

L'astrocyte comme source de lactate intracérébrale : Comment énergiser, réguler et protéger ses neurones

LUC PELLERIN¹, ANNE-KARINE BOUZIER-SORE², SARAH GELLER³

¹ *Ischémie Reperfusion, Métabolisme et Inflammation Stérile en Transplantation, Unité 1313 INSERM, Université de Poitiers et CHU de Poitiers*  0000-0002-1016-1970

² *Centre de Résonance Magnétique des Systèmes Biologiques (CRMSB) Université de Bordeaux, CNRS, CRMSB, UMR 5536,*  0000-0002-3470-0940

³ *Center for Integrative Genomics, University of Lausanne, Lausanne, Switzerland*

Les besoins énergétiques cérébraux

Le cerveau humain, bien qu'il ne représente que 2% du poids corporel total, utilise à lui seul 20 à 25% de l'énergie consommée par un individu au repos. Ces besoins énergétiques élevés ont vraisemblablement imposé des contraintes au développement cérébral, nécessitant des adaptations métaboliques périphériques pour permettre l'évolution de la taille et de la complexité du cerveau humain, comparativement aux autres primates.

Alors que le ratio cellules gliales/neurones est proche de 1 dans le cerveau humain, les neurones (responsables de l'activité électrique) consomment 70 à 80 % de l'énergie totale du cerveau, tandis que les cellules gliales (astrocytes, oligodendrocytes et microglies) utilisent le reste. Chez l'adulte, le glucose est la principale source d'énergie du système nerveux central. Toutefois, dans certaines conditions, d'autres substrats énergétiques, comme les corps cétoniques ou les lipides, peuvent être utilisés, notamment lors du développement cérébral ou durant les périodes de jeûne prolongé chez l'adulte.

En raison de ses besoins métaboliques élevés et de ses réserves énergétiques très limitées, le cerveau requiert un apport constant de nutriments en provenance du sang. Les astrocytes, dont certains prolongements cellulaires appelés « pieds » sont en contact direct avec les capillaires, jouent un rôle clé dans l'absorption des nutriments dès leur arrivée dans le parenchyme cérébral, en particulier le glucose. Le glucose cérébral produit de l'énergie principalement sous forme d'ATP via son oxydation par le biais de la glycolyse, du cycle de Krebs et de la phosphorylation oxydative. Historiquement, l'oxydation du glucose a été considérée comme la

principale voie métabolique fournissant l'énergie cérébrale. Cependant, il a été montré que la consommation cérébrale de glucose est plus élevée qu'attendu comparativement à la consommation d'oxygène, notamment lors d'une activation neuronale (1). Ces observations ont conduit à l'hypothèse de l'existence d'une glycolyse aérobie centrale, impliquant un métabolisme du glucose plus complexe et adapté aux besoins dynamiques du cerveau.

Le lactate astrocytaire : un substrat énergétique clé pour les neurones

La capacité des cellules à produire du lactate à partir de glucose en présence d'oxygène, décrite pour la première fois dans les années 1920 dans les cellules cancéreuses par Otto Warburg, est un phénomène appelé glycolyse aérobie ou « effet Warburg ». Depuis, cette voie métabolique a été observée dans des conditions physiologiques, notamment dans les cellules en prolifération, et les astrocytes. En 1994, Luc Pellerin et Pierre Magistretti ont montré que le glutamate, neurotransmetteur excitateur capté par les astrocytes, stimule l'absorption de glucose, la glycolyse et la libération de lactate par ces cellules (2). Ainsi, l'hypothèse de « la navette lactate astrocyte-neurone » (ANLS) postule que l'activité neuronale favorise la production de lactate par les astrocytes à partir du glucose sanguin, lactate qui serait ensuite utilisé par les neurones comme source d'énergie (Figure 1). La mise en évidence de la présence des principaux acteurs de la glycolyse aérobie, tels que les transporteurs au glucose GLUT1 (pour GLUcose Transporter 1) et au lactate MCT1 et MCT4

(pour MonoCarboxylate Transporter 1 et 4), ainsi que les enzymes PKM2 (Protein Kinase M2 ; qui convertit les phosphoénolpyruvates en pyruvate) et LDH-A (Lactate DeHydrogenase-A ; qui transforme le pyruvate en lactate) dans les astrocytes, premiers capteurs de glucose au niveau cérébral, est venue par la suite soutenir cette hypothèse.

