

Retard de croissance intra-utérin et déficit en néphrons

**Claudie Merlet-Bénichou, Bruno Leroy, Thierry Gilbert,
Martine Lelièvre-Pégorier**

Summary

Intrauterine growth retardation and inborn nephron deficit

The number of nephrons at birth is normally quite fixed in any species. Severe renal hypoplasia is readily detected because of functional insufficiency, but moderate inborn nephron deficits may exist, yet remain undetected. A systematic anatomical study revealed a large quantitative variation of the number of nephrons at birth in man (600000-1400000). Inborn nephron deficits were found to correlate very strongly with birth weight in the rat. The same correlation exists in man : intrauterine growth retardation may be a major cause of inborn nephron deficit, pointing to the possible involvement of common growth factors responsible for fetal development and determination of the number of kidney functional units. Inborn nephron deficit may also proceed from drug toxicity, as described for gentamicin. The deficit is usually compensated for by hypertrophy of the remnant nephrons and hyperfiltration. This may lead to accelerated glomerulosclerosis, as shown in the rat, and be responsible for subsequent proteinuria, renal insufficiency and arterial hypertension. Epidemiologic and experimental studies are now necessary to verify this hypothesis and analyze the underlying mechanisms leading from intrauterine growth retardation to hypertension in the adulthood.

La néphrogenèse, lorsqu'elle se déroule normalement, aboutit à un nombre relativement fixe de néphrons pour une espèce donnée. Chez l'homme, ce nombre est en moyenne de 1 million par rein. Des déficits congénitaux en néphrons sont décrits, mais ils ne sont décelés que lorsqu'ils s'intègrent dans un syndrome malformatif ou bien lorsque, isolés mais sévères, ils sont à l'origine de troubles fonctionnels importants [1, 2]. Dans le cas de l'hypoplasie oligoméganéphronique bilatérale, par exemple, le nombre de néphrons peut être réduit à 200 000 par rein [3]. Les données de la littérature montrent que, indépendamment de ces déficits sévères, le nombre de néphrons chez l'homme varie considérablement, de 600 000 à 1 400 000 environ [4, 5]. Il existe donc des déficits de moindre sévérité, mais leur fréquence est difficile à déterminer car la plupart d'entre eux demeurent ignorés. De tels déficits, bien que non explorés, sont généralement considérés comme n'ayant pas de conséquence fonctionnelle. La question a été cependant posée de leur rôle comme facteur favorisant l'hypertension, et de leur influence sur la progression des lésions en cas de maladie rénale surajoutée [6].

Une relation entre le poids de naissance et le nombre de néphrons a été récemment mise en évidence. Elle montre qu'un retard de croissance intra-utérin s'accompagne d'un déficit en néphrons. Celui-ci est définitif, puisque, contrairement à d'autres organes, le rein n'a pas, après la naissance, la capacité d'engendrer de nouvelles unités fonctionnelles, leur nombre étant

définitivement acquis au cours de la vie fœtale. La mise en évidence d'une telle corrélation entre poids de naissance et nombre de néphrons fait apparaître l'ampleur de la population éventuellement concernée par un déficit néphronique congénital, puisqu'en France, par exemple, près de 80 000 enfants naissent chaque année avec un retard de croissance intra-utérin plus ou moins sévère ; elle devrait conduire à faire figurer désormais l'hypotrophie à la naissance parmi les facteurs de risque de progression des maladies rénales ; enfin, elle ouvre des perspectives nouvelles d'interprétation dans des enquêtes épidémiologiques récentes qui ont mis en évidence une relation entre le poids de naissance et la pression artérielle dans l'enfance et à l'âge adulte [7, 8]. Des facteurs nutritionnels et hormonaux ont été proposés pour expliquer cette relation [9, 10], mais on peut se demander si le déficit en néphrons qui semble accompagner tout retard de croissance intra-utérin n'explique pas en partie le développement ultérieur de l'hypertension chez les enfants de petit poids [11].

