

## **La programmation périnatale des maladies cardio-vasculaires**

*U. Simeoni, F. Boubred, C Buffat, L Tauzin, L Fayol.*

*Service de néonatalogie*

*EA2193, Faculté de Médecine, Université de la Méditerranée*

*AP-HM Hôpital de la Conception Marseille*

L'obésité est un facteur de risque cardio-vasculaire majeur. L'évolution récente de sa fréquence, son début précoce constituent une préoccupation majeure. En particulier, l'association d'un rebond précoce d'adiposité au développement ultérieur de l'obésité est établie. Il est remarquable de constater que, plus précocement encore, de nombreux événements survenant au cours du développement pré-, per- et postnatal, sont susceptibles de déterminer le risque de troubles cardio-vasculaires et métaboliques graves à l'âge adulte.

Ainsi, le retard de croissance intra-utérine (RCIU) et donc des facteurs nutritionnels prénatals, la nutrition postnatale précoce, et même la prématurité se révèlent porteurs d'un risque supplémentaire de conséquences à long terme. A côté du risque de troubles du développement neuro-psychique, qui constitue actuellement une préoccupation majeure, peut ainsi être pressenti un risque cardiovasculaire et métabolique susceptible de ne se révéler qu'à l'âge adulte.

### **1. Données épidémiologiques**

Le faible poids de naissance est en effet désormais reconnu comme un facteur de risque des maladies cardio-vasculaires de l'adulte, à côté de l'hypercholestérolémie, l'hypertension artérielle, le diabète sucré, l'obésité, le tabagisme et la sédentarité. L'étude de cohortes d'adultes nés au cours des années 1920-30, et dont les caractéristiques anthropométriques néonatales étaient connues, a montré en effet que le taux de mortalité par maladie coronaire augmentait lorsque le poids de naissance était plus faible ; de même, l'apparition d'une hypertension artérielle et d'un diabète non insulino-dépendant a pu être reliée au poids de naissance (Barker et al., 1989 ; Barker 1996 ; 1998 ; 2000). Ces études concernent en fait des adultes dont le poids de naissance se situait à la limite inférieure de la normale, nés à terme ou à proximité du terme.

Plus récemment, chez des adultes nés prématurément, dont le poids de naissance était nettement inférieur à la norme en raison du terme de leur naissance et d'une éventuelle RCIU associée, une corrélation inverse a été mise en évidence entre la pression artérielle à l'âge adulte et l'âge gestationnel (Siewert-Delle et al, 1998 ; Irving 2000), ce qui indique que le faible poids de naissance, lié à un retard de croissance intra-utérin mais également lorsqu'il est lié à un faible âge gestationnel, peut être responsable de conséquences cardio-vasculaires à long terme. Ce nouveau concept s'est vu attribuer la dénomination de « **programmation foetale des maladies chroniques de l'adulte** ». L'impact potentiel de cette constatation en santé publique, alors que les progrès de la périnatalogie permettent la survie d'un nombre croissant d'enfants de faible poids de naissance, génère une préoccupation croissante.

Les travaux réalisés par notre propre équipe comme par d'autres suggèrent cependant que la nutrition postnatale joue un rôle majeur dans cette programmation délétère.

## **2. Mécanismes de l'impact de la nutrition périnatale sur le risque de maladie cardio-vasculaire à l'âge adulte**

### **2.1. Mécanismes généraux**

Les mécanismes physiologiques et moléculaires de la programmation, dès les premières phases du développement, de certaines maladies vasculaires de l'adulte ne sont qu'incomplètement connus. La compréhension globale de ce phénomène fait prendre en compte la plasticité du développement et une réponse adaptative prédictive inappropriée à long terme (Gluckman and Hanson, 2004). Ainsi la réponse du fœtus au stress le conduirait à mettre en place des caractéristiques adaptatives visant à préserver son intégrité à court terme, mais inadaptées à long terme. La cohorte suivie à Helsinki montre que ce sont les sujets qui ont, au cours de l'enfance, présenté un rattrapage de l'indice de masse corporelle, après une naissance caractérisée par un poids plus faible, qui présentent le risque le plus élevé de mortalité par maladie coronarienne (Eriksson et al, 2001). Des travaux récents suggèrent également qu'une hypernutrition postnatale précoce des enfants ayant présenté un faible poids de naissance accentue les effets vasculaires à long terme d'une altération précoce du développement (Shingal et al, 2004).

