

► Les premières études épidémiologiques qui montraient un lien entre petit poids de naissance et survenue de maladies chroniques de l'adulte ne distinguaient pas les origines du petit poids de naissance. Un petit poids de naissance peut être le fait d'une naissance prématurée. Il peut aussi être secondaire à un ralentissement de la croissance fœtale appelé retard de croissance intra-utérin (RCIU). Un enfant peut à la fois être né prématurément et porteur d'un RCIU. Il apparaît clairement que la grande prématurité est un facteur de risque – indépendant du poids de naissance – de la programmation de maladies chroniques de l'adulte. Cependant, contrairement à ceux qui sont nés avec un retard de croissance intra-utérin, les adultes qui sont nés prématurément n'ont pas une propension accrue de développer un syndrome métabolique (dyslipidémie ou obésité). Un risque accru de morbidité neurodéveloppementale et psychiatrique et d'hypertension artérielle a, en revanche, été bien décrit chez les individus nés prématurés. Les mécanismes qui associent prématurité et retard de croissance intra-utérin à la survenue plus tardive, au cours de la vie, de pathologies chroniques sont multiples : ils impliquent à la fois la cause de la prématurité et du retard de croissance intra-utérin, telles qu'une infection/inflammation ou une insuffisance placentaire, mais aussi les conséquences des stratégies thérapeutiques ou nutritionnelles nécessaires à la prise en charge de ces enfants. Cette revue décrit les moyens de prévention possible de la programmation périnatale des maladies chroniques de l'adulte. ◀

De nombreuses études expérimentales et cliniques ont montré une association entre petit poids à la naissance et développement à l'âge adulte de maladies cardiovasculaires, mais aussi d'autres maladies chroniques telles que le diabète, l'obésité, les pathologies neuro-

## DOHaD : conséquences à long terme de la pathologie périnatale

### Retard de croissance intra-utérin et prématurité

Laurent Storme<sup>1</sup>, Dominique Luton<sup>2</sup>,  
Latifa Abdennebi-Najar<sup>3</sup>, Isabelle Le Huërou-Luron<sup>4</sup>



<sup>1</sup> EA4489, environnement périnatal et santé, faculté de médecine, université Lille 2, hôpital Jeanne de Flandre, CHRU de Lille, 1, rue Eugène Avinée, Lille, France ;

<sup>2</sup> Maternité, hôpitaux universitaires Paris Nord Val-de-Seine, Assistance publique-hôpitaux de Paris, université Paris VII, Paris, France ;

<sup>3</sup> UP 2012.10.101, Expression des gènes et régulation épigénétique par l'aliment, institut polytechnique LaSalle, Beauvais, France ;

<sup>4</sup> UR1341, alimentation et adaptations digestives, nerveuses et comportementales, Inra, Saint-Gilles, France. [laurent.storme@chru-lille.fr](mailto:laurent.storme@chru-lille.fr)

développementales et même, des troubles du comportement alimentaire, une altération des fonctions de reproduction et le développement de cancers [1].

Un petit poids de naissance peut être le fait d'une naissance prématurée (< 37 semaines de gestation). La prématurité concerne 13 millions d'enfants par an dans le monde [2]. Son incidence varie d'un pays à l'autre, de 6 % en Europe à 12 % en Amérique du Nord. Elle augmente en partie du fait d'un nombre plus important de naissances prématurées provoquées, de la hausse de l'âge maternel moyen, de l'augmentation du recours à la procréation médicalement assistée et des grossesses multiples liées à ces techniques. Un petit poids de naissance peut aussi être secondaire à un ralentissement de la croissance fœtale : on parle alors de retard de croissance intra-utérin (RCIU) lorsque le poids de naissance est inférieur au 10<sup>e</sup> percentile<sup>1</sup>.

Les premières études épidémiologiques qui montraient un lien entre petit poids de naissance et survenue de maladies chroniques de l'adulte ne distinguaient pas les origines du petit poids de naissance.

<sup>1</sup> Le RCIU est une complication de la grossesse définie par une croissance insuffisante du fœtus (il est défini par une croissance inférieure au 10<sup>e</sup> percentile, soit un fœtus appartenant aux 10 % des fœtus les plus petits à âge gestationnel égal).

