



**HAL**  
open science

## **Du lactate pour lutter contre les maladies rares neuro-métaboliques pédiatriques ?**

Ifrac Omar, Pierre Goudeneche, Luc Pellerin, Jean-François Chateil, Anne-Karine Bouzier-Sore, Hélène Roumes

### ► To cite this version:

Ifrac Omar, Pierre Goudeneche, Luc Pellerin, Jean-François Chateil, Anne-Karine Bouzier-Sore, et al.. Du lactate pour lutter contre les maladies rares neuro-métaboliques pédiatriques ?. Colloque Fondation Maladies Rares, Jun 2024, PARIS, France. <hal-04632748>

**HAL Id: hal-04632748**

**<https://hal.science/hal-04632748v1>**

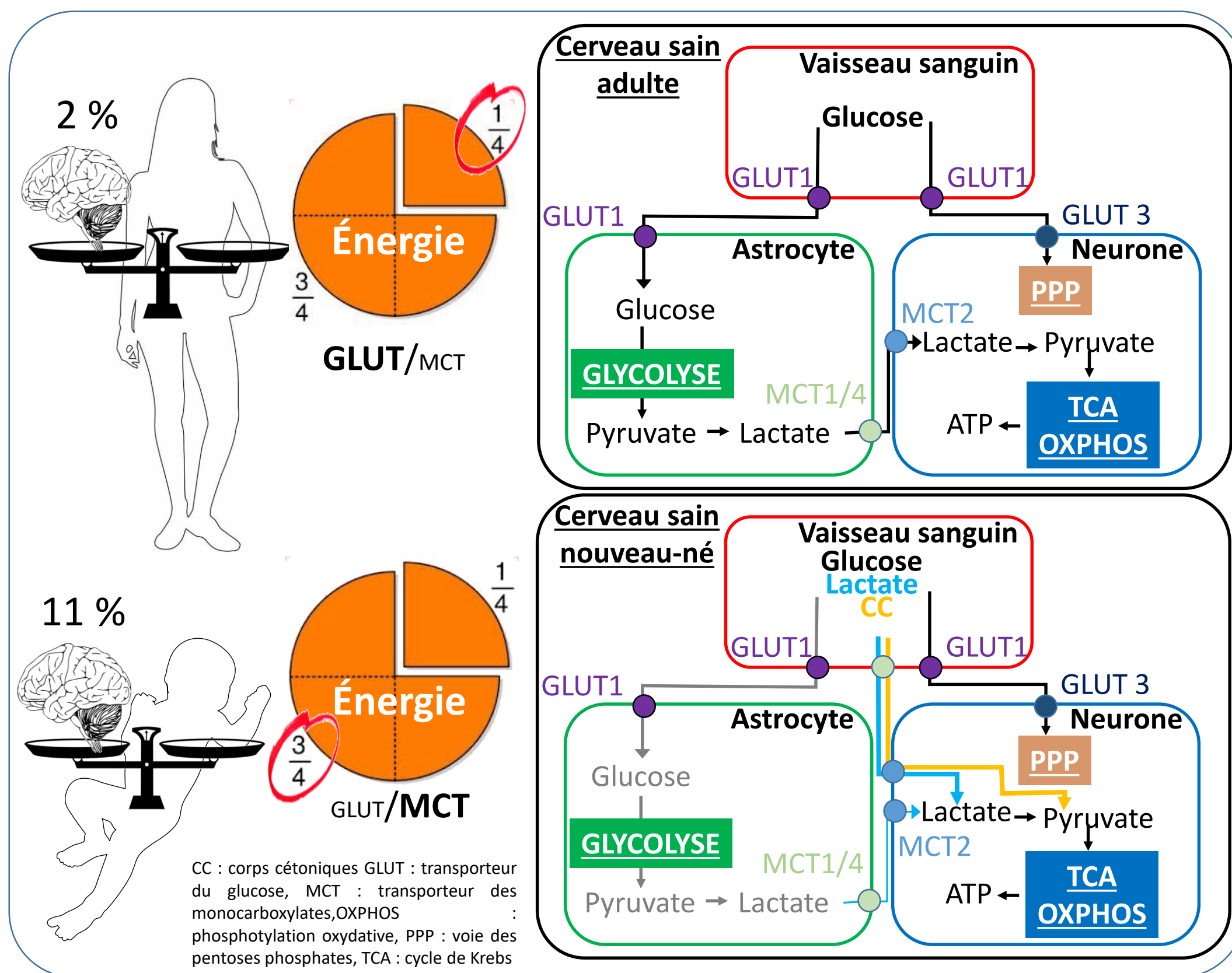
Submitted on 2 Jul 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

