comme force électrochimique pour transporter le glutamate à l'intérieur de l'astrocyte contre son gradient chimique. Cette entrée de sodium active la sodium/potassium-ATPase qui en consommant de l'ATP en diminue la disponibilité et donc active, par un mécanisme homéostatique, l'entrée de glucose dans l'astrocyte. De manière surprenante, le glucose recapté par ce mécanisme est relargué sous forme de lactate qui peut être consommé par le neurone après conversion en pyruvate. Le pyruvate peut intégrer le cycle de Krebs et produire par la phosphorylation oxydative à laquelle il est couplé 17 ATP par molécule⁶.

La navette lactate astrocyte-neurone

- 4 Les différents éléments moléculaires de cette « navette lactate astrocyte-neurones » ont été caractérisés. Ainsi, les transporteurs au monocarboxylate (MCT) qui permettent le transfert intercellulaire du lactate sont sélectivement exprimés : MCT1 au niveau astrocytaire et MCT2 au niveau neuronal. De plus, l'expression de l'enzyme lactate deshydrogénase (LDH) présente aussi une distribution cellulaire sélective. Ainsi la forme LDH1, forme qui est exprimée dans des tissus et cellules qui utilisent le lactate comme substrat comme, par exemple le myocarde, est sélectivement exprimée au niveau neuronal alors que la forme LDH5, qui elle est exprimée dans les tissus glycolytiques produisant du lactate, sont exprimés de manière sélective au niveau des astrocytes. Ainsi il semble exister un mécanisme direct de couplage entre l'activité synaptique et la consommation de glucose qui met en jeu les astrocytes, le recaptage de glutamate par ces cellules et la production de lactate à partir de glucose importé depuis les capillaires, qui peut ensuite être utilisé comme substrat énergétique par les neurones⁷.
- 5 L'utilisation de souris chez lesquelles le gène codant pour le transporteur du glutamate glial a été invalidé a démontré clairement, qu'en l'absence de cette molécule, le couplage entre l'activité synaptique glutamatergique et l'utilisation de glucose n'a pas lieu⁸. Des expériences conduites par l'utilisation d'oligonucléotides antisens ciblés contre le transporteur au glutamate glial ont donné des résultats analogues⁹. Les

expériences ont été conduites dans les deux cas dans la voie somato-sensorielle qui connecte les vibrisses aux barrils.

Le coût énergétique de la neurotransmission inhibitrice

- 6 La question qui a été ensuite abordée dans le cours est celle du coût énergétique de la transmission inhibitrice. En effet, environ 10% des synapses corticales sont GABAergiques. Les résultats démontrent toutefois que le GABA, bien que recapté par l'astrocyte, ne modifie pas, de manière suffisante, l'homéostasie sodique, le signal principal pour l'activation de la sodium/potassium-ATPase et la réponse métabolique qui lui est couplée. Les augmentations de sodium induites par le recaptage de GABA sont marginales avec une cinétique lente qui n'aboutit pas à une activation rapide de la sodium/potassium-ATPase. Le GABA n'active donc pas la glycolyse astrocytaire. L'absence d'effet métabolique du GABA au niveau de l'astrocyte soulève la question du coût énergétique de la transmission inhibitrice et des mécanismes de couplage pour faire face à ces besoins. L'organisation synaptique des neurones GABAergiques fournit une piste de réflexion. En effet, la grande majorité de ces neurones sont des interneurons, notamment au niveau du cortex cérébral. Ces interneurons GABAergiques reçoivent eux-mêmes des afférences glutamatergiques. Une explication possible dès lors est que lors de la libération de glutamate dans une région corticale, l'entrée de glucose dans le parenchyme médié par la transmission glutamatergique fournit suffisamment d'énergie localement pour également faire face aux besoins énergétiques des interneurons GABAergiques.
- 7 Ce point de vue est d'ailleurs conforté par les expériences conduites au laboratoire qui ont démontré que le signal glutamatergique est amplifié du point de vue spatial par le biais des jonctions communicantes (gap junctions) qui existent entre les astrocytes. En effet, le glutamate stimule la production d'une vague calcique qui se propage de proche en proche entre les astrocytes, notamment par le biais des jonctions communicantes; divers laboratoires ont démontré que cette vague calcique stimule la libération locale de glutamate à partir de l'astrocyte¹⁰. Le glutamate ainsi libéré à partir d'astrocytes est recapté par les astrocytes adjacents produisant, comme cela pouvait être prévu, une entrée de sodium et une propagation d'une vague sodique. Cette même vague sodique déclenche par les mécanismes décrits précédemment, l'entrée de glucose et produit donc une vague métabolique. Ainsi, suite à l'activation métabolique localisée produite par la libération synaptique de glutamate, le couplage qui aboutit à l'entrée de glucose localement, est amplifié par l'existence de cette vague métabolique produite par la libération de glutamate par les astrocytes. Ainsi ce mécanisme augmente considérablement le volume cortical au sein duquel le glucose est importé en réponse à l'activation synaptique¹¹. Cette amplification du signal métabolique permet également de fournir les substrats énergétiques aux interneurons GABAergiques qui ne semblent pas avoir de mécanisme de couplage neurométabolique direct.

Le lactate comme substrat énergétique pour l'activité neuronale

- 8 L'utilisation de lactate comme substrat énergétique a également été discutée. En effet, par des expériences de résonance magnétique par spectroscopie (MRS) il a été possible de démontrer que les neurones, en présence de concentrations égales de lactate et de glucose, consomment de manière préférentielle le lactate, dans un rapport de 9 à 1¹².