Relation entre le retard de croissance intra-utérin et le nombre de néphrons

La cause et les mécanismes des oligonéphronies isolées, quelle qu'en soit la sévérité, sont totalement inconnus. Il a été montré récemment que l'exposition *in utero* à la gentamicine induit un déficit en néphrons d'environ 20 % en moyenne chez le rat [12, 13]. L'examen en microscopie électronique de reins de rats exposés *in utero* à la gen-

tamicine ainsi que des études *in vitro* sur explants de reins embryonnaires mis en culture montrent que le déficit peut résulter d'un effet direct de l'antibiotique sur le rein fœtal [14, 15]. Cependant, l'exposition *in utero* à la gentamicine induit également un retard de croissance plus ou moins sévère des fœtus. Plus le retard de croissance est important, plus le déficit en néphrons est lui-même important, ce qui suggérerait que le déficit en néphrons observé était en partie dû au retard de croissance [13].

Les données de la littérature sur l'effet d'un retard de croissance sur le développement du rein sont rares et contradictoires [16, 17]. Nous avons donc étudié deux modèles classiques de retard de croissance intra-utérin obtenus chez le rat, l'un par ligature partielle d'une artère utérine maternelle au 17^e jour de la gestation, l'autre par carence protéique à partir du 8^e jour de la gestation. Le dénombrement des néphrons sur rein entier après macération acide de l'organe montre qu'un retard de croissance est dans tous les cas associé à un déficit en néphrons [18]. Dans le cas d'une hypotrophie sévère, le déficit peut atteindre plus de 50 % du nombre normal de néphrons. Le fait remarquable est qu'il existe une corrélation linéaire significative entre le nombre de néphrons et le poids à la naissance (figure 1). Cette étroite corrélation, qui existe même dans un intervalle de poids normal, pourrait suggérer que les mêmes facteurs qui contrôlent la croissance fœtale, contrôlent les mécanismes qui déterminent le nombre de néphrons. Une voie de recherche prometteuse parmi d'autres pour mieux comprendre le mécanisme des déficits en néphrons associés au retard de croissance intra-utérin concerne le rôle possible des facteurs de croissance, notamment des *insulin like growth factors* (IGF) fœtaux et de leurs protéines de liaison spécifiques, qui semblent être, avec l'insuline, les principaux régulateurs endocriniens de la croissance prénatale [19]. L'implication de ces mêmes facteurs dans le contrôle de la néphrogenèse a été récemment démontrée *in vitro* [20].

L'analyse rétrospective de coupes de reins d'enfants nés à terme et décédés en réanimation à l'hôpital Armand-Trousseau (Paris, France) sur une période de dix ans, a suggéré que,

