

## **La gluconéogenèse : une voie métabolique essentielle au maintien de l'homéostasie glucidique du nouveau-né**

D'un point de vue nutritionnel, la naissance correspond pour le nouveau-né au passage d'une alimentation intraveineuse transplacentaire, riche en sucres et pauvre en lipides, à une alimentation entérale lactée, riche en lipides et pauvre en sucres. Chez le rat, comme chez l'homme, la production post-natale de glucose est déclenchée par la stimulation transcriptionnelle du gène de la phosphoénolpyruvate carboxykinase, enzyme clé de la gluconéogenèse chez le nouveau-né. L'hypersécrétion de glucagon au moment de l'accouchement est, par l'intermédiaire de l'AMP cyclique, le principal facteur déclenchant de ces phénomènes. La poursuite d'une gluconéogenèse efficace nécessite un apport continu d'acides gras au foie, source d'ATP, de NADH et d'acétyl-CoA. Les maladies de l'enfant perturbant ces voies métaboliques (déficits en phosphoénolpyruvate carboxykinase, en glucagon, en enzymes permettant l'oxydation des acides gras) sont causes d'hypoglycémies néonatales dont certaines peuvent être efficacement évitées grâce à la compréhension de leurs mécanismes.

---

Jean Girard

---

**P**endant toute la gestation, le fœtus reçoit de sa mère, à travers le placenta, un apport intraveineux continu de substrats énergétiques, d'oxygène, d'oligoéléments, d'ions, de vitamines et d'eau, qui lui permet de couvrir ses besoins oxydatifs, sa croissance et la constitution de réserves énergétiques [1, 2]. *In utero*, le fœtus est dans un environnement thermique stable dont la constance est principalement assurée par la mère ; la chaleur produite par le métabolisme fœtal étant dissipée à travers le placenta. La température du fœtus ne descendant jamais en dessous de 37 °C, les mécanismes thermogéniques ne sont pas activés *in utero*. Enfin, le placenta sert à l'excrétion des déchets du métabolisme fœtal (CO<sub>2</sub> et urée) [1, 2]. Les substrats énergétiques fournis au fœtus par la circulation ombilicale sont : (1) le glucose et les acides aminés en provenance de la circulation maternelle ; (2) le lactate synthétisé par le placenta. L'oxydation de ces substrats assure la couverture des besoins énergétiques des tissus fœtaux [1, 2]. Il est intéressant de souligner que les acides gras libres, qui couvrent plus de 50 % des besoins énergétiques de l'adulte, ne

---

### ADRESSE

---

J. Girard : directeur de recherche au Cnrs. Centre de recherche sur l'endocrinologie moléculaire et le développement, Cnrs, 9, rue Jules-Hetzl, 92190 Meudon, France.

## RÉFÉRENCES

1. Battaglia FC, Meschia G. Fetal nutrition. *Annu Rev Nutr* 1988 ; 8 : 43-61.
2. Battaglia FC, Meschia G. Principal substrates of fetal metabolism. *Physiol Rev* 1978 ; 58 : 499-527.
3. Girard J, Ferré P, Pégurier JP, Duéç PH. Adaptations of glucose and fatty acid metabolism during the perinatal period and the suckling-weaning transition. *Physiol Rev* 1992 ; 72 : 507-62.
4. Girard J. Gluconeogenesis in late fetal and early neonatal life. *Biol Neonate* 1986 ; 50 : 237-58.
5. Padbury J, Martinez A. Sympathoadrenal system activity at birth : integration of postnatal adaptation. *Sem Perinatol* 1988 ; 12 : 164-72.
6. Hull D, Hardman MJ. Brown adipose tissue in newborn mammals. In : Lindberg O, ed. *Brown Adipose Tissue*. New York : Elsevier, 1970 : 97-115.
7. Ricquier D, Bouillaud F. The brown adipose tissue mitochondrial uncoupling protein. In : Trayhurn P, Nicholls DG, eds. *Brown Adipose Tissue*. London : E. Arnold, 1986 : 86-104.
8. Persson B, Settergren G, Dahlquist G. Cerebral arterio-venous difference of acetoacetate and  $\beta$ -hydroxybutyrate in children. *Acta Paediatr Scand* 1972 ; 61 : 273-8.
9. Hawkins RA, Biebuyck JF. Ketone bodies are selectively used by individual brain regions. *Science* 1979 ; 205 : 325-7.
10. Huc L, Girard J. Gluconeogenesis and its regulation in isolated and cultured hepatocytes. In : Guillouzo A, Guillouzo C, eds. *Isolated and Cultured Hepatocytes*. Paris : John Libbey Eurotext, 1986 : 63-86.
11. Granner D, Pilkis S. The genes of hepatic glucose metabolism. *J Biol Chem* 1990 ; 265 : 10173-6.
12. Hanson R, Reshef L, Ballard F. Hormonal regulation of hepatic phosphoenolpyruvate carboxykinase (GTP) during development. *Fed Proc* 1975 ; 34 : 166-71.
13. Garcia-Ruiz JP, Ingram R, Hanson RW. Changes in hepatic mRNA for phosphoenolpyruvate carboxykinase (GTP) during development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978 ; 75 : 4189-93.

contribuent pas ou contribuent peu au métabolisme oxydatif du fœtus. Cela est lié au fait que, dans la plupart des espèces, le placenta est peu perméable aux acides gras libres et que les tissus fœtaux ont une capacité très réduite à oxyder les acides gras libres [3]. Dans ces espèces, le fœtus est dépourvu de tissu adipeux à la naissance [3]. Dans un nombre très limité d'espèces, en particulier chez l'homme, le placenta est perméable aux acides gras libres d'origine maternelle, mais comme les tissus fœtaux ont une capacité très réduite à les oxyder, ceux-ci sont estérifiés en triglycérides et déposés dans les réserves adipeuses [3]. Dans ces espèces, le fœtus possède un tissu adipeux bien développé à la naissance [3]. Le fœtus des mammifères est donc très dépendant des acides aminés et du glucose fournis par la mère pour couvrir ses besoins énergétiques. Lorsque la mère est correctement alimentée, l'apport maternel de glucose et d'acides aminés est largement suffisant, et le fœtus n'a pas besoin de produire de glucose à partir de sources endogènes (glycogénolyse ou gluconéogenèse hépatiques) [4], il accumule des réserves de glycogène dans différents tissus et surtout dans le foie [4]. Ces réserves glucidiques joueront un rôle très important en période néonatale.

