

## Séance dédiée : « Conséquences à l'âge adulte des événements périnataux : au-delà du syndrome X »

### COMMUNICATION

## Trajectoires de croissance : de l'hypotrophie au risque d'obésité

MOTS-CLÉS : RETARD DE CROISSANCE INTRA-UTÉRIN. SYNDROME MÉTABOLIQUE X. OBÉSITÉ

### *Growth trajectories : from hypotrophy to obesity*

KEY-WORDS: FETAL GROWTH RETARDATION. METABOLIC SYNDROME X. OBESITY

Olivier CLARIS \*

**L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.**

### RÉSUMÉ

*Depuis les travaux de Barker, une association entre petit poids de naissance et syndrome métabolique à l'âge adulte a formellement été démontrée. Du fait d'un environnement fœtal perturbé à un moment critique de développement, une reprogrammation métabolique est induite, base du concept de « l'origine fœtale des maladies de l'adulte ». Il est important de s'accorder sur les définitions des anomalies de la croissance et d'utiliser des courbes de croissance adaptées et validées. La rapidité de la croissance dans la période postnatale immédiate induit un excès de poids et une résistance à l'insuline liée à la survenue ultérieure de maladies cardiovasculaires. Des modifications épigénétiques ont été mises en évidence sur des modèles animaux et les mécanismes précis chez l'homme restent à démontrer.*

### SUMMARY

*After the first description by Barker of an association between low birthweight and metabolic syndrome later in life, the link between fetal growth restriction and cardiovascular*

\* Hospices Civils de Lyon, Hôpital Femme Mère Enfant, Service de néonatalogie et réanimation néonatale, 59 boulevard Pinel 60677 Bron Cedex, Université Claude Bernard Lyon I, Équipe P2S, EA 4129.

*Tirés à part* : Professeur Olivier CLARIS, même adresse.

*Article reçu et accepté le 16 avril 2017*

*diseases in adulthood has been demonstrated. An abnormal fetal environment occurring during a critical developmental window induces reprogramming of the offspring, this phenomenon being called " fetal origins of adult diseases ". Validated definitions of fetal growth restriction and growth charts are required. The velocity of weight gain after birth is a determinant of overweight and insulin resistance, leading to cardiovascular diseases in adults. Epigenetic changes have been shown in animal models, but it is challenging to demonstrate the link between those with gene expression and metabolic changes.*

## INTRODUCTION

Depuis plus de 25 ans, une altération de la croissance intra-utérine a été démontrée comme associée à la survenue d'un syndrome métabolique associant résistance à l'insuline, diabète de type 2, dyslipidémie, hypertension artérielle et obésité [1]. Si la programmation du système cardio-vasculaire est liée à la qualité de la croissance *in utero*, c'est la conséquence de perturbations apparaissant à une période critique de développement [2]. La plasticité développementale permet à un génotype donné de répondre à différentes conditions environnementales pendant le développement sous la forme d'adaptations physiologiques ou morphologiques variées.

La restriction de nutriments nécessaires à une croissance fœtale optimale « reprogramme » la descendance qui présentera des modifications permanentes, structurales et fonctionnelles, prédisposant à la survenue de maladies à l'âge adulte.

Après avoir précisé quelques définitions, nous évoquerons les courbes de croissance, puis les mécanismes des modifications métaboliques et enfin les hypothèses mécanistiques.

## DÉFINITIONS

Le terme petit pour l'âge gestationnel (SGA ou *small for gestational age* dans la littérature internationale) signifie un poids et/ou une taille trop petits par rapport à la naissance [3], soit 2 déviations standard (DS) en dessous de la moyenne des courbes de référence, selon le sexe et l'âge gestationnel. Le terme retard de croissance intra-utérin (RCIU) traduit une altération de la croissance fœtale, que le poids et/ou la taille de naissance soit normal ou non [4]. Le rythme de croissance *in utero* est évalué par des échographies répétées. Quant à la restriction de croissance fœtale, elle caractérise des nouveau-nés qui n'ont pas atteint leur potentiel génétique de croissance. Le terme faible PN réfère à un PN < 2500 g.

Des facteurs démographiques, tels qu'âge, poids et taille maternels, parité et race influencent la taille à la naissance et à l'âge adulte. Il a ainsi été possible de proposer une méthode d'ajustement des limites du poids de naissance (PN) à des déterminants maternels constitutionnels, et ainsi de différencier des enfants constitutionnellement minces et/ou petits de ceux affectés par une restriction de croissance [5]. Ces 2 groupes se distinguent par des taux d'hypertension artérielle maternelle

gravidique, et de facteurs de croissance (IGF-I et IGFBP3) au sang du cordon différents [6].