Conséquences communes du RCIU d'origine placentaire ou de la prématurité	RCIU d'origine placentaire	Prématurité
Conséquences neurodéveloppementales (troubles des apprentissages, de l'attention et des fonctions exécutives)	Syndrome métabolique (dyslipidémie, obésité, diabète de type 2)	Hypertension systémique
Complications respiratoires (dysplasie bronchopulmonaire)		

**Tableau 1. Conséquences à long terme du retard de croissance intra-utérin (RCIU) et de la prématurité.**

La raison essentielle est que la plupart de ces études étaient basées sur l'enregistrement du poids de naissance plutôt que sur l'âge gestationnel. De ce fait, le concept de la programmation périnatale dans le contexte de la prématurité a été dans un premier temps sous-estimé. À la lumière des données actuelles sur le devenir à long terme de ces enfants, il apparaît clairement que la grande prématurité est un facteur de risque, indépendamment du poids de naissance, de la programmation de maladies chroniques de l'adulte [3]. L'incidence de la prématurité et du retard de croissance intra-utérin témoigne de l'ampleur des risques liés à la programmation des maladies chroniques de l'adulte. Le rôle des mécanismes à l'origine du retard de croissance intra-utérin ou de la prématurité n'a pas, à ce jour, été établi, mais ceux-ci sont fort probablement impliqués dans la genèse des pathologies chroniques de l'adulte [4].

### Conséquences cliniques à long terme du retard de croissance intra-utérin et de la prématurité

Les risques cardiovasculaires ont été les premiers à être décrits. L'hypothèse la plus couramment admise est que la pathologie cardiovasculaire résulte de la programmation de pathologies métaboliques telles que le diabète de type 2, l'obésité et l'hypercholestérolémie. Une hypertension artérielle contribue aussi à l'augmentation du risque cardiovasculaire. L'hypertension artérielle est plutôt l'apanage de la prématurité [5]. Les mécanismes qui interviennent dans la programmation fœtale de l'hypertension sont multiples. Le rein (réduction du nombre de néphrons, activation du système rénine-angiotensine), le système neuroendocrinien (activation accrue de l'axe corticotrope) et la dysfonction vasculaire (réduction de la densité vasculaire, épaissement de la paroi, altération de la réactivité vasculaire) jouent un rôle clé dans la physiopathologie de l'hypertension. Enfin, le risque cardiovasculaire est aussi lié à des modifications de la morphologie cardiaque et à un remodelage vasculaire artériel. Lorsque l'origine du retard de croissance intra-utérin est liée à une dysfonction de l'échangeur placentaire (RCIU d'origine placentaire), l'état d'hypoxie intra-utérine chronique et la dénutrition induisent une élévation des résistances vasculaires placentaires et donc de la post-charge ventriculaire<sup>2</sup>. Le cœur s'adapte à cette augmentation de la post-charge cardiaque par remodelage des fibres myocardiques et vasculaires. Il convient de noter néanmoins que, contrairement aux

adultes nés avec un retard de croissance intra-utérin, les adultes nés prématurément n'ont pas une propension accrue à développer d'autres caractéristiques du syndrome métabolique (dyslipidémie ou obésité) [6] (Tableau 1).

Les nouveau-nés prématurés ou ayant subi un retard de croissance intra-utérin présentent un risque accru de morbidité neurodéveloppementale et psychiatrique [7]. Si certaines de ces conséquences résultent d'un processus lésionnel (anomalies de la substance blanche ou hémorragies intracrâniennes), d'autres sont programmées par l'environnement fœtal. Ainsi, une insuffisance placentaire a des répercussions sur l'état nutritionnel, la croissance et la fonction endocrinienne du fœtus. L'exposition du fœtus à une restriction calorique induit des altérations des mécanismes impliqués dans le métabolisme énergétique, la structure cellulaire, la neurotransmission, et donc sur le développement cérébral global. Des altérations structurelles et fonctionnelles de noyaux hypothalamiques sont à l'origine de troubles de la régulation de la prise alimentaire (quantitative et qualitative) et sont impliquées dans l'émergence des pathologies métaboliques [8]. Le retard de croissance intra-utérin est associé à de moindres performances scolaires et à plus de troubles du comportement, de l'attention et des fonctions exécutives [9]. Les complications respiratoires associées au retard de croissance intra-utérin illustrent bien le concept de plasticité adaptative. En effet, une accélération de la maturation pulmonaire est observée dans le contexte d'une insuffisance placentaire, comparativement à celle observée chez des enfants eutrophiques<sup>3</sup> de même âge gestationnel. Malgré une réduction du risque de détresse respiratoire néonatale lié à cette avance de maturation – ce qui accroît les chances de survie à court terme de l'enfant –, une dysplasie bronchopulmonaire survient plus fréquemment chez les enfants porteurs d'un retard de croissance intra-utérin [10]. Des anomalies des épreuves fonctionnelles respiratoires persistent à l'âge adulte [11].

<sup>2</sup> La post-charge ventriculaire correspond à la pression qui s'oppose à l'ouverture des valves aortique et pulmonaire.

<sup>3</sup> Enfants dont le développement est normal.