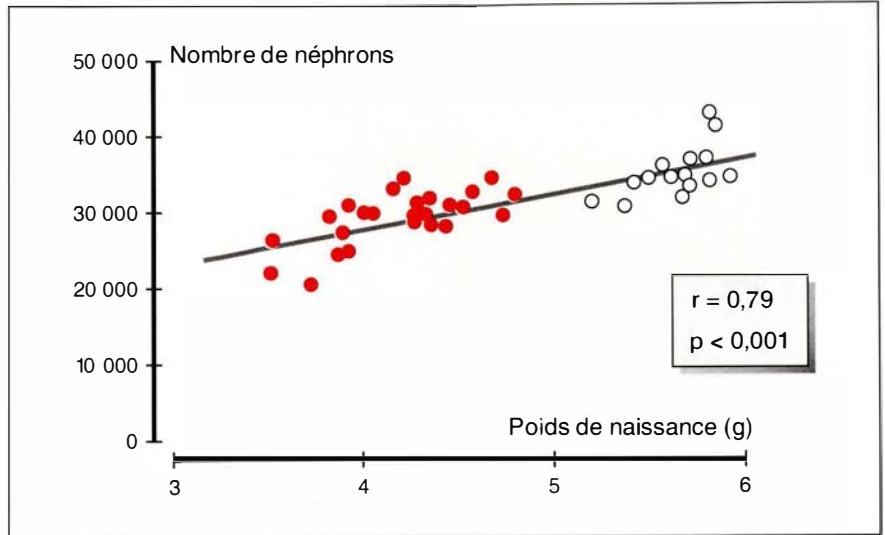


Figure 1. **Nombre de néphrons en fonction du poids de naissance chez des rats nés de mères ayant reçu un régime normal (témoins : O) ou carencé en protéines (hypotrophes : ●) pendant la gestation** (résultats non publiés, C. Merlet-Bénichou, T. Gilbert, M. Muffat-Joly, M. Lelièvre-Pégurier et B. Leroy).

chez l'homme également, un retard de croissance intra-utérin s'accompagne d'un déficit en néphrons [21]. D'autres auteurs ont rapporté un résultat identique, dans une étude prospective utilisant aussi du matériel histologique [22]. Enfin, une étude prospective multicentrique nous permettant de dénombrer les néphrons sur rein entier après macération acide de l'organe prélevé à l'autopsie, nous a permis d'établir qu'il existait chez l'homme aussi une corrélation significative entre le nombre de néphrons et le poids de naissance (figure 2).

Toutefois, si un retard de croissance intra-utérin semble s'accompagner d'une oligonéphronie, il est clair que toute oligonéphronie n'est pas associée à un retard de croissance intra-utérin. Dans l'hypoplasie rénale oligoméganéphronique, une hypotrophie à la naissance est parfois constatée, mais elle n'est cependant pas la règle [23, 24]. L'hypotrophie n'est sans doute pas le seul facteur responsable d'oligonéphronie. Les données obtenues chez l'animal montrent que l'exposition *in utero* à certains médicaments peut également perturber la néphrogenèse sans qu'il y ait hypotrophie associée. Le rôle d'autres facteurs insoupçonnés à ce jour ne peut évidemment être exclu. Enfin, il est permis de penser que les effets de plusieurs facteurs puissent

s'additionner. Ainsi, dans le modèle de déficit en néphrons acquis *in utero* par exposition à la gentamicine, nous avons montré à l'aide de traitements de courte durée n'entraînant pas d'hypotrophie, que l'effet du retard de croissance sur la néphrogenèse est le plus souvent modéré, mais qu'il s'ajoute à l'effet direct de l'antibiotique sur le rein fœtal, de telle sorte qu'un déficit global de plus de 50 % peut être observé [25].

Conséquences à long terme des déficits en néphrons acquis *in utero*

Une réduction du nombre de néphrons, qu'elle soit acquise avant ou après la naissance, entraîne une adaptation compensatrice caractérisée par l'hypertrophie et l'hyperfiltration des néphrons restants. Dans un premier temps, cette adaptation apparaît bénéfique, puisqu'elle tend à restaurer une fonction rénale globale adéquate, mais à terme elle s'avère néfaste puisqu'elle entraîne une glomérulosclérose [26]. Pour certains auteurs, les lésions glomérulaires sont dues principalement à l'hyperfiltration et à l'hypertension capillaire qui en résultent [27]. Pour d'autres auteurs qui ont pu établir une corrélation entre le degré de sclérose et le volume glomérulaire, mais pas avec

