

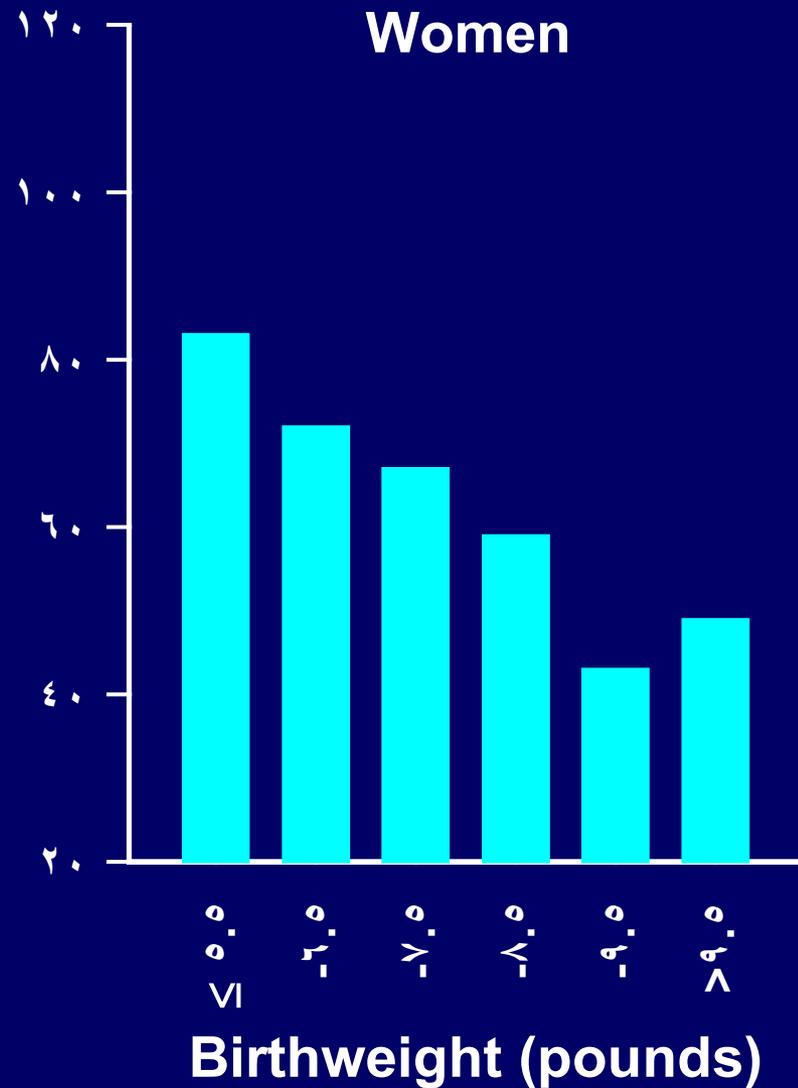
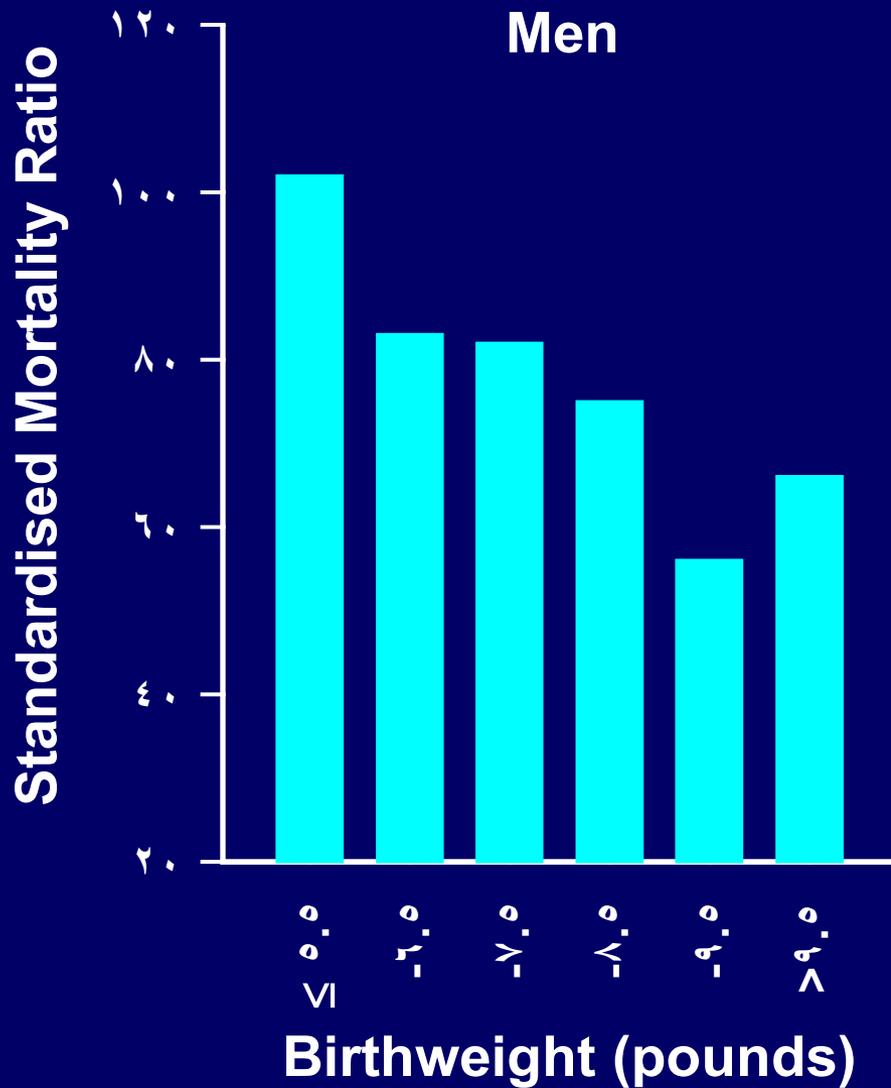
Réduction néphronique périnatale: conséquences à l'âge adulte