## **COURBES DE CROISSANCE**

La méthodologie retenue pour établir des courbes de croissance est très variable et rend donc difficiles les comparaisons entre les différentes courbes existantes. L'exclusion des morts-nés et des malformations congénitales est consensuelle, il n'en est pas de même pour les grossesses multiples, l'hypertension artérielle, le tabagisme, le diabète... La datation de la grossesse n'est également pas uniforme : date des dernières règles, ou échographie précoce. Faut-il prendre en compte la parité ? [7]. Rappelons également l'association fréquente entre très grande prématurité et RCIU. Enfin les méthodes de lissage ne sont pas sans influence [5].

Ainsi les courbes personnalisées sont de plus en plus recommandées. Elles sont obtenues en intégrant le potentiel génétique de croissance, grâce à un modèle de régression incluant des facteurs maternels et fœtaux [8]. Pour Mamelle et al, rajouter l'ethnie et le tabac n'améliorent pas les performances du modèle [5].

L'estimation du poids fœtal résulte de la détermination échographique de plusieurs paramètres biométriques et est soumise à une certaine variabilité inter et intra-individuelle.

L'OMS recommande l'utilisation de Z-scores [9], qui correspond au rapport de la différence entre la mesure réalisée et la moyenne attendue, à la DS. Ainsi 95 % de ses valeurs sont comprises entre -2 et +2 DS, et 68 % entre -1 et +1 DS.

L'évaluation de la croissance in utero et la détection d'un ralentissement identifie des fœtus à risques et conduit à une surveillance appropriée. L'évaluation des paramètres anthropométriques à la naissance permet de définir des nouveau-nés atteints de restriction de croissance fœtale, en tenant compte selon les recommandations internationales [3] de l'âge gestationnel (AG) défini aussi précisément que possible, du sexe et d'une valeur limite fixée à 2 DS en dessous de la moyenne de la courbe de référence retenue.

## **INFLUENCE DU POIDS DE NAISSANCE**

Les observations initiales de Barker [3] ont été confirmées par d'autres équipes. Dans une population d'enfants âgés de 11 ans, c'est ceux avec le plus petit PN et l'index de masse corporelle (IMC) le plus élevé qui avaient le risque le plus important de développer un diabète de type 2 [10]. Dans une autre étude concernant 804 enfants de même âge, et avec un IMC au-delà du 90<sup>e</sup> percentile, il y avait 4 % de SGA dont 40 % développaient un syndrome métabolique, lequel ne concernait que 17 % des enfants nés avec un PN conforme à l'AG [11]. Ces anciens SGA présentaient 5

fois plus d'HTA et 2 fois plus de perturbations d'un test de tolérance au glucose. D'autres anomalies métaboliques ont été rapportées, telles qu'une diminution de la sécrétion d'insuline [12].

Les adultes de 22 ans issus de la cohorte de Haguenau [13] et dont le PN était inférieur au 10<sup>e</sup> percentile avaient une prévalence de syndrome métabolique de 2.6 %, soit 6 fois plus que ceux nés avec un PN normal. A l'âge de 29 ans, cette prévalence était de 9 %, mais seulement 2 fois plus que ceux nés avec un PN normal après ajustement sur l'IMC.

## **RÔLE DE LA RAPIDITÉ DE LA CROISSANCE DE RATTRAPAGE**

La cohorte ALSPAC (Avon longitudinal study of pregnancy and childhood) a inclus 14 000 enfants nés à Bristol en 1991-1992, dont 848 ont été suivis prospectivement jusqu'à l'âge de 5 ans [13]. La croissance de rattrapage était définie par un gain de plus de 0.67 DS entre la naissance et 2 ans, et concernait 31 % de ces enfants. À la naissance, ils étaient plus minces et plus légers, leurs mères étaient plus souvent des primipares avec une tendance à fumer plus ( $p = 0.07$ ). À 5 ans, ils étaient plus grands et plus gros que les autres enfants, y compris après avoir tenu compte de la taille de leurs parents.

