

Journée Mondiale du Rein, Jeudi 10 Mars 2016  
Académie Nationale de Médecine

# Devenir des petits poids de naissance

Rémi Salomon

Service de Néphrologie et Hypertension artérielle  
Pédiatrique

Hôpital Necker – Enfants Malades, Paris



**MARHEA**

Maladies Rénales Héritaires  
de l'Enfant et de l'Adulte



UNIVERSITÉ  
PARIS DESCARTES

**Inserm**



Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

# RCIU\* et HTA à l'âge adulte

(\* Retard de Croissance Intra-Utérin)

**1231 personnes**

**59-71 ans**

**Angleterre (Hertfordshire)**

PN < 3180 g

PN > 3860 g

TA systolique  
supérieure de  
4 à 8 mmHg

*Law, BMJ 1993*

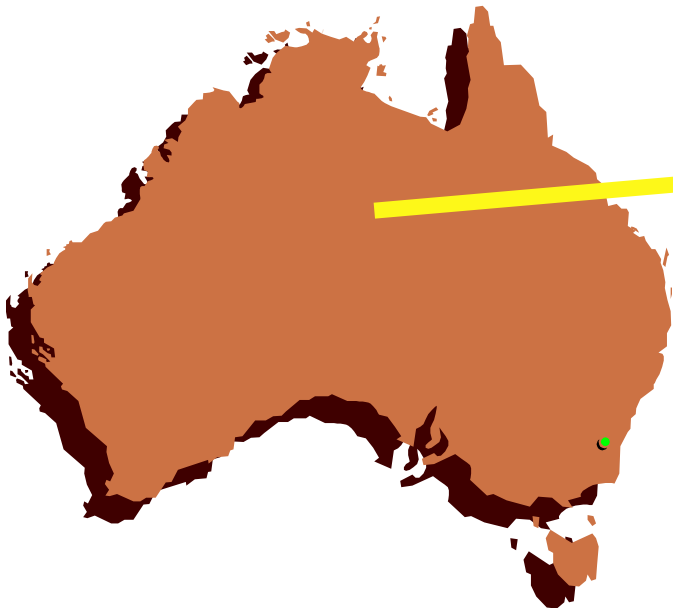
# RCIU et diabète à l'âge adulte

		Diabète NID
<b>370 hommes</b>	PN < 2495 g	6,6*
<b>59-70 ans</b>		
<b>Angleterre (Hertfordshire)</b>		
	PN > 4309 g	1

\* Ajusté pour l'index corporel

*Hales, BMJ 1991*

# Aborigènes



**Très forte prévalence de :**

- **Retard de croissance intra-utérin**
- **HTA**
- **Diabète type 2**
- **Insuffisance rénale**  
**(incidence IRT: 2700 p.million)**

# **Le RCIU est un facteur de risque d'insuffisance rénale terminale**

- **Caroline du Sud**
- **Incidence très élevée d'insuffisance rénale terminale**
  - 345 par million (vs 268 pour le reste des USA)
- **Dont 70% sont attribuées au diabète et à l'HTA**
- **Analyse des facteurs de risque :**
  - **Poids de naissance**
  - **Couleur de la peau (blanche ou noire)**
  - **Sexe**

- Patients en IRT (toutes causes confondues) nés depuis 1950 en **Caroline du Sud**
- Comparaison des poids de naissance entre :
  - 1230 patients et 2460 témoins appariés pour :
    - le sexe,
    - la couleur de la peau
    - l'âge