*Service de néonatalogie, AP-HM,
INSERM UMR608
Université de la Méditerranée*

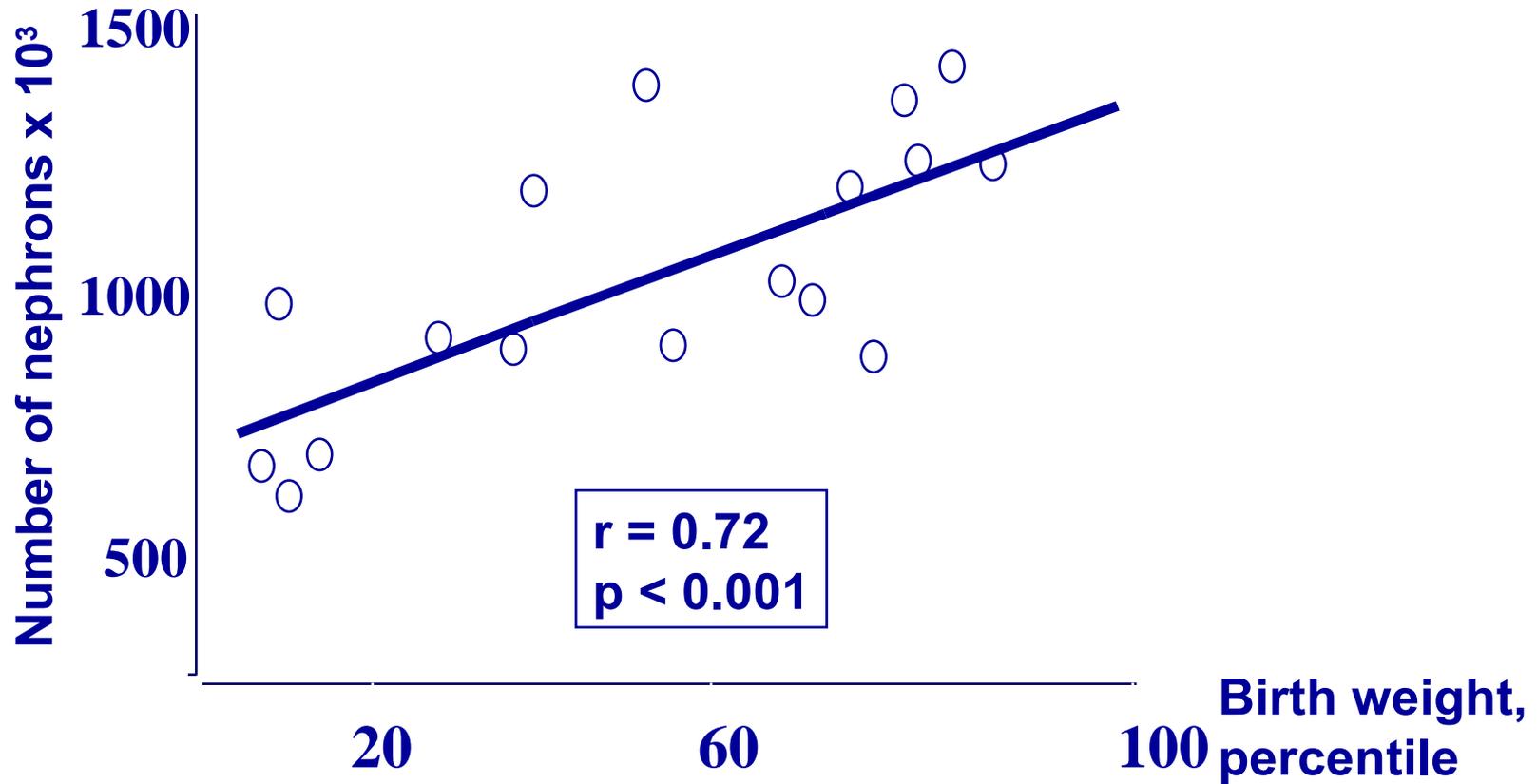
Marseille

CORONARY HEART DISEASE

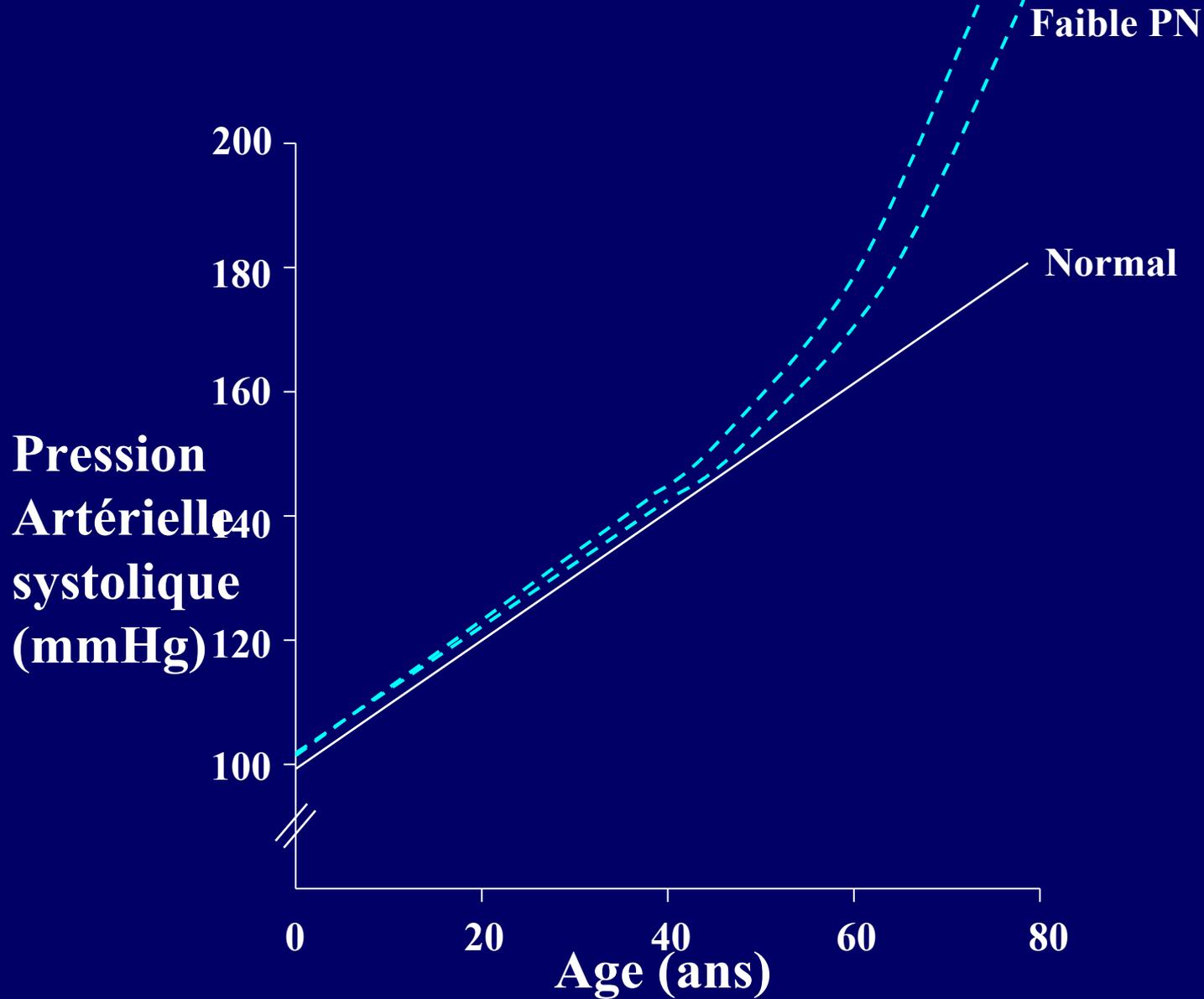
Standardised mortality ratios in 1,141 men & 558 women



Nephron number vs birth weight

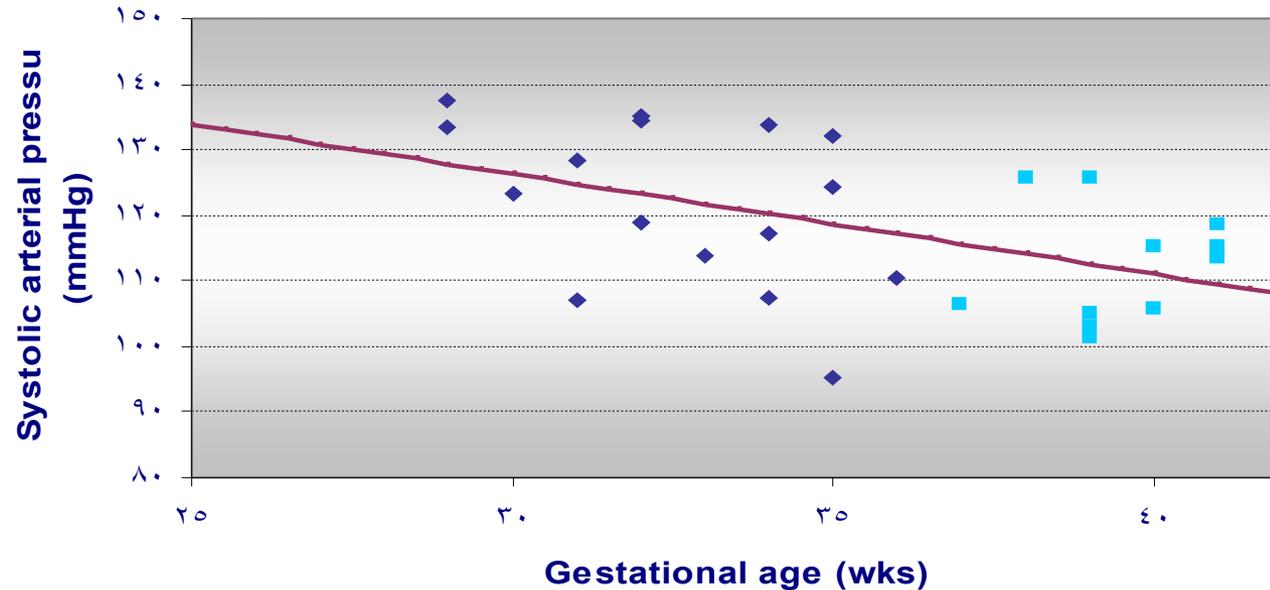
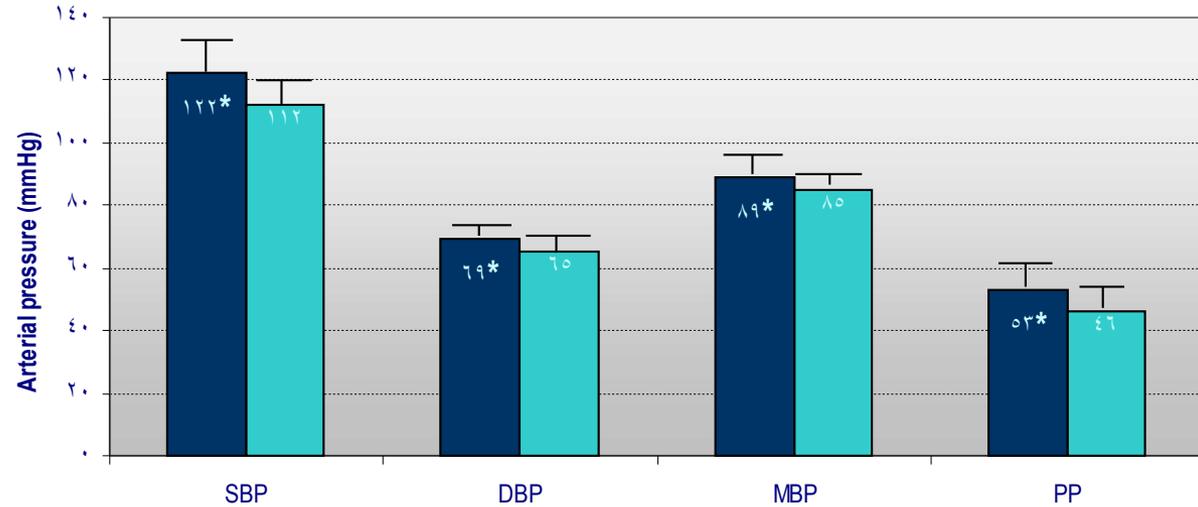