## Mécanismes de la programmation néonatale des pathologies chroniques

Les mécanismes qui associent la prématurité et le retard de croissance intra-utérin à la survenue plus tardive dans la vie de pathologies chroniques sont multiples. Ils impliquent à la fois la cause de la prématurité, telle qu'une infection/inflammation ou une insuffisance placentaire, mais aussi les conséquences des stratégies thérapeutiques ou nutritionnelles nécessaires à la prise en charge de ces enfants.

### Apport des modèles animaux pour la compréhension de la programmation développementale

De nombreux modèles animaux de retard de croissance intra-utérin ont été développés pour tenter de mieux comprendre les causes de ce retard et d'appréhender les mécanismes impliqués dans la programmation développementale. Ils concernent un grand nombre d'espèces animales et une large diversité de méthodes expérimentales appliquées chez la femelle gestante, telles qu'une restriction alimentaire calorique ou protéique [12], une réduction du flux sanguin placentaire par ligature des artères utérines chez la rate, l'administration de glucocorticoïdes ou d'inhibiteur de la production de NO (*nitric oxide*) [13] (Tableau II). Par ailleurs, l'occurrence naturelle du retard de croissance intra-utérin chez le porc et le lapin a permis la comparaison de congénères génétiquement très proches [14]. Chez le porc, la réduction de la surface d'échange de l'unité fœto-placentaire propre à chaque fœtus, associée à une baisse du flux sanguin dépendant de la taille de la portée, entraîne une réduction de l'approvisionnement du fœtus en nutriments, et notamment en acides aminés. L'ensemble des études réalisées chez le porc concourent à montrer, tout comme chez l'homme, un large éventail de dysfonctionnements physiologiques et métaboliques à l'âge adulte chez les individus nés avec un retard de croissance intra-utérin. Ces dysfonctionnements incluent un excès d'adiposité, une insulino-résistance, une hypertension artérielle, des altérations rénales et des altérations fonctionnelles intestinales associées à une modification du microbiote intestinal [15, 16]. Les cibles potentielles impliquées dans la perturbation de la régulation du poids et l'installation d'une adiposité à long terme concernent le système hypothalamique impliqué dans le contrôle de la prise alimentaire et le développement du tissu adipeux. Nos travaux sur la leptine, hormone clef de l'obésité, montrent une perturbation de la distribution de

son récepteur au niveau des noyaux hypothalamiques (avec une expression du récepteur équivalente dans les noyaux arqué et paraventriculaire chez les individus nés avec un retard de croissance intra-utérin *versus* une expression prédominante dans le noyau arqué chez les individus de poids normaux), associée à une augmentation de la densité des adipocytes du tissu adipeux blanc chez le porcelet né avec un retard de croissance intra-utérin [17]. De manière intéressante, le traitement en période néonatale par la leptine de porcelets ayant eu un retard de croissance intra-utérin corrige leur croissance pondérale, normalise le développement du pancréas, du foie et des poumons dès les premières semaines de vie, et favorise l'organisation et la différenciation cellulaire du tissu adipeux [17]. En revanche, dans le modèle du rat, dans lequel le petit poids de naissance résulte d'une restriction protéique maternelle, la résistance à la leptine persiste jusqu'au stade adulte, et le traitement par la leptine ne permet pas de corriger les désordres du comportement alimentaire [18], démontrant l'importance de l'étiologie du retard de croissance intra-utérin dans les mécanismes sous-jacents aux désordres fonctionnels observés ultérieurement.

Les études précliniques utilisant des modèles animaux montrent clairement qu'une intervention nutritionnelle excessive immédiatement après la naissance augmente le risque de développer ultérieurement, à l'âge adulte, des maladies cardiovasculaires, métaboliques ou digestives. Ainsi, chez le raton, le retard de croissance intra-utérin combiné à une suralimentation pendant la période d'allaitement aggrave l'hypertension artérielle précoce et l'insuffisance rénale. De même, l'alimentation hyperprotéique hyperénergétique postnatale favorise le développement des premiers symptômes du syndrome métabolique dans le modèle de raton *pup in the cup* (raton alimenté par sonde gastrique après la naissance) [19], tandis qu'une alimentation hyperprotéique isoénergétique néonatale n'a pas de conséquences sur l'homéostasie glucidique chez les jeunes

Modalités d'induction	Espèces	Références
Restriction calorique maternelle	Rat, chèvre	[12]
Restriction protéique maternelle	Rat, porc	[18]
Hypertension maternelle induite par inhibition de production du NO (monoxyde d'azote)	Rat	[13]
Insuffisance placentaire par ligature des artères utérines	Rat	[40]
Occurrence naturelle liée à une insuffisance placentaire	Porc, lapin	[14, 16]

Tableau II. Modèles animaux de retard de croissance intra-utérin (RCIU).