les modifications hémodynamiques, la physiopathologie des lésions mettrait en jeu différents facteurs agissant comme promoteurs de la croissance glomérulaire [28]. On sait également que, chez l'animal, l'hypertrophie compensatrice des néphrons restants est d'autant plus importante qu'il est jeune lorsque survient la réduction néphronique [29]. Chez l'homme, les déficits en néphrons congénitaux très sévères, comme l'oligoméganéphronie, conduisent à l'insuffisance rénale terminale dans l'enfance ou l'adolescence [23]. Dans les déficits moyennement sévères, comme l'agénésie unilatérale, le risque d'apparition d'une hypertension, d'une protéinurie et d'une insuffisance rénale est augmenté, d'après la plupart des auteurs [30-33]. Dans ces études, une biopsie effectuée chez 13 patients a montré dans tous les cas des lésions glomérulaires importantes [31, 32, 34, 35]. Ce domaine d'investigation manque cependant encore d'études prospectives. Celles-ci devraient maintenant être possibles grâce au développement de l'échographie obstétricale, permettant un dépistage plus systématique d'anomalies du développement rénal. Quant aux déficits de moindre sévérité, ils demeurent inexplorés en clinique car ignorés. Faute de modèles animaux adéquats, on manque également de données expérimentales sur les conséquences de ces déficits.

Les modèles expérimentaux de réduction néphronique originaux mentionnés plus haut, qui ont l'avantage d'être non invasifs, et qui surtout présentent un degré de déficit variable, prévisible à partir du poids de naissance, nous permettent actuellement d'étudier les conséquences de déficits acquis *in utero*, en particulier les déficits modérés. Le suivi sur une période d'un an de rats nés de mères traitées par la gentamicine, a déjà fait apparaître qu'un déficit en néphrons de 20 % seulement est suffisant pour accélérer le développement des lésions glomérulaires sclérotiques liées à l'âge dans l'espèce étudiée [36]. Sur cette période, la diminution du débit de filtration glomérulaire, bien que significative, est modérée. L'absence de lésions précoces chez quelques animaux qui, malgré l'exposition *in utero* à la gentamicine, n'avaient pas de déficit en néphrons, suggère que lorsqu'un déficit est présent, lui seul est responsable de l'apparition

précoce des lésions, et non l'accumulation prolongée d'antibiotique dans le tissu rénal. En effet, chez des rats nés avec une oligonéphronie modérée de mères carencées en protéines, la fréquence des lésions glomérulaires sclérotiques est significativement augmentée dès l'âge de trois mois [37]. Quant à la physiopathologie de l'hypertension consécutive à un déficit congénital en néphrons, elle ferait intervenir une rétention sodée, résultant de la diminution de la surface de filtration glomérulaire, avec pour conséquence une augmentation du volume plasmatique. L'élévation de la pression artérielle, qui augmente la natriurèse, représenterait alors un mécanisme compensateur destiné à rétablir la volémie [6]. Cependant, l'hypothèse selon laquelle un déficit congénital en néphrons modéré pourrait également favoriser l'hypertension repose principalement sur des données cliniques et expérimentales qui concernent des déficits d'au moins 50 % de la masse rénale [6]. De plus, les modèles expérimentaux généralement cités sont critiquables en ce sens que la méthode utilisée pour réduire le nombre de néphrons (ligature de branches de l'artère rénale), et non la réduction néphronique, pourrait engendrer par elle-même l'hypertension [38]. Une réduction

néphronique équivalente induite par l'excision de tissu rénal peut entraîner une hypertension, mais celle-ci, lorsqu'elle est présente, reste modérée et d'apparition tardive [39]. D'autres données, plus pertinentes mais peu nombreuses, sont également citées à l'appui de cette hypothèse : il a été montré que différentes souches de rats dans lesquelles la susceptibilité à l'hypertension peut être augmentée par un régime hypersodé, ont un déficit en néphrons d'environ 15 % [6] ; par ailleurs, une étude ancienne analysant les reins prélevés à l'autopsie chez 65 patients, a mis en évidence chez 28 d'entre eux un nombre de néphrons inférieur à 700 000 [40]. Chez ces 28 patients, la pression artérielle systolique mesurée avant la mort était dans tous les cas supérieure à 150 mmHg. Chez les 37 patients ayant plus de 700 000 néphrons, neuf seulement avaient une hypertension. Dans les modèles de déficit en néphrons acquis *in utero* que nous avons étudiés, la pression artérielle moyenne, mesurée sous anesthésie chez quelques animaux, n'était pas modifiée. Une étude chez l'animal éveillé est en cours.