Le développement de l'HTA

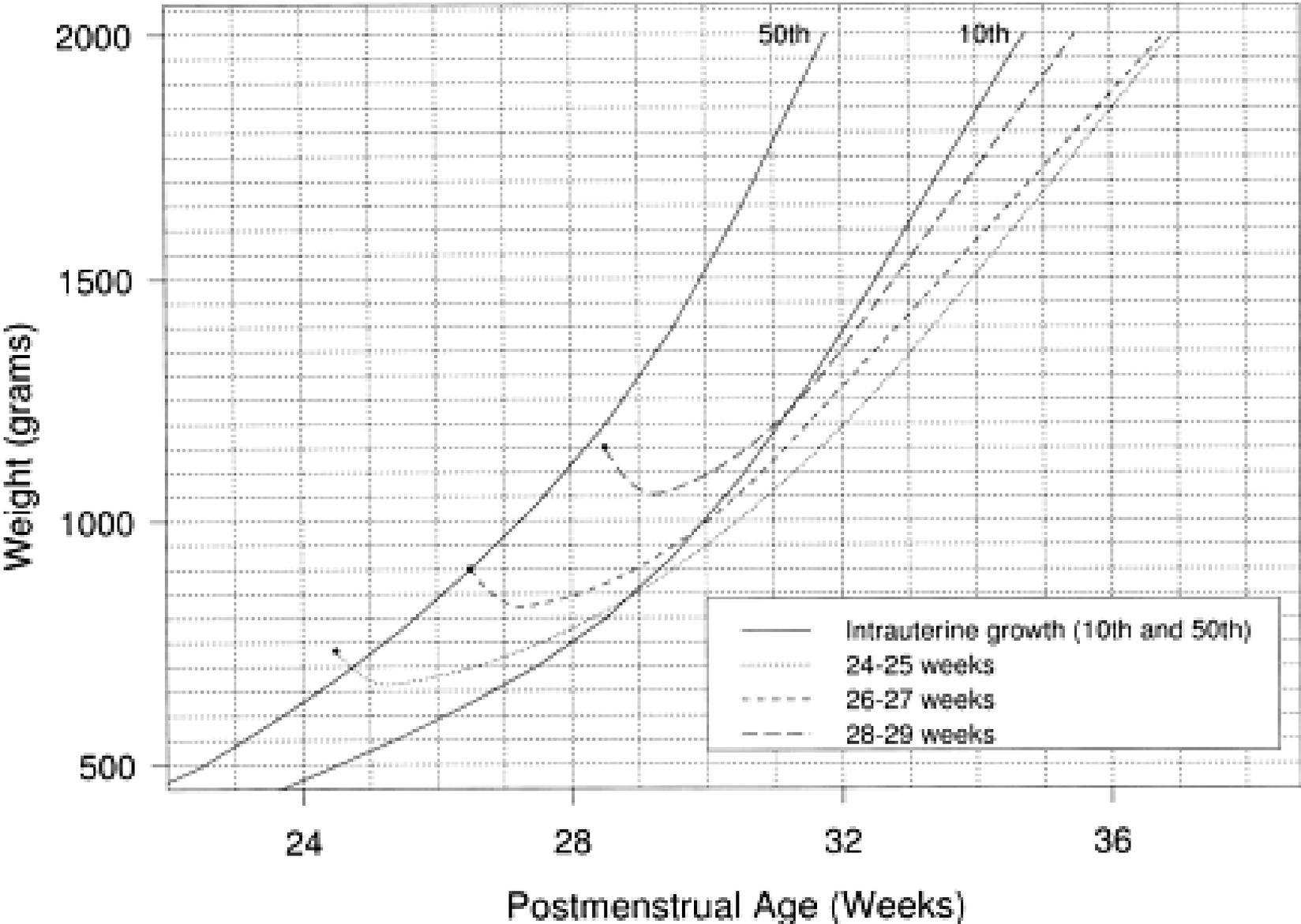


Pression artérielle chez des adultes jeunes de faible poids de naissance

■ Témoins
■ Faible PN



Longitudinal growth of hospitalized VLBW infants



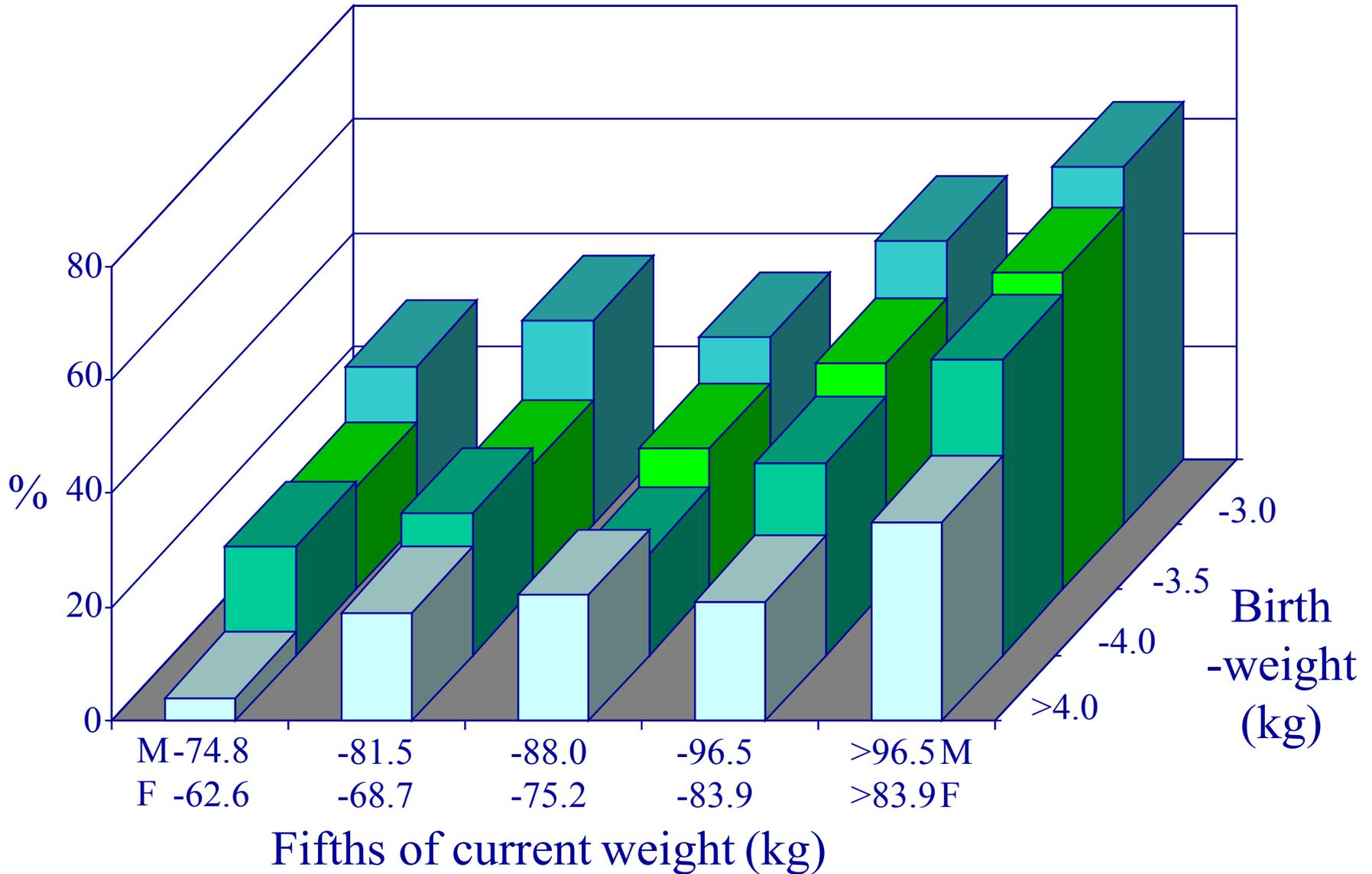
Growth in the NICU influences neurodevelopmental and growth outcomes of ELBW infants (18 months)

Outcome*	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4
Weight gain (SD) (g/kg/d)	12.0 (2.1)	15.6 (0.8)	17.8 (0.8)	21.2 (2.0)
Normal neurol. exam.	70	77	76	86
CP	21	13	13	6
MDI < 70	39	37	34	21
PDI < 70	35	32	18	14
Neurodev. Impairmt	55	49	41	29
Weight < 10th perc.	58	61	51	46
Length < 10th perc.	47	43	29	28
Head circ; < 10th perc.	31	18	18	22

**p < .05*

Ehrenkranz R et al, Pediatrics 2006

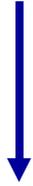
Prevalence of hypertension



Pilot study - 2007 (Adults n= 200)