***Nota bene: PN disponible pour 65% des hommes et 35% des femmes***

# Odds ratio de l'insuffisance rénale par sexe et poids de naissance

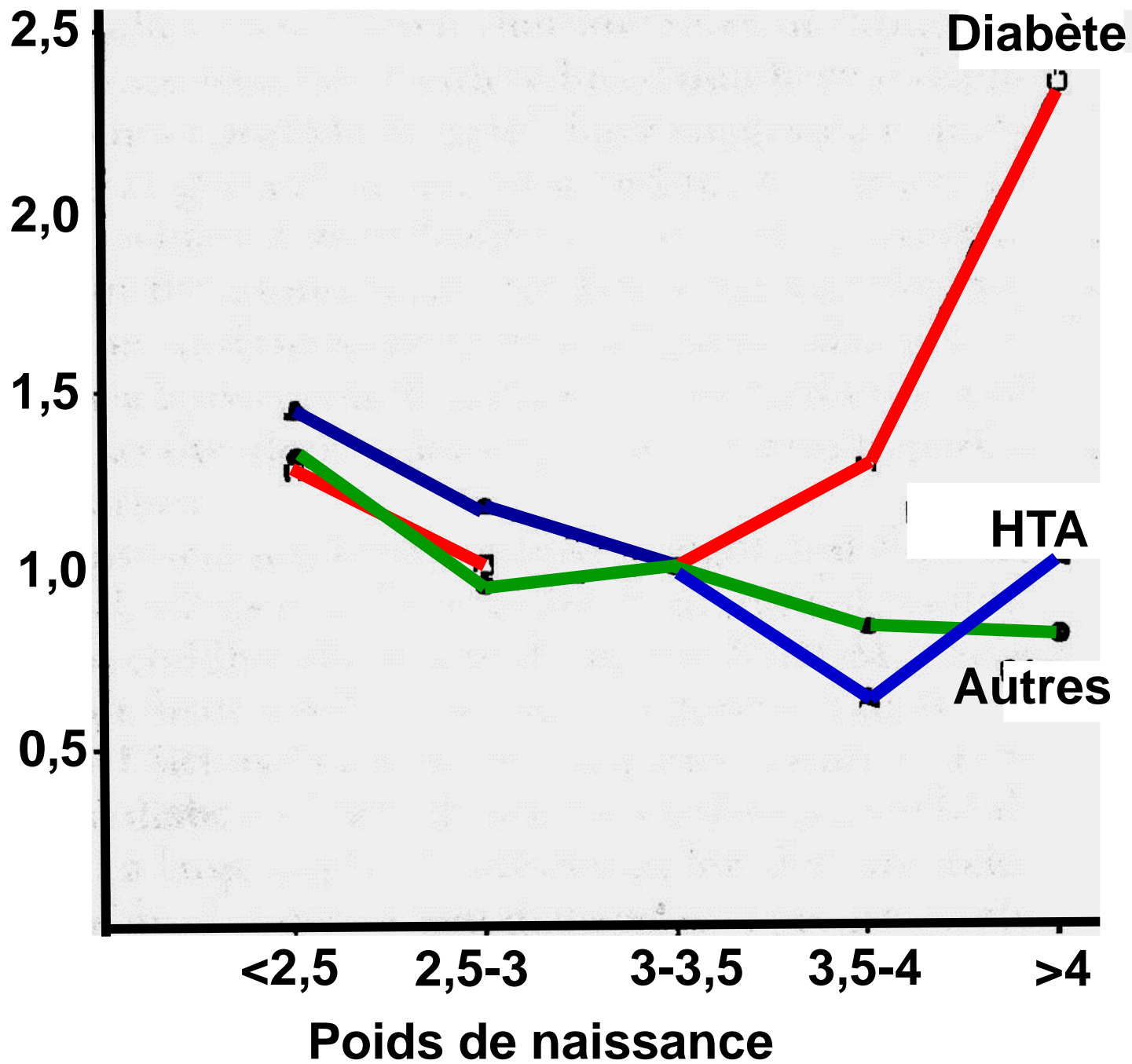
PN (kg)	Tous			Hommes			Femmes		
	Contrôles (n)	Cas (n)	Odds Ratio	Contrôle s (n)	Cas (n)	Odds Ratio	Contrôle s (n)	Cas (n)	Odds Ratio
< 2,5	222	147	<b>1,4</b>	160	96	<b>1,2</b>	62	51	<b>1,9</b>
2,5 - 3	505	256	<b>1,0</b>	330	166	<b>1,0</b>	175	90	<b>1,2</b>
3 - 3,5	882	436	<b>1,0</b>	622	318	<b>1,0</b>	260	117	<b>1,0</b>
3,5 - 4	623	268	<b>0,9</b>	479	210	<b>0,9</b>	144	58	<b>0,9</b>
> 4	228	124	<b>1,1</b>	193	102	<b>1,0</b>	35	22	<b>1,4</b>

# Odds ratio de l'insuffisance rénale par cause et poids de naissance

Cause	Diabète			HTA			Autres			Inconnue		
	Contr (n)	Cas (n)	Odds Ratio	Contr (n)	Cas (n)	Odds Ratio	Contr (n)	Cas (n)	Odds Ratio	Contr (n)	Cas (n)	Odds Ratio
<b>PN (kg)</b>												
<b>&lt; 2,5</b>	35	19	<b>1,3</b>	69	48	<b>1,4</b>	107	71	<b>1,3</b>	11	9	<b>2,1</b>
<b>2,5- 3</b>	105	45	<b>1,0</b>	140	80	<b>1,2</b>	231	113	<b>0,9</b>	29	18	<b>1,6</b>
<b>3 - 3,5</b>	172	72	<b>1,0</b>	261	135	<b>1,0</b>	396	207	<b>1,0</b>	53	21	<b>1,0</b>
<b>3,5 – 4</b>	123	66	<b>1,3</b>	176	58	<b>0,6</b>	294	131	<b>0,8</b>	30	13	<b>1,1</b>
<b>&gt; 4</b>	31	31	<b>2,4</b>	72	38	<b>1,0</b>	114	49	<b>0,8</b>	11	6	<b>1,3</b>



Odds Ratio pour l'insuffisance rénale



Condition	Age	Number analysed	Study type	Outcome	Risk (95% CI)
LBW	12–75 years	46,249 subjects	Systematic review <sup>8</sup>	CKD	OR 1.73 (1.44–2.08)
				ESRD	OR 1.58 (1.33–1.88)
				Albuminuria	OR 1.81 (1.19–2.77)
				Reduced GFR	OR 1.79 (1.31–2.45)
	<21 years	1,994 cases 20,032 controls	Case–control study <sup>76</sup>	Childhood CKD <sup>§</sup>	OR 2.88 (2.28–3.63)
Maternal GDM	<21 years	1,994 cases 20,032 controls	Case–control study <sup>76</sup>	Childhood CKD <sup>§</sup>	OR 1.54 (1.13–2.09)
Maternal overweight	<21 years	1,994 cases 20,032 controls	Case–control study <sup>76</sup>	Childhood CKD <sup>§</sup>	OR 1.24 (1.05–1.48)
Maternal obesity	<21 years	1,994 cases 20,032 controls	Case–control study <sup>76</sup>	Childhood CKD <sup>§</sup>	OR 1.26 (1.05–1.52)
HBW	<21 years	1,994 cases 20,032 controls	Case–control study <sup>76</sup>	Childhood CKD <sup>§</sup>	Not signif cant

\* Mean gestational age 30.2 weeks, mean birth weight 1,280 g; †Twin pairs discordant for hypertension. §CKD definition included reduced renal function, renal dysplasia and/ or aplasia and obstructive uropathy. Abbreviations: BMI, body mass index; BW, birth weight; CKD, chronic kidney disease; DBP, diastolic blood pressure; ESRD, end-stage renal disease; GDM, gestational diabetes mellitus; GFR, glomerular filtration rate; HBW, high birth weight; LBW, low birth weight; ODM, offspring of diabetic mother; SBP, systolic blood pressure; vs, versus.

