
La découverte de la navette lactate astrocyte-neurone et le fonctionnement cérébral

Luc Pellerin*¹ and Anne-Karine Bouzier-Sore²

¹IRMETIST U1313 – Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale - INSERM, Université de Poitiers, CHU Poitiers – France

²Centre de résonance magnétique des systèmes biologiques – Université de Bordeaux, Centre National de la Recherche Scientifique, Centre National de la Recherche Scientifique : UMR5536 – France

Résumé

Le cerveau est un organe énergivore. Bien que représentant uniquement 2% du poids corporel chez l'homme adulte, sa part de la consommation de glucose représente 25% du total de l'organisme au repos. Pendant longtemps le glucose a été considéré comme le principal, voire l'unique substrat énergétique cérébral. Son oxydation complète permettant de satisfaire les besoins énergétiques des neurones, principaux responsables des énormes dépenses énergétiques cérébrales nécessaires pour soutenir leur activité de traitement de l'information. En parallèle, il a été montré que la consommation de glucose cérébral est directement corrélée au niveau d'activité neuronale, donnant lieu au développement de techniques d'imagerie cérébrale fonctionnelles basées sur ce principe de couplage neurométabolique. Un changement de paradigme va subvenir au milieu des années 90 suite à une observation faite à partir de cultures primaires d'astrocytes. Il a ainsi été montré que le glutamate, principal neurotransmetteur excitateur, provoque une activation de la glycolyse astrocytaire se traduisant par une augmentation de la consommation de glucose mais aussi de la production de lactate. Le mécanisme implique la recapture du glutamate via des transporteurs à haute affinité Na⁺-dépendants et l'activation d'une sous-unité particulière de la Na⁺-K⁺ ATPase astrocytaire. Sur cette base va naître le concept de la navette lactate astrocyte-neurone. En effet, il va être montré subséquemment que les neurones, lorsque mis en présence de glucose et de lactate, vont préférentiellement utiliser le lactate comme substrat oxydatif pour produire de l'énergie. Ainsi, les astrocytes endossent le rôle de soutien métabolique des neurones "à la demande". Des preuves de l'existence de cette navette lactate cérébrale vont ensuite être apportées *in vivo* chez l'animal, soit par des approches pharmacologiques, soit par des approches génétiques. Ainsi, il va être démontré que l'activation des transporteurs glutamatergiques astrocytaires (par la ceftriaxone), ou leur inhibition (par la clozapine ou génétiquement chez des souris KO), modifie la consommation cérébrale de glucose en accord avec le concept de la navette lactate. Une autre étape importante fut la démonstration que l'apport de lactate aux neurones par les astrocytes est non seulement important pour l'activation d'une région cérébrale, mais aussi pour permettre l'accomplissement des fonctions cognitives liées à cette région. L'approche utilisée va être de cibler les transporteurs aux monocarboxylates (ou MCTs), une isoforme étant spécifiquement exprimée par les neurones (MCT2) et par les astrocytes (MCT4). Il va être montré qu'une réduction de l'expression neuronale de MCT2 dans le cortex somatosensoriel S1BF va prévenir le signal d'imagerie de résonance magnétique fonctionnelle de type BOLD (IRMf BOLD), signalant une activation corticale, suite à une

*Intervenant

stimulation des vibrisses chez le rat. En parallèle, ces animaux verront leur capacité à discriminer deux objets dans la tâche de reconnaissance d'objets texturés être altérée, alors qu'elle est intacte lors de la reconnaissance visuelle. La réduction d'expression astrocytaire de MCT4 dans la même région entraînera une perte d'activation en IRMf BOLD chez la moitié de animaux. La réponse BOLD sera rétablie après injection de lactate intraveineuse. Pour les animaux n'ayant plus de réponse BOLD, leur capacité de discrimination dans la tâche de reconnaissance d'objets texturés sera aussi altérée. Afin de pousser plus loin les investigations comportementales, des souris transgéniques ont été produites afin de permettre l'invalidation sélective dans l'hippocampe du MCT2 neuronale ou du MCT4 astrocytaire. Les souris ont été ensuite soumises à une batterie de tests d'apprentissage et de mémoire impliquant l'hippocampe. Il a ainsi été mis en évidence que les invalidations de MCT2 ou MCT4 préviennent l'apprentissage non-spatial révélé par la tâche d'évitement inhibiteur. Lors de la tâche de la discrimination du nouvel objet par reconnaissance visuelle, les performances seront altérées lorsque la tâche fera appel à la mémoire à long terme mais pas à celle à plus court terme. L'apprentissage lors de la tâche spatiale de la piscine de Morris sera retardée chez les animaux ayant subi des invalidations de l'un ou de l'autre des transporteurs. Cependant, seules les souris ayant subi une invalidation du transporteur neuronal MCT2 verront leur mémoire à très long terme être affectée. Il apparaît ainsi clair que la navette lactate astrocyte-neurone joue un rôle essentiel permettant de soutenir les mécanismes impliqués dans les fonctions cognitives telles l'apprentissage et la mémoire.