

## MISES AU POINT INTERACTIVES

# Programmation périnatale : doutes et certitudes



→ **A. LAPILLONNE**  
Université Paris Descartes,  
Service de Néonatalogie,  
Hôpital Necker-Enfants malades,  
PARIS.

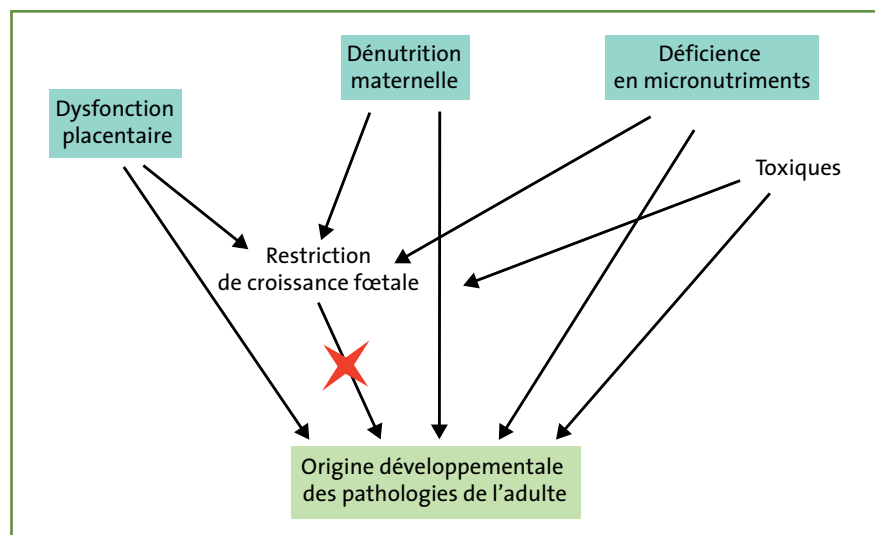
## Le concept de l'origine fœtale des pathologies chroniques de l'adulte

Le concept de l'origine fœtale des maladies de l'adulte a été développé par le professeur David Barker en Angleterre. Ce concept a vu le jour suite à la mise en évidence d'une association entre faible poids de naissance et risque de décès par maladies cardiovasculaires. [1]. La poursuite des études épidémiologiques a permis de mettre également en évidence des associations significatives entre poids de naissance, poids dans l'enfance et plusieurs pathologies chroniques de l'adulte comme la maladie coronarienne, l'hypertension artérielle, les accidents vasculaires cérébraux, le diabète de type 2 et l'ostéoporose [2-4].

Ces observations épidémiologiques originales ont été largement confirmées par plusieurs groupes dans différentes populations [5, 6]. Un des exemples le plus explicite est le suivi des individus nés pendant la famine très sévère qui a sévi aux Pays-Bas de novembre 1944 à février 1945. Cette famine se caractérise par sa fin brutale, ce qui permet d'étudier le devenir des patients nés avant, pendant et après la période de famine avec assez de précision. Les individus, maintenant âgés de 50 à 60 ans et qui ont été conçus pendant la famine ou qui ont été mal nourris *in utero* en raison de la survenue de la famine pendant la grossesse, présentent à l'âge adulte une incidence plus élevée de mortalité ou de morbidité cardiovasculaire et de

résistance à l'insuline [7]. Ce concept de l'origine fœtale des maladies de l'adulte est maintenant bien documenté et est communément appelé l'"hypothèse Barker".

Bien que de nombreuses études aient utilisé la croissance fœtale comme un marqueur nutritionnel, la malnutrition et l'altération de croissance sont deux processus bien distincts (**fig. 1**). Une diminution des apports nutritionnels peut induire une réduction de la croissance qui reflète alors un mécanisme de protection visant à préserver l'approvisionnement en énergie des organes vitaux tels que le cerveau. Toutefois, la croissance fœtale peut être altérée alors qu'il n'y a pas de carence



**FIG. 1 :** Le concept de l'origine fœtale des pathologies de l'adulte trouve son origine dans la mise en évidence d'une association entre le faible poids de naissance et le risque de pathologies chroniques à révélation tardive. Toutefois, le lien de cause à effet n'est pas démontré. La croissance fœtale peut être altérée alors qu'il n'y a pas de carence nutritionnelle. À l'inverse, les adaptations à un environnement nutritionnellement défavorable *in utero* ne se traduisent pas toujours par un retard de croissance alors qu'elles peuvent avoir des conséquences importantes sur le phénotype à l'âge adulte. Cette situation est par exemple rencontrée dans les cas de carence isolée en glucose, certaines carences en acides aminés essentiels ou en acides gras polyinsaturés ainsi que dans certaines carences en micronutriments.