Dès lors, il semble que le lactate soit, non seulement un substrat utilisable par les neurones mais, qu'en fait, il s'agirait d'un substrat préférentiel.

- 9 Kasischke et collaborateurs¹³, ont analysé par microscopie biphotonique le signal NADH/NAD⁺ comme marqueur de la glycolyse (augmentation du signal) ou de la phosphorylation oxydative (baisse de NADH), lors de l'activité synaptique. Ces expériences ont permis d'apporter des informations sur la cinétique et la séquence des processus qui constituent la navette lactate astrocyte neurone. D'après ces expériences, suite à une activation neuronale, il existe une utilisation rapide de lactate et son oxydation par les neurones. À cette première phase, illustrée par une diminution du signal NADH localisée sélectivement au niveau neuronal, suit une réponse glycolytique marquée par l'augmentation du signal NADH et qui est exclusivement localisé au niveau astrocytaire. Ainsi, il semble que lors de l'activation, les neurones utilisent rapidement les substrats énergétiques disponibles dans l'espace extracellulaire, vraisemblablement du lactate et que le mécanisme médié par le transporteur au glutamate reconstitue ce pool extracellulaire de lactate pour les utilisations subséquentes¹⁴.
- 10 La question de l'utilisation du lactate de manière préférentielle par les neurones a ensuite été abordée à la lumière de données bien établies de la biochimie ainsi que de données récentes fournies par la résonance magnétique spectroscopique. Ainsi, le lactate peut être utilisé sans aucun investissement d'ATP, contrairement au glucose, par une simple conversion en pyruvate sous l'action de la lactate déshydrogénase. Il apparaît dès lors que l'utilisation de ce substrat qui ne comporte pas investissement d'énergie, est avantageuse du point de vue énergétique.

Lactate et transfert d'équivalents réducteurs

- 11 D'autre part, le lactate est transporté à travers les membranes *via* les transporteurs en monocarboxylate par un mécanisme de co-transport avec des protons, donc d'un pouvoir réducteur. Cerdan et collaborateurs ont démontré que la navette lactate astrocyte neurone permettait d'effectuer un transfert d'équivalents réducteurs entre les astrocytes et les neurones¹⁵. Ainsi, lorsque le lactate est capté par les neurones, la conversion de lactate en pyruvate consomme du NAD⁺ et inhibe la consommation de glucose par les neurones. Les résultats de Barros et collaborateurs¹⁶ démontrent d'ailleurs une inhibition de la consommation de glucose par les neurones lors de l'activation neuronale.
- 12 Ainsi, l'utilisation de lactate par le neurone a le double avantage de fournir sous forme de lactate, de l'énergie rapidement utilisable pour la phosphorylation oxydative ainsi que des équivalents réducteurs. En quoi la disponibilité d'équivalents réducteurs est-elle importante pour les neurones? Entre ici en jeu le fait que les neurones ont une activité oxydative importante qui a comme effet collatéral une forte production de radicaux libres. Ainsi, l'activité de la phosphorylation oxydative et d'enzymes tels les oxygénases sont des contributeurs importants à la formation de ces molécules qui présentent un danger pour l'intégrité cellulaire. Des mécanismes d'inactivation de ces radicaux libres existent, notamment par l'activité de la superoxyde dismutase (SOD) qui permet la formation de peroxyde d'hydrogène à partir de radicaux libres. Ce peroxyde d'hydrogène représente en soi encore une molécule potentiellement toxique; elle est toutefois prise en charge par l'enzyme glutathion peroxydase qui utilise la capacité réductrice du glutathion réduit pour produire de l'eau en consommant des équivalents

réducteurs. La glutathion réductase permet de régénérer le glutathion réduit. Cette dernière réaction nécessite des équivalents réducteurs sous forme de NADPH. On voit donc que le neurone, site important de production de radicaux libres dépend de l'astrocyte pour la fourniture d'équivalents réducteurs. Il en dépend également pour la production de glutathion. En effet, les neurones ne peuvent pas capter la cystine, qui une fois transformée en cystéine, est un des acides aminés qui constituent le glutathion avec la glycine et le glutamate. Les travaux de Dringen et collaborateurs¹⁷ ont montré que les neurones dépendent des astrocytes pour la synthèse de glutathion. En effet, le glutathion synthétisé par l'astrocyte, est libéré dans l'espace extracellulaire au travers de transporteurs appartenant à la famille des multidrug resistance proteins (MRP). Une fois libéré dans l'espace extracellulaire, le glutathion est clivé en un dipeptide, la cystéine-glycine, qui peut être recaptée par le neurone. La cystéine-glycine est couplée ensuite au glutamate ce qui permet de produire le glutathion à l'intérieur du neurone.

- 13 Un point qui a donc été particulièrement discuté dans le cours, est celui la dépendance de l'astrocyte de la part du neurone, non seulement du point de vue énergétique sous forme d'ATP mais également du point de vue de sa capacité réductrice. De manière intéressante, des travaux récents démontrent que le glutamate lui-même stimule la libération de glutathion à partir de l'astrocyte¹⁸. Ainsi, un stimulus synaptique, le glutamate, déclenche la libération de lactate et de glutathion à partir de l'astrocyte, ces deux substrats métaboliques étant essentiels pour l'équilibre énergétique du neurone.