Conclusion

Il est maintenant clairement établi que chez le rat le nombre de néphrons est corrélé au poids de naissance. La même corrélation a été retrouvée dans les premiers résultats obtenus chez l'homme ; certains sujets ayant un retard de croissance intra-utérin naissent avec un déficit en néphrons modéré. Il est aussi démontré chez le rat qu'un déficit néphronique congénital de 20 % suffit à accélérer l'apparition de la glomérulosclérose liée à l'âge. Ces données ouvrent de nouveaux axes de recherche et devraient être prises en compte dans le suivi des néphropathies et des maladies susceptibles d'entraîner une glomérulosclérose, et donc de diminuer encore le capital de néphrons, comme par exemple le diabète, l'hypertension artérielle ou la drépanocytose homozygote. Elles devraient être prises en compte également dans l'étude des effets rénaux de certains médicaments, en particulier l'hormone de croissance biosynthétique utilisée actuellement dans le cadre d'essais thérapeutiques chez des enfants présentant un retard de croissance à la

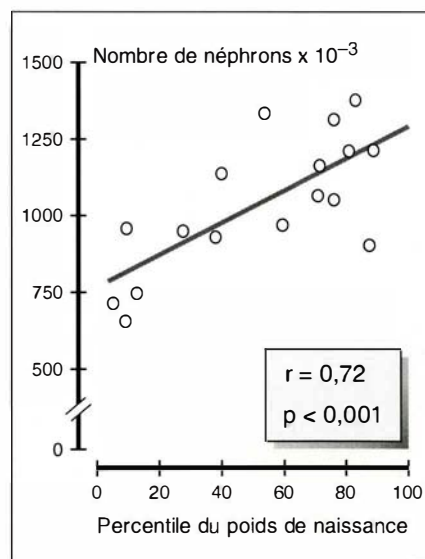


Figure 2. **Nombre de néphrons chez l'homme en fonction du poids de naissance (résultats non publiés, B. Leroy, T. Gilbert, M. Lelièvre-Pégorier, G. Chéron, C. Rambaud, C. Nessmann, A.-L. Delezoide et C. Merlet-Bénichou).**

naissance et qui n'ont pas eu de rattrapage statural. Enfin, ces données obtenues pour le rein posent le problème plus général des conséquences d'un retard de croissance intra-utérin qui non seulement diminue le poids de nombreux organes, mais qui peut aussi, pour certains d'entre eux, diminuer de façon définitive le nombre d'unités fonctionnelles, ayant ainsi des conséquences néfastes, pas nécessairement immédiates, sur la fonction de ces organes.

Plus spéculative est, à l'heure actuelle, l'hypothèse d'une relation entre le poids de naissance, la réduction néphronique modérée et l'hypertension à l'âge adulte. Compte tenu de l'importance des populations concernées, il apparaît nécessaire d'entreprendre des travaux expérimentaux et épidémiologiques permettant de vérifier cette hypothèse et d'analyser les mécanismes qui sous-tendent cette relation ■