À la naissance, l'environnement protecteur maternel disparaît brutalement. Les poumons se vident du liquide qu'ils sécrètent pendant la vie fœtale et ils produisent du surfactant, une substance qui diminue la tension superficielle des alvéoles pulmonaires et leur permet de rester ouvertes. Le poumon du nouveau-né assure alors les échanges d'oxygène et de CO<sub>2</sub>, et il remplace ainsi le placenta. Les catécholamines libérées pendant l'accouchement jouent un rôle crucial dans la résorption du liquide pulmonaire et la sécrétion du surfactant [5]. Les reins deviennent fonctionnels et permettent l'excrétion de l'eau, des ions et de l'urée. Le nouveau-né se trouve exposé à une température externe inférieure à 37 °C et il doit rapidement activer ses mécanismes de thermogénèse. Il a été clairement démontré que le tissu adipeux brun

jouait un rôle important dans la thermogénèse non frissonnante chez le nouveau-né [6]. L'exposition au froid stimule, par l'intermédiaire du système nerveux sympathique, la lipolyse et l'oxydation des acides gras dans le tissu adipeux brun et celui-ci produit de la chaleur car il possède dans ses membranes mitochondriales une protéine spécifique, « la protéine découplante », qui lui permet de découpler les oxydations mitochondriales de la production d'ATP et ainsi de produire de la chaleur [7]. Les apports de glucose et d'acides aminés maternels cessent lors de la section du cordon ombilical, et il existe un intervalle de temps avant que le nouveau-né ne reçoive une alimentation lactée discontinuée par voie entérale. Pendant cette période de jeûne relativement courte (1 à 6 heures), le nouveau-né est entièrement dépendant de la mobilisation de ses réserves énergétiques (glycogène et triglycérides) pour faire face aux besoins oxydatifs de ses tissus et pour assurer sa thermorégulation. Le nouveau-né reçoit ensuite une alimentation entérale composée de lait : aliment riche en lipides et pauvre en glucides [3]. Durant la première semaine de la vie extra-utérine, l'apport de glucose par le lait ne permet pas de fournir une quantité suffisante de glucose aux tissus entièrement (érythrocytes, *medulla* rénale) ou partiellement (cerveau) dépendants de ce substrat pour maintenir leur activité fonctionnelle [3]. Le cerveau du nouveau-né peut en effet utiliser des corps cétoniques pour son métabolisme énergétique [8]. Cela peut expliquer pourquoi les séquelles neurologiques sont plus sévères chez les nouveau-nés atteints d'hyperinsulinisme (hypoglycémiques et hypocétonémiques) que chez les nouveau-nés atteints de déficit de la gluconéogenèse (hypoglycémiques mais hypercétonémiques). Néanmoins, certaines parties du cerveau sont entièrement dépendantes du glucose pour leur métabolisme énergétique [9]. Le nouveau-né doit donc mettre très rapidement en place la gluconéogenèse hépatique, seule voie métabolique permettant de produire du glucose à long terme. La voie d'oxydation des acides gras exogènes doit également être rapidement mise

en place dans les tissus capables d'utiliser ces substrats (foie, muscles, cortex rénal) [3]. Enfin, le lait de la plupart des mammifères étant relativement pauvre en protéines (10 % en poids) comparé à l'aliment de l'adulte (22 % en poids), les acides aminés issus de l'hydrolyse des protéines alimentaires doivent être conservés pour la synthèse des protéines. Chez le rat, qui augmente de dix fois son contenu protéique corporel en trois semaines, la rétention azotée est égale ou supérieure à 70 %. L'épargne protéique résulte d'une diminution de l'uréogénèse et de mécanismes permettant de réutiliser l'azote issu du catabolisme des acides aminés pour la synthèse

d'acides nucléiques, de polyamines et de glycoprotéines.

Cette revue n'a pas pour objectif de décrire toutes les adaptations métaboliques néonatales, mais de se limiter à l'analyse des facteurs et des mécanismes impliqués dans la régulation de l'une d'entre elles : la gluconéogénèse. Il nous a semblé utile de faire tout d'abord un bref rappel de ce qui est connu sur la gluconéogénèse et sa régulation chez le mammifère adulte.

## La gluconéogénèse

La gluconéogénèse est le processus par lequel le glucose est synthétisé par l'organisme à partir de différents précurseurs non glucidiques. Le foie est le principal organe où s'effectue la gluconéogénèse. Les substrats gluconéogéniques sont le lactate et le pyruvate, le glycérol et les acides aminés gluconéogéniques : alanine, sérine, proline, thréonine, glutamine, asparagine, glutamate, aspartate et arginine. La voie de la gluconéogénèse hépatique est présentée sur la figure 1. La gluconéogénèse n'est pas une simple inversion de la glycolyse. Il existe quatre enzymes spécifiques de la gluconéogénèse qui permettent de franchir les étapes très exergoniques de la glycolyse : la pyruvate carboxylase, la phosphoénolpyruvate carboxykinase (PEPCK), la fructose-1,6 bisphosphatase et la glucose-6-phosphatase [10]. Chez les mammifères adultes, la gluconéogénèse est contrôlée par de nombreuses hormones : insuline, glucagon, catécholamines, vasopressine, angiotensine et glucocorticoïdes [10]. La régulation hormonale de la gluconéogénèse s'exerce soit directement sur le foie, soit indirectement en contrôlant l'apport des substrats gluconéogéniques vers le foie. Ainsi, la régulation de la lipolyse au niveau du tissu adipeux ou de la protéolyse au niveau musculaire contrôle très finement l'apport de glycérol, de lactate et d'acides aminés au foie. Les effets hormonaux peuvent être très rapides (minutes) *via* des modifications des propriétés cinétiques des enzymes (changements de l'état de phosphorylation, variation de la concentration d'un effecteur allostérique comme le fructose-2,6-bisphosphate) [10] ou un peu plus lents (heures) *via* la trans-

cription des gènes codant pour ces enzymes [11].

Les changements de l'activité de la gluconéogénèse jouent un rôle considérable dans les adaptations de l'organisme adulte au jeûne, aux régimes pauvres en glucides ou lors de l'exercice physique prolongé. La gluconéogénèse est aussi indispensable à la survie des ruminants. En effet, l'amidon et la cellulose qu'ils ingèrent est transformée en lactate et en acides gras volatils (acétate, propionate, butyrate) par les bactéries du rumen et la quantité de glucose absorbée au niveau intestinal est très faible sinon nulle. Les ruminants, même lorsqu'ils sont normalement alimentés, sont donc entièrement dépendants d'une gluconéogénèse active, pour le maintien de leur glycémie à une valeur normale, les précurseurs du glucose étant le lactate et le propionate produits dans le rumen.

L'autre situation dans laquelle la gluconéogénèse est indispensable à la survie est la période néonatale, lorsque l'apport ombilical de glucose cesse brutalement et que les apports lactés de glucose sont faibles.

## Développement de la gluconéogénèse à la naissance

Les importantes réserves de glycogène accumulées dans le foie fœtal en fin de gestation sont rapidement mobilisées dans les heures qui suivent la naissance (figure 2, p. 300) et elles permettent le maintien de la glycémie du nouveau-né jusqu'à ce que la concentration en glycogène du foie devienne inférieure à 10 mg/g. Après une douzaine d'heures, les réserves de glycogène hépatique sont épuisées, que le nouveau-né soit à jeun ou qu'il soit allaité, et le nouveau-né est alors entièrement dépendant de la gluconéogénèse, la voie métabolique qui permet la synthèse de glucose à partir de différents substrats : lactate, pyruvate, glycérol et acides aminés, pour assurer son homéostasie glucidique. Dans la plupart des espèces, le colostrum est riche en lipides et pauvre en glucides (le lactose étant le seul hydrate de carbone présent dans le lait). La contribution des apports exogènes de glucose aux besoins des

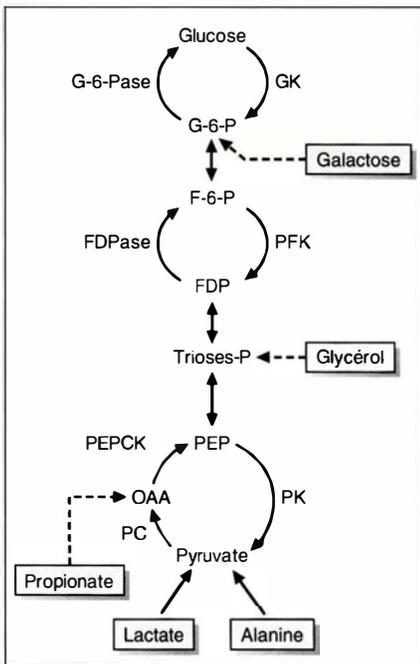


Figure 1. **La voie de la gluconéogénèse hépatique.** Les lignes en pointillé indiquent que plusieurs étapes sont nécessaires à la transformation du substrat en intermédiaire de la gluconéogénèse. GK : glucokinase ; PFK : phosphofructokinase ; PK : pyruvate kinase ; PC : pyruvate carboxylase ; PEPCK : phosphoénolpyruvate carboxykinase ; FDPase : fructose-1,6-bisphosphatase ; G-6-Pase : glucose-6-phosphatase ; F-6-P : fructose-6-phosphate ; FDP : fructose-1,6-bisphosphate ; PEP : phosphoénolpyruvate ; OAA : oxaloacétate. (D'après [4].)