# Prenatal Risk Factors for Childhood CKD

Christine W. Hsu,<sup>\*†</sup> Kalani T. Yamamoto,<sup>‡</sup> Rohan K. Henry,<sup>§</sup> Anneclaire J. De Roos,<sup>||</sup> and Joseph T. Flynn<sup>†</sup>

1994 enfants avec MRC\* nés entre 1987 et 2008 dans l'état de Washington  
 \* hypodysplasie rénale et uropathies obstructives



**Table 3.** Association of birth weight with development of CKD

CKD	Low Birth Weight (400–2499 g)		High Birth Weight (>4000 g)	
	Yes	No	Yes	No
Yes	241	1466	277	1466
No	1105	16,217	2608	16,217
<b>Crude OR (95% CI)</b>	<b>2.41 (2.08 to 2.80)</b>		1.17 (1.03 to 1.34)	
Adjusted OR (95% CI)	2.88 (2.28 to 3.63) <sup>a</sup>		0.97 (0.79 to 1.21) <sup>b</sup>	

Exposure reference group is offspring with normal birth weight (2500–3999 g).

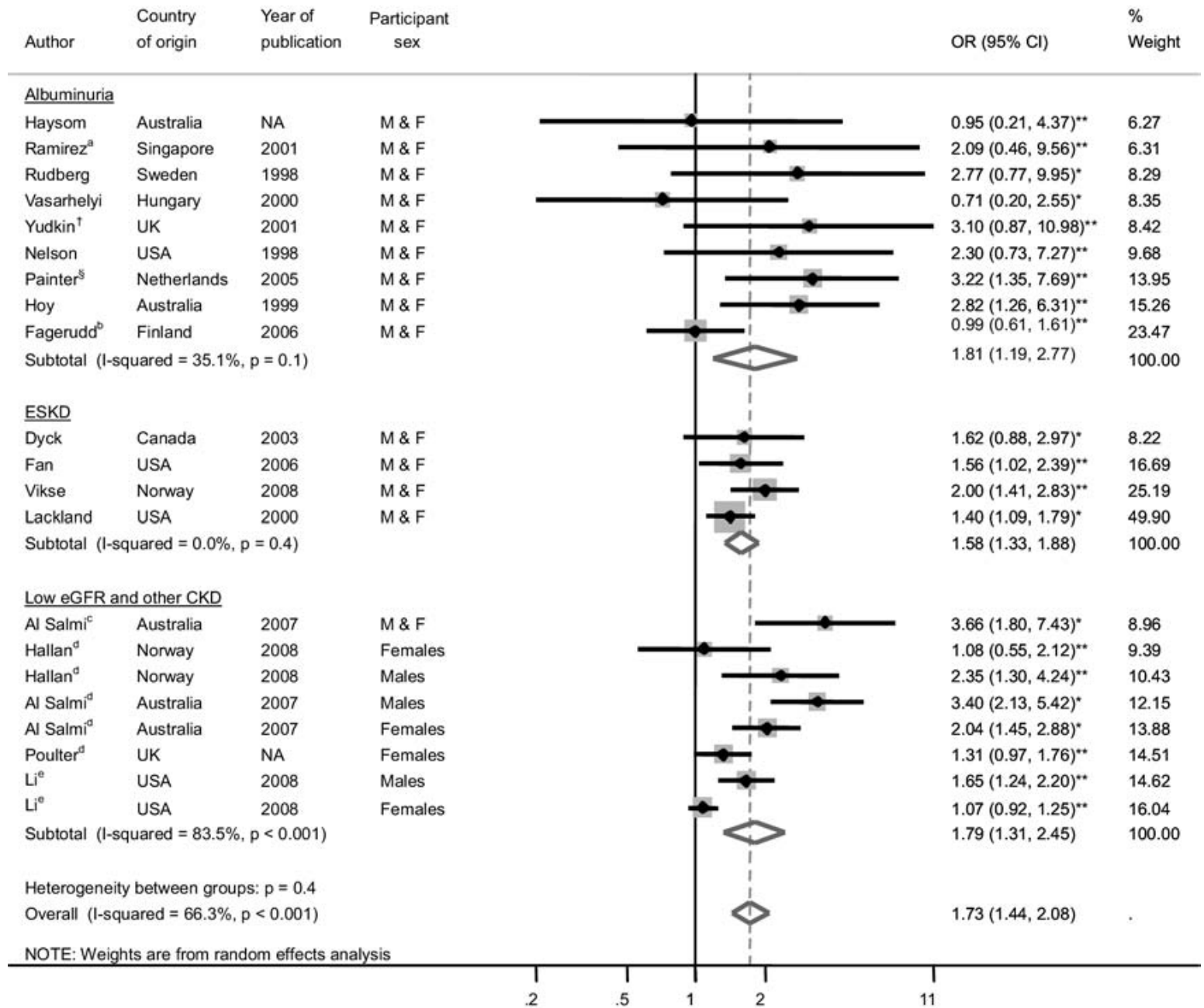
<sup>a</sup>Adjusted for maternal DM, BMI, and smoking.

<sup>b</sup>Adjusted for maternal BMI and smoking.