RÉFÉRENCES

- Habib R, Courtcuissse V, Mathieu H, Royer P. Un type anatomo-clinique particulier d'insuffisance rénale chronique de l'enfant : l'hypoplasie oligonéphronique congénitale bilatérale. *J Urol Nephrol* 1962 ; 68 : 139-43.
- Bernstein J, Meyer R. Some speculations on the nature and significance of developmentally small kidneys (renal hypoplasia). *Nephron* 1964 ; 1 : 137-43.
- Fetterman CH, Habib R. Congenital bilateral oligonephronic renal hypoplasia with hypertrophy of nephrons (oligomégaéphronie). Studies by microdissection. *Am J Clin Pathol* 1969 ; 52 : 199-207.
- Dunnill MS, Halley W. Some observations on the quantitative anatomy of the kidney. *J Pathol* 1973 ; 110 : 113-21.
- McLachlan MSF, Guthrie JC, Anderson CK, Fulker MJ. Vascular and glomerular changes in the aging kidney. *J Pathol* 1977 ; 121 : 65-78.
- Brenner BM, Garcia DL, Anderson S. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more of the other ? *Am J Hypertension* 1988 ; 1 : 335-47.
- Barker DJP, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth MEJ. Growth *in utero*, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *Br Med J* 1989 ; 298 : 564-7.
- Whincup PH, Cook DG, Shaper AG. Early influences on blood pressure : a study of children aged 5-7 years. *Br Med J* 1989 ; 299 : 587-91.
- Edwards CRW, Benediktsson R, Lindsay RS, Seckl JR. Dysfunction of placental glucocorticoid barrier : link between fetal environment and adult hypertension. *Lancet* 1993 ; 341 : 355-7.
- Barker DJP, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 1993 ; 341 : 938-41.
- Merlet-Bénichou C, Leroy B, Gilbert T, Lelièvre-Pégorier M. Placental insufficiency and its effect on the fetus and adult disease. *Lancet* 1993 ; 341 : 827-8.
- Mallié JP, Gérard H, Gérard A. Gentamicin administration to pregnant rats : effect on renal development *in utero*. *Dev Pharmacol Ther* 1984 ; 7 (suppl 1) : 89-92.
- Gilbert T, Lelièvre-Pégorier M, Maliéno R, Meulemans A, Merlet-Bénichou C. Effects of prenatal and postnatal exposure to gentamicin on renal differentiation in the rat. *Toxicol* 1987 ; 43 : 301-13.
- Gilbert T, Nabarra B, Merlet-Bénichou C. Light and electron microscopic analysis of the kidney in newborn rats exposed to gentamicin *in utero*. *Am J Pathol* 1988 ; 130 : 33-43.
- Cavalier S, Moreau E, Gilbert T, Merlet-Bénichou C. *In vitro* effect of gentamicin on renal differentiation in the rat. *Renal Physiol Biochem* 1992 ; 15 : 196.
- Zeman FJ. Effects of maternal protein restriction on the kidney of the newborn young of rats. *J Nutr* 1968 ; 94 : 111-6.
- Sandstrom DJ, Troy JL, Brenner BM, Rennke HG. Effect of maternal dietary protein content on nephron development in the rat and progressive glomerulosclerosis following nephrectomy. *J Am Soc Nephrol* 1990 ; 1 : 295.
- Merlet-Bénichou C, Lelièvre-Pégorier M, Gilbert T, Muffat-Joly M, Leroy B. Intrauterine growth retardation (IUGR) and inborn nephron deficit in the rat. *J Am Soc Nephrol* 1992 ; 3 : 524.
- Brauner R, de Zegher F. Croissance et maturation fœtales. *médecine/sciences* 1993 ; 9 : 271-6.
- Hammerman MR, Rogers SA, Ryan G. Growth factors and metanephrogenesis. *Am J Physiol* 1992 ; 262 : 523-32.
- Leroy B, Josset P, Morgan G, Costil J, Merlet-Bénichou C. Intrauterine growth retardation (IUGR) and nephron deficit : preliminary study in man. *Pediatr Nephrol* 1992 ; 6 : 3.