## RÉFÉRENCES

14. Lyonnet S, Coupe C, Girard J, Kahn A, Munnich A. *In vivo* regulation of glycolytic and gluconeogenic enzyme gene expression in newborn rat liver. *J Clin Invest* 1988 ; 81 : 1682-9.

15. Yeung D, Oliver IT. Development of gluconeogenesis in neonatal rat liver. Effect of premature delivery. *Biochem J* 1967 ; 105 : 1229-33.

16. Benvenisty N, Mencher D, Meyuhas O, Razin A, Reshef L. Sequential changes in DNA methylation patterns of the rat phosphoenolpyruvate carboxykinase gene during development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985 ; 82 : 267-71.

17. Benvenisty N, Reshef L. Developmental expression and modification of genes. *Biol Neonate* 1987 ; 52 : 61-9.

18. Benvenisty N, Szyf M, Mencher D, Razin A, Reshef L. Tissue-specific hypomethylation and expression of rat phosphoenolpyruvate carboxykinase gene induced by *in vivo* treatment of fetuses and neonates with 5-azacytidine. *Biochemistry* 1985 ; 24 : 5015-9.

19. Benvenisty N, Reshef L. Developmental acquisition of DNase I sensitivity of the phosphoenolpyruvate carboxykinase (GTP) gene in rat liver. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987 ; 84 : 1132-6.

20. Girard JR, Cuendet GS, Marliss EB, Kervran A, Rieutort M, Assan R. Fuels, hormones and liver metabolism at term and during the early postnatal period in the rat. *J Clin Invest* 1973 ; 52 : 3190-200.

21. Yeung D, Oliver IT. Factors affecting the premature induction of phosphoenolpyruvate carboxylase in neonatal rat liver. *Biochem J* 1968 ; 108 : 325-31.

22. Girard J, Sperling M. Glucagon in the fetus and the newborn. In : Lefebvre PJ, ed. *Glucagon*. Berlin : Springer Verlag, 1983 : 251-74.

23. Pégorier JP, Salvado J, Forestier M, Girard J. Dominant role of glucagon in the initial induction of phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) mRNA in cultured hepatocytes from fetal rats. *Eur J Biochem* 1992 ; 210 : 1053-9.

24. Bulanyi G, Steele JG, Grath MC, Yeoh GCT, Oliver IT. Hormonal regulation of phosphoenolpyruvate carboxykinase in cultured foetal hepatocytes from the rat. *Eur J Biochem* 1979 ; 102 : 93-100.

25. Steele JG, McGrath M, Yeoh GCT, Oliver IT. Phosphoenolpyruvate carboxykinase in cultured foetal hepatocytes from the rat. Ontogeny of hormone inducibility and role of glucocorticoids and insulin in enzyme induction. *Eur J Biochem* 1980 ; 104 : 91-9.

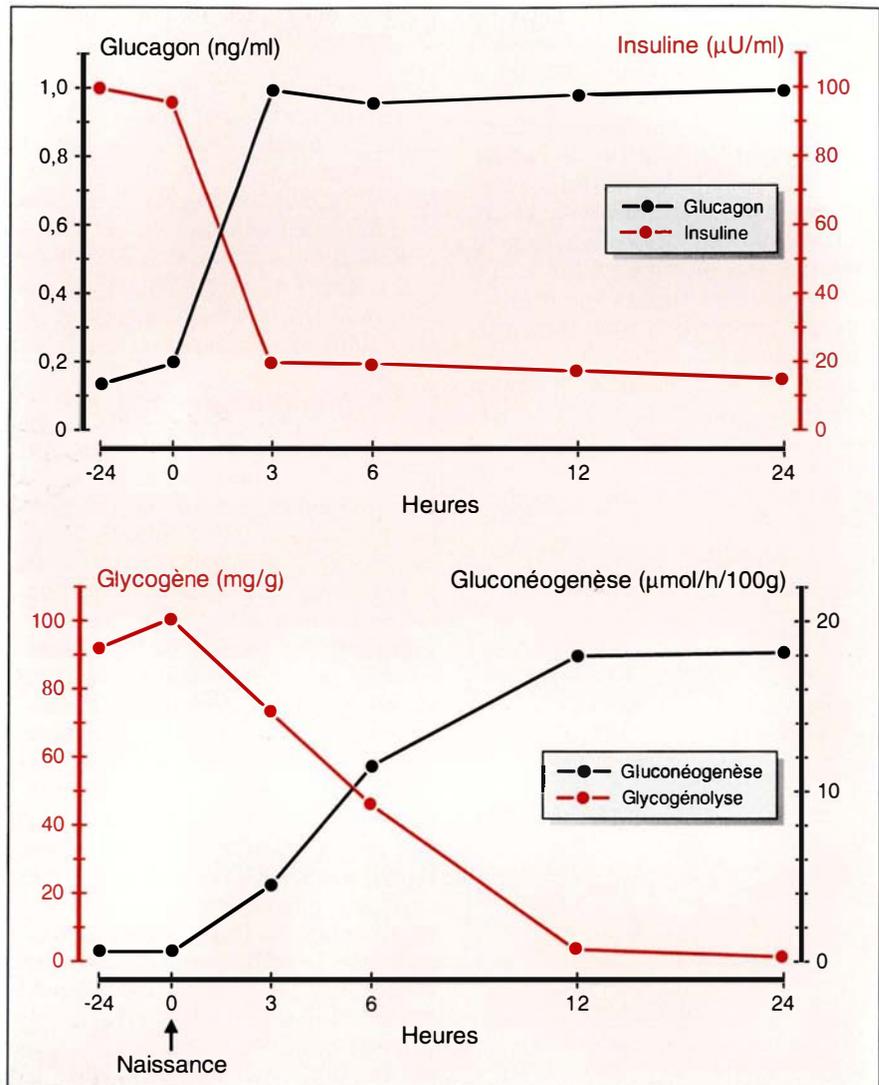


Figure 2. **Évolution des concentrations plasmatiques de glucagon et d'insuline, de la glycogénolyse et de la gluconéogenèse hépatiques à la naissance.** La glycogénolyse est assimilée aux changements de concentration de glycogène dans le foie. La gluconéogenèse est mesurée *in vivo* à partir de  $^{14}\text{C}$ -lactate. (D'après [4].)

tissus du nouveau-né peut être facilement estimée en comparant la quantité de glucose fournie par l'alimentation (volume de lait absorbé, composition en lactose du lait, le lactose étant composé de quantités équimoléculaires de glucose et de galactose) et l'utilisation de glucose mesurée à l'aide de traceurs stables ou radioactifs (figure 3). Dans toutes les espèces dans lesquelles ces paramètres ont été mesurés, la quantité de glucose fournie par le lait représente 20 à 50 % des besoins en glucose du

nouveau-né. Chez le rat, la contribution du glucose exogène est très faible et le nouveau-né est extrêmement dépendant de la gluconéogenèse hépatique pour le maintien de sa glycémie à une valeur normale.

