

RCIU.



Prise en charge néonatale et devenir à long terme.

Sylvain Sampéris,
Secondes Journées Périnatales de Mayotte
11 & 12 décembre 2014

RCIU : aspect néonatal

- Aspect maigre, dénutri
- « Grosse tête »
- Tronc étroit
- Peau fripée
- Masse musculaire réduite



RCIU : conséquences périnatales
et particularités de la PEC
néonatale

Pas de pathologie néonatale spécifique du RCIU, mais ..

- **RCIU = seconde cause de mortalité et de morbidité néonatale après la prématurité.**
 - Mortalité néonatale :
 - risque x 10 chez RCIU à terme pesant 1500 à 2500 g
 - Risque augmenté chez préma RCIU/ préma eutrophe.
- **Problématiques souvent intriquées :**
 - RCIU / prématurité (30 % des GP sont RCIU*)
 - RCIU / anoxie périnatale ...

Diminution des réserves énergétiques

- **Glycoène:**
 - synthèse hépatique au début du 3^e trimestre et s'accélère à partir de 36SA
 - A terme: 50mg/g de tissu hépatique
- **Graisses:**
 - Triglycérides dans le tissu adipeux
 - Issues des lipides placentaires ou synthétisées à partir du glucose
 - A terme: 16 à 18 % de la composition corporelle

Risque accru d'hypothermie et d'hypoglycémie

COMPLICATIONS HEMATOLOGIQUES

- **Polyglobulie**

- Secondaire à l'hypoxie foetale chronique.
- Favorise l'ictère et ses complications.
- Rarement insuffisance cardiaque, thromboses veineuses, convulsions.
- Saignée si symptomatique ou Ht >70%

- **Thrombopénie**

- Souvent modérée et transitoire
- si sévère ou prolongée : CMV?

- **Neutropénie**

- Augmentation du risque infectieux (certaines équipes proposent facteurs de croissance médullaires dans les formes sévères).

RCIU et complications de la prématurité

- **Augmentation du risque par rapport à un prématuré eutrophe bien identifié pour :**
 - Mortalité
 - Hémorragies pulmonaires, DBP & HTAP
 - Infections
 - Hypothyroïdie
- **Résultats discordants selon les études pour :**
 - MMH (plutôt augmenté)
 - ECUN (plutôt augmenté)
 - HIV & LPV (plutôt augmenté)
- **Inhomogénéité de la population** probablement à l'origine de ces résultats discordants.

Nutrition du prématuré / RCIU en période néonatale : problématique complexe ...

- **RCEU fréquent après la naissance** ++
- **Puis croissance de rattrapage rapide.**
- L'adaptation à un stress nutritionnel dans les premières semaines de vie peut modifier de manière permanente la physiologie et le métabolisme, et peut se transmettre aux générations suivantes, même non soumises à ce stress.
 - Ex : les souriceaux alimentés de J4 à J20 avec un lait enrichi en glucide vont présenter un syndrome X (obésité et résistance à l'insuline) à l'âge adulte.
 - Ce phénotype va se maintenir à la génération suivante même si régime normal !!!

Nutrition du prématuré RCIU en pratique

- **Objectifs :**
 - Obtenir un gain pondéral proche de la croissance fœtale, quantitativement et qualitativement.
 - Prévenir la survenue d'un RCEU aggravant le RCIU.
- **Contrainte : Respecter la tolérance digestive souvent limitée du fait de l'ischémie mésentérique fœtale.**

Difficultés

- Mémoire DESC Dr Marjolaine Ogier (OGP Réunion)
 - < 33 SA , CHUFG 2008, sortis vivants (n = 143)
 - RCEU (-1 Z score) : 40 % (Littérature 18 à 75 %)
 - P < 10eme :
 - 15 % à la naissance.
 - 46 % à la sortie
 - Principaux FDR associés : faible AG et RCIU
 - Objectifs ESPGHAN non atteints