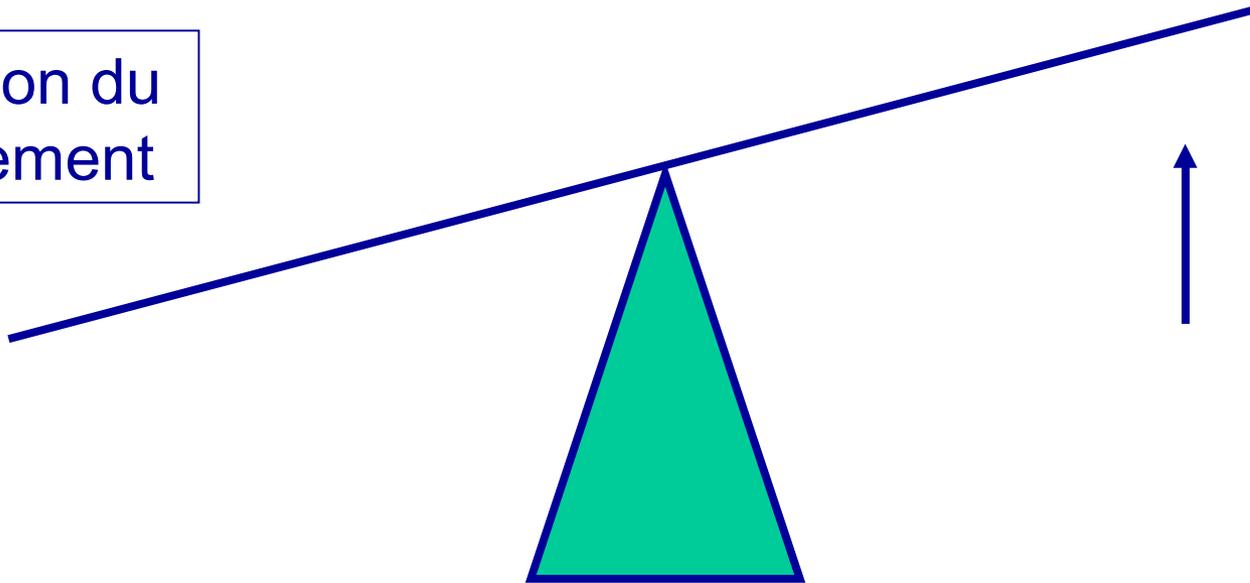
BMI at age two years (kg/m²)	Systolic BP (mm Hg)	Diastolic BP (mm Hg)	Pulse pressure (mm Hg)	
	Mean	Mean	Mean	N
15	121.5	69.2	52.4	43
16	119.1	69.3	49.8	52
17	116.8	68.9	48.0	48
18	118.5	71.7	46.8	45
Total	118.9 (sd 11.6)	69.7 (sd 9.0)	49.2 (sd 11.5)	188
p for trend	0.08	0.2	0.006	

*Nutrition précoce
intensive*



Amélioration du
développement

Risque cardio-vasculaire
et diabète type 2
à l'âge adulte



Programmation précoce des maladies cardio-vasculaires et métaboliques

- *Hypertension artérielle:*
 - *Mécanismes artériels*
 - *Mécanismes rénaux*
 - *Mécanismes endocriniens*
- *Diabète de type 2*
- *Mécanismes moléculaires*

Fonction rénale d'adultes jeunes nés prématurément (POPS)

Corrélation poids de naissance /
débit de filtration glomérulaire à l'âge adulte

Corrélation inverse poids de naissance /
albuminurie à l'âge adulte

Keijzer-Veen et al, JASN 2005;16:2762-8

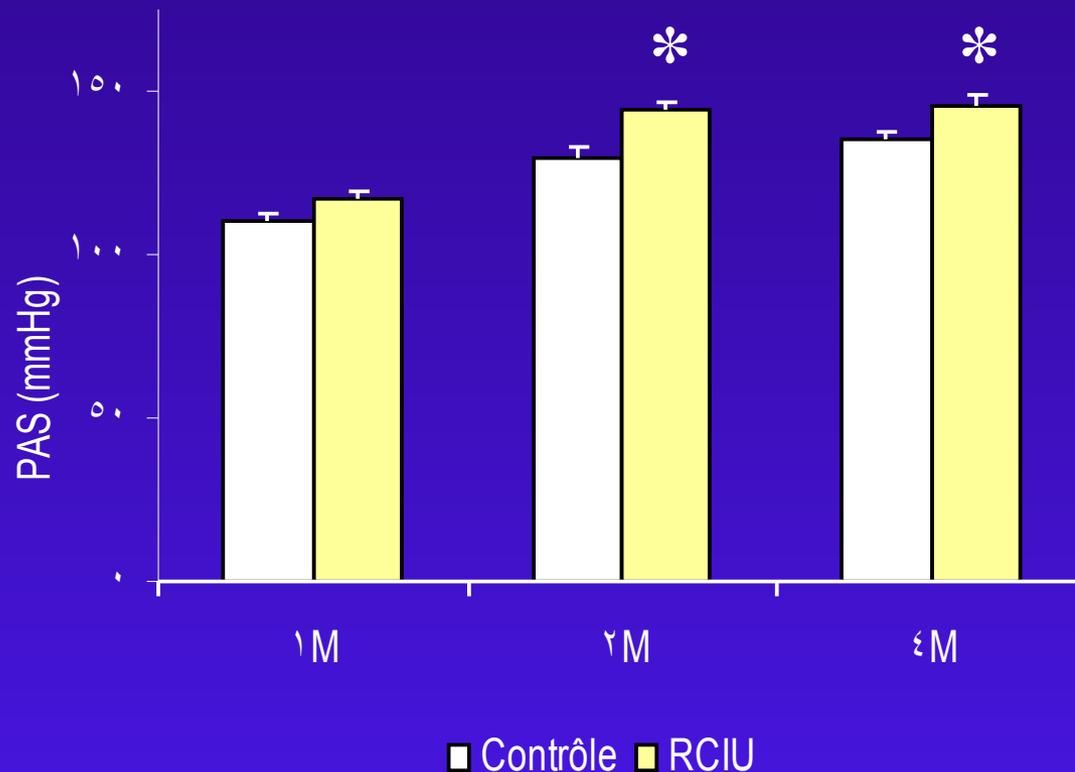
Modèles expérimentaux

- Restriction de croissance intra-utérine
 - Ligature artère utérine
 - Restriction protidique maternelle gestationnelle
 - Administration maternelle de corticoïdes
- Diabète gestationnel (streptozotocine)
- Exposition antenatale à la ciclosporine A, aux antibiotiques