Dans la cohorte d'Helsinki (8760 individus nés entre 1934 et 1944), 4630 enfants de sexe masculins ont été pesés et mesurés à 18 reprises entre 0 et 12 ans, dont 288 hospitalisés pour pathologie coronaire compliquée de 42 décès [14]. La minceur à la naissance prédisait la maladie coronaire, comme la petite taille à 1 an et ce indépendamment de la taille à la naissance. Il était également observé une accélération de la croissance du poids et de l'IMC, avec une plus petite taille définitive. Un test de tolérance au glucose, une mesure de la pression artérielle et des taux d'insuline, de pro-insuline plasmatiques et de lipides sériques ont été réalisés chez 474 de ces enfants de sexe masculin [16]. Il était retrouvé une association entre résistance à l'insuline et minceur maternelle, petit poids et minceur à la naissance, minceur pendant l'enfance, et obésité à l'âge adulte. De même existait une association entre diabète de type 2 et petit PN, croissance rapide en poids et obésité, et IMC maternel élevé.

Dans une étude allemande, 206 singletons nés à terme avec un poids de naissance normal ont été suivis jusqu'à l'âge de 7 ans [17]. Parmi eux, 59 augmentaient leur poids de plus de 0.67 DS avant l'âge de 2 ans. Ils étaient plus petits et plus légers à la naissance, avec une croissance pondérale différente dès 6 mois, et devenaient plus grands, plus gros et gras pendant l'enfance. Un allaitement maternel exclusif pendant plus de 4 mois était associé à une moindre masse grasse.

Dans une autre étude germanique multicentrique, 370 singletons à terme avec PN normal ont été surveillés prospectivement jusqu'à 6 ans [18]). La même définition de croissance rapide en poids concernait 20 % d'entre eux qui avaient à la naissance une

taille et un poids inférieurs à ceux ne présentant pas d'accélération de la croissance pondérale. À 6 ans, ils devenaient plus grands, gros et gras, avec 28 % de surpoids (9 % chez ceux sans avance pondérale,  $p < 0.0001$ ). Cette accélération pondérale était également associée à un surpoids maternel et à une exposition au tabac in utero.

La restriction de croissance fœtale suivie d'une prise de poids rapide dans les premiers mois de vie favorise le développement d'une adiposité centrale, d'une résistance à l'insuline, d'un diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires [19]. La croissance de rattrapage observée au cours de la première année de vie est un phénomène physiologique compensatoire succédant à une période de déficit de croissance consécutif à une altération de l'environnement fœtal, et dont la finalité est de replacer l'organisme sur sa propre trajectoire de croissance. Elle peut aussi résulter de la nutrition postnatale. Et c'est lorsque la prise de poids devient excessive que l'insulinorésistance se développe [20].

## **MÉCANISMES EPIGÉNÉTIQUES**

La ligature de l'artère utérine chez la rate gestante induit un RCIU, une réduction de la masse cellulaire  $\beta$  du pancréas et un diabète à l'âge adulte liés à une modification de l'expression de Pdx1 (facteur de transcription impliqué dans la croissance du pancréas) résultant d'altérations spécifiques de la méthylation de l'ADN et de l'acétylation d'histones [21].

Avec une approche génome entier appliquée sur le placenta d'enfants RCIU, il a été identifié près de 500 régions méthylées différemment avec 107 gènes exprimées dans le placenta [22]. De même, le profil de méthylation de 22 gènes placentaires a été lié à la croissance fœtale à terme.

L'expression des microRNA miR-16 et miR-21 est très réduite dans le placenta d'enfants RCIU [23]. Or miR-21 cible des gènes impliqués dans l'apoptose et le cycle cellulaire.

Cependant les modifications épigénétiques sont souvent spécifiques d'un tissu, et ce qui est constaté dans le placenta peut ne pas être retrouvé dans le muscle, le tissu adipeux ou les cellules  $\beta$ . Induites par un environnement fœtal particulier, elles ne sont pas forcément immuables, et peuvent être réversibles dans une période critique de développement [24].

## **CONCLUSION**

La vélocité de croissance in utero et la croissance de rattrapage dans les 2 premières années de vie induisent la survenue de maladies à l'âge adulte [25]. Les mécanismes impliqués comportent vraisemblablement une composante épigénétique, mais la preuve de concept reste à démontrer. Le rôle de conseil et prévention des pédiatres

auprès des familles concernées est essentiel : rassurer devant une croissance statural normale voire accélérée, même si la croissance pondérale reste faible, et éviter des interventions intempestives (forçage, augmentation on justifiée des apports caloriques).