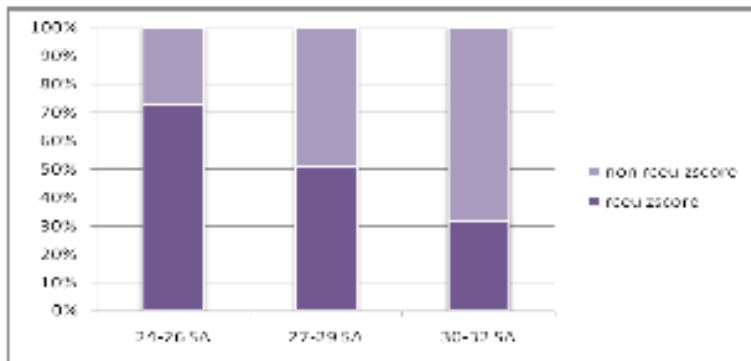


Figure 5 : Répartition du RCEU selon l'âge gestationnel

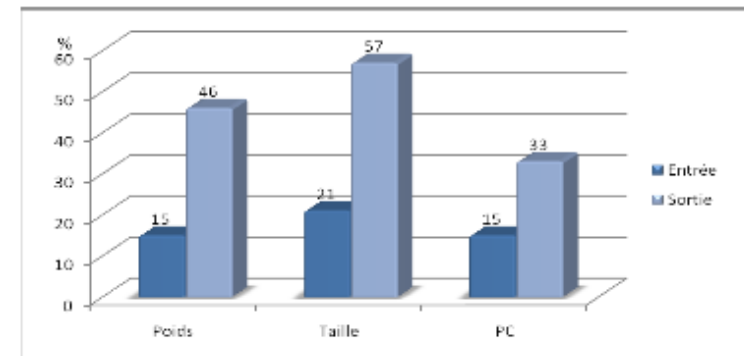


Figure 5 : évolution de la proportion d'enfants ayant des mensurations inférieures au 10^{ème} percentile entre l'entrée et la sortie

Nutrition du prématuré RCIU

- **Alimentation parentérale agressive dès les premiers jours .**
 - Cf recommandation de l'EPSGHAN*.
- **Début précoce de l'alimentation entérale avec du lait humain : avant H72 sauf CI majeure.**
 - Améliore la maturation de la muqueuse et la sécrétion d'hormones intestinales.
 - Stimule les défenses immunitaires locales (lymphocytes, interleukines, Ig A).
 - Diminue le risque d'ECUN.
 - Diminue la durée et les complications de l'alimentation parentérale.