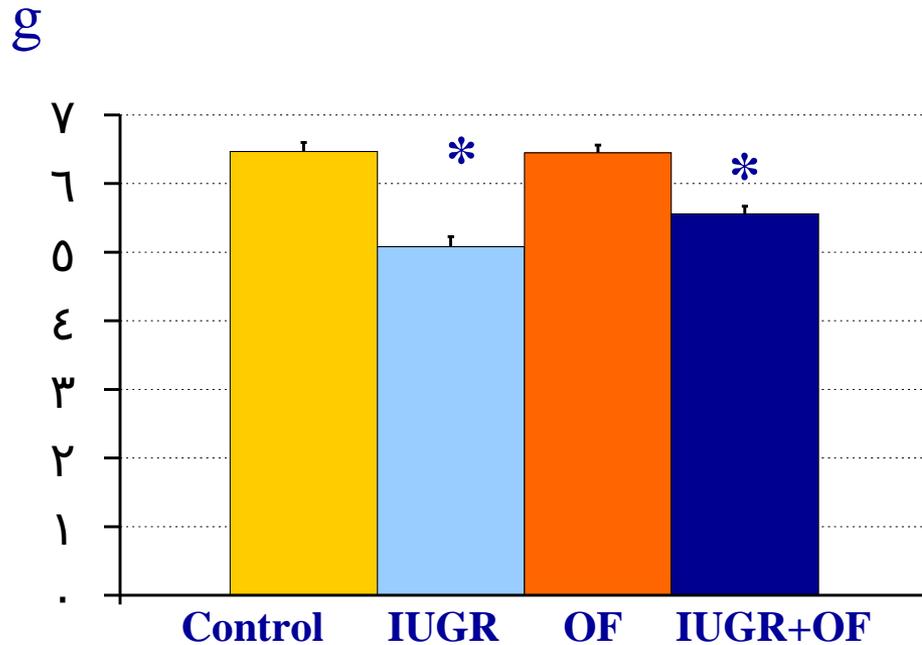


Programmation de la Pression artérielle systolique (PAS) à l'âge adulte

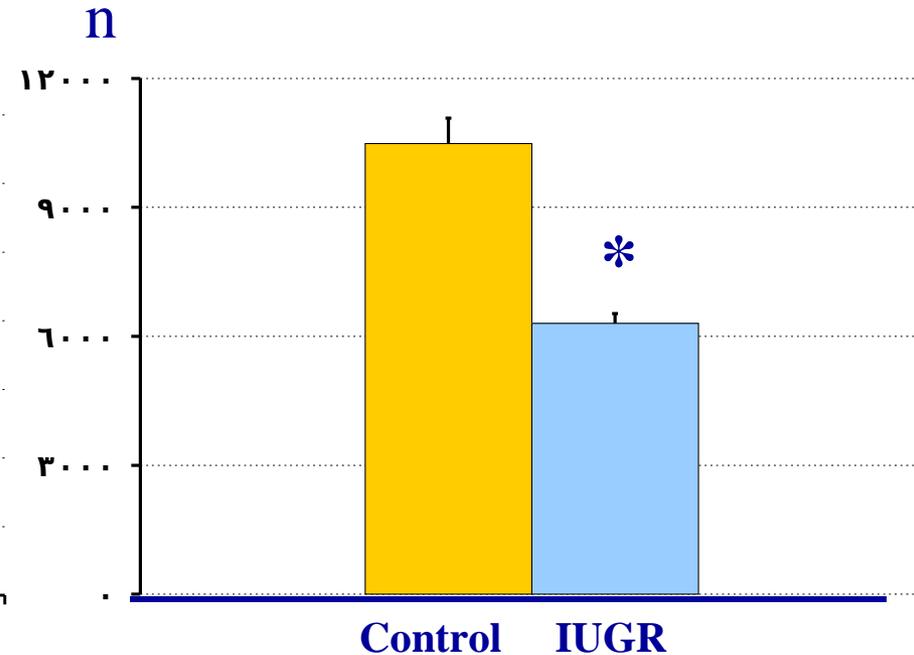
Modèle animal de retard de croissance intra-utérin chez le rat



Poids de naissance et nombre de néphrons



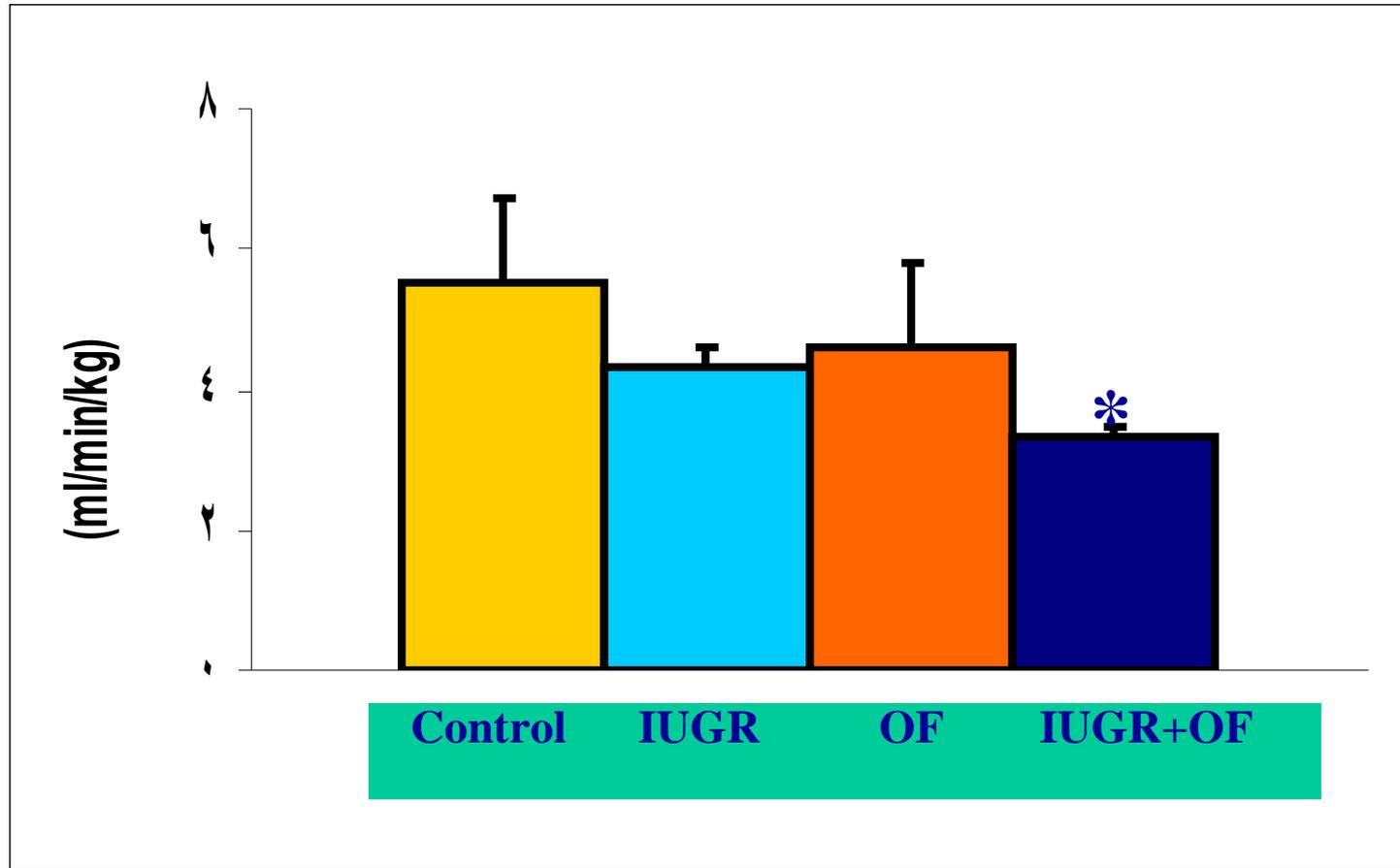
Poids de naissance
(moy +/- SEM)



Nombre de néphrons
(moy +/- SEM)

Réduction néphronique + hypernutrition postnatale

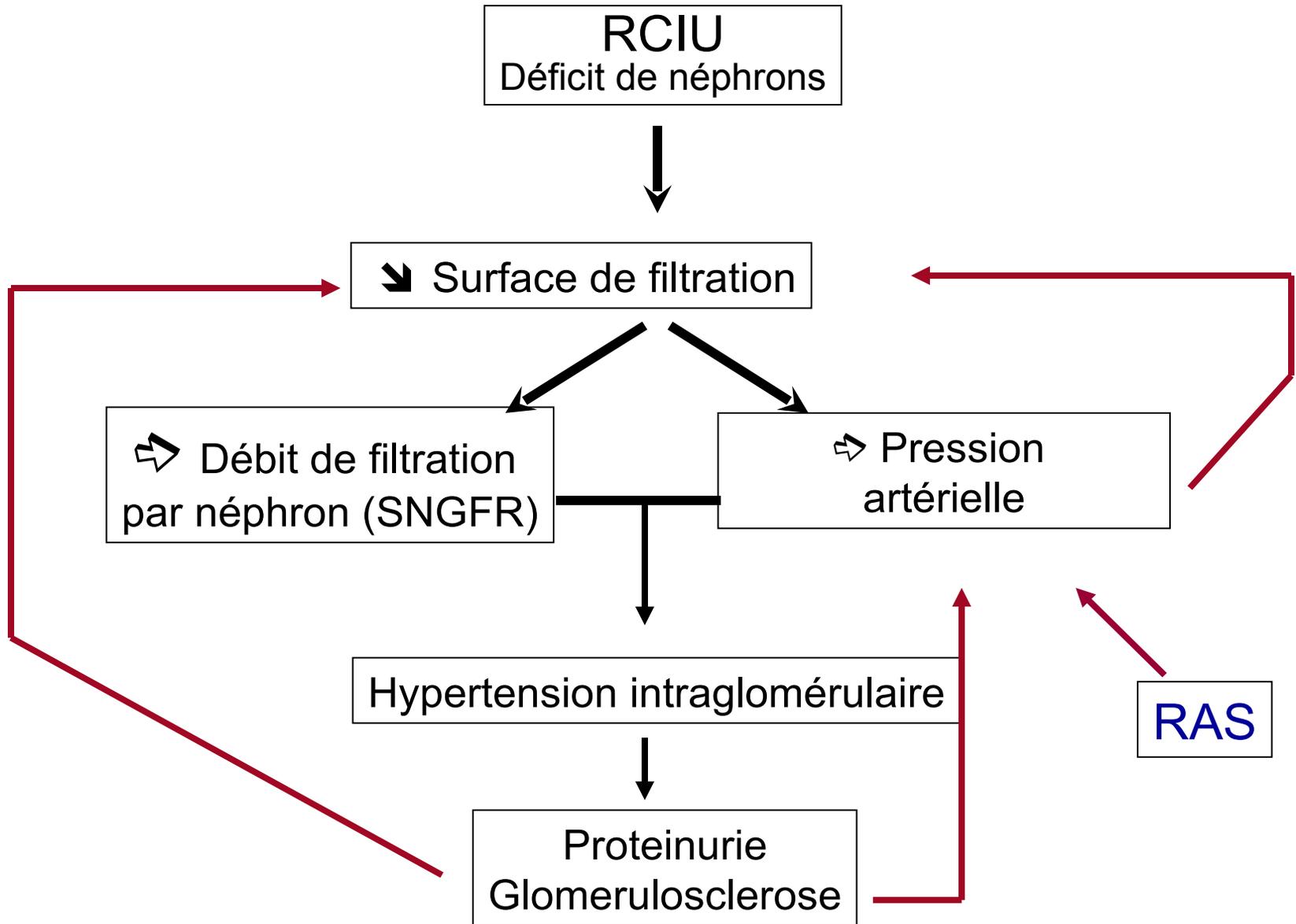
Fonction rénale à 12 mois (mâles)