Les flux métaboliques astrocytaires

- 14 Une autre question concernant le couplage métabolique astrocyte-neurone a été abordée, afin d'éclairer le fait que l'astrocyte, bien que présentant des densités mitochondriales appréciables, produit du lactate en présence d'oxygène au lieu d'oxyder le pyruvate. Diverses explications sont possibles. L'une d'entre elles implique le fait que l'enzyme clé pour l'entrée du pyruvate dans le cycle de Krebs, la pyruvate déshydrogénase, serait inhibée au niveau de l'astrocyte, du fait de son degré de phosphorylation. Des résultats du groupe de Sokoloff, montrent que le dichloroacétate qui a comme action d'activer la pyruvate déshydrogénase, diminue considérablement la production de lactate à partir de l'astrocyte¹⁹. Récemment, la mesure directe de l'activité oxydative basale de l'astrocyte a pu être réalisée, en utilisant l'acétate. Ainsi, les travaux de Waniewski ont montré que ce substrat est capté de manière sélective par les astrocytes²⁰. L'acétate marqué par le carbone¹³ est actuellement utilisé dans des expériences de résonance magnétique spectroscopique pour mesurer *in vivo* l'activité oxydative astrocytaire. Les résultats récents du groupe de Nedergaard²¹ qui ont procédé à une analyse transcriptomique à partir de préparations d'astrocytes isolés de manière aiguë et sélective, ont démontré la présence d'enzymes du cycle de Krebs et de la phosphorylation oxydative. Dans ces mêmes expériences, les auteurs ont toutefois démontré une importante production de lactate à partir de glucose par les astrocytes. La conclusion qui peut être tirée à partir de ces expériences, est que l'astrocyte a une capacité oxydative réelle, mais qui est rapidement dépassée par l'augmentation du flux glycolytique stimulé par le glutamate qui de fait aboutit à la production et libération de lactate même en présence d'oxygène par l'astrocyte. Son activité oxydative est donc présente mais limitée.

Rôle du glycogène astrocytaire

- 15 Le cours a ensuite abordé une caractéristique particulière du métabolisme astrocytaire, à savoir la présence de glycogène. En effet, le glycogène est exclusivement localisé au niveau astrocytaire, à l'exception de quelques neurones de grande taille au niveau du tronc cérébral. Des expériences conduites au laboratoire ont démontré l'existence d'un nombre restreint de neurotransmetteurs qui mobilisent le glycogène astrocytaire et aboutissent à la production de lactate. Ces neurotransmetteurs sont le VIP, la noradrénaline et l'adénosine, tous agissant pour l'essentiel, *via* des récepteurs spécifiques couplés à des protéines G qui elles-mêmes aboutissent à l'activation de la cascade AMP cyclique²². Le rôle de cette mobilisation du glycogène médié par certains neurotransmetteurs est de fournir, lors de l'activation, des substrats énergétiques aux neurones sous forme de lactate. Des expériences conduites en laboratoire ont permis de démontrer un effet biphasique dans la régulation du métabolisme du glycogène astrocytaire par les neurotransmetteurs. En effet, suite à l'effet glycolytique rapide qui se déploie en quelques secondes, une resynthèse massive du glycogène est activée. Cette resynthèse dépend de l'induction de gènes. Le gène qui est induit de manière significative est celui qui code pour le *protein targeting glycogen* (PTG). Le PTG est une protéine de type « chaperone » qui favorise la compartimentalisation des enzymes responsables de la resynthèse de glycogène. Ainsi, une induction de l'expression de PTG aboutit à une orientation du métabolisme du glucose vers la synthèse de glycogène plutôt que vers la glycolyse. Une série d'expériences conduites au laboratoire a permis de montrer un rôle de cette resynthèse de glycogène induite par le PTG dans le cycle veille-sommeil. En effet, le PTG présente une variation circadienne avec une augmentation de l'expression en fin de période d'éveil. Si cette période d'éveil est prolongée par une déprivation de sommeil, l'induction de PTG est massive. Il ne s'agit pas seulement d'une augmentation de l'expression de gène; en effet il s'en suit une conséquence fonctionnelle dans la mesure où l'activité de la glycogène synthase est fortement augmentée²³. Une récupération de sommeil de 3 heures rétablit les niveaux de PTG et l'activité de la glycogène synthase. Nous avons interprété ces résultats de la manière suivante: lors de la période d'éveil et d'activité, des mécanismes transcriptionnels sont enclenchés par le VIP, la noradrénaline et l'adénosine qui aboutissent à l'induction de l'expression de PTG. Cette augmentation de l'expression de PTG prépare, du point de vue métabolique, le cortex cérébral à une phase d'endormissement. En effet, dans ces conditions qui favorisent l'induction du sommeil, le glucose sera stocké préférentiellement sous forme de glycogène plutôt que d'être utilisé. Cette série d'observations est en ligne avec le constat général d'un rôle homéostatique énergétique du sommeil²⁴.

Un nouveau paradigme : la plasticité métabolique

- 16 Un aspect nouveau abordé récemment au laboratoire a été présenté et discuté dans le cours. Il s'agit de l'hypothèse selon laquelle le couplage neurométabolique entre astrocytes et neurones pourrait être sujet à des mécanismes de plasticité comme le sont les mécanismes liés à la transmission synaptique. En d'autres termes la question posée est celle de savoir si des mécanismes de plasticité métabolique localisés au niveau astrocytaire sont nécessaires, voire indispensables à l'expression de la plasticité synaptique. Pour illustrer ce point, des résultats récents du laboratoire ont été