porcelets [20]. Les modèles animaux sont également des supports expérimentaux indispensables pour appréhender la fonctionnalité de tissus comme l'intestin, pour lesquels peu d'indicateurs systémiques sont disponibles. Nos récents travaux sur le modèle du porcelet soumis à un retard de croissance intra-utérin démontrent, pour la première fois, l'existence d'une programmation nutritionnelle de l'intestin et du système immunitaire qui lui est associé. Ainsi, une augmentation de la perméabilité intestinale et une accélération de la maturation du système immunitaire intestinal induites par une alimentation hyperprotéique en période post-natale précoce (période clé de plasticité des tissus digestifs) sont associées à une susceptibilité accrue de l'intestin de l'adulte à un challenge inflammatoire, sans que le métabolisme de la barrière épithéliale et le profil sécrétoire cytokinique de l'intestin en condition basale, ne soient modifiés [21, 22]. Ces réponses différentielles sont accompagnées de modifications dans la composition du microbiote chez le nouveau-né et l'adulte, suggérant une intervention du microbiote dans les mécanismes de l'empreinte nutritionnelle. Les études précliniques réalisées avec les modèles animaux de retard de croissance intra-utérin ont permis d'acquérir une base de données scientifiques importantes qui a servi et servira de support conceptuel pour la définition de protocoles d'études cliniques chez l'homme.

### Causes anténatales d'accouchements prématurés intervenant dans le contexte de la DOHaD

Les causes d'accouchements prématurés sont multiples et nous n'aborderons pas celles liées aux béances cervicales ou aux malformations fœtales ou utérines. Trois modèles sont en revanche emblématiques dans le contexte de la DOHaD : l'utérus *distilbène*, la choriomnionite<sup>4</sup> et la menace d'accouchement prématuré idiopathique liée à certaines hormones du stress (CRH [*corticotrophin releasing factor*], cortisol). Concernant le retard de croissance intra-utérin, nous n'aborderons que les causes vasculaires, en excluant les retards de croissance intra-utérin d'origines infectieuse, cytogénétique ou génétique aux conséquences spécifiques bien décrites par ailleurs. L'affaire « *distilbène* » est un véritable paradigme mettant en exergue que l'administration d'un médicament visant à prévenir la menace d'accouchement prématuré transmet à la descendance des caractéristiques phénotypiques aggravant le risque de menace d'accouchement prématuré (malformations utérines entre autres) [23]. La menace d'accouchement prématuré survenant dans un contexte de chorioamnionite est associée à un risque d'anomalies du développement psychomoteur à long terme. Ce risque est lié aux effets des médiateurs de l'inflammation (TNF $\alpha$  [*tumor necrosis factor*], IL-6 [interleukine-6], IL-8, etc.) sur le cerveau fœtal. Enfin, de nombreuses études ont mis en évidence l'action des hormones du stress (CRH, cortisol) dans la genèse de certains accouchements prématurés, expliquant ainsi le lien entre vulnérabilité psychosociale et prématurité (dépression, précarité – situation d'insécurité sociale –, stress chronique, etc.) [24]. Les hormones du stress [25] ont un retentissement sur les populations neuronales du fœtus (en particulier les neurones de l'hippocampe), entraînant des

anomalies à la fois du développement mais aussi des capacités cognitives [26]. Le placenta possède un mécanisme de protection du fœtus vis-à-vis d'un excès de cortisol maternel, qui repose sur sa transformation par la 11 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase. L'environnement est susceptible de modifier le profil de méthylation de cette enzyme et une diminution de la méthylation du gène codant cette enzyme a notamment été démontrée en situation de précarité [27].

Les modèles du retard de croissance intra-utérin et de la « menace d'accouchement prématuré » partagent certaines caractéristiques : la première est que jusqu'à ce jour, la seule vraie option thérapeutique en cas de retard de croissance intra-utérin est l'extraction de l'enfant à un terme « convenable », ce qui est habituellement responsable d'une prématurité induite. La deuxième est que les facteurs biologiques de l'inflammation et ceux du stress sont aussi impliqués, au moins en partie, dans les processus du retard de croissance intra-utérin, entraînant des conséquences similaires en termes de développement. Le retard de croissance intra-utérin vasculaire s'intègre dans le spectre de la pathologie prééclampsique, mais peut survenir isolément. L'anomalie primitive est un défaut d'invasion des artères spiralées utérines par le syncytiotrophoblaste [28].

### La nutrition anté- et post-natale

Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) est habituellement associé à des apports nutritionnels inadaptés pendant la vie fœtale [28]. Le retard de croissance extra-utérin (RCEU) est une caractéristique clinique fréquente chez l'enfant grand prématuré. Elle est induite par plusieurs facteurs dont la demande métabolique élevée, une tolérance médiocre à l'alimentation, des infections, une détresse respiratoire et un apport nutritionnel insuffisant, à la fois protidique et calorique. Ce RCEU présente des similitudes sur le plan nutritionnel avec le RCIU. Les enfants prématurés porteurs d'un RCIU cumulent ainsi des apports nutritionnels inadaptés à la fois avant et après la naissance.