CreatCl (mean \pm SD)

OF: overfeeding

Hypertension et altération fonctionnelle rénale

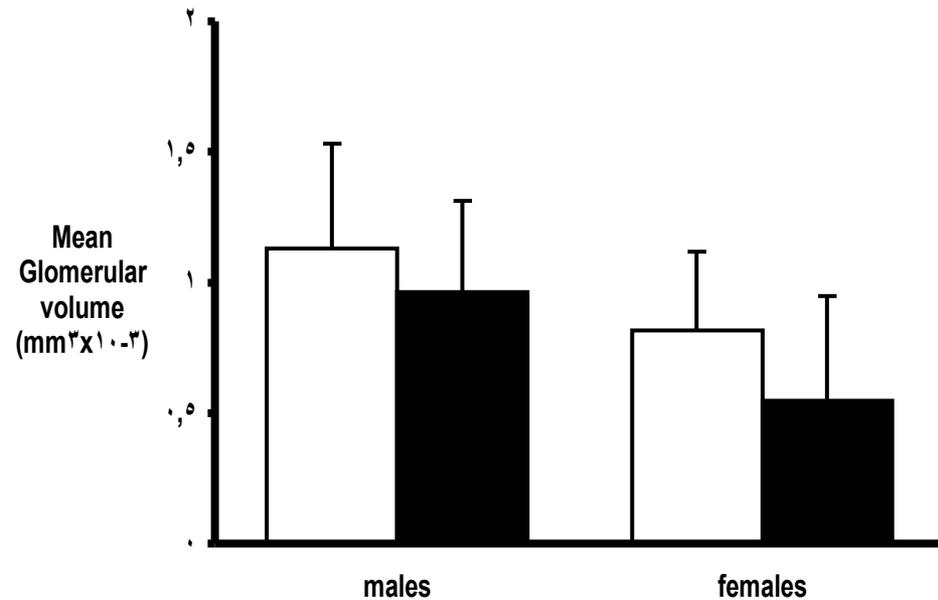
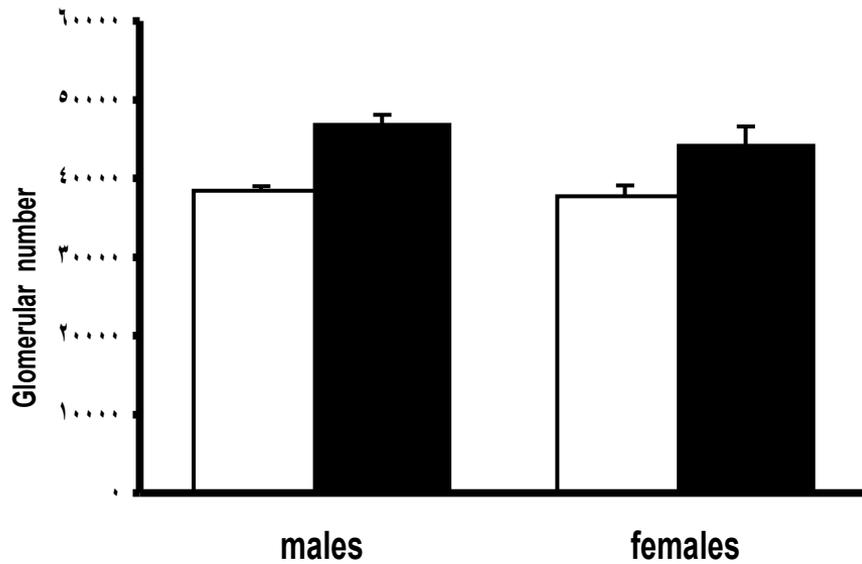


Analyse histomorphométrique de la néphrogénèse postnatale chez des prématurés de très faible AG

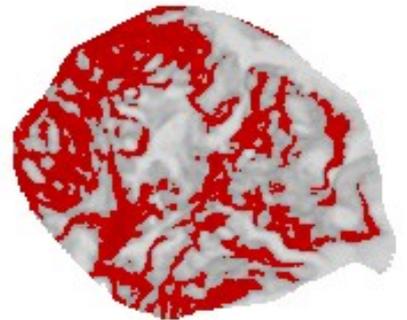
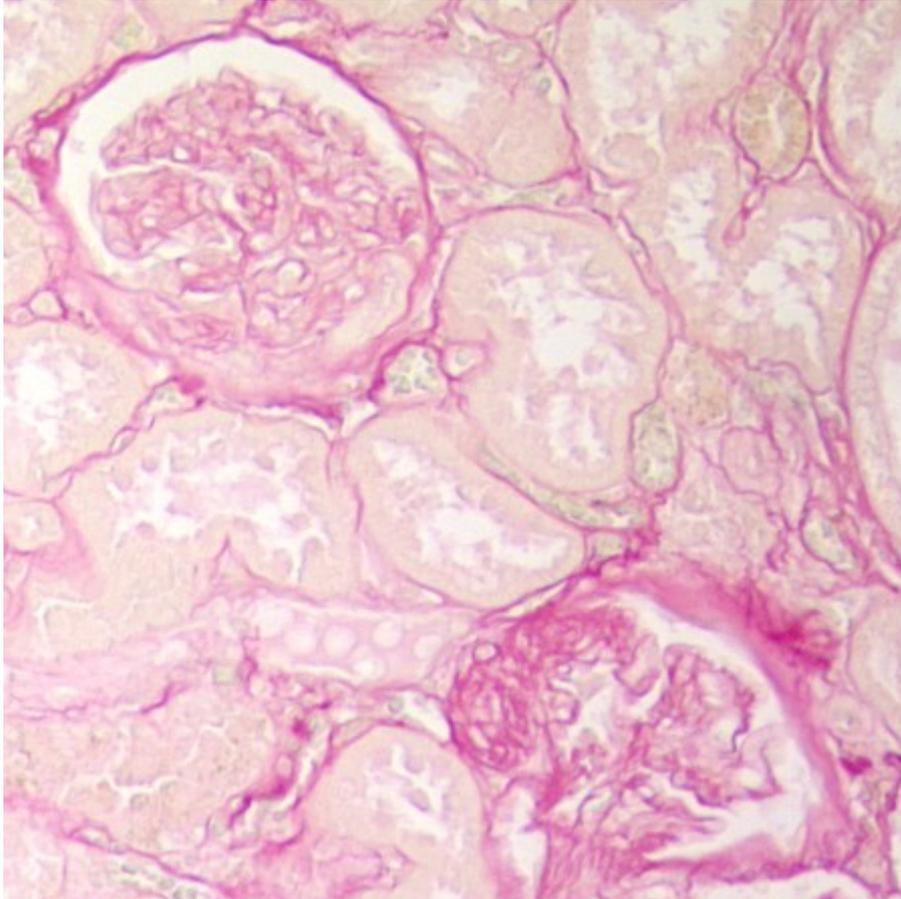
- Diminution de la glomérulogénèse
 - Corrélée à l'AG
- Absence de signes de glomérulogénèse chez les enfants ayant survécu le plus longtemps (>40j)

Rodriguez et al, Pediatr Dev Pathol 2004

Effect de l'hypernutrition postnatale sur la néphrogénèse



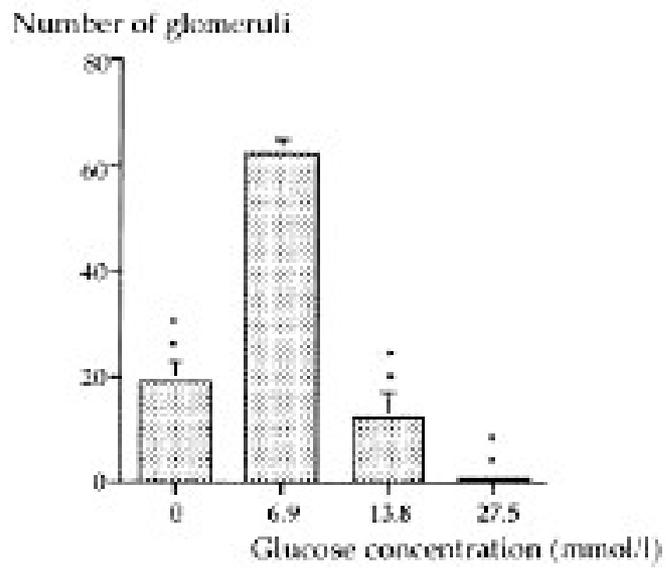
■ hypernutrition postnatale



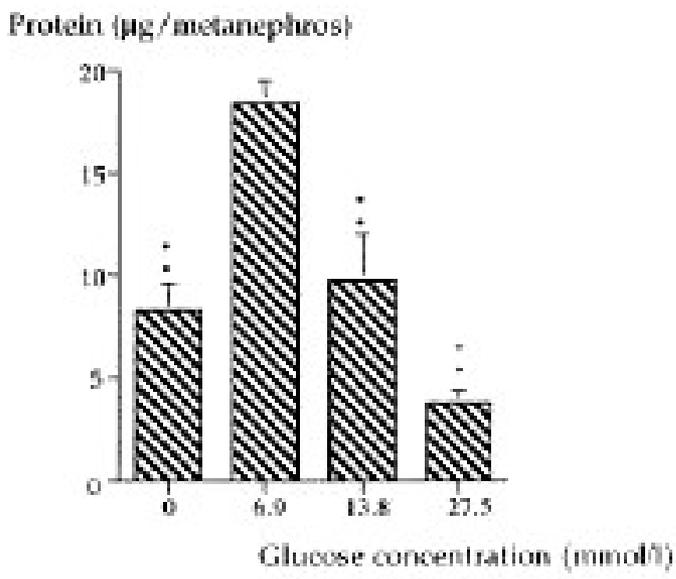
Modèles expérimentaux

- Restriction de croissance intra-utérine
 - Ligature artère utérine
 - Restriction protidique maternelle gestationnelle
 - Administration maternelle de corticoïdes
- Diabète gestationnel (streptozotocine)
- Exposition antenatale à la ciclosporine A