présentés. Il s'agit d'expériences d'apprentissage spatial chez la souris, apprentissage dont on sait qu'il s'accompagne de modifications de la plasticité synaptique au niveau de diverses régions de l'hippocampe. Ces animaux ont été soumis à un apprentissage spatial de type labyrinthe à 8 bras, dont 3 sont appâtés par de la nourriture. En quelques jours, les souris apprennent à identifier les bras appâtés à partir de repères spatiaux; après 7 jours, ils atteignent l'objectif avec une précision proche de 100%. Afin d'identifier ce que l'on pourrait appeler

une « trace métabolique » de la plasticité, les expériences d'autoradiographie au 2-désoxyglucose ont été réalisées chez ces souris au cours de l'apprentissage. Il a été mis en évidence une activation de différentes sous-régions de l'hippocampe qui varie selon le degré d'apprentissage. De manière très frappante, lorsque l'on effectue une expérience de rappel, 5 jours après le dernier jour d'apprentissage, le gyrus dentelé est la seule sous-région de l'hippocampe activée, alors qu'à la fin de 9 jours d'apprentissage, lorsque la performance comportementale est identique à celle observée au cours du rappel, les régions CA1 et CA3 sont activées²⁵. Ainsi, en présence d'une performance comportementale identique, des régions différentes sont activées. Ces données laissent entrevoir la possibilité d'une plasticité métabolique qui s'installe au cours de l'apprentissage. Actuellement, les expériences portent sur l'identification de gènes codant pour des protéines impliquées dans le couplage métabolique neurone-glie, mesurées par PCR quantitative à partir de microdissections effectuées par microscopie à capture laser, dans l'hippocampe d'animaux ayant suivi les protocoles d'apprentissage en utilisant la « trace métabolique » fournie par l'autoradiographie au 2DG comme index de localisation.

- 17 Un deuxième aspect de la plasticité métabolique potentielle a été également présenté, sur la base de résultats très récents, obtenus au laboratoire. La question posée était celle de savoir si des conditions pathologiques pourraient modifier le phénotype métabolique astrocytaire. Afin d'aborder cette question, nous avons exposé chroniquement les astrocytes à un environnement pro-inflammatoire représenté par les cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine 1 bêta ou le TNF alpha. Ces expériences ont par ailleurs été conduites en présence de la forme pathologique de la bêta-amyloïde, la forme 1-42, qui est présente dans les plaques de patients présentant la maladie d'Alzheimer. Les résultats indiquent un effet important de l'environnement pro-inflammatoire qui aboutit à un profil métabolique de l'astrocyte considérablement différent. En effet, les cytokines augmentent significativement le captage de glucose en conditions basales par l'astrocyte tout en diminuant aussi bien le contenu en glycogène que la production de lactate. On peut ainsi déduire qu'en présence d'un environnement pro-inflammatoire le rôle de l'astrocyte, comme stock énergétique et fournisseur de substrat énergétiques aux neurones, est considérablement altéré. Pour ce qui est de l'excès de glucose capté, il est traité par la voie des pentoses phosphates et par le cycle de Krebs et la phosphorylation oxydative qui sont fortement augmentés²⁶. Ainsi, la production de radicaux libres par la phosphorylation oxydative est stimulée en même temps que le mécanisme contre-régulateur, qui est la stimulation du shunt des pentoses qui représente la voie principale pour la production d'équivalents réducteurs qui permettent de neutraliser les radicaux libres. L'astrocyte, en présence de cytokines, se trouve donc métaboliquement dans une sorte de cycle futile au cours duquel la production de radicaux libres est augmentée en même temps que les mécanismes de défense contre ces derniers. On peut déduire également que la fonction neuroprotectrice de l'astrocyte se trouve ainsi diminuée. Ceci a été validé en démontrant qu'en présence

d'astrocytes qui ont préalablement été exposés à des cytokines, les neurones sont moins résistants à un stimulus potentiellement toxique comme un excès de glutamate. Il est à noter que tous les effets des cytokines sur le phénotype métabolique astrocytaire sont potentialisés par la présence concomitante de bêta-amyloïde 1-42. Il semble dès lors que l'environnement extracellulaire qui caractérise la maladie d'Alzheimer au niveau cortical, à savoir la présence de cytokines pro-inflammatoires et de bêta-amyloïde, modifie la capacité des astrocytes à effectuer un soutien métabolique aux neurones.

- 18 L'étude de l'effet de la bêta-amyloïde dans sa forme toxique 1-42, nous a amenés à mettre en évidence un mécanisme d'internalisation de la bêta-amyloïde par l'astrocyte, qui implique la mise en jeu de récepteurs de type « scavenger ». Ainsi, de manière sélective, la bêta-amyloïde dans une certaine forme d'agrégation fibrillaire uniquement est internalisée par les astrocytes. Des expériences récentes conduites au laboratoire indiquent que cette internalisation de l'amyloïde par l'astrocyte est un mécanisme indispensable pour l'effet de cette protéine sur le phénotype métabolique de l'astrocyte. La voie reste donc ouverte pour étudier les mécanismes qui associent de manière causale l'internalisation de la bêta-amyloïde par l'astrocyte et la modification de son phénotype métabolique.
- 19 D'autres évidences de plasticité astrocytaire, notamment morphologiques, se déployant en parallèle à des mécanismes de plasticité synaptique ont été fournies par divers laboratoires, Ainsi Welker et collaborateurs²⁷ ont démontré une augmentation considérable de la couverture astrocytaire des épines dendritiques dans les barrils du cortex somato-sensoriel suite à une stimulation soutenue des vibrisses correspondantes. De manière intéressante, cette augmentation de la couverture synaptique par des astrocytes s'accompagne également d'une surexpression des transporteurs au glutamate astrocytaire.