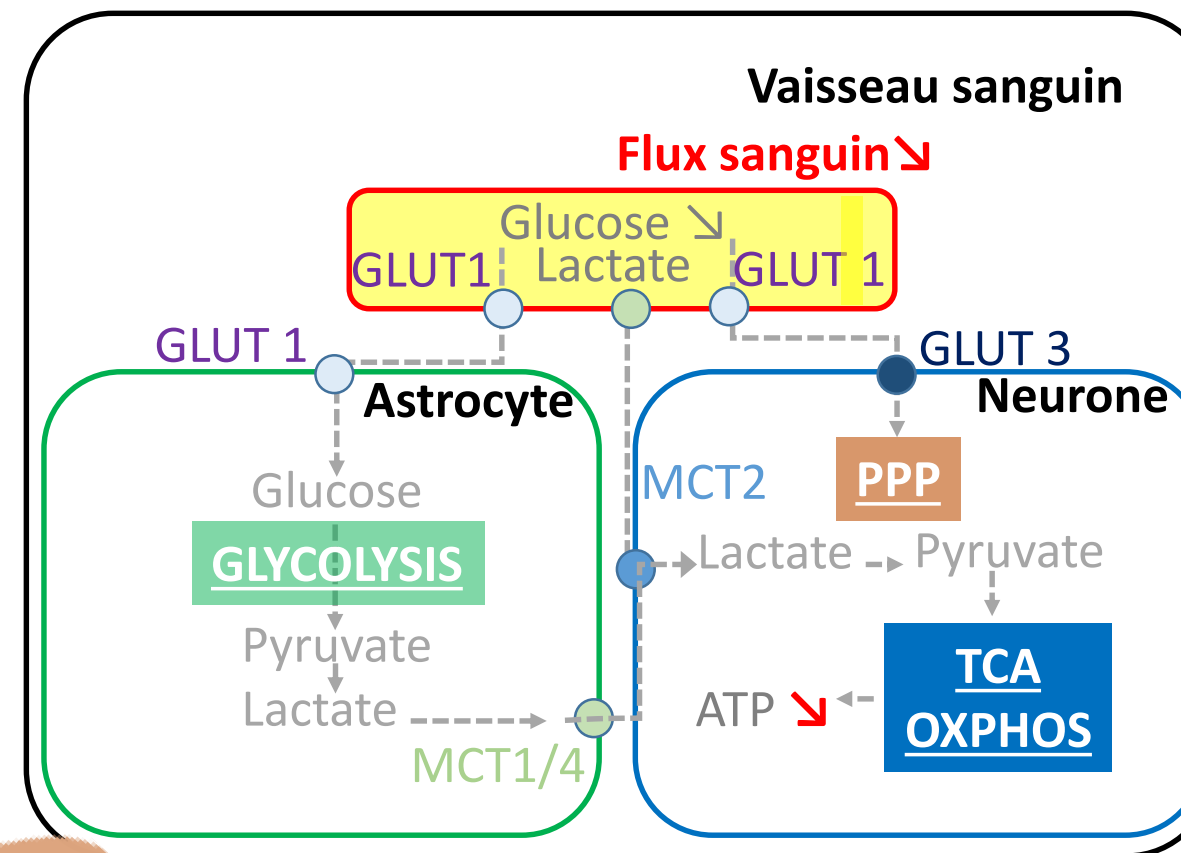


## Lactate, substrat énergétique alternatif au glucose ? Neuroprotection dans les maladies rares neuro-métaboliques pédiatriques ?