## MISES AU POINT INTERACTIVES

nutritionnelle. En effet, une hypoxie, une exposition aux médicaments et aux toxines, aux infections ou à une inflammation ont la propension à perturber le milieu hormonal et métabolique du fœtus et peuvent induire un retard de croissance. À l'inverse, les adaptations à un environnement nutritionnellement défavorable *in utero* ne se traduisent pas toujours par un retard de croissance alors qu'elles peuvent avoir des conséquences importantes sur le phénotype à l'âge adulte (**fig. 1**). Cette situation est par exemple rencontrée dans les cas de carence isolée en glucose, certaines carences en acides aminés essentiels ou en acides gras polyinsaturés ainsi que dans certaines carences en micronutriments [8, 9]. L'atteinte de la croissance fœtale est donc dépendante du type et de l'importance du processus impliqué [10], et le risque de pathologies à l'âge adulte peut donc être augmenté sans que la croissance fœtale soit altérée significativement [10-12]. Toutefois, l'ensemble de ces observations ne remet pas en cause le concept de l'origine fœtale des maladies de l'adulte.

Sur la base des études publiées, il a été calculé qu'une diminution de 500 à 600 g du poids de naissance correspondait à une augmentation moyenne de 1 à 2 mmHg de la pression artérielle à l'âge adulte. Si, à l'échelle individuelle, ces variations n'ont probablement qu'un impact limité, il en est bien différent à l'échelle des populations. En effet, une variation du poids de naissance de cette ampleur pourrait être associée à une augmentation de 15 % du risque de mortalité par infarctus et de 35 % du risque d'accident vasculaire cérébral. Enfin, si les premières études épidémiologiques ont mis l'accent sur une apparition tardive à l'âge adulte de pathologies cardiovasculaires et métaboliques [2, 3], les changements de mode de vie et un dépistage plus précoce montre qu'une expression phénotypique de ces pathologies peut être identifiée dès l'enfance ou l'adolescence [13].

### Modification de la vitesse de croissance au cours de la vie et risques à long terme

Une croissance de rattrapage est un phénomène de compensation habituellement observé après une période de dénutrition. Cette croissance de rattrapage a pour fonction de rétablir un bon état de santé à court terme. Il est évident toutefois que le rattrapage staturo-pondéral induit une augmentation du stockage de nutriments et d'énergie dans le tissu adipeux, un réarrangement des mitochondries au sein du muscle squelettique et une augmentation du stress oxydatif [14].

Le suivi des patients nés avant ou pendant le siège de Leningrad montre que les effets de l'exposition *in utero* et postnatale immédiate sont similaires, et qu'une malnutrition pendant cette période de la vie n'induit pas systématiquement une augmentation des maladies chroniques de l'adulte [15]. L'étude plus fine des patients de la cohorte des Pays-Bas montre que seuls ceux qui ont subi la famine pendant le premier trimestre de la grossesse avaient un risque augmenté de pathologies cardiovasculaires et de dyslipidémie à l'âge adulte, alors que ceux qui ont subi la famine pendant le deuxième et le troisième trimestre n'étaient pas atteints [7, 16]. Dans ces cohortes historiques, le *timing* de la dénutrition semble donc primordial.

Des données plus récentes ont montré que l'association faible poids de naissance/croissance lente entre 0 et 2 ans/croissance exponentielle entre 2 et 8 ans, conduit à une augmentation de la mortalité, des complications cardiovasculaires, une augmentation des maladies métaboliques à type d'intolérance glucidique et de diabète de type 2 [17, 18]. Le type de croissance pendant l'enfance semble donc être également un facteur déterminant

influant sur le risque de pathologies chroniques à l'âge adulte.

L'ensemble des observations disponibles suggère que la variation d'environnement nutritionnel et métabolique pourrait être un facteur plus important pour le risque ultérieur de pathologies chroniques à l'âge adulte que la seule constatation d'un faible poids à un moment clé du développement. Une différence d'environnement est majorée s'il existe une période de malnutrition suivie d'une période d'abondance. Ainsi, une diminution de la croissance pendant le premier trimestre de la croissance suivie d'une normalisation de la croissance fœtale pourrait expliquer l'augmentation du risque d'intolérance glucidique chez les patients ayant souffert de la famine au cours du premier trimestre de la grossesse. De même, une accélération de la croissance pendant l'enfance survenant après une croissance fœtale et postnatale faible semble être un des facteurs majeurs du risque cardiovasculaire, ce qui complexifie le concept de l'origine fœtale des maladies de l'adulte.