Le nouveau-né prématuré naît lors d'une période essentielle de la croissance cérébrale. La plupart des études cliniques et épidémiologiques indiquent qu'au cours de cette phase, une période de dénutrition, même brève, a un impact neurodéveloppemental. Ainsi, une nutrition optimale des enfants prématurés est associée à un QI futur de 6 à 15 points plus élevé dans certaines études [29]. Les déficits protéique et calorique altèrent le développement du cerveau. La majorité des grands prématurés, qu'ils soient ou non porteurs d'un retard de croissance intra-utérin, ne parviennent pas, après la naissance, à suivre les courbes de croissance *in utero*.

<sup>4</sup> La choriomnionite est une infection des membranes placentaires (tissus) et du liquide amniotique.

Le poids et la taille sont généralement inférieurs au 10<sup>e</sup> percentile à l'âge post-conceptionnel de 36 semaines, et restent souvent inférieurs aux données des courbes de croissance tout au long de l'enfance et même à l'adolescence. Ainsi, des efforts doivent être poursuivis pour optimiser les apports nutritionnels, notamment protéiques et caloriques, et ainsi prévenir le retard de croissance extra-utérin (RCEU). Des données expérimentales et cliniques ont néanmoins suggéré des effets néfastes à long terme (insulinorésistance, obésité) d'un rattrapage trop rapide de la croissance après la naissance [30].

### Effets des traitements

Les traitements nécessaires à la prise en charge des enfants prématurés, avec ou sans retard de croissance intra-utérin, et l'environnement dans lequel ils évoluent au cours de l'hospitalisation initiale ont aussi potentiellement un impact sur la santé de ces enfants parvenus à l'âge adulte. Par exemple, pendant la période d'hospitalisation dans une unité de réanimation et soins intensifs, l'enfant prématuré est exposé à une multitude de prothèses susceptibles de contenir des plastifiants comme les phtalates. Les effets de ces plastifiants à long terme sur la fonction gonadotrope, la fertilité ou sur l'homéostasie glucidique ont été décrits chez l'animal [31]. De même, chez le rat, une exposition, même transitoire, à une hyperoxie à la naissance, ou une inflammation, induisent une élévation de la pression artérielle, de la rigidité vasculaire et du dysfonctionnement chronique du système rénine-angiotensine, chez l'animal adulte. Il y a maintenant des arguments expérimentaux et cliniques qui indiquent que la colonisation intestinale au début de la vie joue un rôle essentiel dans l'orientation du développement immunitaire. L'utilisation d'antibiotiques dans la période postnatale immédiate modifie la flore intestinale chez l'enfant prématuré et ce de façon durable : ces altérations du microbiote ont été associées à un risque ultérieur de survenue de pathologies respiratoires chroniques et métaboliques [32]. Enfin, l'environnement stressant qui prévaut dans les unités de soins intensifs altère la mise en place des processus d'attachement entre la mère et son enfant. Un attachement non *secure* (i.e. non sécurisant) est un facteur de risque d'obésité ultérieure [33].

### Prévention des conséquences à long terme du retard de croissance intra-utérin et de la prématurité

#### Actions anténatales

La prévention du retard de croissance intra-utérin et de la prématurité passe d'abord par la prévention des causes « supposées » de leur apparition et par des mesures permettant d'en atténuer les conséquences.

Des mesures simples peuvent prévenir un certain nombre de mécanismes de la prématurité comme :

- le repérage précoce et la prise en charge des situations de vulnérabilité psychosociale ;
- la réduction du nombre de grossesses multiples<sup>5</sup> ;

– l'identification, en début de grossesse, d'une flore vaginale anormale (vaginose) et l'instauration d'un traitement adapté ;

– le cerclage prophylactique du col utérin dans certaines situations (antécédent de fausses couches tardives avec béance du col) ;

– l'éviction de toxiques, comme le tabac, qui fragilisent les membranes amniotiques.

Des mesures plus élaborées comme l'administration prophylactique de progestérone font encore partie de l'investigation clinique. Certaines études ont suggéré que certains acides gras polyinsaturés de type oméga 3 puissent réduire le risque d'accouchement prématuré *via* la restauration d'un équilibre entre différents médiateurs de l'inflammation susceptible de réduire la stimulation du muscle utérin. La vitamine D, par son action anti-infectieuse et anti-inflammatoire, pourrait aussi prévenir la menace d'accouchement prématuré. Ceci n'est néanmoins pas pratiqué en routine clinique.