### Pathologies preuves de concept :

Deux pathologies pédiatriques complémentaires, caractérisées par un déficit énergétique cérébral

#### Hypoxie-ischémie néonatale (ORPHA 137577)



15 à 20 % de décès durant la période périnatale, lourdes séquelles cognitives et motrices.  
Incidences : 1-26 %o naissances

**½ des patients ne répond pas à l'hypothermie**

- ↓ disponibilité en substrats énergétiques
- Déficit aigu et sectorisé

Les deux pathologies sont caractérisées par une altération du métabolisme énergétique cérébral :

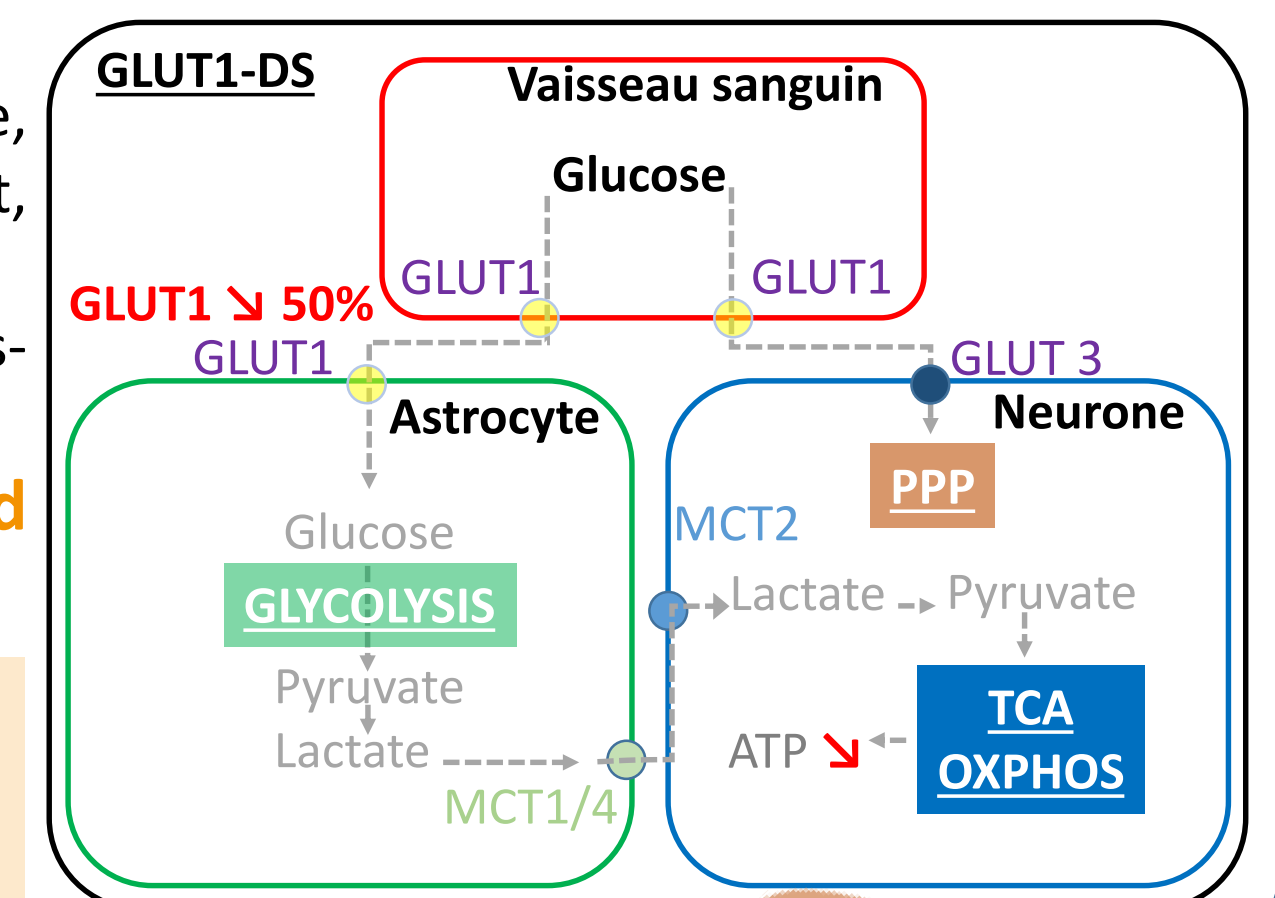
- hypoxie-ischémie néonatale, en raison d'une diminution du flux sanguin cérébral, responsable d'une diminution de l'apport en O<sub>2</sub> et en glucose ;
- syndrome de déficit en GLUT1, en raison d'une réduction du transporteur membranaire de glucose GLUT1 (jusqu'à 50 %).