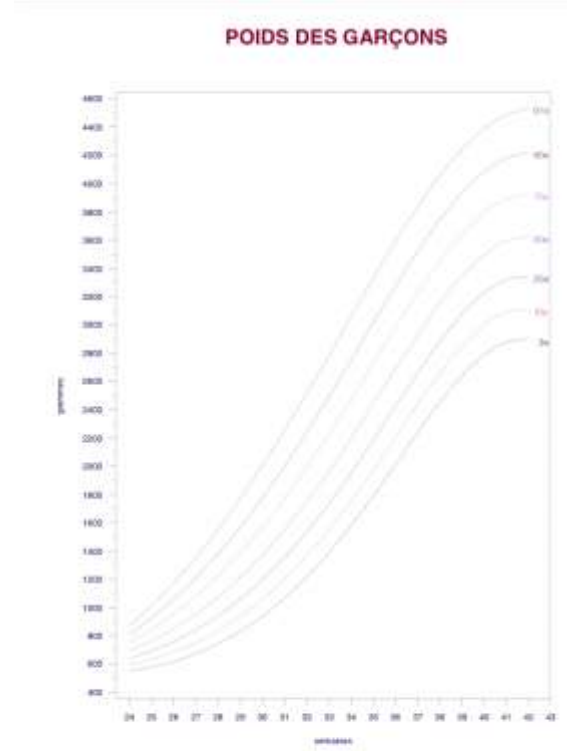
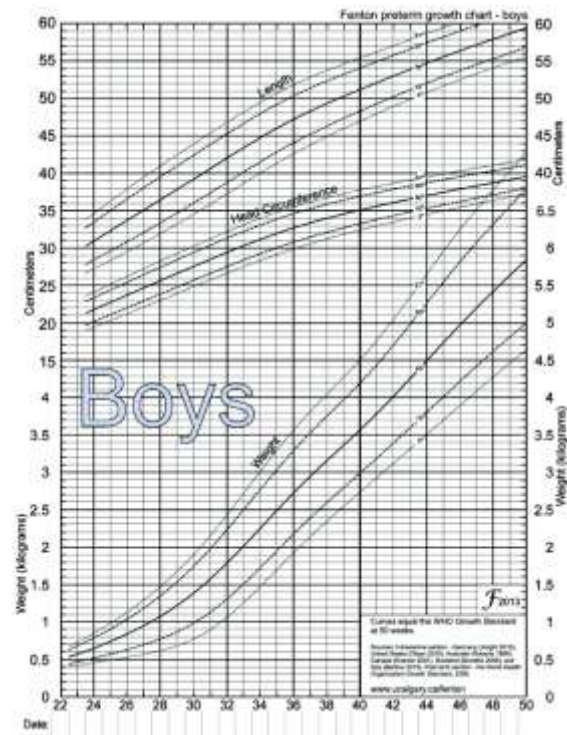
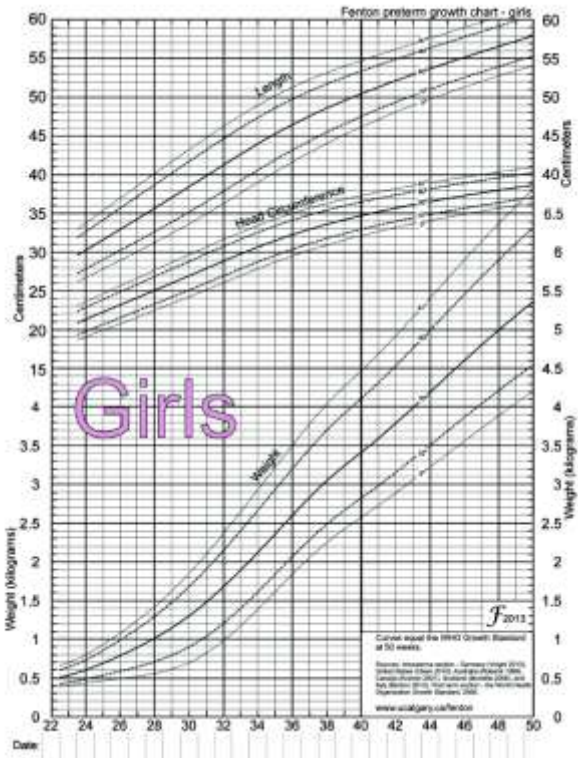
Nutrition du prématuré RCIU

- **Augmentation progressive** de la ration alimentaire selon tolérance.
 - 15 à 20 ml/kg/j en l'absence de complications (sevrage de l'alimentation parentérale en une à deux semaines).
- Complément par **alimentation parentérale** selon recommandation de l'EPSGHAN, progressivement diminuées jusqu'au sevrage.
 - vers 120 ml/kg d'apport entéral.

Suivi de la croissance néonatale

- Au minimum hebdomadaire.
- Utiliser des courbes adaptées.
 - Courbes de Fenton (mise à jour 2013) :
 - 22 SA à 50 SA
 - USA + Canada + 5 pays européens.
 - Courbes Intergrowth- 21th en cours d'élaboration.

Courbe de FENTON 2013



Intérêt de l'insuline ?

- **A discuter devant hyperglycémie sévère** (> 2.5 gr/l) sous surveillance étroite des glycémies (cibles 1 – 1.5 gr/l).
 - Éliminer au préalable une étiologie indépendante de l'alimentation (sepsis, complication neurologique, ...).
 - Permet de maintenir voir d'augmenter les apports glucidiques et caloriques afin de satisfaire aux recommandations de l'ESPGHAN).
 - début à 0,06 UI/kg/h et augmentation si besoin jusqu'à 0,12 UI/kg/h en adaptant sur les dextros.

Petit poids et probiotiques

- **Efficacité démontrée sur la diminution des ECUN et de la mortalité** (plusieurs métaanalyses totalisant quasiment 10 000 patients).
- **Autres bénéfices** observés :
 - Amélioration du confort digestif.
 - Diminution de l'incidence des sepsis.
 - Alimentation entérale complète atteinte plus rapidement.
- **Pas d'ES significatifs** observés (rares cas de bactériémies).
- Avis ESPGHAN et AAP : bénéfice indiscutable sur ECUN mais **autres études nécessaires** ...
 - Recommandations en Espagne* (2014) sous surveillance étroite.