La capacité de synthétiser du glucose à partir du lactate, du pyruvate et des acides aminés est inexistante dans le foie du fœtus de rat et elle augmente très rapidement à la naissance [4, 12] (figure 2). Parmi les quatre enzymes spécifiques de la voie de la gluconéogenèse (figure 1), la pyruvate

carboxylase, la fructose-1,6-bisphosphatase et la glucose-6-phosphatase ont une activité dans le foie du fœtus à terme égale à 60-100 % des activités adultes [4]. En revanche, la phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) est considérée comme l'enzyme limitante de la gluconéogenèse hépatique car son activité est indétectable dans le foie fœtal et augmente considérablement après la naissance [4, 12] (figure 4). L'augmentation de l'activité de la PEPCK résulte d'une synthèse *de novo* de l'enzyme [12]. En effet, on a observé que les ARNm codant pour la PEPCK étaient absents du foie fœtal et s'accumulaient dans le noyau et le cytoplasme dans les heures suivant la naissance (figure 4) [13, 14]. Cette accumulation d'ARNm spécifiques de la PEPCK résulte d'une stimulation de la transcription du gène codant pour cette enzyme (figure 4) [14]. C'est la naissance, et non des facteurs chronologiques, qui est responsable de l'induction de la PEPCK hépatique. En effet, l'augmentation post-natale de la PEPCK se produit chez des nouveau-nés délivrés deux jours avant terme [15].

Il a cependant été démontré que le gène de la PEPCK hépatique subissait une déméthylation à la fin de la vie fœtale et que cette déméthylation pourrait être importante pour le rendre apte à la stimulation par l'AMPc [16, 17]. En effet, l'injection au fœtus de rat d'un inhibiteur de méthylation, la 5-azacytidine, induit une accumulation prématurée des ARNm de la PEPCK [18]. A l'approche de la naissance, le gène de la PEPCK acquiert aussi une sensibilité à la DNase 1, indiquant l'apparition d'un changement de sa structure chromatinienne : passage d'une structure « inaccessible » aux protéines nucléaires à une structure « accessible » à ces protéines [17, 19].

Figure 4. **Évolution des concentrations hépatiques de l'AMPc et des ARNm de la PEPCK, de l'activité de la PEPCK hépatique et de la gluconéogenèse mesurée in vivo à partir de  $^{14}\text{C}$ -lactate.** (D'après [4].)

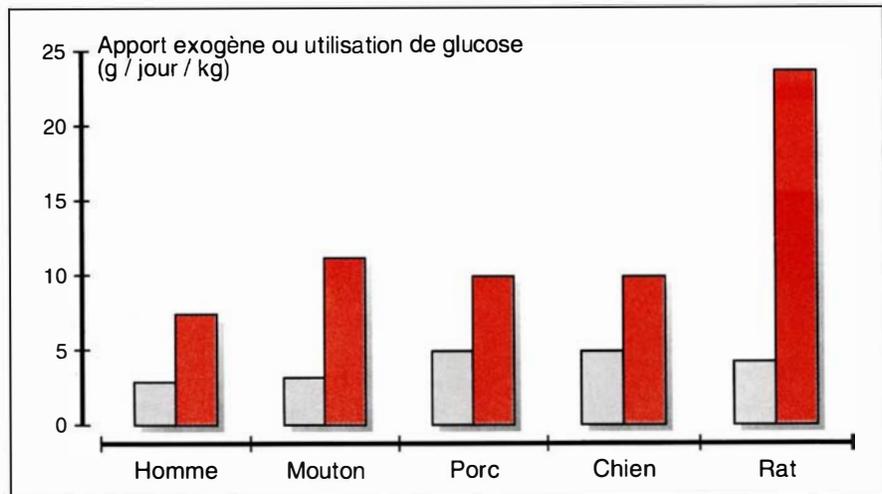
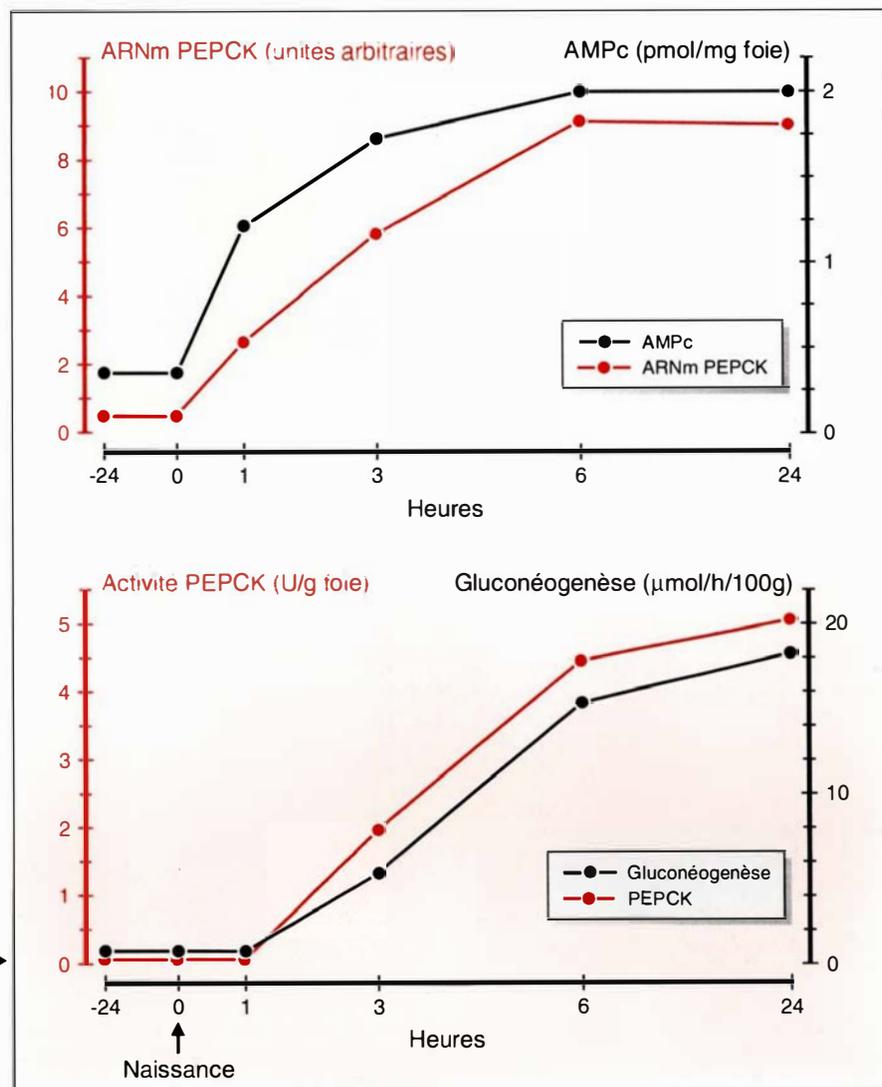


Figure 3. **Comparaison entre la quantité du glucose fournie par le lait (■) et l'utilisation de glucose mesurée à l'aide d'isotopes stables ou radioactifs (■) chez le nouveau-né de différentes espèces.** (D'après [4].)