Encéphalopathie épileptique pharmacorésistante, microcéphalie inconstante, retard de développement, troubles moteurs complexes. Incidence largement sous-estimée.

**¼ des patients ne répond pas au régime cétogène**

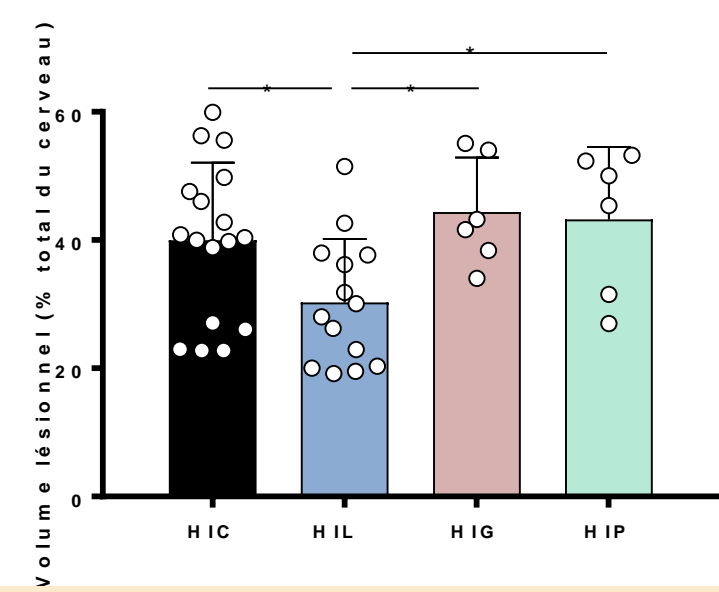
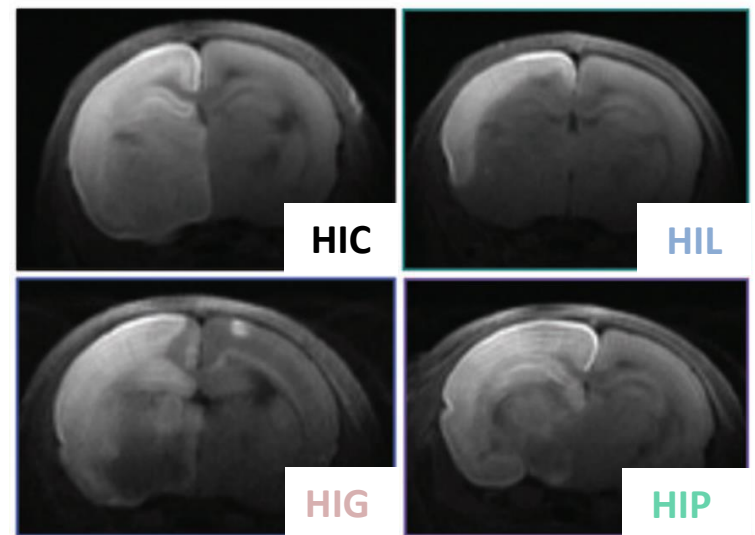
- ↓ transporteur membranaire du glucose
- Déficit chronique et global