Les données de l'expérimentation animale ont confirmé que l'altération des conditions dans lesquelles se déroule la grossesse avait des conséquences sur l'état de santé de l'animal

adulte, mettant en jeu des mécanismes rénaux, endocriniens et vasculaires (Holemans et al, 2003 ; Woods et al, 2001).

Le siège des altérations aboutissant à la programmation précoce de l'hypertension artérielle semblent prendre leur origine d'une part dans le rein, du fait d'une réduction néphronique (Merlet-Bénichou et al, 1994 ; Langley-Evans et al, 1999), d'autre part dans le système vasculaire artériel. Les systèmes régulateurs sont impliqués dans différents modèles animaux. L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, est caractérisé notamment par une hyperexpression du récepteur des glucocorticoïdes (Boullu-Ciocca et al., 2005). Il existe une hyperactivité du système rénine angiotensine, comme le montre la réversibilité de certaines formes d'HTA observée chez sous l'effet d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (Sherman and Langley-Evans, 2000).

Sur le plan moléculaire, différents gènes ont pu être identifiés dans la genèse de la réduction néphronique, tels que le gène de la midkine, c-ret, dont l'expression est conditionnée par le rétinol (Vilar et al., 2002). C'est dans le rein également que des modifications épigénétiques ont pu être mise en évidence. Les phénomènes épigénétiques affectent l'expression des gènes par des mécanismes de méthylation/déméthylation du DNA ou de restructuration des histones. La déméthylation du gène p53 a été démontrée au niveau du rein au cours d'une restriction de croissance intrautérine par ligature de l'artère utérine chez le rat (Pham et al, 2003). La disponibilité de groupements méthyl est en effet liée à l'état nutritionnel et les processus de méthylation- déméthylation sont aussi influencés par la libération de radicaux libres générés par les états d'hypoxie et d'ischémie (Waterland et al, 1999). Il est cependant probable que des mécanismes épigénétiques interviennent dans d'autres systèmes physiologiques concernés par la programmation précoce de l'hypertension artérielle.

## ***2.2. Apport des études expérimentales animales concernant le rôle délétère de l'hypernutrition postnatale***

Sur un modèle animal de RCIU chez le rat, nous avons pu mettre en évidence le rôle délétère d'une surcharge nutritionnelle et d'un excès pondéral précoces dans la genèse d'une élévation de la pression artérielle, d'une altération de la fonction rénale, et d'une intolérance glucidique qui ne se révèlent qu'à l'âge adulte.

Dans ce modèle expérimental, la RCIU est produite soit par restriction protidique de la diète maternelle durant la grossesse, soit par l'administration maternelle antenatale, au cours d'une fenêtre critique du développement foetal, de doses élevées de beta-methasone. Les ratons naissent avec un poids de naissance inférieur à la normale. Ces animaux

développement dès l'âge de 2 mois une élévation de la pression artérielle, et à l'âge adulte une intolérance glucidique.

Le nombre total de néphrons des animaux présentant une RCIU est définitivement réduit. Les études par RT PCR montrent que cette réduction correspond à la répression de l'expression de différents gènes liés à la néphrogénèse, tels que C-ret et WT1 (C Buffat données non publiées). Le fait marquant est que lorsqu'ils sont soumis à une hypernutrition postnatale durant trois semaines, c'est-à-dire durant la période d'allaitement, ces troubles, toujours différés, sont accentués et surviennent plus tôt. Les animaux développent de plus une protéinurie. Celle-ci est vraisemblablement liée à l'hyperfiltration glomérulaire affectant chaque néphron, compte tenu de la nécessité de conserver un débit de filtration glomérulaire total dans un contexte de réduction néphronique.

Ces constatations sont d'autant plus remarquables que le simple fait d'imposer une hypernutrition postnatale à des rats normaux, non affectés par une RCIU, est susceptible à lui seul d'induire à distance, à l'âge adulte, une élévation de la pression artérielle, une intolérance glucidique, et une altération fonctionnelle rénale, de façon similaire voire accentuée par rapport aux conséquences d'un faible poids de naissance.

Il semble donc que l'hypernutrition postnatale, même transitoire au cours des premières semaines de vie, associée ou non à un faible poids de naissance, affecte significativement l'avenir rénal et vasculaire à long terme.