Neuroénergétique et imagerie cérébrale fonctionnelle

- 20 Dans la partie finale du cours, les implications du couplage métabolique neurone-glie et de la neuroénergétique en général, ont été discutée en relation à la genèse des signaux qui sont détectés par les techniques d'imagerie cérébrale fonctionnelle. Le premier aspect discuté concernait la technique de tomographie à émissions de positons (TEP) pour le 2-déoxyglucose marqué au ¹⁸Fluor. Cette technique permet de visualiser la consommation de glucose en réponse à une activité synaptique. Sur la base des résultats expérimentaux mettant en évidence le rôle du couplage neuro-astrocytaire, on en déduit que l'accumulation du traceur se produit essentiellement au niveau astrocytaire. Cette constatation n'enlève rien à la valeur de localisation de la technique dans la mesure où le signal de départ est un signal d'origine synaptique, le glutamate. Toutefois, cette constatation met en évidence le fait que des altérations au niveau astrocytaire des mécanismes de couplage entre le transport de glutamate et la glycolyse qu'il déclenche et qui aboutit à la libération de lactate, pourraient être perturbées dans certaines pathologies et résulter en un signal en TEP altéré.
- 21 Par ailleurs, l'existence d'une glycolyse transitoire lors de l'activation, permet de fournir des arguments pour proposer un rôle de cette glycolyse dans la production du signal BOLD (*Blood oxygen level dependent signal*) qui est à la base de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf). En effet, le signal BOLD est produit par un

changement du rapport oxy/déoxyhémoglobine qui modifie les propriétés paramagnétiques du sang artériel qui irrigue la région activée. Il s'agit là d'un paradoxe car on pourrait s'attendre que lors de l'activation, il y ait une diminution de la concentration en oxyhémoglobine; or il se produit de l'inverse, à savoir une augmentation relative de l'oxyhémoglobine par rapport à la déoxyhémoglobine. Ceci est toutefois cohérent par rapport au fait que, si durant l'activation il se produit un traitement du glucose dans la région activée sans consommation initiale d'oxygène (glycolyse), et que ce traitement du glucose est concomitant à l'arrivée de sang artériel en excès (hyperémie d'activation), on sera en présence d'un excès d'oxyhémoglobine dont l'oxygène n'est pas immédiatement consommé. Ainsi, il existerait un lien entre la glycolyse aérobie astrocytaire et la modification du rapport oxy-déoxyhémoglobine qui aboutit à la production du signal BOLD.

- 22 L'existence de cette glycolyse transitoire qui aboutit à une production de lactate a été également discutée en termes du rôle potentiel des astrocytes dans le couplage neurovasculaire. En effet, la glycolyse modifie le rapport NADH/NAD⁺ au niveau astrocytaire. Selon les travaux du groupe de Raichle²⁸, ce changement de rapport entre NADH/NAD⁺ pourrait jouer un rôle vasodilatateur, donc d'augmentation du débit sanguin. Ces travaux ont amené dans la discussion, d'autres mécanismes postulés concernant un rôle des astrocytes dans le couplage neurovasculaire. L'un de ces mécanismes proposé par divers investigateurs²⁹, implique la formation de postanoïdes astrocytaires faisant suite à l'activation de récepteurs métabotropiques au glutamate.
- 23 On voit donc que tout un faisceau de résultats récents pointent vers un rôle de l'astrocyte, non seulement dans le couplage neurométabolique, c'est-à-dire entre l'activité synaptique et la consommation de glucose mais également dans le couplage neurovasculaire, c'est-à-dire le couplage entre l'activité synaptique et l'augmentation du débit sanguin local. Dans les deux cas, l'astrocyte joue un rôle central dans ce couplage en détectant l'activité glutamatergique soit au moyen du transporteur au glutamate dans le cas du couplage neurométabolique, soit par l'activation de récepteurs métabotropes dans le cas du couplage neurovasculaire.

Un paradoxe : la consommation d'énergie élevée en conditions « basales »

- 24 Un autre aspect, lié à l'imagerie cérébrale fonctionnelle et aux mécanismes cellulaires et moléculaires qui la sous-tendent, a été discuté. En effet, contrairement à ce que l'on pourrait penser, l'augmentation de la consommation d'oxygène, ou du débit sanguin, ou encore de la consommation de glucose dans les régions activées, sont relativement modestes par rapport aux régions non activées. En réalité, ces augmentations métaboliques et vasculaires ne correspondent qu'à une augmentation de 10 à 15% par rapport au niveau basal. Dès lors, la question se pose de savoir quels sont les mécanismes impliqués dans la consommation très élevée que le cerveau fait en condition dite basale. Diverses hypothèses sont évoquées. La première est celle d'un équilibre dynamique entre excitation et inhibition. Il se peut, en effet, que l'activation induite par le glutamate au niveau de circuits particuliers, soit contrecarrée par une activité inhibitrice prépondérante. La sortie de ce circuit, dans lequel excitation et inhibition s'annulent, pourrait être nulle du point de vue électrophysiologique. Toutefois, les mécanismes cellulaires et moléculaires liés au couplage métabolique

précédemment discuté, vont être opérationnels même si la sortie électrophysiologique est nulle. Dès lors, même sans activation particulière détectable électrophysiologiquement, de l'énergie sera consommée. Le deuxième mécanisme évoqué pour rendre compte de cette consommation basale élevée, est l'activité hors ligne ou activité de post-processing de l'information, liée à la plasticité synaptique. En effet, le cerveau ne fonctionne pas uniquement en ligne lors de l'activation, mais des processus de traitement de l'information et de plasticité sont en action en permanence. Cette activité hors ligne consomme également de l'énergie.