L'étude des variations de vitesse de croissance est difficile. Il semble de plus que ces variations de croissance affectent tel ou tel organe selon un *timing* spécifique, ce qui rend la mise en évidence de ce phénomène difficile.

Une santé maternelle déficiente, une carence nutritionnelle, le stress, les infections et l'inflammation peuvent tous être des facteurs contribuant à un environnement fœtal défavorable, alors que l'abondance d'aliments denses en énergie et une réduction de l'activité physique peuvent contribuer à créer une situation d'excès pendant l'enfance. Ce type de situation est plus facilement observé dans les pays en voie de développement qui connaissent une croissance économique rapide et dans les populations migrantes des pays les plus pauvres vers les pays occidentaux [19].

L'ensemble de ces données suggère que les manipulations nutritionnelles post-natales peuvent avoir un effet modulateur sur les effets induits *in utero*, ce qui ouvre potentiellement la voie à des stratégies de prévention.

### De l'épidémiologie à la recherche expérimentale

Ces associations épidémiologiques ont suscité beaucoup d'intérêt dans le monde scientifique et ont ouvert la voie à une activité de recherche très active visant à expliquer la physiopathologie sous-tendant l'origine fœtale des maladies de l'adulte.

Plusieurs modèles animaux ont été développés et ont fait appel à l'interruption aiguë de débit sanguin utéro-fœtale par ligation des artères utérines, à une restriction alimentaire globale ou sélective (protéines) et à l'introduction prénatale d'hormones clés comme les glucocorticoïdes ou les stéroïdes sexuels [20]. La plupart de ces études a été réalisée chez les rongeurs. Malgré cette limitation, les chercheurs ont pu reproduire les effets à long terme de la malnutrition fœtale tels qu'observés chez les patients présentant un retard de croissance intra-utérin.

Ces études ont ainsi permis de mettre en évidence divers mécanismes sous-tendant l'hypothèse de l'origine fœtale des maladies de l'adulte. Elles ont également confirmé l'importance des variations d'environnement nutritionnel sur le risque à long terme en montrant que la séquence malnutrition/surnutrition était particulièrement délétère.

Sur le plan conceptuel, les mécanismes d'adaptation fœtale visent à combattre un environnement intra-utérin nutritionnel ou métabolique défavorable en élaborant des mécanismes de défense à une diminution des apports énergétiques. Après la naissance, ces mêmes

systèmes adaptatifs peuvent rester masqués et/ou indécélables, et ne contribuent pas toujours significativement à l'apparition d'une pathologie et une altération de l'état de santé [10, 11]. Un stress métabolique ou nutritionnel, par exemple de type surnutrition, rencontré ultérieurement pendant la vie postnatale peut à l'inverse faire pencher la balance phénotypique et induire l'apparition d'une pathologie à révélation tardive [10, 19].

Les études expérimentales ont bien montré également qu'il existe des fenêtres critiques de sensibilité aux variations nutritionnelles au cours du développement, fenêtres qui varient d'un organe à un autre. Les effets induits sont également spécifiques de l'organe et du type d'agression. Ces processus adaptatifs peuvent être des altérations de la chromatine, des modifications de l'expression de gènes et de la régulation du cycle cellulaire, des altérations de la taille, de la morphologie ou du fonctionnement cellulaire. Ces types d'aberrations développementales intéressent la plupart des organes y compris le muscle, le cœur, le foie, le tissu adipeux, les os, les reins, le système vasculaire, les poumons, le système endocrinien et le cerveau [21-26, 27]. En outre, il y existe une réponse métabolique, hormonale et immunitaire perturbée qui modifie la sécrétion d'insuline et la signalisation de cette voie, le système des IGF, les cytokines, les autres systèmes hormonaux et l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien [25, 28-32]. Ce sont ces processus adaptatifs qui vont induire une sensibilité exacerbée et une mauvaise adaptation à un environnement pléthorique ultérieur survenant à distance de l'agression initiale.

