

## **Nutrition périnatale et santé à long terme**

*D'après les communications de Claire Levy-Marchal (INSERM, Paris) et de Vincent Sapin (INSERM, Clermont-Ferrand)*

### **SYNDROME METABOLIQUE : RESPONSABILITE D'UN RCIU (RETARD DE CROISSANCE INTRA-UTERIN)**

Le syndrome métabolique associe notamment une hyperinsulinémie, des troubles du métabolisme glucidique (évoluant vers le diabète de type 2), une dyslipidémie (augmentation des triglycérides, diminution du HDL-cholestérol), une adiposité tronculaire et une hypertension artérielle (HTA). Il s'agit d'une maladie complexe probablement déterminée par des facteurs génétiques et environnementaux. Si l'association syndrome d'insulinorésistance et petit poids de naissance a été clairement établie, les mécanismes en cause restent à préciser. C'est l'objectif de l'étude prospective cas-contrôle de Haguenau qui suit une cohorte de plus de 700 sujets nés à terme avec un RCIU dans les années 70-80 dont les données sont comparées à celles d'une population témoin (plus de 800 sujets nés avec un poids de naissance dans la normale).

#### **L'insulinorésistance, anomalie primaire**

Les sujets de la cohorte Haguenau ayant atteint 20-22 ans ont été convoqués pour une épreuve d'Hyperglycémie Provoquée par voie Orale (HGPO). Chez les jeunes adultes nés avec un RCIU, le taux d'anomalies de la tolérance au glucose était double de celui de la population témoin (3,8 % *versus* 1,6 % ;  $p = 0,01$ ). Les analyses complémentaires ont montré qu'il s'agissait bien d'une insulinorésistance périphérique et qu'il n'y avait pas de défaut de l'insulinosécrétion. D'autre part, différents éléments du syndrome métabolique (dyslipidémie, élévation de la pression artérielle) étaient déjà présents chez les sujets RCIU, confirmant le rôle primitif et central de l'insulinorésistance.

#### **Quels déterminants staturo-pondéraux ?**

Nés avec un poids, une taille et un IMC significativement inférieurs à ceux des sujets témoin, les sujets RCIU, sont en moyenne, à l'âge adulte, plus petits (pas de traitement par hormone de croissance à l'époque) mais de même corpulence qu'eux. En revanche, leur composition corporelle est différente avec un rapport masse grasse/masse maigre supérieur à celui des témoins et une répartition volontiers abdomino-tronculaire de la masse grasse.

L'étude des données de croissance et de corpulence indique que les sujets les plus exposés au développement ultérieur d'un syndrome métabolique sont ceux qui étaient les plus maigres à la naissance (IMC le plus bas) et pour lesquels le « rattrapage » en corpulence a été très important. Sachant que le « rattrapage » aboutit à une corpulence finale statistiquement équivalente quel que soit l'IMC à la naissance (normal, bas ou très bas), les sujets les plus à risque d'insulinorésistance sont donc ceux dont la dynamique de croissance de l'adiposité a été la plus intense.

### **Facteurs environnementaux ou génétiques ?**

Tous les sujets nés avec un RCIU n'ont heureusement pas un profil d'insulinorésistance à l'âge adulte. Cette hétérogénéité pourrait s'expliquer par des facteurs environnementaux anté-nataux (dont la cause du RCIU), des facteurs génétiques (dont les antécédents parentaux de RCIU) ou encore plus probablement une combinaison des deux. Dans la cohorte Haguenau, l'influence des causes du RCIU a été étudiée, montrant une relation positive entre HTA gravidique et insulinorésistance et une relation négative entre tabagisme maternel et insulinorésistance. Au plan des facteurs génétiques, certains polymorphismes de molécules impliquées dans le développement et les fonctions du tissu adipeux ont un effet inverse sur la sensibilité à l'insuline selon que le sujet est né avec ou sans RCIU.

L'ensemble de ces données suggère que les complications métaboliques tardives liées au RCIU dépendent d'événements précoces survenus *in utero* (dont sans doute une croissance fœtale ralentie du tissu adipeux) et dans les premières années de vie (dont un rattrapage intense du développement du tissu adipeux). Le recrutement de sujets dès la vie intra-utérine doit permettre des conclusions plus définitives ainsi que la poursuite de l'identification des facteurs environnementaux et génétiques en jeu.

## LES INTERACTIONS PLACENTA-DERIVES VITAMINIQUES

Si le programme génétique oriente fortement le développement et la croissance de l'enfant, l'influence de ses conditions de vie *in utero* est également déterminante. Le fœtus, alors totalement dépendant des apports maternels, peut être exposé à des carences (ou des excès) nutritionnels de la mère. Un placenta fonctionnel s'avère capable de réguler quantitativement comme qualitativement les transferts fœtomaternels mais des dysfonctionnements placentaires peuvent retentir à leur tour sur la nutrition fœtale. Afin d'éclairer la physiopathologie de pathologies obstétricales à composante placentaire comme les retards de croissance *in utero* (RCIU), la pré-éclampsie ou le syndrome alcoolique fœtal (SAF), il est nécessaire de mieux connaître le rôle « nourricier » du placenta. L'étude des interactions placenta-rétinoïdes et placenta-oxystérols (dérivés respectifs des vitamines A et D) apporte de nouveaux éléments à ce sujet.

### La spécificité de l'homéostasie de la vitamine A durant la grossesse

Quelle est la part du déficit d'apport maternel et celle des anomalies placentaires chez un nouveau-né présentant des signes de carence fœtale en vitamine A ? Pour une vitamine de cette importance pendant la grossesse, un système d'apport fœtal efficient, optimisé et sécurisé se met normalement en place, utilisant notamment d'autres protéines de transport plasmatiques que la RBP (Retinoid Binding Protein) et un système de stockage placentaire de rétinyl esters permettant une régulation de l'apport en rétinoïdes délivré au fœtus. En l'absence de carence nutritionnelle de la mère (comme c'est habituellement le cas en France), c'est une séquestration trop importante de ces dérivés vitaminiques par le placenta (reflétée par un taux de rétinoïdes bas dans le sang du cordon) qui est à l'origine des carences fœtales. Une altération de l'homéostasie des rétinoïdes peut également être liée à une alcoolisation maternelle qui inhibe la transformation du rétinol en acides rétinoïques.

### Le placenta, un tissu cible

Outre ses fonctions de filtre actif, le placenta doit être envisagé comme un tissu cible pour des composés tels que les dérivés vitamines A et D. Ceux-ci jouent le rôle de ligands pour des récepteurs placentaires spécifiques dont la co-activation entraînerait l'expression de plusieurs gènes impliqués dans la croissance de différents tissus-cibles. Des gènes codant pour des hormones placentaires comme l'HCG (Hormone Choriono-Gonadotrophique) ou l'Hormone Lactogène Placentaire ou encore des gènes commandant la synthèse de facteurs de croissance semblent régulés de cette façon.

On sait depuis longtemps que la qualité et la fonctionnalité du placenta déterminent la viabilité fœtale. Son étude sous l'angle métabolique et génétique permettra de mieux caractériser l'importance de cet organe fondamental du dialogue mère-fœtus.