RCIU : devenir dans l'enfance



RCIU et CROISSANCE

- **Rattrapage staturo pondéral avant 3 ans chez 80 à 90 % des enfants.**
 - Moins souvent favorable chez RCIU prématuré que chez RCIU à terme.
 - Passé 3 ans pratiquement plus de rattrapage possible spontanément (fenêtre temporelle de rattrapage).
- Mais tendance à rester plus petit et plus léger / enfants nés eutrophes.
- **Si taille < - 3DS à 3 ans : envisager GH.**



Rattrapage post natal

- Un rebond d'adiposité dans les premières années augmente le risque de syndrome métabolique à l'âge adulte..
 - D'autant plus que rebond d'obésité précoce (< 5 ans).
- **En pratique, quelles objectifs pour le suivi pédiatrique :**
 - Limiter RCEU.
 - Suivi de la croissance staturo-pondérale jusqu'a l'adolescence et prise en charge nutritionnelle afin d'éviter une prise de poids excessive.
 - Objectif : rester sur sa courbe une fois le rattrapage effectué ...

RCIU et paralysie cérébrale

- **Risque de PC x 3 à 5 chez les RCIU à terme ou proche du terme.**
- **Relation moins claire chez les RCIU prématurés.**
 - Population hétérogène ?
 - Effet RCIU masqué par l'effet prématurité qui est le facteur de risque principal ?

RCIU et développement neurocognitif

- Résultats scolaires inférieurs.
- QI verbal moindre.
- Augmentation du risque de retard intellectuel, de troubles du comportement, de pathologies psychiatriques (schizophrénie).
- Déficit visuo-moteur, latéralisation, troubles de l'attention, difficultés graphiques, troubles de la coordination, ataxie, syncinésie.

Principaux FDR de troubles neurocognitifs

- **PRENATAL :**

- Diastole ombilicale nulle ou reverse flow.
- Anomalies du doppler cérébral (redistribution).
- RCIU symétrique.

- **POSTNATAL :**

- RCIU symétrique et absence de rattrapage du PC.
- Nutrition néonatale sub-optimale.

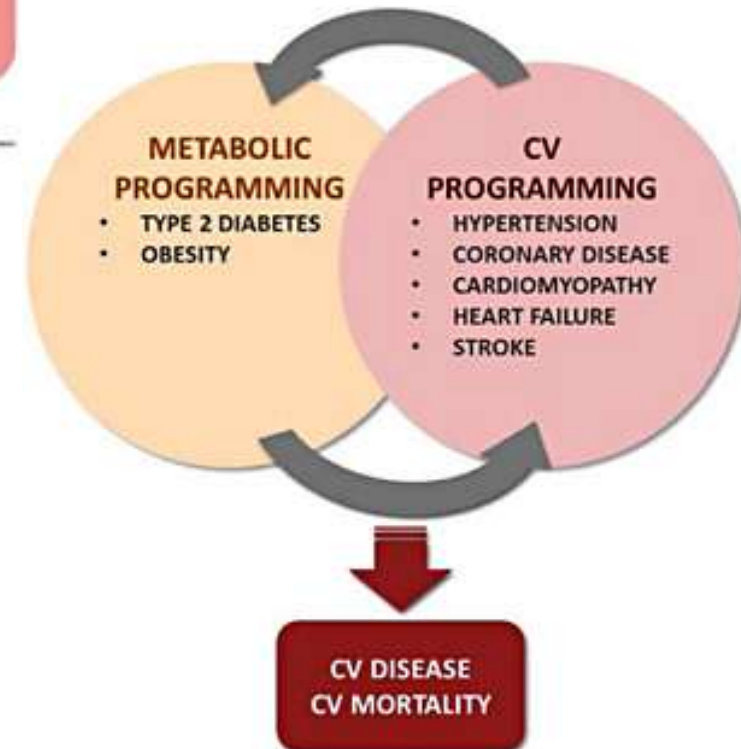
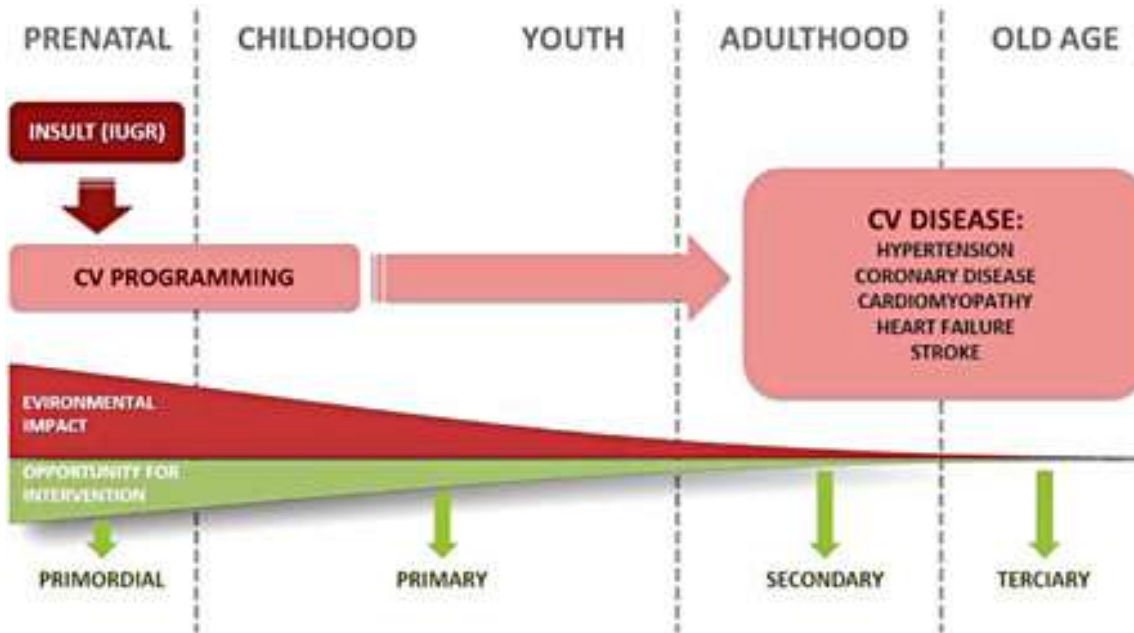
RCIU et pathologies de l'adulte.