#### Syndrome de déficit en GLUT1 (ORPHA 71277)



## Lactate, substrat énergétique alternatif au glucose ? Neuroprotection dans l'hypoxie-ischémie néonatale ?

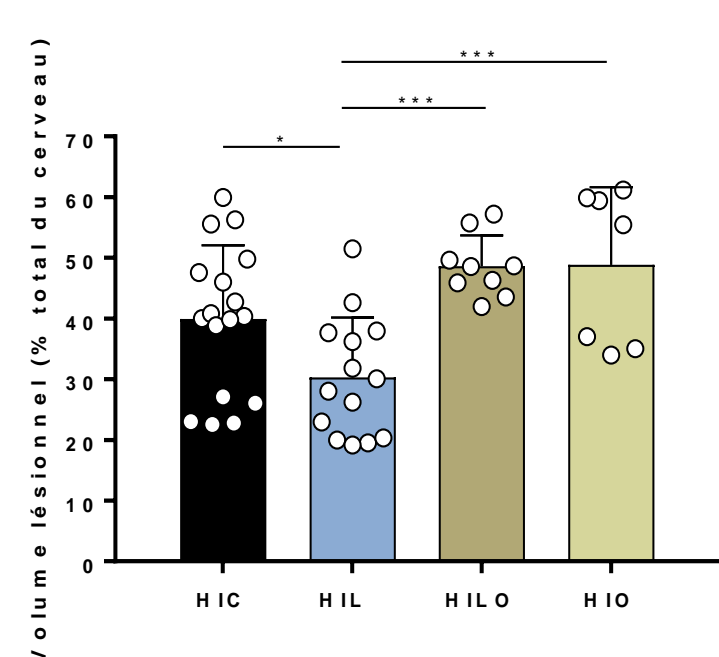
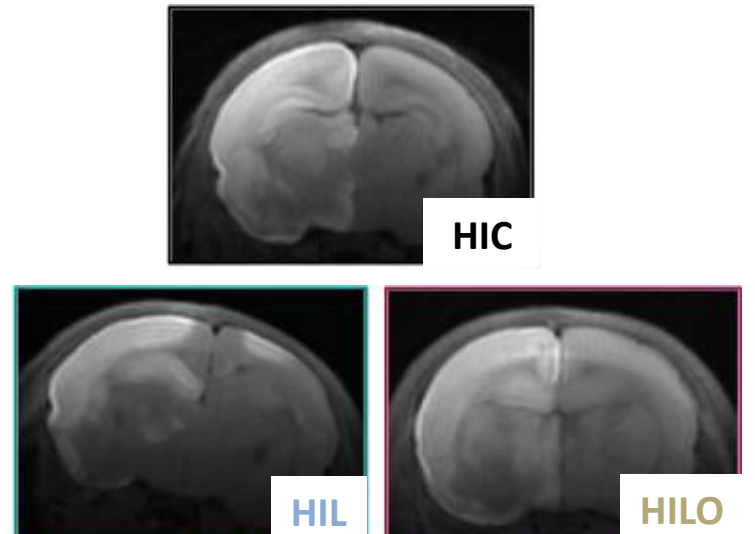
IRM de diffusion le jour de l'hypoxie-ischémie néonatale



HIC : hypoxie-ischémie sans traitement  
HIL : hypoxie-ischémie + 1 injection de lactate post-hypoxie-ischémie  
HIG : hypoxie-ischémie + 1 injection de glucose post-hypoxie-ischémie  
HIP : hypoxie-ischémie + 1 injection de pyruvate post-hypoxie-ischémie

Seule l'administration de lactate a permis une neuroprotection.