## RÉFÉRENCES

- [1] Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischemic heart disease. *Lancet* 1989;2:577-580.
- [2] Barker DJ. The origins of the development origins theory. *J Intern Med* 2007; 261:412-417.
- [3] Lee PA, Chernauek SD, Hokken-Koelaga AC, Czernichow P. For the international small for gestational advisory board. International small for gestational advisory board consensus development conference statement : management of short children born small for gestational age. *Pediatrics* 2003;111:1253-1261.
- [4] Goldenberg RI, Cliver SP. Small for gestational age and intrauterine growth retardation : definitions and standards. *Clin Obstet Gynecol* 1997;40:707-714.
- [5] Mamelle N, Cochet V, Claris O. Definition of fetal growth restriction according to constitutional growth potential. *Biol Neonate* 2001;80:277-285.
- [6] Mamelle N, Boniol M, Riviere O, Joly MO, Rousset B, Claris O. Identification of newborns with fetal growth restriction in weight and length based on constitutional growth potential. *Eur J Pediatr* 2006;165:717-725.
- [7] Gouyon JB, Ferdynus C, Quantin C. Les courbes de poids fœtales et néonatales la restriction de croissance intra-utérine. *Arch Ped* 2013;20:1039-1045.
- [8] Gardosi JO. Prematurity and fetal growth restriction. *Early Hum Dev* 2005;81:43-49.
- [9] World Health Organisation. Physical status : the use and interpretation of anthropometry. WHO technical report series 854. Geneva : WHO;1995.
- [10] Eriksson JG, Osmond C, Kajantie E, Forsen TJ, Barker DJ. Patterns of growth among children who later develop type 2 diabetes or its risk factors. *Diabetologia* 2006;49:2853-2858.
- [11] Reinehr T, Kleber M, Toschke AM. Small for gestational age status is associated with metabolic syndrome in overweight children. *Eur J Endocrinol* 2009;160:579-584.
- [12] Brufani C, Grossi A, Fintini D, Tozzi A, Nocerino V, Patera PI et al. Obese children with low birthweight demonstrate impaired  $\beta$ -cell function during oral glucose tolerance test. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4448-4452.
- [13] Meas T, Deghmoun S, Alberti C, Carreira E, Armoogum P, Chevenne D et al. Independent effects of fetal weight gain and fetal programming on metabolic complications in adults born small for gestational age. *Diabetologia* 2011;53:907-913.
- [14] Ong KKL, Ahmed MI, Emmett PR. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood : prospective cohort study. *BMJ* 2000;320:967-971.
- [15] Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond D, Barker DJ. Early growth and coronary heart disease in later life : longitudinal study. *BMJ* 2001;322:949-953.
- [16] Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Jaddoe BW, Osmond D, Barker DJ. Effects of size at birth and childhood growth on the insulin resistance syndrome in elderly individuals. *Diabetologia* 2002;45:342-348.

- [17] Karaolis-Danckert N, Buyken AE, Bolzenius K, Perim de Faria C, Lentze MJ, Kroke A. Rapid growth among term children whose BW was appropriate for gestational age has a longer lasting effect on body fat percentage than on body mass index. *Am J Clin Nutr* 2006;84:1449-1455.
- [18] Karaolis-Danckert N, Günther AL, Kroke A, Hornberg C, Buyken AE. How early dietary factors modify the effect of rapid weight gain in infancy on subsequent body composition development in term children whose birthweight was appropriate for gestational age. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:1700-8.
- [19] Jaquet D, Gaboriau A, Czernicow P, Levy-Marchal C. Insulin resistance early in adulthood in subjects born with intra uterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1401-1406.
- [20] Leunissen RW, Oosterbeek P, Hol LK, Hellingman AA, Stijnen T, Hokken-Koelaga AC. Fat mass accumulation during childhood determines insulin sensitivity in early adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:445-451.
- [21] Park JH, Stoffers DA, Nicholls RD, Simmons RA. Development of type 2 diabetes following intrauterine growth retardation in rats associated with progressive epigenetic silencing of Pdx1. *J Clin Invest* 2008;118:2316-2324.
- [22] Lambertini M, Lee TL, Chan WY, Lee MJ, Diplas A, Wetmur J *et al.* Differential methylation of imprinted genes in growth restricted placentas. *Repor Sci* 2011;18:1111-1117.
- [23] Maccani MA, Padbury JF, Marsit CJ. miR-16 and miR-21 expression in the placenta is associated with fetal growth. *PLos One* 2011;6:e21210.
- [24] Chernausek SD. Update : consequences of abnormal fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:689-695.
- [25] Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburn KN. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med* 2008;73:359-361