- 25 Des observations récentes de Raichle et collaborateurs, qui discutent la question de cette activité basale élevée, ont été évoquées³⁰. En effet, il existe certaines régions du cerveau dont l'activité augmente lorsque le sujet n'est pas concentré sur une tâche particulière. Par ailleurs, ces mêmes régions, lorsqu'une activité spécifique est mise en jeu, qu'elle soit sensorielle ou motrice, diminuent leur activité³¹. Raichle a défini ce système comme un « *default mode* » donc comme un mode par défaut, dont la signification reste encore à définir. Le mode par défaut concerne des régions corticales médianes, notamment le cortex préfrontal médian, le cortex cingulaire postérieur médian, le précuneus et certaines zones du cortex pariétal, latéral et médian. De manière fort intéressante, ce système présente des caractéristiques développementales particulières avec notamment une hypoactivité, voire une absence, chez des enfants en dessous de 10 ans³² ; c'est également un des systèmes qui présentent des diminutions importantes lors de la maladie d'Alzheimer³³.

Neuroénergétique et maladies neuropsychiatriques

- 26 En ce qui concerne les maladies psychiatriques en général, et spécifiquement la maladie d'Alzheimer, de nombreuses observations ont été réalisées par imagerie cérébrale fonctionnelle. En particulier, on observe une diminution considérable de la consommation de glucose mesurée par TEP chez des patients souffrant d'une maladie d'Alzheimer. Ceci n'est pas surprenant dans la mesure où, avec la perte neuronale, la libération synaptique de glutamate, qui est responsable de l'importation de glucose au sein du parenchyme cérébral, est diminuée. Toutefois, ce qui est le plus frappant est que chez des patients qui sont à risque pour la maladie d'Alzheimer, par exemple, ceux exprimant un polymorphisme de l'apolipoprotéine 4 présentent déjà une baisse de la consommation de glucose dans des aires temporo-pariétales avant que l'on puisse mettre en évidence une atrophie corticale ou même des troubles cognitifs³⁴. Cette observation soulève la possibilité que des altérations du métabolisme astrocytaire soient à l'origine, ou en tout cas qu'elles puissent amplifier, un processus pathologique qui aboutirait ensuite à la mort neuronale. C'est dans cette optique que nous avons conduit au laboratoire des expériences de stimulation de l'échange métabolique astrocyte-neurones au cours desquels nous avons tenté d'augmenter l'augmentation du captage de glucose par l'astrocyte et le captage de lactate par les neurones. Ces expériences ont été conduites en réalisant la surexpression du transporteur au glucose GLUT1 et du transporteur au lactate MCT2 en transfectant les astrocytes avec des vecteurs viraux contenant le cDNA codant pour GLUT1 et les neurones avec des vecteurs aboutissant à la surexpression de MCT2. Ces résultats ont montré, dans des préparations *in vitro*, dans lesquelles les astrocytes sont cultivés en présence de neurones, que les neurones résistent mieux à des stimulations nocives de type

excitotoxique³⁵. On peut donc postuler qu'une activité accrue de la navette lactate-astrocyte-neurones aboutisse à un effet neuroprotecteur.

- 27 L'implication du couplage métabolique médié par les astrocytes dans d'autres pathologies psychiatriques peut également être évoquée. Ainsi, dans une étude par analyse de transcriptome, conduite sur des cerveaux post-mortem obtenus à partir de patients souffrant de dépression majeure, certains gènes se sont révélés être considérablement diminués dans leur expression, à savoir le gène codant pour le transporteur au glutamate glial et pour l'enzyme glutamique synthase, qui est impliquée dans le recyclage du glutamate sous forme de glutamine. Cette dernière est ensuite recaptée par les neurones afin de rétablir le pool de glutamate vésiculaire³⁶. Une diminution de la fonction de ce recyclage du glutamate devrait aboutir à une diminution de la signalisation qui permet l'importation de glucose dans le parenchyme cérébral et donc se traduire par une diminution du signal TEP, notamment dans le cortex dorsolatéral chez les patients dépressifs. Or, il se trouve que c'est exactement ce qui est observé par cette technique d'imagerie. Il y a donc là une relation entre les niveaux d'expression de molécules spécifiques gliales, un signal par imagerie cérébrale fonctionnelle et une pathologie neuropsychiatrique.

Colloque : Neurosciences et psychanalyse. Une rencontre autour de l'émergence de la singularité

- 28 Un colloque de clôture du cours intitulé « Neurosciences et psychanalyse : une rencontre autour de l'émergence de la singularité » s'est tenu le 27 mai 2008 à l'auditoire Marguerite de Navarre. Les conférenciers invités étaient les suivants :
- François Ansermet et Pierre Magistretti : « Plasticité et homéostasie à l'interface entre neurosciences et à la psychanalyse ».
 - Cristina Alberini : « The Dynamics of our Internal Representations : Memory Consolidation, Reconsolidation and the Integration of New Information with the Past ».
 - Marcus Raichle : « Two Views of Brain Function ».
 - Antonio Damasio : « A Neurobiology for Conscious and Unconscious Processing ».
 - Marc Jeannerod : « La psychotérapie neuronale ».
 - Michel Le Moal : « De l'homéostasie aux processus opposants : une dynamique psychobiologique ».
 - Alim Benabid : « Du Parkinson à l'humeur, le chemin questionnant du neurochirurgien ».
 - Daniel Widlocher : « Neuropsychologie de l'imaginaire ».
 - Lionel Naccache : « De l'inconscient fictif à la fiction consciente ».
 - Eric Laurent : « Usages des neurosciences pour la psychanalyse ».
- 29 L'existence de processus psychiques inconscients est un sujet d'intérêt et de recherche commun aux neurosciences et à la psychanalyse. Toutefois le dialogue entre ces deux disciplines a été pour le moins difficile. Quelles en sont les raisons? Certes les cadres de référence sont sans commune mesure, le langage propre à chaque champ est différent et ces deux disciplines ont des histoires divergentes, difficiles à concilier, qui font aussi leur originalité. Pourtant neurosciences et psychanalyse partagent l'incontournable question de l'émergence de la singularité.
- 30 C'est dans ce contexte que s'est inscrit le colloque « Neurosciences et psychanalyse : une rencontre autour de l'émergence de la singularité ». L'idée de ce colloque a été de