De l'hypothèse du programming au
concept de DOHAD (Developmental
Origin of Health and Disease)

Années 1980 : études épidémiologiques

- **Mise en évidence d'un lien statistique** entre petit poids de naissance et certaines pathologies de l'adulte.
 - **« syndrome métabolique »**.
 - Obésité tronculaire.
 - Résistance à l'insuline (diabète type II)
 - Hypertriglycémie
 - **HTA, pathologies coronariennes.**
- **Hypothèse du « programming »** : modification de la structure des organes (reins, muscles, tissus adipeux, réseau capillaire ...) et adaptations métaboliques et hormonales.
 - En réponse à la malnutrition foetale (thrifty phenotype).
 - Persistant à l'âge adulte et responsable du développement « programmé » de ces pathologies.

Programming périnatal de pathologies de l'adulte



Review

Fetal Diagnosis
Therapy

Fetal Diagn Ther 2014;36:143-153
DOI: [10.1007/s00133-014-0302-2](https://doi.org/10.1007/s00133-014-0302-2)

Long-Term Follow-Up of Intrauterine Growth Restriction: Cardiovascular Disorders

Elena Demicheva Fatima Crispi

Mécanismes moléculaires du programming

:

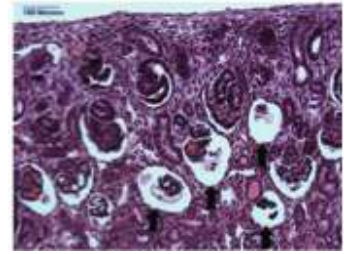
- **Mécanismes épigénétiques.**
 - Des facteurs environnementaux (dont nutrition pré et post natale) entraînent une modification de l'expression des gènes par blocage de l'accès à l'ADN des facteurs de transcription (**silenciation**).
 - Modifications durables (persistantes toute la vie) et transgénérationnelles.
 - **Principaux mécanismes identifiés :**
 - Variation du taux de méthylation de l'ADN
 - Modification des histones (état ouvert ou fermé de la chomatine)
 - ncRNA (RNA non codant) : compétition avec mRNA.