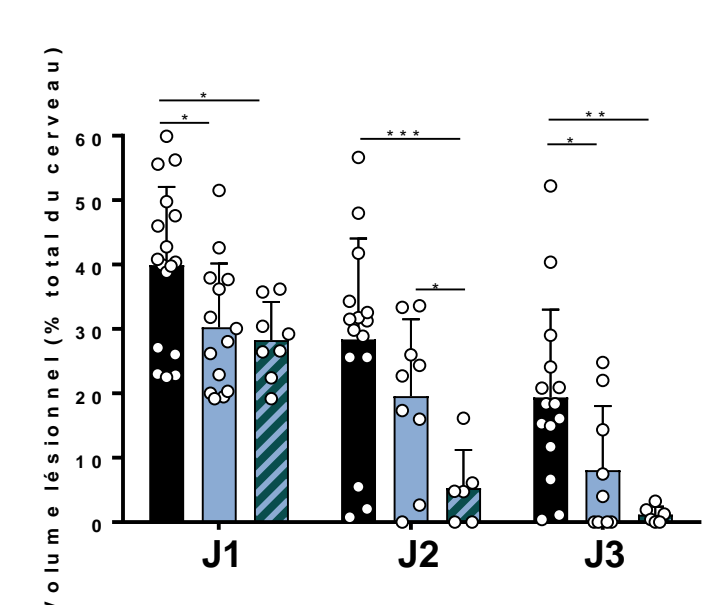
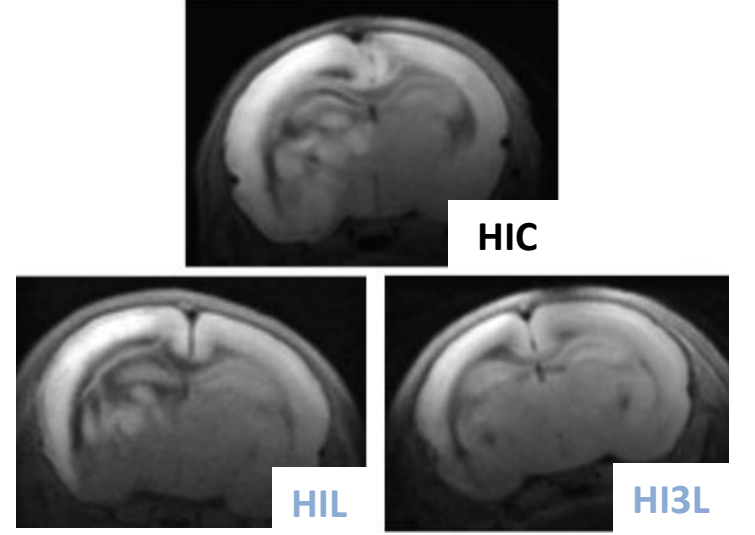
IRM de diffusion le jour de l'hypoxie-ischémie néonatale



HIC : hypoxie-ischémie sans traitement  
HIL : hypoxie-ischémie + 1 injection de lactate post-hypoxie-ischémie  
HILO : hypoxie-ischémie + 1 injection de lactate + oxamate post-hypoxie-ischémie  
HIO : hypoxie-ischémie + 1 injection d'oxamate post-hypoxie-ischémie  
Oxamate = inhibiteur de la LDH

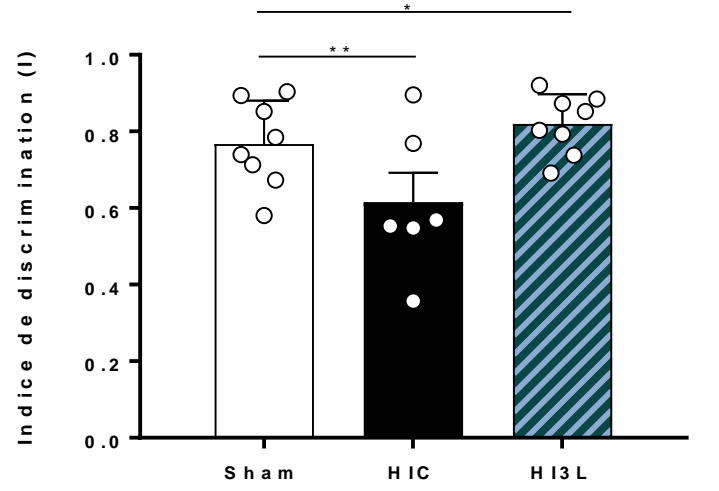
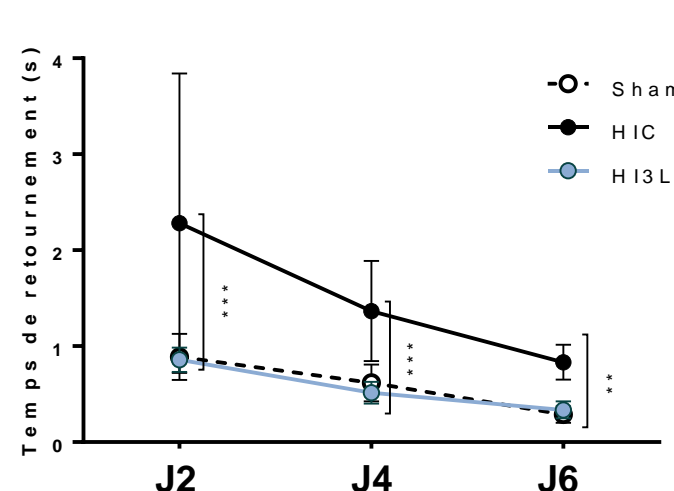
La neuroprotection du lactate implique son métabolisme.