A



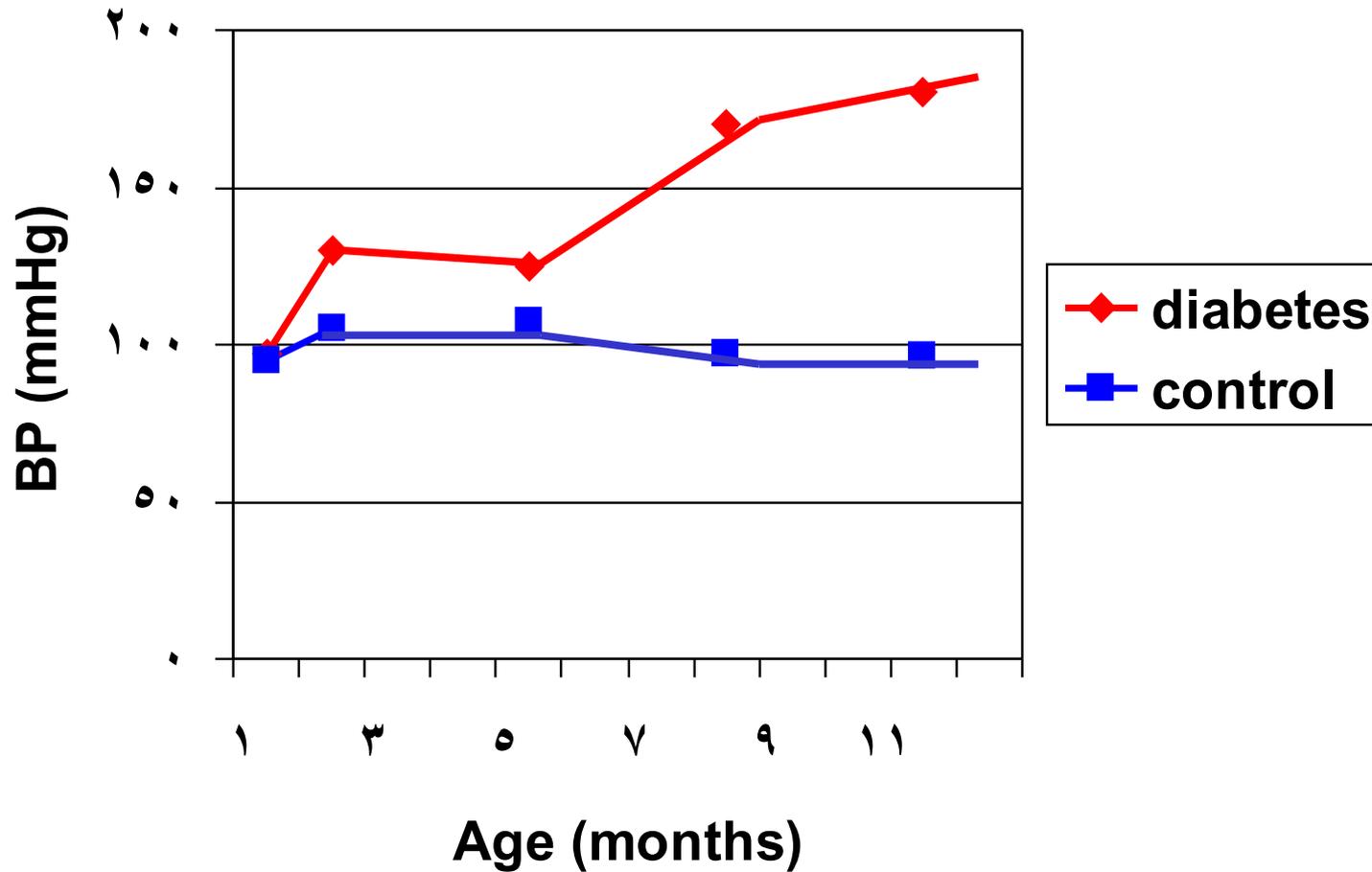
B



L'exposition antenatale à
une diabète maternel entraîne
une réduction néphronique
congénitale

Amri et al, Diabetes 1999

Blood pressure in offspring of diabetic dams

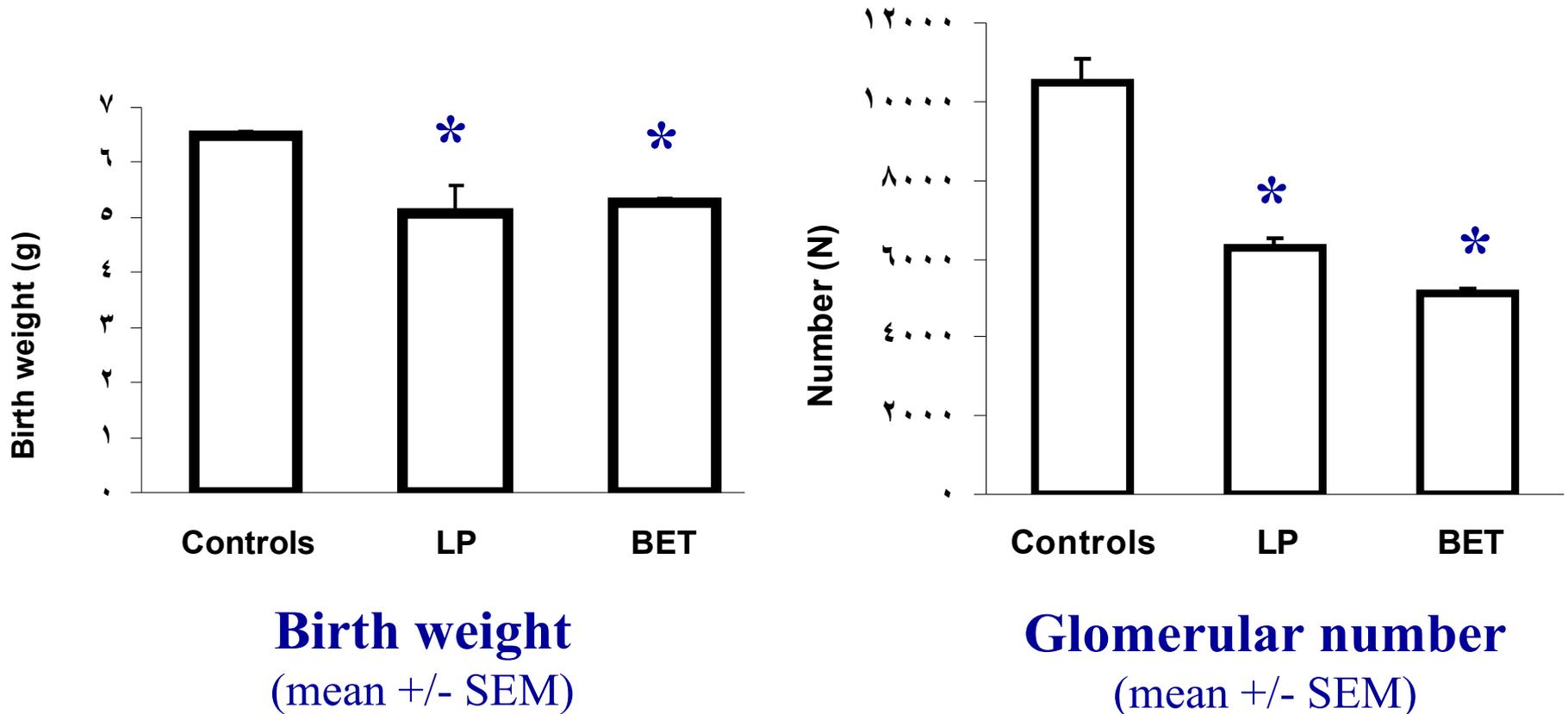


Exposition antenatale à la ciclosporine A et réduction néphronique

- Exposition antenatale à la ciclosporine A chez le lapin:
 - Réduction du nombre de néphrons
 - Altération fonctionnelle glomérulaire et tubulaire
 - Elevation de pression artérielle à l'âge adulte
 - Altérations structurales rénales