réunir d'éminents spécialistes des neurosciences et de la psychanalyse pour explorer les points de convergence potentiels entre ces deux disciplines que tout apparemment sépare et que l'on pourrait qualifier d'incommensurables. Dans ce type d'exercice il convient de bien se garder de tomber dans un syncrétisme simplificateur dans lequel les principes des deux ordres pourraient être interchangeables et par lequel psychanalyse et neurosciences y perdraient leur nature et leur tranchant. La démarche qui a animé ce colloque a été plutôt d'identifier des points d'intersection à partir desquels les concepts d'un domaine fertilisent la réflexion de l'autre, ouvrent vers des perspectives de recherche nouvelles. Un de ces points d'intersection est sans doute la notion de trace et de plasticité neuronale. D'autres, comme par exemple ceux qui concernent les états somatiques et le maintien de l'homéostasie, notions du champ biologique qui sont à rapprocher de celles de pulsion et du principe de plaisir du champ freudien méritent d'être explorées. Ce sont ces points d'intersection potentiels qui ont été abordés par les représentants de premier plan des deux disciplines invités à ce colloque.

Publications

Articles originaux

- 31 Rappaz B., Barbul A., Emery Y., Korenstein R., Depeursinge C., Magistretti P.J., Marquet P., "Comparative study of human erythrocytes by digital holographic microscopy, confocal microscopy, and impedance volume analyzer", *Cytometry A.*, 2008, Jul 9. [Epub ahead of print].
- Wyss M.T., Weber B., Treyer V., Heer S., Pellerin L., Magistretti P.J., Buck A., "Stimulation-induced increases of astrocytic oxidative metabolism in rats and humans investigated with 1-(11)C-acetate", *J Cereb Blood Flow Metab.*, 2008, Aug 20. [Epub ahead of print].
- Chiry O., Fishbein W.N., Merezhinskaya N., Clarke S., Galuske R., Magistretti P.J., Pellerin L., "Distribution of the monocarboxylate transporter MCT2 in human cerebral cortex : An immunohistochemical study", *Brain Res.*, 2008, Jun 18.
- Badaut J., Brunet J.F., Petit J.M., Guérin C.F., Magistretti P.J., Regli L., "Induction of brain aquaporin 9 (AQP9) in catecholaminergic neurons in diabetic rats", *Brain Res.*, 2008, Jan 10; 1188 : 17-24. Epub 2007 Nov 7.
- Rappaz B., Charrière F., Depeursinge C., Magistretti P.J., Marquet P., "Simultaneous cell morphometry and refractive index measurement with dual-wavelength digital holographic microscopy and dye-enhanced dispersion of perfusion medium", *Opt Lett.*, 2008, Apr 1; 33(7) : 744-6.
- Gavillet M., Allaman I., Magistretti P.J., "Modulation of astrocytic metabolic phenotype by proinflammatory cytokines", *Glia.* 2008, Mar 27; [Epub ahead of print].
- Pellerin L., Bouzier-Sore A.K., Aubert A., Serres S., Merle M., Costalat R., Magistretti P.J., "Activity-dependent regulation of energy metabolism by astrocytes: an update", *Glia.*, 2007 Sep; 55(12) : 1251-62. Review.
- Granziera C., Thevenet J., Price M., Wiegler K., Magistretti P.J., Badaut J., Hirt L., "Thrombin-induced ischemic tolerance is prevented by inhibiting c-jun N-terminal kinase", *Brain Res.*, 2007 May 7; 1148 : 217-25. Epub 2007 Feb 22.

Badaut J., Brunet J.F., Petit J.M., Guérin C.F., Magistretti P.J., Regli L., “Induction of brain aquaporin 9 (AQP9) in catecholaminergic neurons in diabetic rats”, *Brain Res.*, 2007, Nov 7.

Kovacs K.A., Steullet P., Steinmann M., Do K.Q., Magistretti P.J., Halfon O., Cardinaux J.R., “TORC1 is a calcium- and cAMP-sensitive coincidence detector involved in hippocampal long-term synaptic plasticity”, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(11) : 4700-4705.

Granziera C., Thevenet J., Price M., Wiegler K., Magistretti P.J., Badaut J., Hirt L., “Thrombin-induced ischemic tolerance is prevented by inhibiting c-jun N-terminal kinase”, *Brain Res.*, 2007, 1148 : 217-25.

Laughton J.D., Bittar P., Charnay Y., Pellerin L., Kovari E., Magistretti P.J., Bouras C., “Metabolic compartmentalization in the human cortex and hippocampus : evidence for a cell- and region-specific localization of Lactate Dehydrogenase 5 and Pyruvate Dehydrogenase”, *BMC Neuroscience*, 2007, 23; 8 (1) : 35.