Aujourd'hui, il est établi que les neurones dépendent essentiellement du métabolisme oxydatif pour leur énergie, tandis que les astrocytes possèdent une forte capacité glycolytique. En consommant du glucose et du NAD⁺, les astrocytes produisent de l'ATP, du pyruvate et du NADH. La réduction du pyruvate en lactate leur permet de régénérer le NAD⁺, maintenant ainsi un flux glycolytique constant. Ce lactate est ensuite transporté vers les neurones, où il est réoxydé en pyruvate par la LDH-B, alimentant le cycle de Krebs et la chaîne respiratoire pour la production d'ATP (Figure 1). Un nombre croissant de données indique que le lactate, plutôt que le glucose, est le substrat énergétique privilégié des neurones, jouant un rôle central dans le soutien de la transmission synaptique. Depuis la proposition initiale de l'ANLS, il a été découvert que d'autres sous-produits de la transmission excitatrice, tels que le K⁺ et le NH₄⁺, stimulent également l'absorption de glucose et la libération de lactate par les astrocytes (3), en plus du glutamate.

Le lactate ne se limiterait toutefois pas à un rôle énergétique, comme nous le verrons dans le paragraphe suivant, il est également proposé qu'il intervienne dans la modulation de l'activité neuronale.

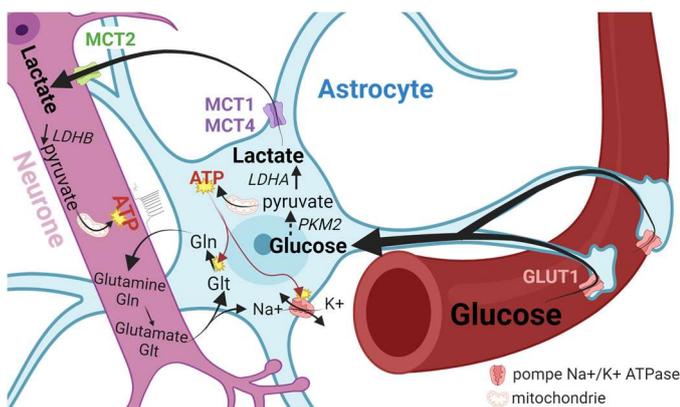


Figure 1 : La navette lactate astrocyte-neurone (ANLS). GLUT1 : Glucose transporter 1, MCT : MonoCarboxylate Transporter, LDHA : Lactate dehydrogenase isoform A or B, PKM2 : Pyruvate Kinase M2. Created in BioRender.

Le lactate, un régulateur essentiel de l'activité neuronale

Le lactate, libéré par les astrocytes, joue un rôle crucial dans la régulation de l'activité neuronale par le biais de

divers transporteurs, récepteurs et canaux. D'une part, en activant le récepteur GPR81 (G protéine récepteur 81), il réduit l'excitabilité neuronale en modulant des voies de transduction pré- et post-synaptiques. D'autre part, lorsqu'il est capté et métabolisé, le lactate stimule l'activité neuronale en modulant l'activité des récepteurs au N-méthyl-D-aspartate (NMDA) via un effet sur le potentiel redox (ratio NAD/NADH). De plus, le lactate peut modifier l'activité neuronale via une modulation du ratio ADP/ATP, qui contrôle les canaux potassiques ATP-sensibles (KATP), qui dépendent du contexte métabolique, du volume cellulaire ainsi que du niveau d'activité neuronale (4).

Au cours de ces dernières décennies, le lactate est donc apparu comme une molécule signal qui régule de multiples fonctions cérébrales au-delà de son rôle énergétique. Il intervient notamment dans l'apprentissage, la mémoire, la régulation de l'humeur, les interactions sociales, le sommeil, ainsi que dans le contrôle de la glycémie et de la prise alimentaire. Le lactate jouerait ainsi un rôle pléiotrope dans le cerveau (5) (Figure 2).

