

Anesthésie et développement cérébral (Neuroscience-oriented anesthesia research group)

Sujet :

Chaque année, un nombre important de foetus et de nourrissons humains reçoivent une anesthésie dans le monde et la morbidité et mortalité périopératoire dans cette population est nettement plus grande comparé aux enfant plus âgés. Les agents anesthésiques couramment utilisés influencent significativement l'activité des systèmes GABAergiques et glutamatergiques; ceux-ci jouent un rôle prépondérant dans le développement du système nerveux central (SNC). Dans ce contexte, si les agents anesthésiques, en tant que modulateurs pharmacologiques de la transmission GABAergique et glutamatergique, interfèrent avec le développement du SNC, cela soulève une question importante. L'objectif central de notre recherche est d'élucider dans quelle mesure les agents anesthésiques exercent des effets indésirables sur la différenciation neuronale et la synaptogénèse durant le développement du SNC. Notre laboratoire a récemment mis en évidence que ces agents sont susceptibles d'induire des altérations à long terme de l'arbre dendritique de neurones en culture. Etant donné que les dendrites représentent les sites primaires des contacts synaptiques et constituent des déterminants majeurs des propriétés électrophysiologiques des neurones, ces résultats suggèrent que l'exposition des neurones en développement à des agents anesthésiques pourrait sérieusement altérer la formation des réseaux neuronaux. Si ces données expérimentales se confirmaient, elles auraient des implications extrêmement importantes pour la pratique anesthésique pédiatrique, étant donné que la phase de différenciation dendritique et de synaptogénèse la plus intense se déroule durant le troisième trimestre de la grossesse et les quelques premières années de vie postnatale. Ainsi, il est de la plus grande importance de déterminer si l'anesthésie est susceptible d'induire des altérations du développement de l'arbre dendritique et des réseaux neuronaux in vivo. Pour répondre à cette question, dans les projets de recherche en cours, nous nous proposons de combiner des méthodes qui consistent à marquer et à suivre des cellules individuelles in vivo et que nous avons récemment mises au point dans notre laboratoire. Nous souhaitons par ailleurs tenter d'élucider les mécanismes moléculaires qui sous-tendent les effets indésirables des agents anesthésiques sur le développement neuronal durant la période postnatale précoce. Dans ce contexte, nous concentrons particulièrement sur la manière dont les agents anesthésiques affectent les aspects physiologiques de la neurotransmission médiée par les récepteurs GABAA durant la période du pic de synaptogénèse. A cette fin, nous utilisons une combinaison de techniques électrophysiologiques, biochimiques, morphologiques et fonctionnelles. Les résultats obtenus dans le cadre de ce projet promettent de mener à un avancement significatif dans notre compréhension des effets secondaires des agents anesthésiques sur le SNC en développement et donc de constituer une étape fondamentale dans le développement de nouvelles stratégies de prévention des effets indésirables de l'anesthésie sur le cerveau immature.

Mots clés :

anesthésiologie, développement, dendrite, GABA, glutamate, neuroplasticité, pédiatrie, système nerveux central

Responsable du groupe :

Laszlo Vutskits

Collaborateurs :

Dr Adrian Briner, MD-PhD student, Department of APSI

Catherine Fouda, technician Department of Bioinformatics and Structural Biology / Department of APSI

Prof Dominique Muller - Department of Fundamental Neuroscience

Prof Jozsef Kiss, Department of Fundamental Neuroscience

Prof Denis Morel, Department of APSI

Prof Walid Habre, Department of APSI

Dr Jean-Charles Sanchez, Department of Bioinformatics and Structural Biology

Dr Alexandre Dayer, Department of Adult Psychiatry

Financement :

Swiss National Science Foundation, De Reuter Foundation, Boninchi Foundation, Novartis Foundation, Schmidheiny Foundation, Bioinformatics grant of the University of Geneva, Fonds de Service APSI.

Outputs :

Gascon E, Klausner P, Kiss, JZ, **Vutskits L** :

Potentially toxic effects of anesthetics on the developing central nervous system.
Eur J Anesth 2007; 24:213-224

Vutskits L, Gascon E, Potter G, **Tassonyi E**, Kiss JZ.

Non cell death-inducing concentrations of ketamine initiate dendritic atrophy of differentiated GABAergic neurons in culture.
Toxicology 2007; 234:216-226

Vutskits L, Gascon E, **Tassonyi E**, Kiss JZ.

Effect of ketamine on dendritic arbor development and survival of immature GABAergic neurons in vitro.
Toxicol Sci 2006; 91:540-549

Vutskits L, Gascon E, **Tassonyi E**, Kiss JZ.

Clinically Relevant Concentrations of Propofol but Not Midazolam Alter In Vitro Dendritic Development of Isolated GABAergic Interneurons.
Anesthesiology 2005; 102: 970-976

Spahr-Schopfer I, **Vutskits L**, Toni N, Buchs PA, Parisi L, Muller D.

Differential neurotoxic effects of propofol on dissociated cortical cells and organotypic hippocampal cultures.
Anesthesiology 2000; 92: 1408-17