## Changements hormonaux à la naissance

Immédiatement après la naissance, on observe une augmentation rapide du glucagon et des catécholamines plasmatiques, une chute de l'insulinémie et une augmentation de l'AMP cyclique dans le foie du nouveau-né [5, 20] (figure 2). Il avait été initialement suggéré que l'hypoglycémie transitoire qui se produit chez le rat nouveau-né maintenu à la thermoneutralité (37°C) était responsable de l'hyperglucagonémie et de l'hypoinsulinémie [12, 21]. Cette suggestion s'est révélée inexacte, car les mêmes variations hormonales se produisent chez le nouveau-né maintenu à la température du nid (30°C) ou chez le nouveau-né exposé au froid (25°C), alors que l'hypoglycémie néonatale n'a pas lieu [22]. Il a été suggéré que le stress associé à la naissance (hypoxie transitoire, section du cordon ombilical, exposition au froid) stimulait la sécrétion de glucagon et inhibait la sécrétion d'insuline par une action directe du système nerveux sympathi-

que (libération de noradrénaline) au niveau du pancréas endocrine [22].

## Contrôle hormonal de l'induction de la PEPCK hépatique

Une série d'observations suggère que l'induction de la PEPCK hépatique à la naissance est déclenchée par une augmentation d'AMPc [12], en réponse à l'augmentation de la glucagonémie [20]. L'injection de glucagon ou d'AMPc au fœtus *in utero* induit en 4 à 6 heures l'apparition prématurée des ARNm [13] et de l'activité de la PEPCK hépatique [21]. L'injection d'AMPc au fœtus *in utero* induit une déméthylation du gène PEPCK et l'apparition d'une hypersensibilité à la DNase 1 [17]. Le glucagon et l'AMPc induisent également l'accumulation des ARNm [23] et l'apparition de l'activité de la PEPCK dans des hépatocytes fœtaux en culture primaire [24, 25]. Il avait été suggéré que la chute de l'insulinémie à la naissance pourrait participer à l'induction de la PEPCK

## RÉFÉRENCES

26. Mencher DJ, Shouval D, Reshef L. Premature appearance of hepatic phosphoenolpyruvate carboxykinase in fetal rat, not mediated by cAMP. *Eur J Biochem* 1979 ; 102 : 489-95.
27. Ferré P, Satabin P, El Manoubi L, Callikan C, Girard J. Relationship between ketogenesis and gluconeogenesis in isolated hepatocytes from newborn rats. *Biochem J* 1981 ; 200 : 429-33.
28. Pégurier JP, Leturque A, Ferré P, Turlan P, Girard J. Effects of medium-chain triglyceride feeding on glucose homeostasis in the newborn rat. *Am J Physiol* 1983 ; 244 : E329-34.
29. Turlan P, Ferré P, Girard J. Evidence that medium-chain fatty acid oxidation can support an active gluconeogenesis in the suckling newborn rat. *Biol Neonate* 1983 ; 43 : 103-8.
30. Bloom S, Johnston D. Failure of glucagon release in infants of diabetic mothers. *Br Med J* 1972 ; 4 : 453-4.
31. Kalhan S, Savin S, Adam P. Attenuated glucose production rate in newborn infants of insulin-dependent diabetic mothers. *N Engl J Med* 1977 ; 296 : 375-6.
32. Vidnes J, Oyasacter S. Glucagon deficiency causing severe neonatal hypoglycaemia in a patient with normal insulin secretion. *Pediatr Res* 1977 ; 11 : 943-9.
33. Kollec LA, Monnens LA, Ceijka V, Wilms RH. Persistent neonatal hypoglycaemia due to glucagon deficiency. *Arch Dis Child* 1978 ; 53 : 422-4.
34. Bougnères PF, Karl IE, Hillman LS, Bier DM. Lipid transport in the human newborn : palmitate and glycerol turnover and the contribution of glycerol to hepatic glucose output. *J Clin Invest* 1982 ; 70 : 262-70.
35. Frazer T, Karl I, Hillman L, Bier D. Direct measurement of gluconeogenesis from [2,3-<sup>13</sup>C<sub>2</sub>] alanine in the human neonate. *Am J Physiol* 1981 ; 240 : E615-21.
36. Denne SC, Kalhan SC. Glucose carbon recycling and oxidation in human newborns. *Am J Physiol* 1986 ; 251 : E71-7.
37. Bougnères PF, Lemmel C, Ferré P, Bier DM. Ketone body transport in the human neonate and infant. *J Clin Invest* 1986 ; 77 : 42-8.

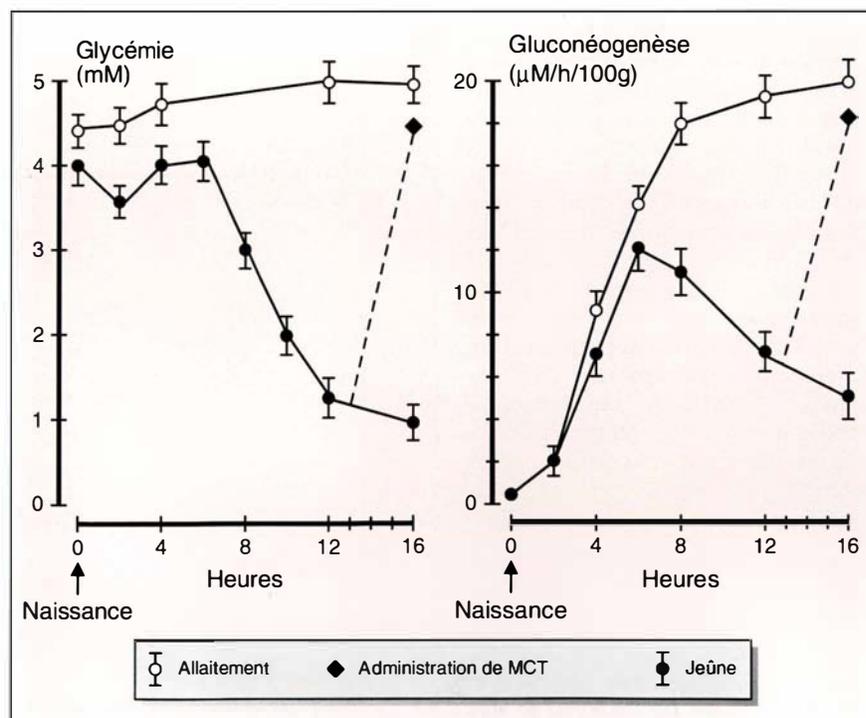


Figure 5. Effet du jeûne et de l'administration de triglycérides contenant des acides gras à chaîne moyenne (MCT) sur la glycémie et la gluconéogenèse à partir de <sup>14</sup>C-lactate chez le rat nouveau-né.

hépatique, par un mécanisme indépendant de l'AMPc [26]. Cette hypothèse était fondée sur des expériences mettant en jeu l'injection de streptozotocine au fœtus *in utero*. La streptozotocine induisait une déficience en insuline chez le fœtus et l'apparition prématurée des ARNm et de l'activité de la PEPCK [26]. Nous avons récemment refait ces expériences et démontré que leur interprétation était inexacte [23]. En effet, l'injection de streptozotocine au fœtus *in utero* provoque une augmentation de la glucagonémie qui peut à elle seule expliquer l'accumulation des ARNm de la PEPCK [23]. Dans les hépatocytes de fœtus de rat en culture primaire, l'insuline inhibe faiblement l'accumulation des ARNm [23] et l'augmentation d'activité de la PEPCK [24, 25] en réponse à des concentrations physiologiques de glucagon. Il semble donc que l'augmentation de la glucagonémie et de l'AMPc hépatique soient les facteurs qui déclenchent l'expression du gène de la PEPCK dans le foie du rat nouveau-né.