L'échange de lactate entre les astrocytes et les neurones est fondamental pour les mécanismes de couplage neurométaboliques et neurovasculaires, qui sous-tendent la détection de l'activation cérébrale par certaines techniques d'imagerie fonctionnelle (e.g. Imagerie de Résonance Magnétique fonctionnelle, Tomographie à Emission de Positons). Cette coopération métabolique est nécessaire pour maintenir les performances comportementales basées sur l'activation corticale, soutenue par les transporteurs aux monocarboxylates astrocytaires MCT1 et 4, et MCT2 neuronaux (6). La navette lactate est également cruciale pour la formation de la mémoire à long terme au niveau hippocampique (7), un processus renforcé par une augmentation de l'AMPC astrocytaire, nécessaire à la plasticité synaptique et à la consolidation de la mémoire. Le lactate semble donc être préféré au glucose lorsque les demandes en activation neuronale et en capacité cognitive augmentent au-delà d'un certain seuil. Une réduction de l'expression des MCTs peut conduire à des troubles de la mémoire. Ainsi, une réduction de l'expression des MCTs a été observé dans le cerveau de souris modèles pour la maladie d'Alzheimer.

Le métabolisme glycolytique astrocytaire, via le lactate, semble également essentiel pour la régulation de l'humeur et des interactions sociales. Une réduction des taux de lactate due à l'inactivation de la LDHA astrocytaire, diminue l'excitabilité neuronale du cortex préfrontal, favorisant des comportements de type dépressif chez le rongeur. Il a été montré que l'administration périphérique de L-lactate produit des effets de type antidépresseur dans différents modèles animaux. Ces effets seraient

associés aux augmentations des niveaux de lactate dans l'hippocampe et à des changements dans l'expression de gènes liés au trafic des récepteurs de la sérotonine, aux fonctions des astrocytes, à la neurogenèse, à la synthèse de l'oxyde nitrique et la signalisation de l'AMPC (8). De même, l'inhibition de la production de lactate par les astrocytes altère les comportements d'interaction sociale en activant le récepteur cannabinoïde de type 1 des astrocytes (9).

Les interactions métaboliques astrocyte-neurone sont également indispensables au maintien de la décharge tonique des neurones à orexine et à la stabilisation de l'éveil dans la régulation du cycle veille-sommeil. La perturbation du trafic de glucose et de lactate à travers les réseaux astrocytaires dans la zone hypothalamique latérale provoque une somnolence excessive et un éveil fragmenté pendant la phase active nocturne. Inversement, le transport du lactate des astrocytes aux neurones à orexine, via MCT4 et MCT2, favorise l'éveil et une perturbation de la navette lactate altère sa stabilité (10).

Enfin, la conversion du glucose en lactate par les astrocytes hypothalamiques joue un rôle dans l'homéostasie du glucose. La disponibilité centrale du lactate et son métabolisme activerait les canaux KATP des neurones qui régulent le métabolisme du glucose hépatique, et par conséquent la glycémie. Cette régulation repose sur une boucle de rétrocontrôle négative entre les niveaux de glucose ou de lactate cérébraux et la régulation de l'homéostasie du glucose hépatique. Une perturbation du transport du lactate hypothalamique, via les MCTs, affecte le comportement alimentaire et l'homéostasie énergétique (11).

Ainsi, le lactate permet aux neurones de maintenir ou de moduler leur activité en fonction des régions cérébrales et des fonctions associées.

Le lactate, un agent neuroprotecteur

Ces dernières années, il est devenu évident que les altérations métaboliques influencent fortement l'apparition et la progression de nombreuses maladies neurologiques. Lors du vieillissement normal, et de manière encore plus marquée dans des pathologies telles que la maladie d'Alzheimer, le cerveau subit une réduction de l'approvisionnement et de l'utilisation du glucose, du lactate et de l'oxygène. Dans ces conditions, l'apport supplémentaire de lactate, en complément du lactate libéré par les astrocytes, pourrait aider à répondre aux besoins énergétiques des neurones soumis à un stress hypoxique, renforçant ainsi la neuroprotection. Dans le contexte de traumatismes crâniens, des études chez le rongeur ont démontré que le lactate favorise la régénération d'ATP et améliore les fonctions cognitives,

ainsi qu'une meilleure plasticité neuronale en augmentant l'expression de protéines comme PSD95 et BDNF.

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) constituent un autre cadre de recherche pour le lactate. Diverses études chez l'animal ont révélé que l'administration de lactate réduit les volumes lésionnels et améliore les résultats neurologiques, tandis que l'activation du récepteur au lactate GPR81 semble jouer un rôle dans ces effets protecteurs. Une étude clinique est actuellement en cours pour évaluer l'efficacité de l'administration de lactate chez des patients victimes d'AVC.