**Table 6.** Association of birth weight and maternal risk factors (maternal DM [PDM and GDM] and overweight/obesity) with development of renal dysplasia and aplasia

Risk Factor	N	Crude OR	95% CI
Low birth weight <sup>a</sup> (400–2499 g)	78	<b>4.51</b>	3.47 to 5.85
High birth weight <sup>a</sup> (>4000 g)	38	0.93	0.66 to 1.32
Maternal PDM <sup>b</sup>	11	7.52	3.97 to 14.24
Maternal GDM <sup>b</sup>	16	1.48	0.89 to 2.46
Maternal overweight <sup>c</sup>	44	1.02	0.71 to 1.45
Maternal obesity <sup>c</sup>	46	1.30	0.91 to 1.85



NOTE: Weights are from random effects analysis

# Microalbuminuria and Lower Glomerular Filtration Rate at Young Adult Age in Subjects Born Very Premature and after Intrauterine Growth Retardation

Mandy G. Keijzer-Veen,<sup>\*†</sup> Marlies Schrevel,<sup>\*†</sup> Martijn J.J. Finken,<sup>†‡</sup> Friedo W. Dekker,<sup>†</sup> Jeroen Nauta,<sup>\*</sup> Elysée T.M. Hille,<sup>§</sup> Marijke Frölich,<sup>||</sup> Bert J. van der Heijden;<sup>\*</sup> on behalf of the Dutch POPS-19 Collaborative Study Group

<sup>\*</sup>Department of Paediatric Nephrology, Erasmus MC-Sophia Children's Hospital, University Medical Center Rotterdam; <sup>†</sup>Departments of <sup>†</sup>Clinical Epidemiology and <sup>‡</sup>Paediatrics, Leiden University Medical Center, Leiden; <sup>§</sup>TNO Quality of Life, Leiden; <sup>||</sup>Department of Clinical Chemistry, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

*J Am Soc Nephrol* 16: 2762–2768, 2005.

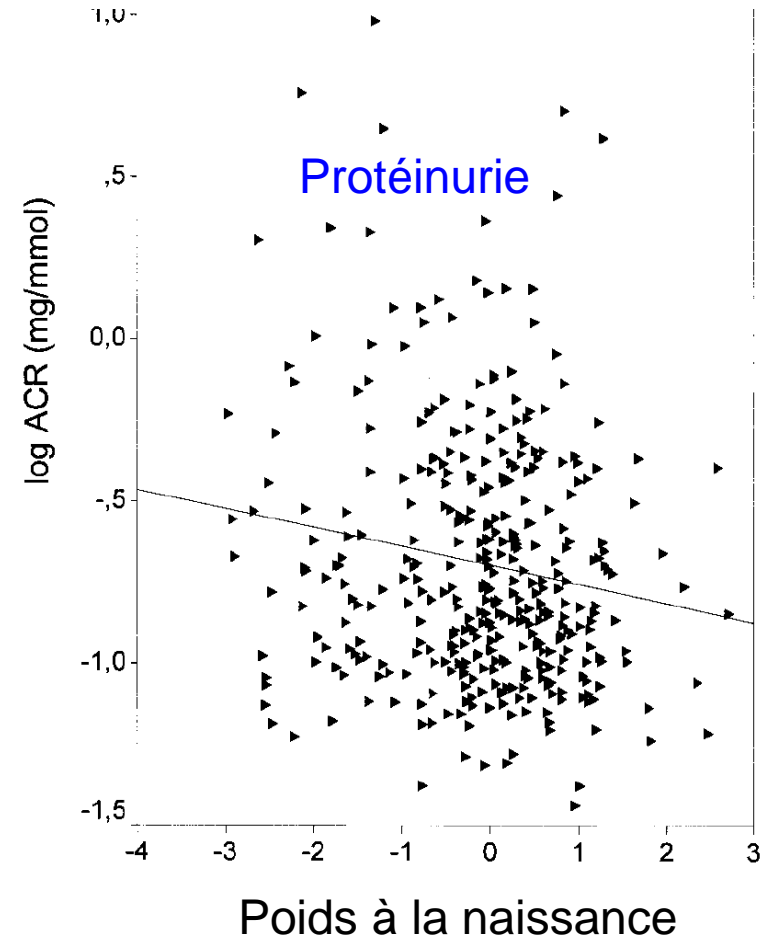
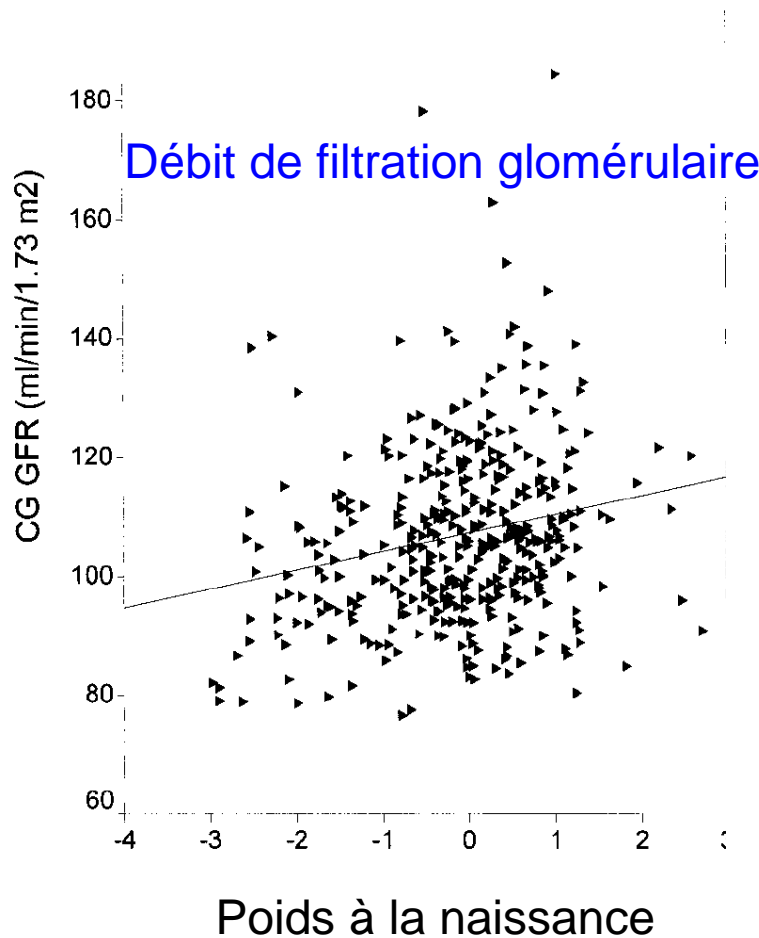
Table 1. Patient characteristics<sup>a</sup>