### Influence de l'oxydation des acides gras dans la régulation de la gluconéogenèse

Une fois que toutes les enzymes de la gluconéogenèse ont été mises en place dans le foie du rat nouveau-né, c'est-à-dire 6 à 8 heures après la naissance, cette voie métabolique est contrôlée par des facteurs métaboliques, en particulier par l'apport en substrats gluconéogéniques et en acides gras. Cela a été mis en évidence en étudiant l'effet du jeûne chez le rat nouveau-né [4]. Lorsque le rat nouveau-né est maintenu à jeun à la thermoneutralité (37 °C), une hypoglycémie sévère se développe entre 8 et 16 heures après la naissance, liée à une déficience de la gluconéogenèse [4] (figure 5). La déficience de la gluconéogenèse chez les nouveau-nés à jeun n'est pas due à une induction inappropriée des enzymes de la gluconéogenèse, car l'activité des quatre enzymes de cette voie métabolique est identique dans le foie des nouveau-nés à jeun ou allaités [4]. Les concentrations plasmatiques de glucagon et d'insuline sont égale-

ment tout à fait appropriées pour le maintien d'une gluconéogenèse active (glucagonémie élevée, insulinémie basse) [4]. La principale différence entre les nouveau-nés allaités et les nouveau-nés à jeun est une concentration plasmatique réduite des substrats gluconéogéniques (acides aminés, lactate, glycérol), des acides gras libres (AGL) et des corps cétoniques chez les nouveau-nés à jeun. La concentration réduite d'AGL et de corps cétoniques dans le plasma du rat nouveau-né à jeun résulte de l'absence de réserves adipeuses chez

le nouveau-né de cette espèce. Chez le rat allaité, les acides gras libres sont fournis par le lait, aliment riche en lipides. Deux observations suggèrent que la carence en substrats gluconéogéniques n'est pas seule responsable de l'hypoglycémie : (1) l'injection d'un mélange de lactate, d'alanine et de glycérol aux nouveau-nés à jeun n'augmente la glycémie que de 20 à 40 mg/dl [4] ; (2) la gluconéogenèse à partir de lactate est 5 fois plus faible dans les hépatocytes isolés de rats nouveau-nés à jeun que dans les hépatocytes de rats nouveau-

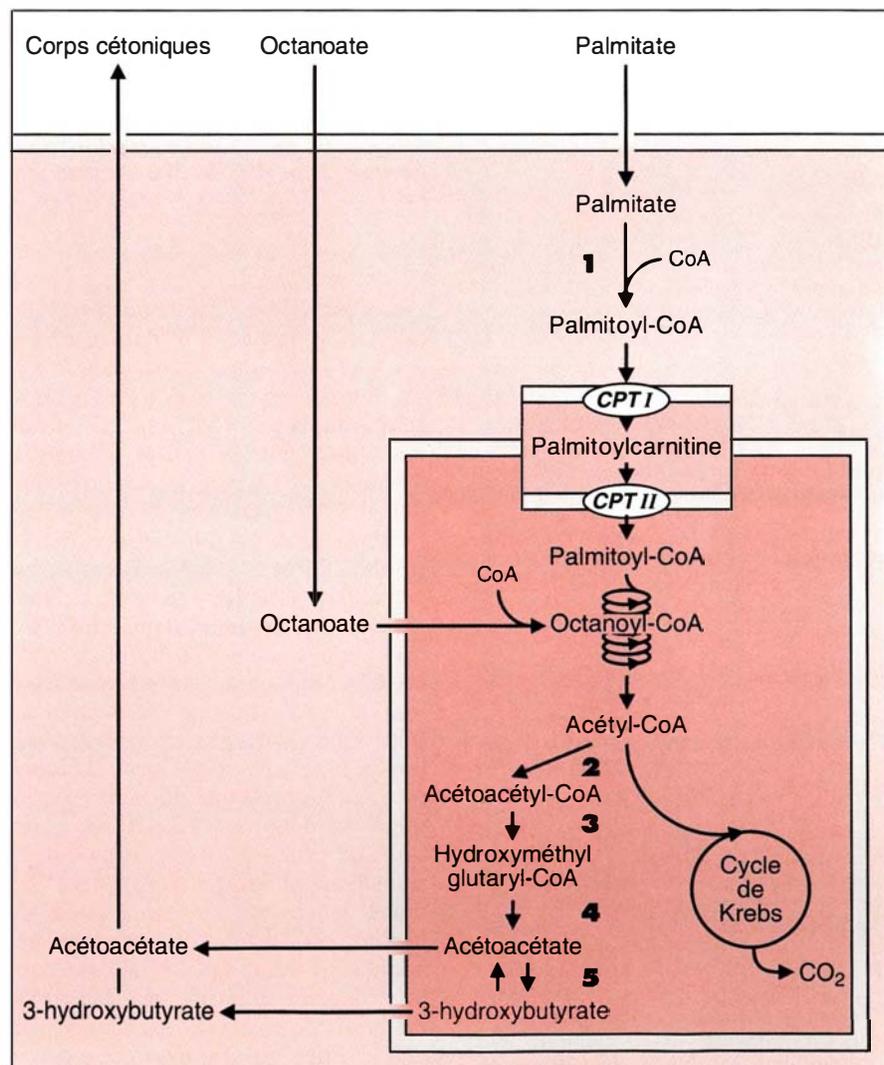


Figure 6. **La voie d'oxydation des acides gras dans le foie.** 1 acyl-CoA synthase ; 2 acétoacétyl-CoA thiolase ; 3 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA synthase ; 4 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA lyase ; 5 3-hydroxybutyrate déshydrogénase ; CPT I carnitine palmitoyltransférase I ; CPT II carnitine palmitoyltransférase II. (D'après [4].)

## RÉFÉRENCES

38. Bonnefont J, Specola N, Vassault A, Lombes A, Ogier H, Deklerk J, Munnich A, Coude M, Paturneau-Jouas M, Saudubray JM. The fasting test in paediatrics. Application to the diagnosis of pathological hypoketotic and hyperketotic states. *Eur J Pediatr* 1990 ; 150 : 80-5.

39. Elphick M, Wilkinson A. The effects of starvation and surgical injury on the plasma levels of glucose, free fatty acids and neutral lipids in the newborn babies suffering from various congenital anomalies. *Pediatr Res* 1981 ; 15 : 313-8.

40. Haymond M, Karl I, Pagliara A. Increased gluconeogenesis substrates in the small-for-gestational age infant. *N Engl J Med* 1974 ; 291 : 322-8.

41. Sabel K, Olegard R, Mellander M, Hildingsson K. Interrelation between fatty acid oxidation and control of gluconeogenic substrates in small for gestational age (SGA) infants with hypoglycemia and with normoglycemia. *Acta Paediatr Scand* 1982 ; 71 : 53-61.

42. Bougnères PF, Castano L, Rocchiccioli F, Pham Gia H, Leluyer B, Ferré P. Medium chain fatty acids increase glucose production in normal and low birth weight newborns. *Am J Physiol* 1989 ; 256 : E692-7.

43. Bougnères PF, Saudubray JM, Marsac C, Bernard O, Odievre M, Girard J. Fasting hypoglycemia resulting from carnitine palmitoyltransferase deficiency. *J. Pediatr* 1981 ; 98 : 742-6.

44. Saudubray JM, Coude F, Demaugre F, Johnson C, Gibson K, Nyhan W. Oxidation of fatty acids in cultured fibroblasts : a model system for the detection and study of defects in oxidation. *Pediatr Res* 1982 ; 16 : 877-81.