Il a été montré par exemple que la double altération de la prolifération des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans d'une part et d'une résistance à l'insuline des organes périphériques d'autre

part est responsable de l'intolérance glucidique et de l'apparition du diabète de type 2 chez les adultes nés avec un RCIU [23, 25, 33]. Les changements de fonction myocardique et de réactivité vasculaire induisent, eux, une augmentation de la pression sanguine [34]. Les anomalies de développement du rein qui se caractérisent par une diminution de la taille des reins et une réduction néphronique contribuent également à l'hypertension artérielle. L'ensemble des ces altérations, hypertension, dysfonctionnement du myocarde et dyslipidémie est responsable de l'augmentation du risque de maladie coronarienne et d'accident vasculaire cérébral.

### Conclusion

Au total, les études épidémiologiques ont montré des associations entre la croissance fœtale et le risque de pathologies chroniques de l'adulte. Les études expérimentales ont permis la caractérisation de certains mécanismes impliqués et ont montré qu'il existe une plasticité au cours du développement, plasticité qui permet une adaptation afin d'obtenir les meilleures chances de survie de l'organisme en fonction de l'environnement dans lequel il se trouve [35, 36].

Cette plasticité développementale s'étend de la période préconceptionnelle à la petite enfance et implique largement des réponses épigénétiques qui sont spécifiques de chaque type cellulaire et de chaque organe [36, 37]. Identifier les conséquences épigénétiques de la programmation fœtale ouvre la voie à des applications potentielles en pratique clinique, applications qui peuvent concerner le développement de biomarqueurs pour un diagnostic précoce de maladie, la capacité d'identifier les individus prédisposés aux maladies chroniques de l'adulte et le développement de nouvelles mesures préventives et/ou curatives (**tableau I**).

## MISES AU POINT INTERACTIVES

- Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) et la croissance rapide pendant l'enfance sont des facteurs indépendamment associés à des marqueurs anthropométriques et biologiques du syndrome métabolique.
- L'allaitement pendant 3 à 6 mois est associé avec une diminution significative mais faible de la pression artérielle (~1 mmHg), de la cholestérolémie (~0,18 mM/L) et du risque d'insulinorésistance chez les enfants nés avec ou sans RCIU.
- L'enrichissement des formules pour nourrissons avec des acides gras polyinsaturés à longues chaînes (DHA et acide arachidonique) est associé à une diminution de la pression artérielle à l'âge de 6 ans.
- L'utilisation d'une formule pour enfants de faible poids de naissance donnée systématiquement pendant plusieurs mois, après la naissance, aux enfants nés avec un RCIU augmente la croissance staturale pendant les 18 premiers mois, mais n'est pas recommandée car elle est associée à une augmentation de la pression artérielle diastolique à l'âge de 6-8 ans.
- Retarder volontairement la croissance en limitant les apports nutritionnels des enfants nés avec un RCIU n'est pas recommandé.
- Les enfants nés avec un RCIU doivent bénéficier d'un suivi prolongé et leurs parents doivent être informés.

TABLEAU 1 : Que retenir pour sa pratique quotidienne ?