	All Subjects <i>n</i> = 422	SGA (BW-sds < 0) <i>n</i> = 215	AGA (BW-sds ≥ 0) <i>n</i> = 207	<i>P</i> Value ( <i>t</i> test)
Age, yr	19.3 (0.2)	19.3 (0.2)	19.3 (0.2)	0.323
Males, number (%)	197 (46.7%)	91 (42.3%)	106 (51.2%)	0.068 ( $\chi^2$ )
BW, g	1317 (338)	1144 (259)	1496 (317)	<0.001
GA, wk	29.7 (1.5)	30.0 (1.4)	29.4 (1.6)	<0.001
BW-sds	−0.11 (1.0)	−0.87 (0.78)	0.68 (0.49)	<0.001
BMI <sup>*</sup>	21.74 (3.4)	22.01 (3.4)	21.94 (3.3)	0.113
Serum creatinine, $\mu\text{mol/L}^b$	81.8 (10.2)	81.9 (9.8)	81.7 (10.6)	0.862
CG GFR, ml/min per 1.73 m <sup>2b</sup>	107.0 (15.8)	105.1 (16.0)	108.9 (15.4)	0.018
MDRD GFR, ml/min per 1.73 m <sup>2b</sup>	98.0 (14.7)	96.6 (13.6)	99.4 (15.8)	0.064
Serum urea, mmol/L <sup>b</sup>	4.6 (1.1)	4.6 (1.1)	4.6 (1.2)	0.739
Serum sodium, mmol/L <sup>b</sup>	143 (3)	143 (3)	143 (3)	0.681
Serum potassium, mmol/L <sup>b</sup>	4.5 (0.4)	4.5 (0.4)	4.5 (0.5)	0.919
log ACR, log(mg/mmol) <sup>b</sup>	−0.69 (0.40)	−0.74 (0.36)	−0.64 (0.44)	0.015
Geometric ACR, mg/mmol	0.20 (2.52)	0.18 (2.27)	0.23 (2.77)	

SGA, small for gestational age; AGA, appropriate for gestational age; BW, birth weight; GA, gestational age; BW-sds, birth weight adjusted for gestational age expressed by standard deviation scores; CG GFR, Cockcroft-Gault GFR; MDRD GFR,

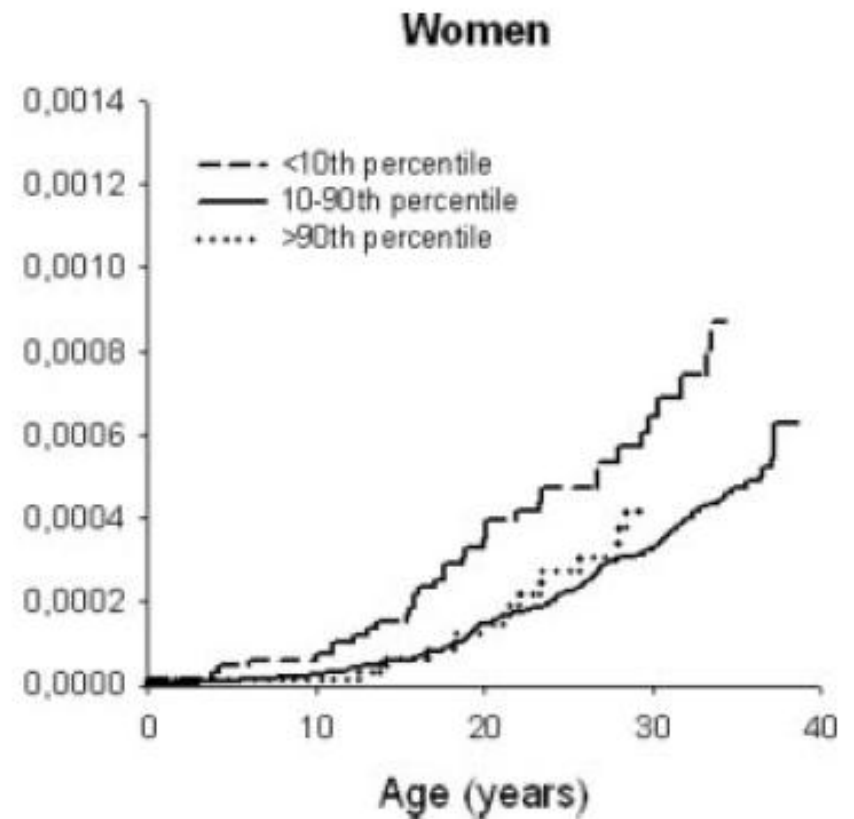
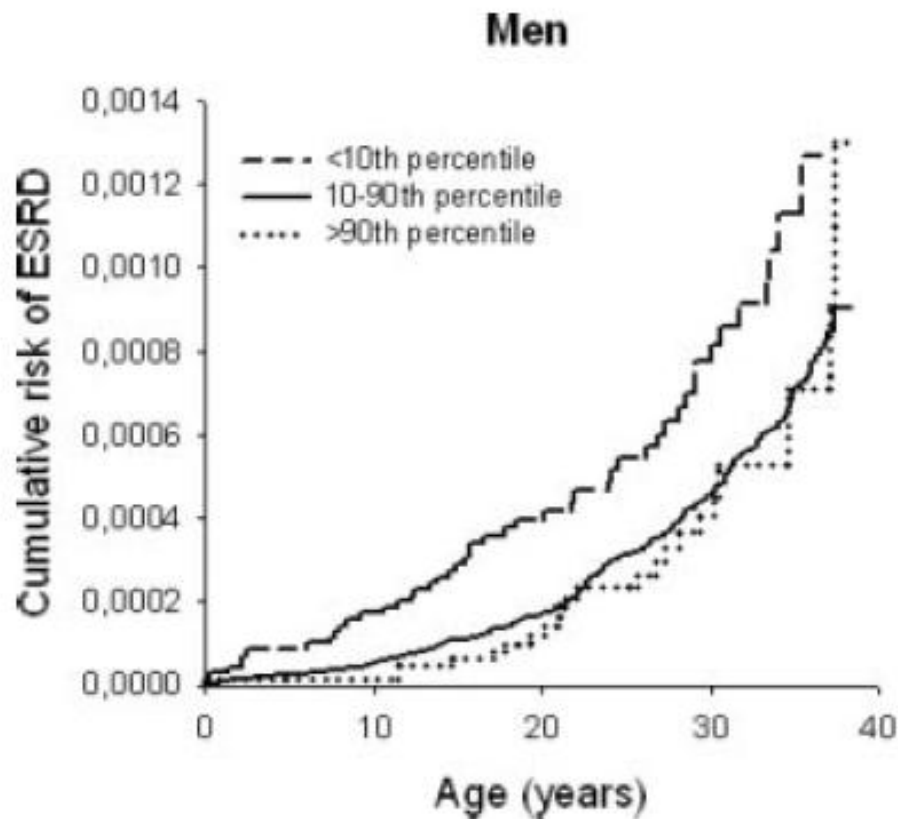
Table 4. Distribution of microalbuminuria in morning urines