45. Bougnères PF, Saudubray JM, Marsac C, Bernard O, Odievre M, Girard J. Decreased ketogenesis due to deficiency of hepatic carnitine acyltransferase. *N Engl J Med* 1980 ; 302 : 123-4.

46. Demaugre F, Bonnefont JP, Mitchell G, Nguyen-Hoang N, Pelet A, Rimoldi M, Di Donato S, Saudubray JM. Hepatic and muscular presentations of carnitine palmitoyltransferase deficiency : two distinct entities. *Pediatr Res* 1988 ; 24 : 308-12.

47. François B, Bachmann C, Schutgens RBH. Glucose metabolism in a child with 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency. *J Inher Metab Dis* 1981 ; 4 : 163-4.

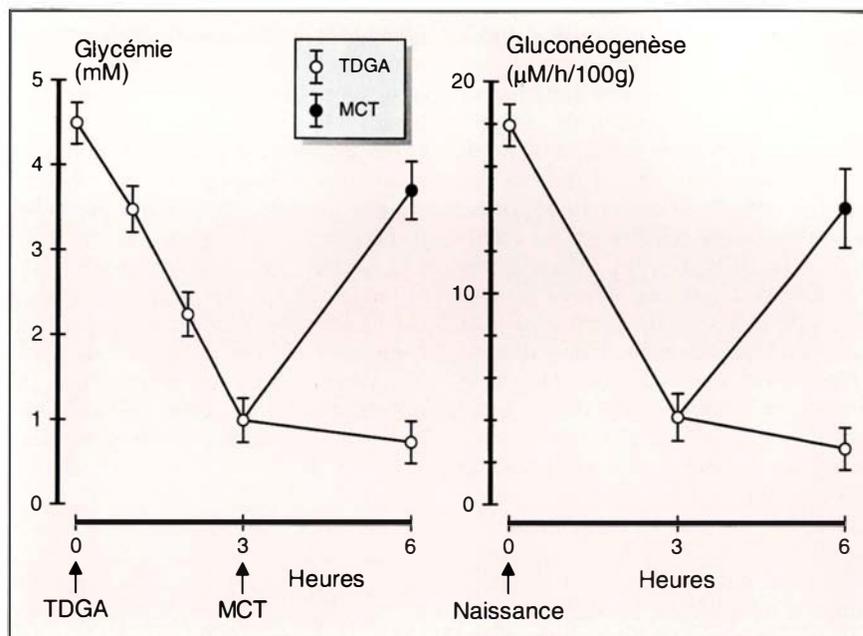


Figure 7. Effet d'une inhibition de l'oxydation des acides gras à chaîne longue et de l'administration de MCT sur la glycémie et la gluconéogenèse à partir de  $^{14}\text{C}$ -lactate chez le rat nouveau-né allaité. (D'après [4].)

nés allaités [27]. En revanche, lorsque les nouveau-nés à jeun reçoivent par voie orale une émulsion de triglycérides contenant des acides gras à chaîne moyenne (MCT), leur glycémie passe en 3 heures de 20 à 80 mg/dl [28] (figure 5). L'augmentation de la glycémie en réponse à l'administration de triglycérides résulte d'une stimulation de la gluconéogenèse [28] (figure 5). Dans ces expériences, nous avons utilisé des triglycérides contenant des acides gras à chaîne moyenne parce que ceux-ci sont absorbés par la veine porte et sont donc directement métabolisables par le foie. Les acides gras à chaîne moyenne ont aussi la particularité d'entrer dans la mitochondrie en court-circuitant la carnitine palmitoyltransférase I (figure 6, p. 303). En outre, la gluconéogenèse à partir de lactate est fortement stimulée par addition d'oléate ou d'octanoate dans le milieu d'incubation des hépatocytes isolés de rats nouveau-nés à jeun [27]. L'idée qu'une oxydation active des acides gras est essentielle au fonctionnement de la gluconéogenèse a été confirmée par des expériences utilisant un inhibiteur (l'acide tétra-décyglycidique, TDGA) de la carni-

tine palmitoyltransférase I, l'enzyme qui contrôle l'oxydation hépatique des acides gras à chaîne longue. L'injection de TDGA au rat nouveau-né allaité conduit à une inhibition rapide de la gluconéogenèse et à une hypoglycémie très sévère [29] (figure 7). L'administration de triglycérides contenant des acides gras à chaîne moyenne aux nouveau-nés rendus hypoglycémiques restaure la gluconéogenèse et ramène la glycémie à une valeur normale [29] (figure 7). En effet, les acides gras à chaîne moyenne contenus dans les MCT n'empruntent pas la carnitine palmitoyltransférase I pour entrer dans la mitochondrie, et leur oxydation n'est donc pas inhibée par l'acide tétra-décyglycidique. Par ailleurs, la gluconéogenèse à partir de lactate est fortement diminuée par addition de TDGA dans le milieu d'incubation des hépatocytes de rats nouveau-nés allaités ; l'addition d'octanoate restaure une gluconéogenèse normale [27]. Des études ultérieures, qui ne seront pas décrites en détail dans cet article, ont montré que l'oxydation des acides gras stimulait la gluconéogenèse hépatique par deux mécanismes : (1) l'apport en acétyl-CoA,

activateur obligatoire de la pyruvate carboxylase ; (2) l'apport en NADH, nécessaire pour déplacer, dans la direction de la gluconéogenèse, la réaction à l'équilibre catalysée par la glyceraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase [4] (figure 8).

### La gluconéogenèse chez l'enfant nouveau-né

Trois conclusions pouvaient être tirées des études réalisées chez le rat nouveau-né : (1) une hyperglucagonémie et une hypo-insulinémie sont essentielles à la mise en place de la gluconéogenèse hépatique ; (2) une gluconéogenèse active est indispensable au maintien de la glycémie à une valeur normale ; (3) une oxydation active des acides gras est nécessaire au fonctionnement normal de la gluconéogenèse. Dans quelle mesure ces conclusions sont-elles applicables à l'enfant nouveau-né ?

Les observations effectuées chez les nouveau-nés de mères diabétiques, qui sont caractérisés par une absence d'hyperglucagonémie et une hyperinsulinémie néonatale [30], ont montré que la production hépatique de glucose était défaillante et contribuait à l'hypoglycémie néonatale [31]. En outre, les nouveau-nés souffrant d'une déficience congénitale en glucagon développent des hypoglycémies

néonatales sévères qui sont corrigées par administration de glucagon exogène [32, 33]. Cela confirme que les hormones pancréatiques jouent aussi un rôle crucial dans l'homéostasie glucidique chez l'enfant, comme chez le rat.

Des expériences récentes, utilisant des isotopes stables, ont clairement démontré que la gluconéogenèse à partir du lactate, de l'alanine et du glycérol [34-36] ainsi que l'oxydation hépatique des acides gras [37] étaient actives chez l'enfant 12-24 heures après la naissance, confirmant ainsi l'importance cruciale de ces voies métaboliques pour l'homéostasie glucidique du nouveau-né. La simple comparaison de la quantité de glucose fournie par le lait de la mère et du flux d'utilisation du glucose par le nouveau-né indique que la gluconéogenèse est indispensable au maintien des besoins en glucose, au moins durant la première semaine de la vie (figure 3).