Le lactate a également montré une efficacité prometteuse chez les nouveau-nés en souffrance d'hypoxie-ischémie néonatale, où le métabolisme énergétique est compromis (12). Des recherches récentes ont prouvé que l'administration de lactate chez le raton soumis à une hypoxie-ischémie réduit les lésions cérébrales et améliore les fonctions cognitives et motrices, effets associés à une utilisation métabolique directe du lactate via les transporteurs MCT. Cette efficacité n'a pas été observée avec d'autres substrats comme le glucose, soulignant l'intérêt spécifique du lactate.

Ainsi, le lactate, en tant que substrat énergétique et molécule de signalisation, représente une piste thérapeutique prometteuse dans les pathologies cérébrales traumatiques et neurodégénératives (Figure 2). Par ailleurs, des traitements ciblant différentes composantes de l'ANLS et donc modulant l'apport de lactate aux neurones par les astrocytes pourraient être des cibles intéressantes pour lutter contre ces pathologies.

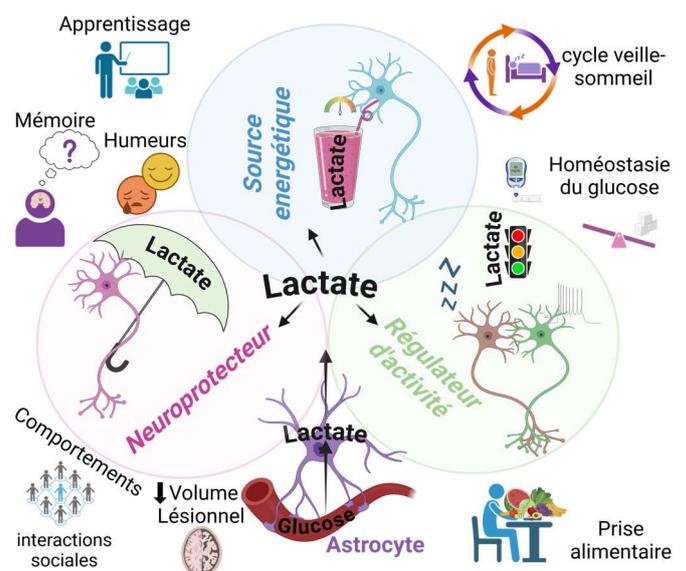


Figure 2 : Rôle pléiotrope du lactate dans le cerveau. Created in BioRender.

Conclusion

La production de lactate par les astrocytes, issue de leur métabolisme glycolytique, joue un rôle fondamental dans les fonctions cérébrales. En nourrissant les neurones, en modulant leur activité et en leur offrant une protection, le lactate agit comme un régulateur crucial du cerveau. Les altérations de ce métabolisme astrocytaire sont aujourd'hui associées à de nombreuses pathologies. Bien que certains mécanismes d'action restent encore à approfondir, le potentiel thérapeutique du lactate fait déjà l'objet d'évaluations prometteuses en recherche préclinique et clinique.

luc.pellerin@univ-poitiers.fr
akb@rmsb.u-bordeaux.fr
sarah.geller@unil.ch

Références

- (1) Fox PT et al. (1988) *Science* 241(4864) 462-4.
- (2) Pellerin L & Magistretti PJ (1994) *PNAS* 91(22) 10625-9.
- (3) Barros LF et al (2024) *The Astrocyte: Metabolic Hub of the Brain* Cold Spring Harb Perspect Biol 16(9).
- (4) Karagiannis A et al. (2021) *Elife* 10:e71424
- (5) Benarroch E (2024) *Neurology* 102(9) e209378.
- (6) Roumes H et al. (2021) *PNAS* 118(47).
- (7) Netzahualcoyotzi C & Pellerin L (2020) *Prog Neurobiol* 194 101888.
- (8) Carrard A et al. (2018) *Mol Psychiatry* 23(2) 488.
- (9) Jimenez-Blasco D et al. (2020) *Nature* 583(7817) 603-608.
- (10) Braga A et al. (2024) *Nat Commun* 15(1) 5979.
- (11) Lhomme T et al. (2021) *J Clin Invest* 131(18).
- (12) Deng Q et al. (2023) *Exp Neurol* 367 114450.