S'agissant du retard de croissance intra-utérin, on retrouve schématiquement les mêmes recommandations, incluant les mesures citées précédemment, avec une mention particulière pour l'éviction du tabac dont l'action vasculaire peut participer à la restriction de la croissance fœtale. L'acide acétylsalicylique est aussi utilisé dans cette indication. Son mécanisme d'action passe par une modification de la balance prostacycline/thromboxane et une action bénéfique sur les microthrombus et la réactivité vasculaire.

Deux autres classes thérapeutiques prépondérantes prennent leur place dans la prévention des conséquences de la prématurité et du retard de croissance intra-utérin.

• Les glucocorticoïdes ont une action de maturation sur l'organisme fœtal, en particulier sur le poumon, l'intestin, le système cardiovasculaire et le cerveau [34]. Ils contribuent de ce fait à une meilleure adaptation de l'enfant à la vie extra-utérine. Bien que l'administration anténatale de glucocorticoïdes chez la rate soit un modèle de programmation de l'hypertension artérielle, une seule cure courte de 48 h n'est pas associée au développement de pathologies métaboliques, cardiovasculaires ou neurodéveloppementales chez l'adulte [35]. En revanche, au-delà de deux cures de 48 h, des anomalies de la croissance cérébrale ont été démontrées [34, 36].

• Les protecteurs cérébraux sont une voie d'avenir. En pratique clinique, le magnésium a été utilisé à la fois pour son action myorelaxante sur le muscle utérin, mais aussi pour son action préventive de la crise d'éclampsie. Un certain degré de protection cérébrale fœtale et néonatale est maintenant reconnu à cet ion qui bloque

<sup>5</sup> Les acteurs de la PMA (procréation médicalement assistée) ont déjà entamé une politique de réduction des transferts de nombre d'embryons. En revanche, il reste plus difficile de réguler l'usage parfois « sauvage » des inducteurs de l'ovulation hors FIV (fécondation *in vitro*).



la cascade excitatrice liée à l'activation des récepteurs NMDA<sup>6</sup>. Du domaine de la recherche au stade des essais cliniques, la mélatonine, par ses propriétés antioxydantes et des propriétés liées à l'activation de son récepteur spécifique, est potentiellement un bon candidat de la neuroprotection cérébrale périnatale.

### Allaitement maternel

L'allaitement maternel illustre parfaitement le nouveau paradigme de la DOHaD, surtout dans la population d'enfants prématurés, avec ou sans retard de croissance intra-utérin. En effet, une intervention précoce et limitée dans le temps (période de l'allaitement maternel) impacte le devenir à long terme. Le lait maternel a un effet bénéfique sur le développement neurologique chez les enfants prématurés. Les avantages de l'allaitement sur le neuro-développement s'étendent au-delà des deux premières années de la vie et persistent jusqu'à l'adolescence [37]. Une étude randomisée a évalué les effets du lait maternel administré à des enfants prématurés sur la pression artérielle de ces derniers à l'âge de 13-16 ans. L'alimentation par le lait maternel a été associée à une réduction significative de la pression artérielle moyenne [38]. De même, l'allaitement maternel réduit le risque d'obésité à l'âge adulte [39].

### Conclusion

Ainsi, il apparaît clairement que la grande prématurité est un facteur de risque – indépendant du poids de naissance – de la programmation de maladies chroniques de l'adulte et de morbidité neurodéveloppementale et psychiatrique. Les mécanismes font intervenir à la fois les causes de la prématurité et du retard de croissance intra-utérin, mais aussi les conséquences des stratégies thérapeutiques ou nutritionnelles nécessaires à la prise en charge de ces enfants. Une meilleure connaissance des mécanismes permettra de mettre en place les moyens d'une prévention démontrée efficace. Promouvoir la recherche dans ce domaine est essentiel pour réduire encore les conséquences à long terme de la prématurité et du retard de croissance intra-utérin [2]. ♦

### SUMMARY

#### DOHaD: long-term impact of perinatal diseases (IUGR and prematurity)

The first epidemiological studies showing a link between low birth weight and chronic diseases in adults did not distinguish the origins of low birth weight. A low birth weight may be the result of a premature birth. It can also be caused by an intrauterine growth restriction (IUGR). A child can be both preterm and IUGR. It is clear now that prematurity is an independent risk factor for programming chronic adult diseases. However, unlike adults born IUGR, adults born prematurely do not have an increased risk to develop metabolic syndrome (dyslipidemia or

obesity). An increased risk of neurodevelopmental and psychiatric morbidity and hypertension is found after a premature birth. Mechanisms of chronic diseases programming are multiple: they involve both the cause of prematurity and IUGR such as infection / inflammation or placental insufficiency, but also consequences for therapeutic or nutritional strategies needed to support these children. This chapter describes the possible prevention of perinatal programming of noncommunicable diseases. ♦

### LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

### RÉFÉRENCES

- Dupont C, Cordier AG, Junien C, et al. Maternal environment and the reproductive function of the offspring. *Theriogenology* 2012 ; 78 : 1405-14.
- Jarreau PH. La prématurité. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 819-20.
- Irving RJ, Belton NR, Elton RA, Walker BR. Adult cardiovascular risk factors in premature babies. *Lancet* 2000 ; 355 : 2135-6.
- Ozanne SE, Constanca M. Mechanisms of disease: the developmental origins of disease and the role of the epigenotype. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007 ; 3 : 539-46.
- Rossi P, Tazuin L, Marchand E, et al. Respective roles of preterm birth and fetal growth restriction in blood pressure and arterial stiffness in adolescence. *J Adolesc Health* 2011 ; 48 : 520-2.
- Lapillonne A, Griffin IJ. Feeding preterm infants today for later metabolic and cardiovascular outcomes. *J Pediatr* 2013 ; 162 (suppl 3) : S7-16.
- Hack M, Flannery DJ, Schluchter M, et al. Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 149-57.
- Bouret SG, Draper SJ, Simerly RB. Trophic action of leptin on hypothalamic neurons that regulate feeding. *Science* 2004 ; 304 : 108-10.
- Guellec I, Lapillonne A, Renolleau S, et al. Neurologic outcomes at school age in very preterm infants born with severe or mild growth restriction. *Pediatrics* 2011 ; 127 : e883-91.
- Zana-Taieb E, Jarreau PH. Retard de croissance intra-utérin et dysplasie bronchopulmonaire. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 826-8.
- Canoy D, Pekkanen J, Elliott P, et al. Early growth and adult respiratory function in men and women followed from the fetal period to adulthood. *Thorax* 2007 ; 62 : 396-402.
- Mayeur S, Lancel S, Theys N, et al. Maternal calorie restriction modulates placental mitochondrial biogenesis and bioenergetic efficiency: putative involvement in fetoplacental growth defects in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013 ; 304 : E14-22.
- Butruille L, Mayeur S, Moitrot E, et al. Maternal hypertension induced by NO blockade does not program adult metabolic diseases in growth-restricted rat fetuses. *Metabolism* 2013 ; 62 : 442-5.
- Abdennebi-Najar L, Djiane J. Le modèle porcine naturel de retard de croissance pour l'étude de la programmation métabolique et l'obésité. *Med Nutr* 2009 ; 45 : 32-6.
- Morise A, Seve B, Mace K, et al. Impact of intrauterine growth retardation and early protein intake on growth, adipose tissue, and the insulin-like growth factor system in piglets. *Pediatr Res* 2009 ; 65 : 45-50.
- D'Inca R, Kloareg M, Gras-Le Guen C, Le Huerou-Luron I. Intrauterine growth restriction modifies the developmental pattern of intestinal structure, transcriptomic profile, and bacterial colonization in neonatal pigs. *J Nutr* 2010 ; 140 : 925-31.
- Attig L, Brisard D, Larcher T, et al. Postnatal leptin promotes organ maturation and development in IUGR piglets. *PLoS One* 2013 ; 8 : e64616.
- Coupe B, Grit I, Hulin P, et al. Postnatal growth after intrauterine growth restriction alters central leptin signal and energy homeostasis. *PLoS One* 2012 ; 7 : e30616.
- Delamaire E, Parnet P, Coupe B, et al. Long term metabolic impact of high protein neonatal feeding: a preliminary study in male rat pups born with a low birth weight. *Clin Nutr* 2012 ; 31 : 741-8.

<sup>6</sup> Les récepteurs NMDA, ainsi appelés parce qu'ils sont activés par le N-méthyl -D-aspartate, agoniste de synthèse très puissant, sont des récepteurs du glutamate couplés à un canal ionique permettant l'influx de calcium dans le neurone. Le canal est bloqué par des ions magnésium.