IRM de diffusion 3 jours post-hypoxie-ischémie



HIC : hypoxie-ischémie sans traitement  
HIL : hypoxie-ischémie + 1 injection de lactate post-hypoxie-ischémie  
H13L : hypoxie-ischémie + 3 injection de lactate (1 injection par jour, sur 3 jours consécutifs)

La neuroprotection nécessite 3 injections consécutives (1/jour).



Sham : pas d'hypoxie-ischémie (groupe contrôle)  
HIC : hypoxie-ischémie sans traitement  
H13L : hypoxie-ischémie + 3 injection de lactate (1 injection par jour, sur 3 jours consécutifs)

L'administration de lactate a permis de récupérer les fonctions cérébrales.

► Neuroprotection du lactate en tant que substrat énergétique alternatif

ANOVA + Fisher's LSD. \*Différences significatives : \* : p < 0,05 ; \*\* : p < 0,01 ; \*\*\* : p < 0,001 ; \*\*\*\* : p < 0,0001

## Lactate, substrat énergétique alternatif au glucose ? Neuroprotection dans le syndrome de déficit en GLUT1 ?

### Nouveau projet :

#### Étude préclinique

Génération d'un nouveau modèle de rat génétiquement modifié GLUT1<sup>-/-</sup>  
Effet neuroprotecteur de l'administration de lactate

#### Étude clinique observationnelle

Caractérisation métabolique de la pathologie

#### Étude clinique interventionnelle

Effet neuroprotecteur de l'administration de lactate  
Diagnostic

#### Soutiens association de patients



#### De l'énergie pour les lutins

Le syndrome de déficit en GLUT1 Paralyse le cerveau des petits lutins. Épilepsies, retard de développement, Déconctions, troubles du mouvement. Pour ces jeunes enfants, Et pour leurs parents, S'amorce une vie difficile. Ils sont si gracieux !

L'amour, la tendresse, Ne peuvent sauver ce cerveau en détresse. Il existe une solution, Une alimentation, À base de corps cétoniques, Comme potion magique. Malheureusement, pour certains enfants, Les bénéfices sont négligeables.

Il faut une thérapie de substitution Pour rendre à ces poissons toute liberté d'action. Pour nourrir leur cerveau comme il faut Et leur permettre de vivre de nouveau. Une source d'énergie alternative. Une méthode curative. Doit être trouvée. Pour tous les protéger.

Si le glucose ne peut pas nourrir leur cerveau, Le lactate pourrait le remplacer, Fournir de l'énergie à nouveau. Tout réparer et panser, Stopper les épilepsies, Offrir une nouvelle vie, De l'espoir, Une belle histoire.

Si le lactate est neuroprotecteur, Il sauvera tous ces petits lutins, Qui pourront alors profiter De bons gâteaux pour le goûter, D'une vie normale, presque banale, Vivre leur rêve au final !

Une modulation du métabolisme par l'administration de lactate, comme substrat énergétique alternatif au glucose, permettrait de compenser le déficit énergétique cérébral et pourrait être neuroprotectrice dans un contexte de métabolisme cérébral altéré, tels que rencontré dans les maladies rares neuro-métaboliques pédiatriques.