### **2.3. Mécanismes vasculaires**

#### **a) Compliance et remodelage vasculaires**

Des altérations du flux vasculaire en période périnatale peuvent induire des modifications de la structure de la *média* et de l'élasticité artérielle à long terme. Ceci a été observé chez des enfants nés avec une artère ombilicale unique et chez le jumeau transfuseur dans le syndrome transfuseur-transfusé (Cheung et al, 2000 ; Meyer et al, 1974). Dans une étude récente réalisée dans notre unité, la compliance artérielle des nouveau-nés prématurés s'est révélée diminuée par rapport aux nouveau-nés à terme, cette altération persistant durant la maturation postnatale [Tauzin L, données non publiées]. Ces altérations fonctionnelles pourraient être liées à un remodelage de la paroi artérielle et pourraient évoluer vers une hypertension artérielle. Au cours du développement, les constituants élastiques s'accumulent dans la paroi vasculaire. Ce mécanisme pourrait être gêné par une naissance prématurée ou une restriction de croissance (Martyn et al, 1997).

Différents éléments plaident cependant en faveur d'un **rôle clé de l'endothélium vasculaire**.

### **b) Nutrition périnatale et endothélium vasculaire**

L'endothélium participe de façon active à la régulation de nombreuses réponses biologiques telles que l'hémostase, la réponse immunitaire et inflammatoire, la vasomotricité ou l'angiogénèse.

De par sa localisation stratégique à l'interface entre le sang et les tissus, il est également la cible de nombreux stimuli physiopathologiques comme les cytokines pro-inflammatoires, les facteurs de croissance, les infections virales ou bactériennes, les contraintes mécaniques ou le stress oxydatif. Les modifications structurales et fonctionnelles qui en résultent conduisent à un dysfonctionnement vasculaire qui est une étape précoce, préclinique dans des maladies thrombotiques et inflammatoires ; notamment dans la pathologie cardiovasculaire.

Certaines fonctions endothéliales sont durablement modifiées en fonction de l'âge gestationnel et du poids de naissance (Leeson et al, 2001 ; Lurbe et al, 2003 ). Norman et al ont montré que la restriction de croissance intrautérine altère la vasodilatation cutanée endothélium-dépendante à 3 mois de vie, en recourant à une méthode laser-Doppler après administration d'acétylcholine, un vasodilatateur endothélium-dépendant impliquant la voie du monoxyde d'azote (NO) par iontophorèse (Norman et al, 2003).

Les études en échographie à haute résolution, mesurant les variations de diamètre de grosses artères (notamment l'artère brachiale) en réponse à une hyperhémie réactionnelle et à l'effet de cisaillement (flow-mediated relaxation), indiquent également que les caractéristiques de la vasodilatation endothélium-dépendante (provoquée par le shear-stress) à l'âge de l'adolescence sont spécifiques des caractéristiques périnatales et sont liées à la croissance observée durant les premières semaines de vie (Shingal et al, 2004). L'altération de la vasorelaxation liée à l'endothélium dans différentes circulations régionales pourrait être en partie expliquée par une altération de la voie du NO (Lamireau et al, 2002 ; Brawley et al, 2003).

L'endothélium pourrait ainsi jouer un rôle significatif dans la genèse des complications à long terme des déséquilibres nutritionnels périnataux.

En conclusion, un faisceau d'arguments cliniques, épidémiologiques et expérimentaux suggère actuellement que l'avenir cardio-vasculaire et métabolique de chaque individu peut être conditionné par des déséquilibres nutritionnels très précoces, durant l'enfance, mais aussi durant la vie fœtale et périnatale.

## Références

Barker DJP, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth MEJ. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardio-vascular disease. *Br Med J* 1989; 298:564-567

Boullu-Ciocca S, Dutour A, Guillaume V, Achard V, Oliver C, Grino M. Postnatal diet-induced obesity in rats upregulates systemic and adipose tissue glucocorticoid metabolism during development and in adulthood: its relationship with the metabolic syndrome. *Diabetes* 2005;54:197-203.

Buffat C, Boubred F, Tsimaratos M, Tauzin L, Oliver C, Simeoni U. The fetal and neonatal programming of cardio-vascular and metabolic diseases in the adult. In Guignard JP, Gouyon JB, Simeoni U, eds, *Développement rénal et programmation des maladies cardiovasculaires*, Elsevier, Paris, 2004, 99-106.

Celsi G, Kistner A, Eklöf A, Ceccatelli S, Aizman R, Jacobson S. Inhibition of renal growth by prenatal dexamethasone and the programming of blood pressure in the offspring. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:296.