Exposure to Antenatal Betamethasone

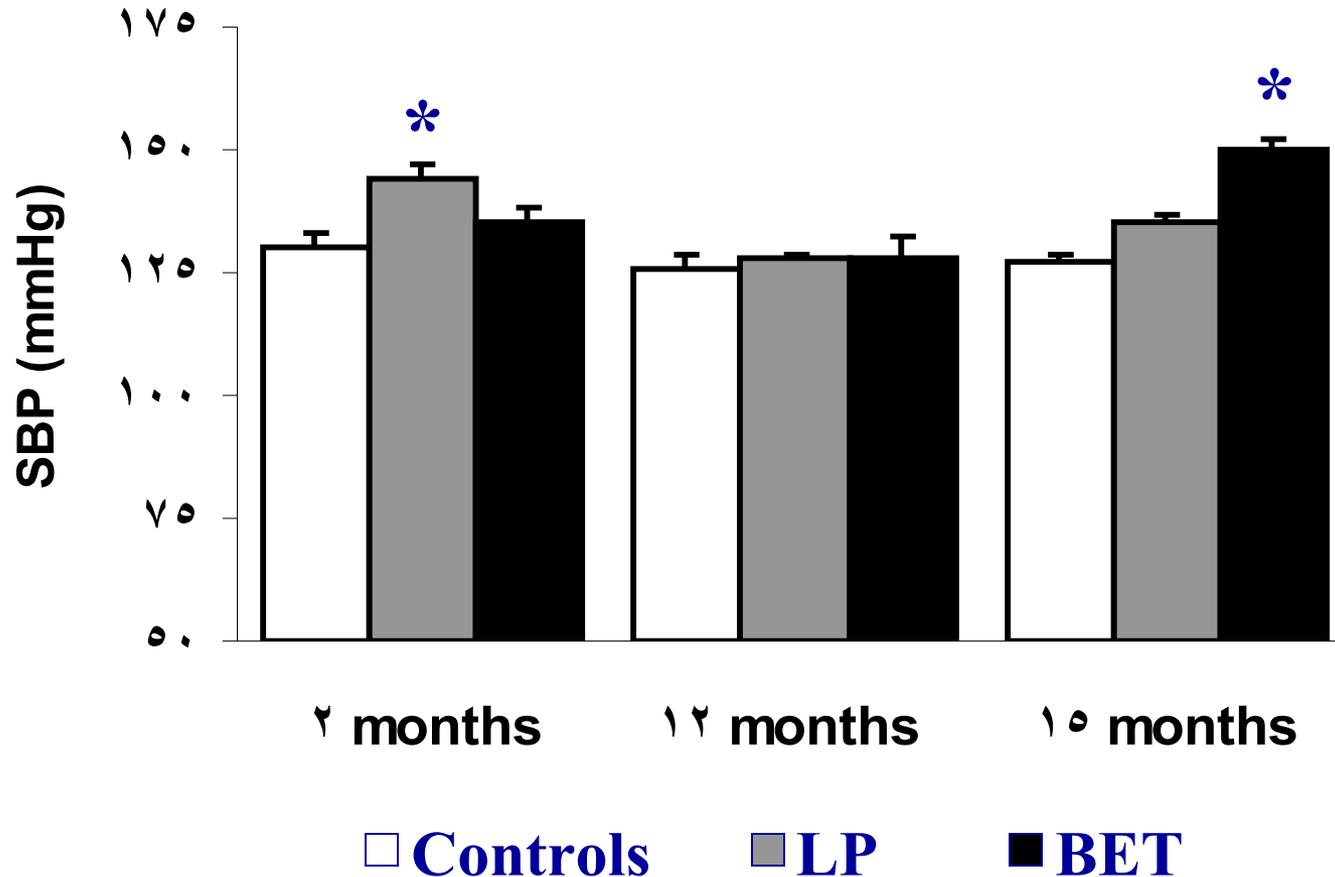
Birth weight and Glomerular number



LP: low protein maternal diet; BET: maternal betamethasone

* $p < 0.05$

Systolic blood pressure (SBP)



LP: low protein maternal diet; BET: maternal betamethasone

*p<0.05

Situations périnatales à risque de réduction néphronique

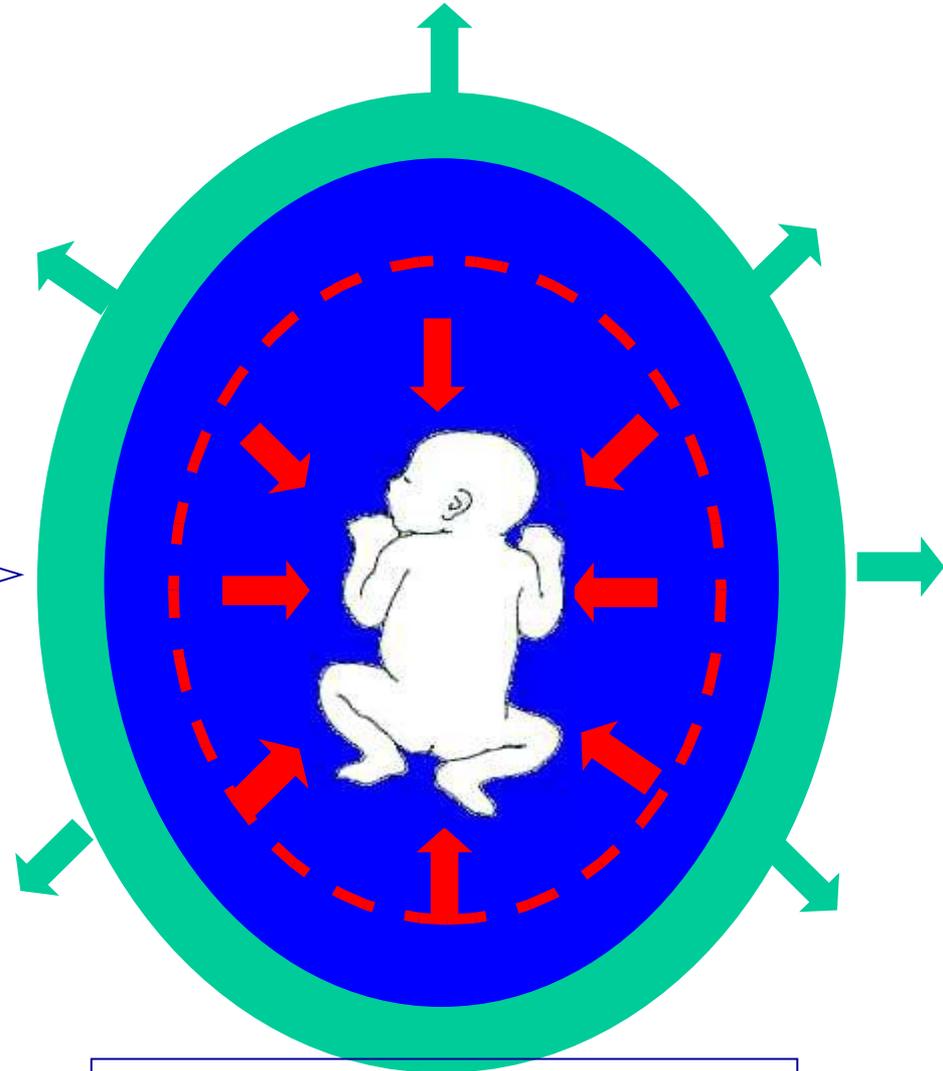
- RCIU
- Prématurité?
- Diabète maternel?
- Néphro-uropathies congénitales?
- Insuffisance rénale aiguë néonatale?
- Exposition intra-utérine à des médicaments néphrotoxiques?

Environment: \ominus

Environment: \oplus



Fetal life and
early infancy



Later development

Programmation précoce du risque cardio-vasculaire

- Suivi à long terme des enfants de faible poids de naissance ou exposés à un risque de réduction néphronique périnatale:
 - fonction rénale
 - échographie: volume rénal?
 - microalbuminurie?
 - PA?
- Nutrition postnatale précoce équilibrée
 - Évitant un retard de croissance extra-utérin
 - Respectant le potentiel de croissance individuel
- Allaitement maternel,
- Mesures éducatives concernant la prévention des autres facteurs de risque cardio-vasculaire

Factors that determine health



Low birth weight

Accelerated
postnatal growth

Cardio-vascular
and metabolic
diseases



INSERM UMR608 &
Université Méditerranée,
Marseille, France

F. Boubred

C. Buffat

I. Ligi

V. Andres

F. Risso, S. Braibanti

L. Tauzin

C. Oliver

L. Camoin

P. Charpiot

F. Dignat-George

U. Simeoni

INSERM U709, Paris

D. Vaiman

H. Jammes

INSERM U364, Paris

M. Lelièvre-Pégorier