Les enfants âgés de 6 à 12 mois sont capables de maintenir leur glycémie autour de 50 à 60 mg/dl pendant un jeûne de 24 heures, au prix d'une lipolyse et d'une céto-genèse exacerbées [38]. Le nouveau-né de poids normal à terme (3,5 kg) a d'importantes réserves lipidiques (16 % du poids corporel) et peut aussi survivre à un jeûne total d'une semaine sans

présenter d'hypoglycémies majeures [39]. Au contraire, les nouveau-nés de faible poids de naissance à terme (hypotrophiques) sont dépourvus de réserves lipidiques et développent des hypoglycémies sévères après un jeûne néonatal de courte durée. Un défaut de gluconéogenèse a été proposé pour expliquer l'hypoglycémie des nouveau-nés hypotrophiques [40] et plusieurs auteurs ont montré que l'administration de triglycérides corrigeait l'hypoglycémie chez ces enfants [41]. L'effet hyperglycémiant des triglycérides résultait d'une stimulation de la production hépatique du glucose [42]. Nous avons également eu l'occasion d'étudier une enfant de 6 mois qui présentait des hypoglycémies sévères et une hypocétonémie après un jeûne de 24 heures [43]. Comme la concentration des acides gras libres plasmatiques était très élevée chez cette enfant, nous avons pensé que l'hypocétonémie résultait d'une incapacité du foie à oxyder les acides gras à longue chaîne. Les fibroblastes de cette enfant avaient en effet une capacité très réduite à oxyder les acides gras à longue chaîne, mais une capacité normale à oxyder les acides gras à chaîne courte ou moyenne [44] et ils présentaient une déficience spécifique en carnitine palmitoyltransférase I [45, 46]. L'administration de triglycérides à chaîne

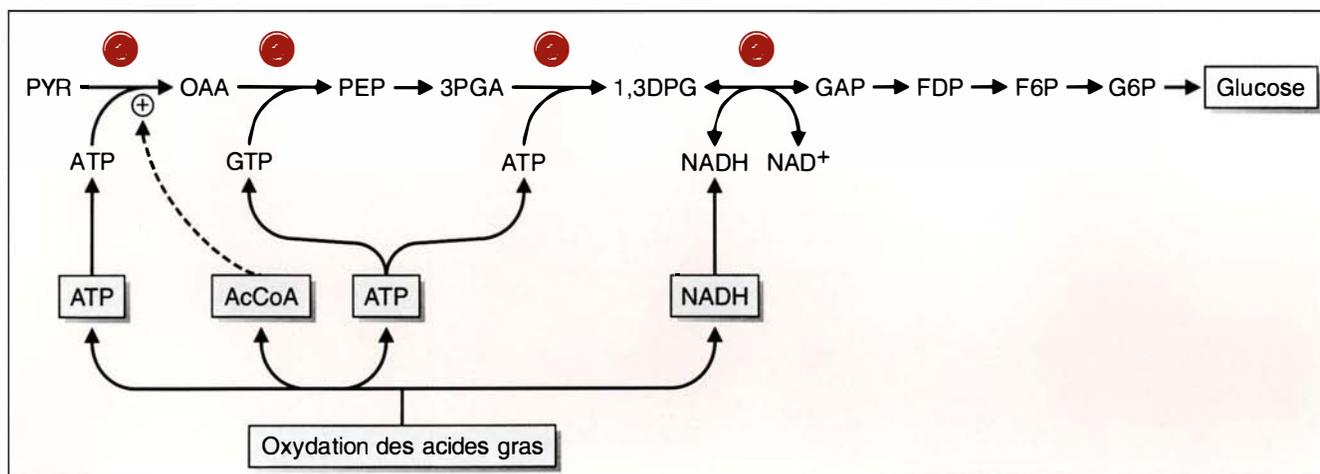


Figure 8. **Principales étapes de la gluconéogenèse hépatique stimulées par les produits de l'oxydation des acides gras.** (1) Pyruvate carboxylase. (2) PEPCK. (3) 3-phosphoglycérate kinase. (4) glyceraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase. PYR : pyruvate ; OAA : oxaloacétate ; PEP : phosphoenolpyruvate ; 3PGA : 3-phosphoglycérate ; 1,3 DPG : 1,3-diphosphoglycérate ; GAP : glyceraldéhyde-3-phosphate ; FDP : fructose-1,6-bisphosphate ; F6P : fructose-1,6-bisphosphate ; G6P : glucose-6-phosphate. (D'après [4].)

moyenne à cette enfant hypoglycémique a permis de corriger très rapidement son hypocétonémie et son hypoglycémie [43], puisque les acides gras à chaîne moyenne entrent dans la mitochondrie en court-circuitant la CPT I. Cette expérience démontre clairement qu'une oxydation active des acides gras est nécessaire au maintien de la gluconéogenèse hépatique chez l'enfant à jeun. Néanmoins, il n'est pas exclu que certaines hypoglycémies hypocéto-siques puissent être dues à l'absence de corps cétoniques comme substrat énergétique alternatif. Par exemple, chez un enfant atteint d'un déficit en 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA lyase (enzyme n° 4 sur la figure 6), l'hypoglycémie qui survient après 15 heures de jeûne était prévenue par perfusion de 3-hydroxybutyrate [47]. Dans ce type de déficit enzymatique, on peut penser que l'oxydation hépatique des acides gras (et *a priori* la production d'acétyl-CoA et de NADH) n'est pas diminuée et que la gluconéogenèse est fonctionnelle. L'hypoglycémie résulte alors d'une carence en corps cétoniques.

Les quelques exemples tirés de la physiologie et de la physiopathologie de l'enfant indiquent clairement que les études réalisées chez l'animal ont contribué à la compréhension des mécanismes fondamentaux impliqués dans l'homéostasie glucidique néonatale et sont à la base d'une approche physiologique du traitement des hypoglycémies du nouveau-né ■

#### Remerciements

Je tiens à remercier les nombreux collègues qui ont participé aux recherches présentées dans cet article et en particulier : Pascal Ferré, Jean-Paul Pégorier et Pierre-Henri Duée. Les recherches effectuées dans notre laboratoire ont été financées par le Cnrs, l'Inserm (ATP 77-87, 79-106, PCR 123007, CRE 77-4-54), le ministère de la Recherche (n° 501247), la Fondation pour la recherche médicale, l'Association pour la recherche sur le cancer et l'Institut Électricité-Santé.

## Summary

### Gluconeogenesis : a crucial metabolic pathway for neonatal glucose homeostasis

Birth is characterized by a dramatic change of nutrition, the fetal diet being rich in carbohydrates and poor in fat and the neonatal diet rich in fat and poor in carbohydrates. When the mother is normally fed, gluconeogenesis and fatty acid oxidation are absent or very low in the fetal liver and these metabolic pathways emerge after birth to reach adult values after 24 hours. Gluconeogenesis increases rapidly in the liver of newborn in parallel with the appearance of phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK), the rate-limiting enzyme of this metabolic pathway. The rise in plasma glucagon and the resulting increase in liver cAMP which occur immediately after birth are the factors which induce the transcription of the gene encoding PEPCK in the liver. Once liver PEPCK activity has reached adult value, *i.e.* 12 hours after birth, other factors are involved in the regulation of hepatic gluconeogenesis. Indeed, the supply of gluconeogenic substrates and of free fatty acids is of crucial importance to support a high rate of gluconeogenesis and to maintain normoglycemia in the newborn. In the liver, fatty acid oxidation provides essential co-factors (acetyl-CoA, NADH and ATP) to support gluconeogenesis. Similar mechanisms are operative in human newborn. An impaired secretion of glucagon or a defective hepatic fatty acid oxidation are likely to explain the frequent hypoglycemia observed in infants of diabetic mothers and in small-for-date neonates. Administration of oral triglycerides is an efficient mean to prevent hypoglycemia in these newborns.

#### TIRÉS A PART

J. Girard.