Chang AS, Moley KH, Wangler M, Feinberg AP, Debaun MR. Association between Beckwith-Wiedemann syndrome and assisted reproductive technology: a case series of 19 patients. *Fertil Steril* 2005;83:349-54

Cheung YF, Taylor MJ, Fisk NM, Redington AN, Gardiner HM. Fetal origins of reduced arterial distensibility in the donor twin in twin-twin transfusion syndrome. *Lancet* 2000;356:1157-8

Dignat-George F, Camoin-Jau L, Sabatier F, Arnoux D, Anfosso F, Bardin N, Veit V, Combes V, Gentile S, Moal V, Sanmarco M, Sampol J. Endothelial microparticles: a potential contribution to the thrombotic complications of the antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 2004 ;91:667-73

Gicquel C, Gaston V, Mandelbaum J, Siffroi JP, Flahault A, Le Bouc Y. In vitro fertilization may increase the risk of Beckwith-Wiedemann syndrome related to the abnormal imprinting of the *KCN10T* gene. *Am J Hum Genet* 2003 ;72:1338-41

Gluckman PD, Hanson MA. Living with the past: evolution, development and patterns of disease. *Science* 2004;305:1733-36

Hattersley AT, Tooke JE. The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birthweight with diabetes and vascular disease. *Lancet* 1999;353:1789-92

Holemans K, Aerts L and Van Assche FA. Fetal Growth Restriction and Consequences for Offspring in Animals Models. *J Soc Gynecol Investig* 2003;10 :392-399

Irving JR, Belton NR, Elton RA, Walker BR. Adult cardiovascular risk factor in premature babies. *Lancet* 2000;355:1235-6

Kajantie E, Osmond C, Barker DJ, Forsen T, Phillips DI, Eriksson JG. Size at birth as a predictor of mortality in adulthood: a follow-up of 350 000 person-years. *Int J Epidemiol* 2005 ;0 :481

Keller G, Zimmer G, Mall G, Ritz E, Amann K. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med* 2003;348:101-8

Lamireau D, Nuyt AM, Hou X, Bernier S, Beauchamp M, Gobeil F, Lahaie I, Varma DR, Chemtob S. Altered vesicular function in fetal programming of hypertension. *Stroke* 2002;33 :2992-2998

Langley SC, Jackson AA. Increased systolic blood pressure in adult rats induced by foetal exposure to maternal low protein diet. *Clin Sci* 1994;86:217-222

Leeson CP, Kattenhorn M, Morley R, Lucas A, Deanfield JE. Impact of low birth weight and cardiovascular risk factors on endothelial function in early adult life. *Circulation* 2001;103: 1264-8

Lelièvre-Pégorier M, Merlet-Bénichou C. The number of nephrons in the mammalian kidney: environmental influences play a determining role. *Exp Nephrol* 2000 ;8:63-65

Martin H, Gazelius B, Norman M. Impaired acetylcholine-induced vascular relaxation in low birth weight infants : implications for adults hypertension? *Pediatr Res* 2000;47:457-462

Martyn CN, Greenwald SE. Impaired synthesis of elastin in walls of aorta and large conduit arteries during early development as an initiating event in pathogenesis of systemic hypertension. *Lancet* 1997;350: 953-5

Merlet-Benichou C, Gilbert T, Vilar J, Moreau E and Lelièvre-Pégorier M. Nephron number: variability is the rule. Causes and consequences. *Lab Invest* 1999;79:515-27

Pham TD, MacLennan NK, Chiu CT, Laksana GS, Hsu JL, Lane RH. Uteroplacenta insufficiency increases apoptosis and alters p53 gene methylation in the full-term IUGR rat Kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;285:R962-R970

Siewert-Delle A, Ljungman S. The impact of birth weight and gestational age on blood pressure in adult life: a population-based study of 49-year-old men. *Am J Hypertens* 1998; 11:946-53

Simeoni U., Gouyon J-B, Guignard JP. Hémodynamique, pression artérielle et rein chez le nouveau-né. Elsevier, Paris, 2000 ; pp24-32

Simeoni U, Zetterström R. Long term vascular and renal consequences of intra-uterine growth restriction. *Acta Paediatr* 2005; 94:1-6

Waterland R, Garza C. Potential mechanisms of metabolic imprinting that lead to chronic disease. *Am J Clin Nutr* 1999;69:179-97

Woods LL, Ingelfinger JR, Nyengarrd JR, Rasch R. Maternal protein restriction suppresses the newborn rennin-angiotensin system and programs adult hypertension in rats. *Pediatr Res* 2001;49:460-467.