	All subjects		SGA (BW-sds < 0)		AGA (BW-sds ≥ 0)	
	Number	%	Number	%	Number	%
No microalbuminuria (ACR < 2.2)	358	97.3%	178	96.2%	180	98.4%
Microalbuminuria (ACR > 2.2 and ACR < 22.6)	10	2.7%	7	3.8%	3	1.6%
Total	368	100%	185	100%	183	100%



# IRT et poids de naissance

en Norvège



Pourquoi ?



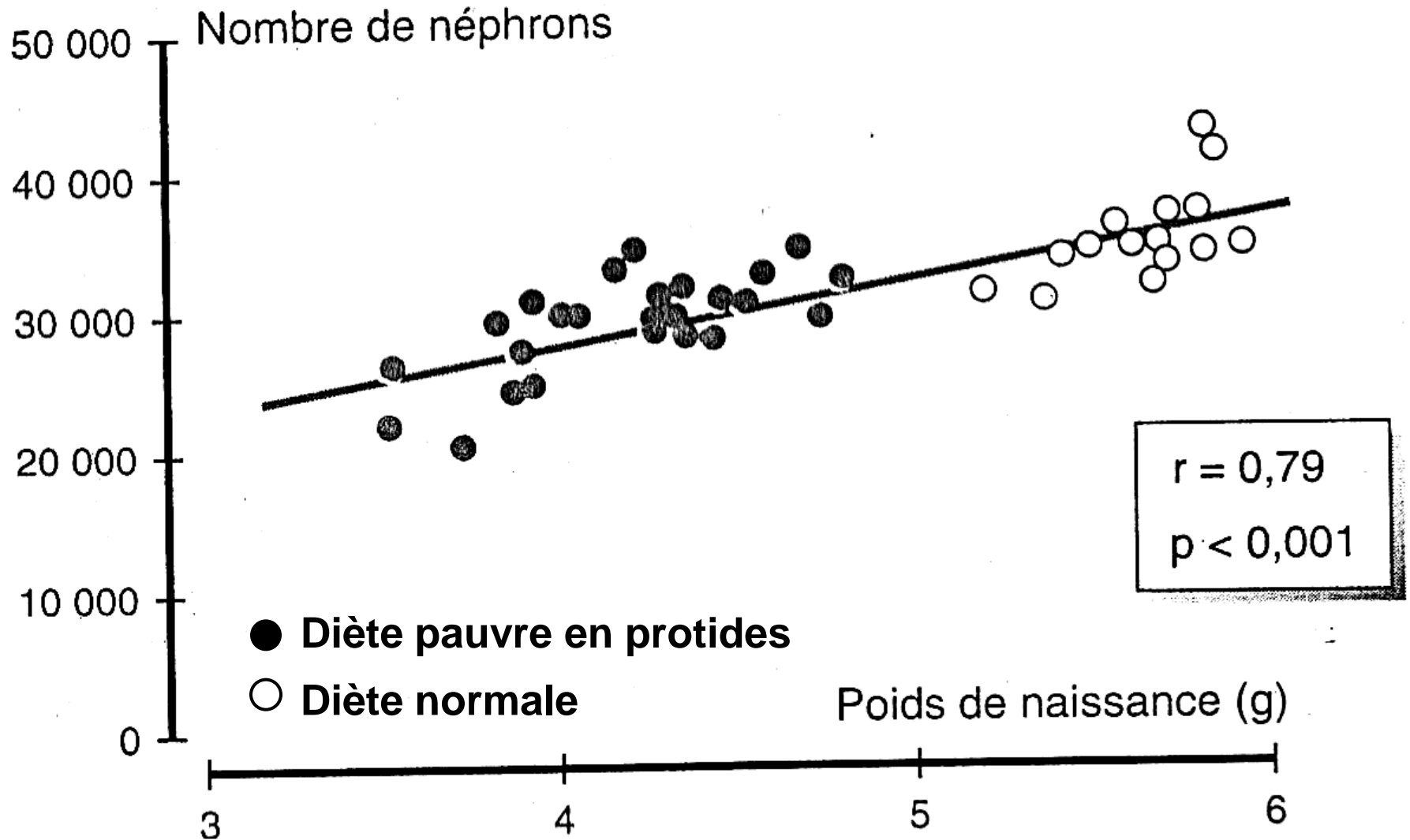


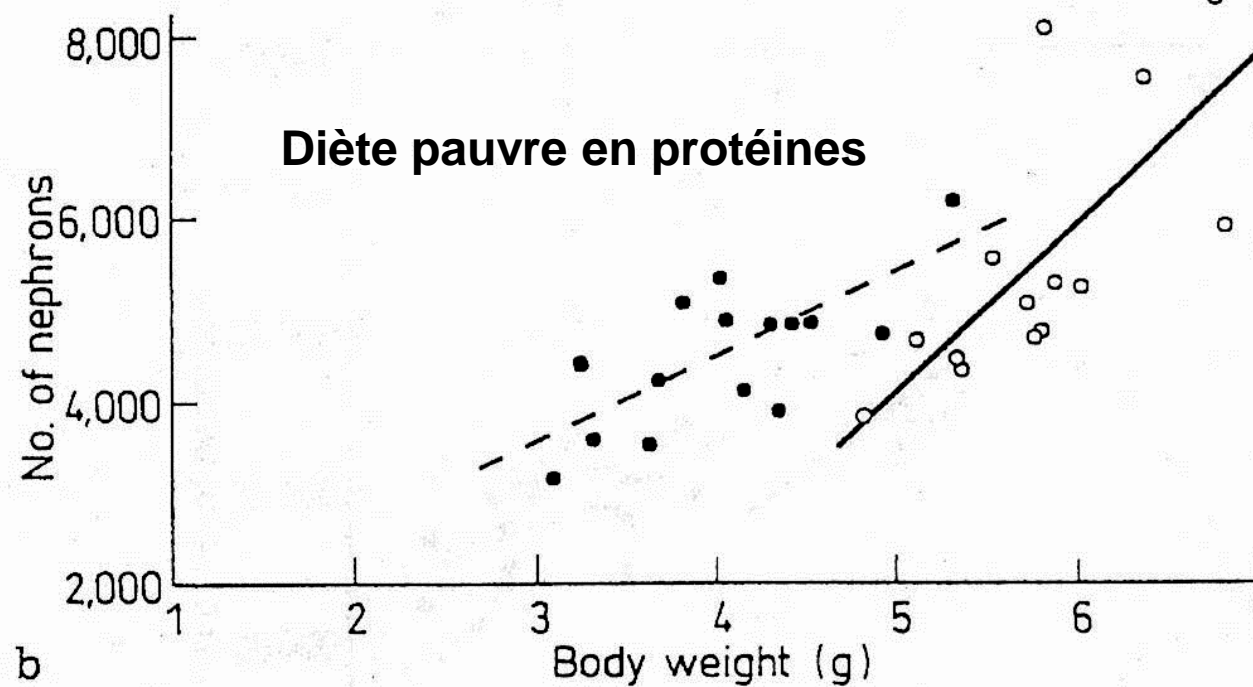
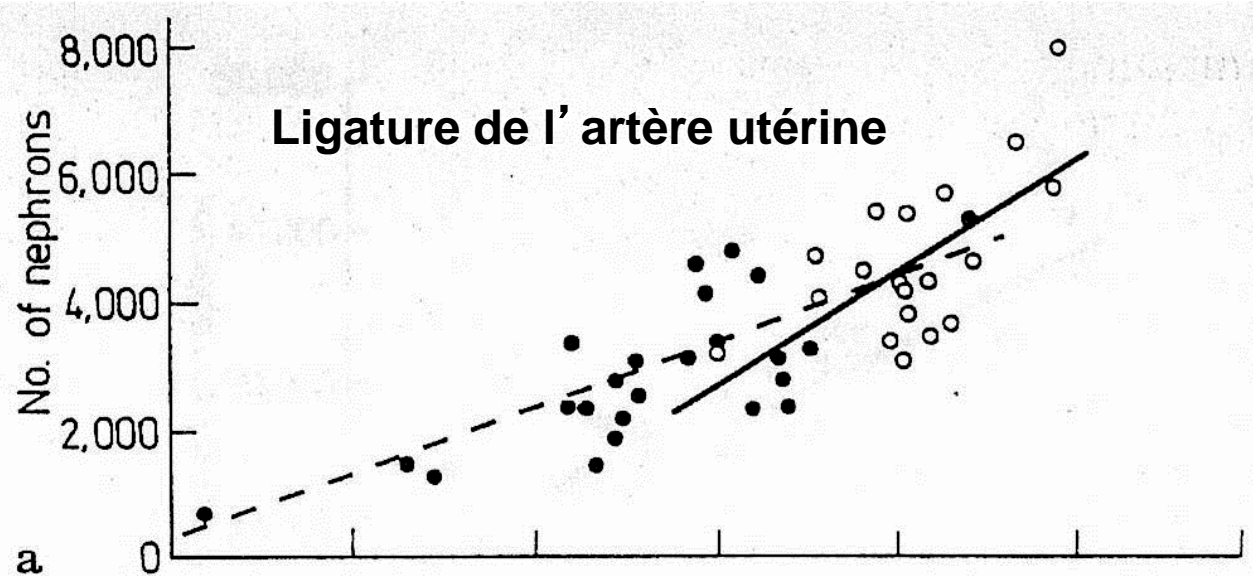
**Diète pauvre  
en protéines**