Mécanismes moléculaires du programming

:

- **Mécanismes hormonaux.**
 - **Excès de glucocorticoïdes (cortisol ..).**
 - En réponse au stress foetal (adaptatif).
 - Accélération de la croissance et de la maturation cellulaire.
 - Altérations structurales définitives (rénales, vasculaires, neurologiques, etc ...).
 - Altération durable de la réponse au stress (taux élevé de cortisol et expression accrue des récepteurs aux glucocorticoïdes) : FDR d'HTA et de diabète de l'adulte.
 - **Anomalies du système rénine angiotensine.**

RCIU et rein



- **Réduction Néphronique.**

- Néphrogénèse terminée à 36 SA : capital néphronique définitif de 1 million par rein.

- **RCIU : réduction du capital néphronique**

- Jusqu'à – 35 % si PN < 3^{ème} P
- Mécanismes multiples (redistribution de l'hémodynamique fœtale, déficit placentaire et fœtal en vitamine A, silenciation de gènes impliqués dans la néphrogénèse ...).

- A l'origine d'une ***hyperfiltration glomérulaire***.

- Protéinurie, glomérulosclérose, puis HTA.
- Majorée par une hyperalimentation protidique post natale.

RCIU et système vasculaire

- **Anomalies de l'angiogénèse.**
 - **Synthèse de l'élastine essentiellement fœtale.**
 - Pic de synthèse en fin de grossesse probablement dépendant du taux circulant de glucocorticoïdes.
 - Peu ou pas de synthèse après la naissance.
 - **RCIU (ou prématurité) : déficit en élastine.**
 - Modifications définitives de la compliance artérielle.
 - Lit de l'HTA ultérieure.

RCIU et muscle

- Le nombre de fibres musculaires est déterminé définitivement à la naissance et est diminué chez le RCIU.
 - Mécanismes en cause non élucidés.
 - Compensation possible partiellement par hypertrophie des fibres musculaires.
- Le tissu musculaire possède de nombreuses propriétés métaboliques qui tendent à limiter le stockage des graisses dans le tissu adipeux et à maintenir l'insulino-sensibilité.
 - Dépense énergétique au repos proportionnelle à la masse maigre.
 - Consommation de 80 % du glucose des cellules insulino-dépendantes.
- La restriction de la masse musculaire semble jouer un rôle central dans le développement de l'insulino-résistance et de l'obésité de l'adulte ancien RCIU.

RCIU et obésité

- Le risque d'obésité chez l'enfant et l'adulte est augmenté en cas de RCIU (et de macrosomie).
- **2 mécanismes principaux :**
 - **Modification de la régulation de l'appétit** au niveau du centre de contrôle hypothalamique : diminution de la réponse à la satiété (satiety neurons) et augmentation de la réponse à la faim (appetite neurons).
 - **Prédisposition des lipocytes au stockage lipidique** (adipogénèse).
 - Persistance in vitro* !!!
- Modifications probablement de nature épigénétique.

RCIU et os

- **Relation statistique entre RCIU et faible densité osseuse à l'âge adulte, ostéoporose, et risque de fractures.**
 - Plus marqué chez les sujets qui ont présenté un rattrapage staturo pondéral *.
- Mécanismes incomplètement élucidés mais participation probables de **mécanismes épigénétiques** : dysprogrammation du développement osseux d'un organisme soumis en période périnatale à un régime de restriction (thrifty phenotype).
 - Diminution du potentiel ostéogène des cellules souches mésenchymateuses.
 - Résistance partielle à la GH et à l'IGF1.

Conclusion

- RCIU : pas seulement un problème d'obstétricien et de néonatalogue mais une « maladie chronique » qui peut durer toute la vie.
 - Programmation fœtale et néonatale de « facteurs de risques » qui vont faire le lit de pathologies de l'enfant, de l'adulte, et du sujet âgé.
- La nutrition néonatale et infantile est l'un des principaux leviers de l'amélioration du pronostic.
 - Mais encore beaucoup de questions non résolues.
- RCIU : un modèle du concept de DOHAD (Developmental Origin of Health and Disease).

conception

naissance

2 ans

Adulte

Marques épigénétiques

Pathologies maternelles
Nutrition
Mode de vie
Toxiques
Alimentation
RCIU, etc ...

Nutrition
Activité
Mode de vie
Toxiques
Etc ...

HTA
Diabète
Obésité
Cancers
Etc ..

Campagne « 1000 jours pour agir »

Objectif : amélioration de l'état de santé de l'ensemble de la population de manière durable