## Bibliographie

- BARKER DJ, OSMOND C, LAW CM. The intrauterine and early postnatal origins of cardiovascular disease and chronic bronchitis. *J Epidemiol Community Health*, 1989;43:237-240.
- BARKER DJ. The developmental origins of adult disease. *J Am Coll Nutr*, 2004;23:588S.
- BARKER DJ. The developmental origins of insulin resistance. *Horm Res*, 2005;64:2.
- DENNISON EM *et al.* Birth weight and weight at 1 year are independent determinants of bone mass in the seventh decade. The Hertfordshire cohort study. *Pediatr Res*, 2005;57:582.
- KULKARNI ML *et al.* 'Thinfat' phenotype in newborns. *Indian J Pediatr*, 2009;76:369.
- KUZAWA CW, SWEET E. Epigenetics and the embodiment of race. Developmental origins of US racial disparities in cardiovascular health. *Am J Hum Biol*, 2009;21:2.
- ROSEBOOM TJ *et al.* Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life. An overview. *Twin Res*, 2001;4:293.
- BHASIN KK *et al.* Maternal low-protein diet or hypercholesterolemia reduces circulating essential amino acids and leads to intrauterine growth restriction. *Diabetes*, 2009;58:559.
- ROSARIO JF *et al.* Does the maternal micronutrient deficiency (copper or zinc or vitamin E) modulate the expression of placental 11 beta hydroxysteroid dehydrogenase-2 per se predispose offspring to insulin resistance and hypertension in later life. *Indian J Physiol Pharmacol*, 2008;52:355.
- GLUCKMAN PD *et al.* Life-long echoes—a critical analysis of the developmental origins of adult disease model. *Biol Neonate*, 2005;87:127.
- METCOFF J. Clinical assessment of nutritional status at birth. Fetal malnutrition and SGA are not synonymous. *Pediatr Clin North Am*, 1994;41:875.
- YAJNIK CS, DESHMUKH US. Maternal nutrition, intrauterine programming and consequential risks in the offspring. *Rev Endocr Metab Disord*, 2008;9:203.
- BONEY CM *et al.* Metabolic syndrome in childhood. Association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics*, 2005;115:e290.
- SIMMONS RA. Developmental origins of diabetes. The role of oxidative stress. *Free Radic Biol Med*, 2006;40:917.
- STANNER SA *et al.* Does malnutrition in utero determine diabetes and coronary heart disease in adulthood? Results from the Leningrad siege study, a cross sectional study. *BMJ*, 1997;315:1342.
- ROSEBOOM TJ, VAN DER MEULEN JH, RAVELLI AC *et al.* Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: an overview. *Mol Cell Endocrinol*, 2001;185:93-98.
- BARKER DJ *et al.* Growth and chronic disease. Findings in the Helsinki Birth Cohort. *Ann Hum Biol*, 2009;36:445.
- ERIKSSON JG *et al.* Patterns of growth among children who later develop type 2 diabetes or its risk factors. *Diabetologia*, 2006;49:2853.
- GODFREY KM *et al.* Epigenetic mechanisms and the mismatch concept of the developmental origins of the developmental origins of health and disease. *Pediatr Res*, 2007;61:5R.
- DEVASKAR SU, THAMOTHARAN M. Metabolic programming in the pathogenesis of insulin resistance. *Rev Endocr Metab Disord*, 2007;8:105.
- KARADAG A *et al.* Effect of maternal food restriction on fetal rat lung lipid differentiation program. *Pediatr Pulmonol*, 2009;44:635.
- LIMESAND SW *et al.* Attenuated insulin release and storage in fetal sheep pancreatic islets with intrauterine growth restriction. *Endocrinology*, 2006;147:1488.
- OAK SA *et al.* Perturbed skeletal muscle insulin signaling in the adult female intrauterine growth-restricted rat. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006;290:E1321.
- OZANNE SE *et al.* Dissection of the metabolic actions of insulin in adipocytes from early growth-retarded male rats. *J Endocrinol*, 1999;162:313.
- SIMMONS RA *et al.* Intrauterine growth retardation leads to the development of type 2 diabetes in the rat. *Diabetes*, 2001;50:2279.
- VUGUIN P *et al.* Hepatic insulin-resistance precedes the development of diabetes in a model of intrauterine growth retardation. *Diabetes*, 2004;53:2617.
- WLODEK ME *et al.* Growth restriction before or after birth reduces nephron number and increases blood pressure in male rats. *Kidney Int*, 2008;74:187.
- CUTFIELD WS *et al.* IGFs and binding proteins in short children and intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002;87:235.
- DAY JC *et al.* Prenatal stress enhances stress- and corticotropin-releasing factor induced stimulation of hippocampal acetylcholine release in adult rats. *J Neurosci*, 1998;18:1886.
- EQUILS O *et al.* Intrauterine growth restriction downregulates the hepatic toll like receptor-4 expression and function. *Clin Dev Immunol*, 2005;12:59.
- LOPEZ JF *et al.* Bennett Research Award. Regulation of serotonin 1A, glucocorticoid and mineralocorticoid receptor in rat and human hippocampus: implications for the neurobiology of depression. *Biol Psychiatry*, 1998;43:547.
- THAMOTHARAN M *et al.* Aberrant insulin-induced GLUT4 translocation predicts glucose intolerance in the offspring of a diabetic mother. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003;284:E901.
- SIMMONS RA. Developmental origins of beta-cell failure in type 2 diabetes. The role of epigenetic mechanisms. *Pediatr Res*, 2007;61:64R.
- TORRENS C *et al.* Maternal undernutrition leads to endothelial dysfunction in adult male rat offspring independent of postnatal diet. *Br J Nutr*, 2009;101:27.
- GLUCKMAN PD *et al.* Metabolic plasticity during mammalian development is directionally dependent on early nutritional status. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007;104:12796.
- HOCHBERG Z *et al.* Child Health, Developmental Plasticity, and Epigenetic Programming. *Endocr Rev*, 2010 Oct. 22 [Epub ahead of print].
- HEIJMANS BT *et al.* Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008;105:17046.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

**Remerciements :** L'auteur remercie l'association ARFEN pour son support.