Aubert A., Pellerin L., Magistretti P.J., Costalat R., “A coherent neurobiological framework for functional neuroimaging provided by a model integrating compartmentalized energy metabolism”, *Proc Natl Acad Sci USA.*, 2007, 104(10) : 4188-4193.

Commentaire, chapitre

- 32 Magistretti P.J., Allaman I., “Glycogen : a Trojan horse for neurons”, *Nat Neurosci.*, 2007, 11, 1341-2.

Magistretti P.J. “Brain Energy Metabolism”, In : Squire L., Berg, D., Bloom, F.e., du Lac S., Ghosh A., Spitzer N. (Eds), *Fundamental Neuroscience*, 3rd Edition, Academic Press, 2008, 271-293.

Conférences plénières et sur invitation

2008

- « Mind your Brain » Symposium, Lausanne.
- 100th meeting of the Swiss Neurological Society.
- Club cellules gliales, Paris.
- École Normale Supérieure, Paris.
- Institute for Research in Biomedicine, Barcelona.
- Colloque des neurosciences cliniques, CHUV.
- Symposium on « Neurosciences and Society », FENS.
- European Science Open Forum, Barcelona.
- Gordon Research Conference on « Membrane transport proteins », Il Ciocco.

2007

- École Normale Supérieure, Paris.
- 12th Neuronal degeneration workshop, Verbier.
- Acettepe University, Ankara.
- Wallenberg Symposium, Stockholm.

International Meeting of ESCAP (European Society for Child and Adolescent Psychiatry), Florence.

VIII European Meeting on Glial Function, London.

Glaxo Smith Kline, Harlow.

Association Psicoanalitica de Argentina, Buenos Aires.

London Psychoanalytical Society, London.

Yale University, Department of Physiology.

Mount Sinai School of Medicine, Department of Neuroscience.

Phylotetes Center, New York Psychoanalytical Society, New York.

University of Pennsylvania, Department of Pediatrics.

University of Ancona, Annual Lecture, Department of Neuroscience.

NOTES

1. Attwell and Laughlin, *J Cereb Blood Flow Metab.* 21 : 1133-1145, 2001.
2. Breitenberg et Schütz, *Cortex : statistics and geometry of neuronal connectivity*, 2nd ed. Berlin : Springer, 1998.
3. Sokoloff et al., *J Neurochem.* 28 : 897-916, 1977.
4. Attwell and Laughlin, *J Cereb Blood Flow Metab.* 21 : 1133-1145, 2001.
5. Lennie, *Current Biol* 13 : 493-497, 2003.
6. Magistretti et al., *Science* 283 : 496-497, 1999.
7. Magistretti, *J Exp Biol.* 209 : 2304-2311, 2006.
8. Voutsinos-Porche et al., *Neuron* 37 : 275-286, 2003.
9. Cholet et al., *J Cereb Blood Flow Metab.* 21 : 404-412, 2001.
10. Jourdain et al., *Nat Neurosci.* 10 : 331-339, 2007.
11. Bernardinelli et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 101 : 14937- 14942, 2004.
12. Bouzier-Sore et al., *J Cereb Blood Flow Metab.* 23 : 1298-306, 2003.
13. Kasischke et al., *Science* 305 : 99-103, 2004.
14. Pellerin et Magistretti, *Science* 305 : 50-52, 2004.
15. Ramirez et al., *J Neurosci Res.* 85 : 3244-3253, 2007.
16. Porras et al., *J Neurosci.* 24 : 9669-9673, 2004.
17. Dringen et Hirrlinger, *Biol Chem.* 384 : 505-516, 2003.
18. Frade et al., *J Neurochem.* 105 : 1144-1152, 2008.
19. Itoh et al., *Proc Natl Acad Sci USA.* 100 : 4879-4884, 2003.
20. Waniewski et Martin, *J Neurosci.* 18 : 5225-5233, 1998.
21. Lovatt et al., *J Neurosci.* 27 : 12255-12266, 2007.
22. Sorg et Magistretti, *J Neurosci.* 12 : 4923-4931, 1992.
23. Petit et al., *Eur J Neurosci.* 16 : 1163-1167, 2002.
24. Cirelli et Tononi, *PLoS Biology* 6 : 1605-1611, 2008.
25. Ros et al., *J Cereb Blood Flow Metab.* 26 : 468-477, 2006.
26. Gavillet et al., *Glia.* 56 : 975-989, 2008.
27. Genoud et al., *PLoS Biol.* 4 : 2057-2064 (e343), 2006.
28. Vlassenko et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 103 : 1964-1969, 2006.
29. Iadecola et Nedergaard, *Nat Neurosci.* 10 : 1369-1376, 2007.

30. Raichle et Gusnard, *J Comp Neurol*. 493 : 167-176, 2005.
 31. Fox *et al.*, *Nat Rev Neurosci*. 8 : 700-711, 2007.
 32. Raichle et Mintun, *Annu Rev Neurosci*. 29 : 449-476, 2006.
 33. Raichle et Mintun, *Annu Rev Neurosci*. 29 : 449-476, 2006.
 34. Reiman, *Ann NY Acad Sci*. 1097 : 94-113, 2007.
 35. Bliss *et al.*, *J Neurosci*. 24 : 6202-6208, 2004.
 36. Choudray *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA*. 102 : 15653-15658, 2005.
-

INDEX

Thèmes : Chaire internationale, Chaires annuelles

AUTEUR

PIERRE MAGISTRETTI

Professeur associé au Collège de France pour l'année 2007-2008