- Hinchliffe SA, Lynch MR, Sargent PH, Howard CV, Van Velzen D. The effect of intrauterine growth retardation on the development of renal nephrons. *Br J Obstet Gynaecol* 1992 ; 99 : 296-301.
- Royer P, Habib R, Leclerc F. L'hypoplasie rénale bilatérale avec oligomégaéphronie. 3rd International Congress of Nephrology. Basel/New York : Karger, 1967 : 251-75.
- Scheinman JI, Abelson HT. Bilateral renal hypoplasia with oligonephronia. *J Pediatr* 1970 ; 76 : 369-76.
- Gilbert T, Lelièvre-Pégorier M, Merlet-Bénichou C. Immediate and long-term renal effects of fetal exposure to gentamicin. *Pediatr Nephrol* 1990 ; 4 : 445-50.
- Brenner BM. Nephron adaptation to renal injury or ablation. *Am J Physiol* 1985 ; 249 : 324-37.
- Brenner BM. Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney Int* 1983 ; 23 : 647-55.
- Fogo A, Ichikawa I. Evidence of central role of glomerular growth promoters in the development of sclerosis. *Semin Nephrol* 1990 ; 9 : 329-42.
- Kaufman JM, Hardy R, Hayslett JP. Age-dependent characteristics of compensatory renal growth. *Kidney Int* 1975 ; 8 : 21-6.
- Argueso LR, Ritchey ML, Boyle ET, Milliner DS, Bergstralh EJ, Kramer SA. Prognosis of patients with unilateral renal agenesis. *Pediatr Nephrol* 1992 ; 6 : 412-6.
- Rugiu C, Oldrizzi L, Lupo A, Valvo E, Loschiavo C, Tessitore N, Gammaro L, Ortalda V, Fabris A, Panzetta G, Maschio G. Clinical features of patients with solitary kidneys. *Nephron* 1986 ; 43 : 10-5.
- Kiprov DD, Colvin RB, McCluskey RT. Focal and segmental glomerulosclerosis and proteinuria associated with unilateral renal agenesis. *Lab Invest* 1982 ; 46 : 275-81.
- Wikstad I, Celsi G, Larsson L, Herin P, Aperia A. Kidney function in adults born with unilateral renal agenesis or nephrectomized in childhood. *Pediatr Nephrol* 1988 ; 2 : 177-82.
- Thorner PS, Arbus GS, Celermajer DS, Baumal R. Focal segmental glomerulosclerosis and progressive renal failure associated with a unilateral kidney. *Pediatrics* 1984 ; 73 : 806-10.
- Bhathena DB, Julian BA, McMorrow RG, Bachler RW. Focal sclerosis of hypertrophied glomeruli in solitary functioning kidneys of humans. *Am J Kidney Dis* 1985 ; 5 : 226-32.
- Gilbert T, Lelièvre-Pégorier M, Merlet-Bénichou C. Long-term effects of mild oligonephronia induced *in utero* by gentamicin in the rat. *Pediatr Res* 1991 ; 30 : 450-6.
- Gilbert T, Lelièvre-Pégorier M, Merlet-Bénichou C. Glomerular damage in adult rats born with mild oligonephronia of protein-deprived mothers. *J Am Soc Nephrol* 1990 ; 1 : 629 (abstr).
- Meyer TW, Rennke HG. Progressive glomerular injury after limited renal infarction in the rat. *Am J Physiol* 1988 ; 254 : 856-62.
- Terzi F, Beaulieu H, Laouari D, Burtin M, Kleinknecht C. Renal effect of anti-hypertensive drugs depends on sodium diet in the excision remnant kidney model. *Kidney Int* 1992 ; 42 : 354-63.
- Hayman JM, Martin J, Miller M. Renal function and the number of glomeruli in the human kidney. *Arch Intern Med* 1939 ; 64 : 69-83.

ADRESSES

- C. Merlet-Bénichou : directeur de recherche à l'Inserm. T. Gilbert : chargé de recherche à l'Inserm.
 M. Lelièvre-Pégorier : chargée de recherche à l'Inserm. Unité de recherche sur le développement normal et pathologique des fonctions épithéliales. Inserm U.319, Tour 33-43, 1^{er} étage, 2, place Jussieu, 75251 Paris Cedex 5, France.
 B. Leroy : praticien hospitalier, service de néphrologie pédiatrique, hôpital Armand-Trousseau, 26, avenue du Docteur-Arnold-Netter, 75012 Paris, France.

TIRÉS A PART

- C. Merlet-Bénichou.