RÉFÉRENCES

20. Blat S, Morise A, Sauret A, et al. The protein level of isoenergetic formulae does not modulate postprandial insulin secretion in piglets and has no consequences on later glucose tolerance. *Br J Nutr* 2012 ; 108 : 102-12.
21. Boudry G, Jamin A, Chatelais L, et al. Dietary protein excess during neonatal life alters colonic microbiota and mucosal response to inflammatory mediators later in life in female pigs. *J Nutr* 2013 ; 143 : 1225-32.
22. Chatelais L, Jamin A, Gras-Le Guen C, et al. The level of protein in milk formula modifies ileal sensitivity to LPS later in life in a piglet model. *PLoS One* 2011 ; 6 : e19594.
23. Hatch EE, Troisi R, Wise LA, et al. Preterm birth, fetal growth, and age at menarche among women exposed prenatally to diethylstilbestrol (DES). *Reprod Toxicol* 2011 ; 31 : 151-7.
24. Beshay VE, Carr BR, Rainey WE. The human fetal adrenal gland, corticotropin-releasing hormone, and parturition. *Semin Reprod Med* 2007 ; 25 : 14-20.
25. Moisan MP, Le Moal M. Le stress dans tous ses états. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 612-7.
26. Lemaire V, Koehl M, Le Moal M, Abrous DN. Prenatal stress produces learning deficits associated with an inhibition of neurogenesis in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 ; 97 : 11032-7.
27. Appleton AA, Armstrong DA, Lesseur C, et al. Patterning in placental 11-B hydroxysteroid dehydrogenase methylation according to prenatal socioeconomic adversity. *PLoS One* 2013 ; 8 : e74691.
28. Rigourd V, Chelbi ST, Vaiman D. La pré-éclampsie. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 1017-9.
29. Belfort MB, Rifas-Shiman SL, Sullivan T, et al. Infant growth before and after term: effects on neurodevelopment in preterm infants. *Pediatrics* 2011 ; 128 : e899-906.
30. Kerkhof GF, Willemsen RH, Leunissen RW, et al. Health profile of young adults born preterm: negative effects of rapid weight gain in early life. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 ; 97 : 4498-506.
31. Lin Y, Wei J, Li Y, et al. Developmental exposure to di(2-ethylhexyl)phthalate impairs endocrine pancreas and leads to long-term adverse effects on glucose homeostasis in the rat. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011 ; 301 : E527-38.
32. Burcelin R, Chabo C, Blasco-Baque V, et al. Le microbiote intestinal à l'origine de nouvelles perspectives thérapeutiques pour les maladies métaboliques ? *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 800-6.
33. Anderson SE, Whitaker RC. Attachment security and obesity in US preschool-aged children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011 ; 165 : 235-42.
34. Baud O, Gressens P. Voie de signalisation Sonic Hedgehog et impact des glucocorticoides sur le cerveau en développement. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 713-8.
35. Dessen AB, Haas HS, Koppe JG. Twenty-year follow-up of antenatal corticosteroid treatment. *Pediatrics* 2000 ; 105 : E77.
36. Brownfoot FC, Gagliardi DI, Bain E, et al. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 ; 8 : CD006764.
37. Roze JC, Darmaun D, Boquien CY, et al. The apparent breastfeeding paradox in very preterm infants: relationship between breast feeding, early weight gain and neurodevelopment based on results from two cohorts, EPIPAGE and LIFT. *BMJ Open* 2012 ; 2 : e000834.
38. Singhal A, Cole TJ, Lucas A. Early nutrition in preterm infants and later blood pressure: two cohorts after randomised trials. *Lancet* 2001 ; 357 : 413-9.
39. Parsons TJ, Power C, Manor O. Infant feeding and obesity through the life-course. *Arch Dis Child* 2003 ; 88 : 793-4.
40. Simmons RA, Templeton LJ and Gertz SJ. Intrauterine growth retardation leads to the development of type 2 diabetes in the rat. *Diabetes* 2001 ; 50 : 2279-86.

TIRÉS À PART  
L. Storme

Possédées du malin au Moyen-Âge, les sorcières hystériques sont vouées au bûcher. Enfermées au XVII<sup>e</sup> siècle, maltraitées, elles rejoignent la Cour des Miracles de l'Hospice de la Vieillesse-Femmes à la Salpêtrière... Jusqu'à ce que le Dr Jean-Martin Charcot (1825-1893) mène le combat qui transforme l'ancien hospice en hôpital : l'École de la Salpêtrière de Paris est née, qui devient lieu de recherche, d'enseignement et de soins, de renommée internationale.

Jean Martin Charcot n'a pas bonne presse, et pourtant... Hystérie et folie traversent les siècles, prenant les formes de « l'air du temps ».

De l'utérus migrateur d'Hippocrate aux recherches neurologiques de Charcot. Du désir inconscient avec Freud à la jouissance du parlêtre chez Lacan... C'est à cette traversée historique et conceptuelle que nous convie cet ouvrage.



BON DE COMMANDE

À retourner à EDP Sciences, 109, avenue Aristide Briand, 92541 Montrouge Cedex, France  
Tél. : 01 41 17 74 05 - Fax : 01 49 85 03 45 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : ..... Prénom : .....  
Adresse : .....  
Code postal : ..... Ville : .....  
Pays : .....  
Fonction : .....

Je souhaite recevoir  
**Folies à la Salpêtrière : 20 € + 3 € de port = 23 € TTC**  
en ..... exemplaire, soit un total de ..... €

Par chèque, à l'ordre de EDP Sciences  
 Par carte bancaire :  Visa  Eurocard/Mastercard

Carte n° [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]  
Date d'expiration : [ ] [ ] [ ] [ ] N° de contrôle au dos de la carte : [ ] [ ] [ ] [ ] Signature :