**RCIU**

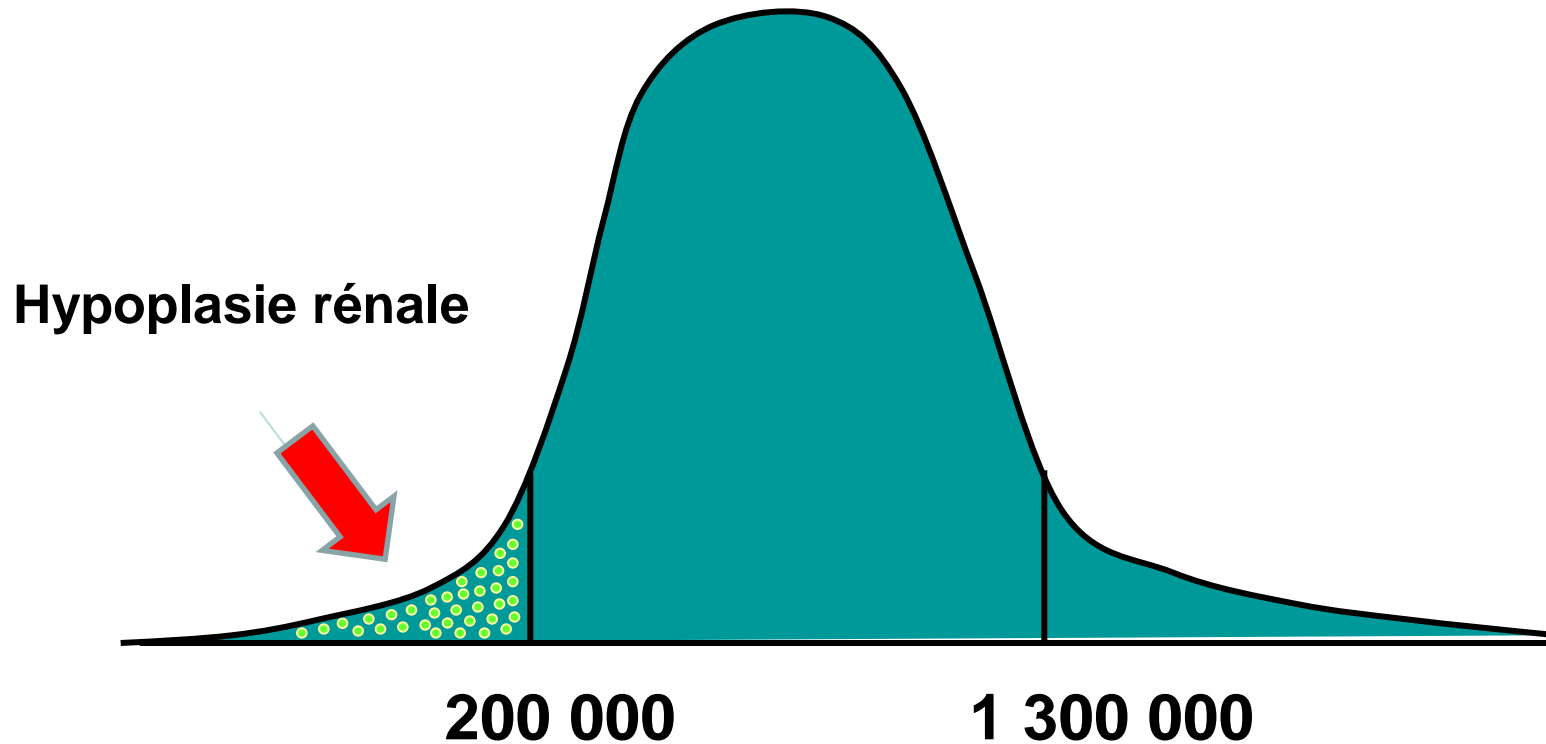
- **HTA**
- **Diabète**
- **Insuffisance rénale**

# RCIU et réduction néphronique chez le rat





# Nombre de néphrons à la naissance (capital néphronique)



RENAL FUNCTION AND THE NUMBER OF  
GLOMERULI IN THE HUMAN KIDNEY

J. M. HAYMAN JR., M.D.

J. W. MARTIN JR., M.D.

Arch Int Med Hayman et al, 1939

*The* NEW ENGLAND  
JOURNAL *of* MEDICINE

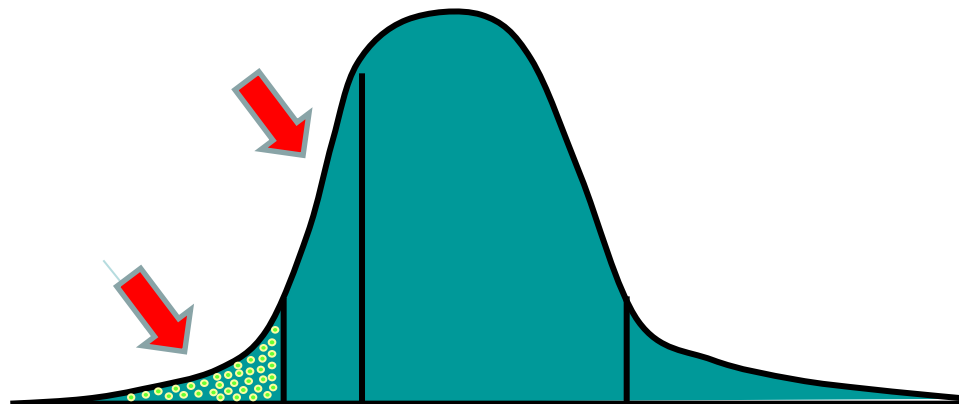
ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 9, 2003

VOL. 348 NO. 2

Nephron Number in Patients with Primary Hypertension

Gunhild Keller, M.D., Gisela Zimmer, M.D., Gerhard Mall, M.D.,  
Eberhard Ritz, M.D., and Kerstin Amann, M.D.



*The* **NEW ENGLAND**  
**JOURNAL of MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812

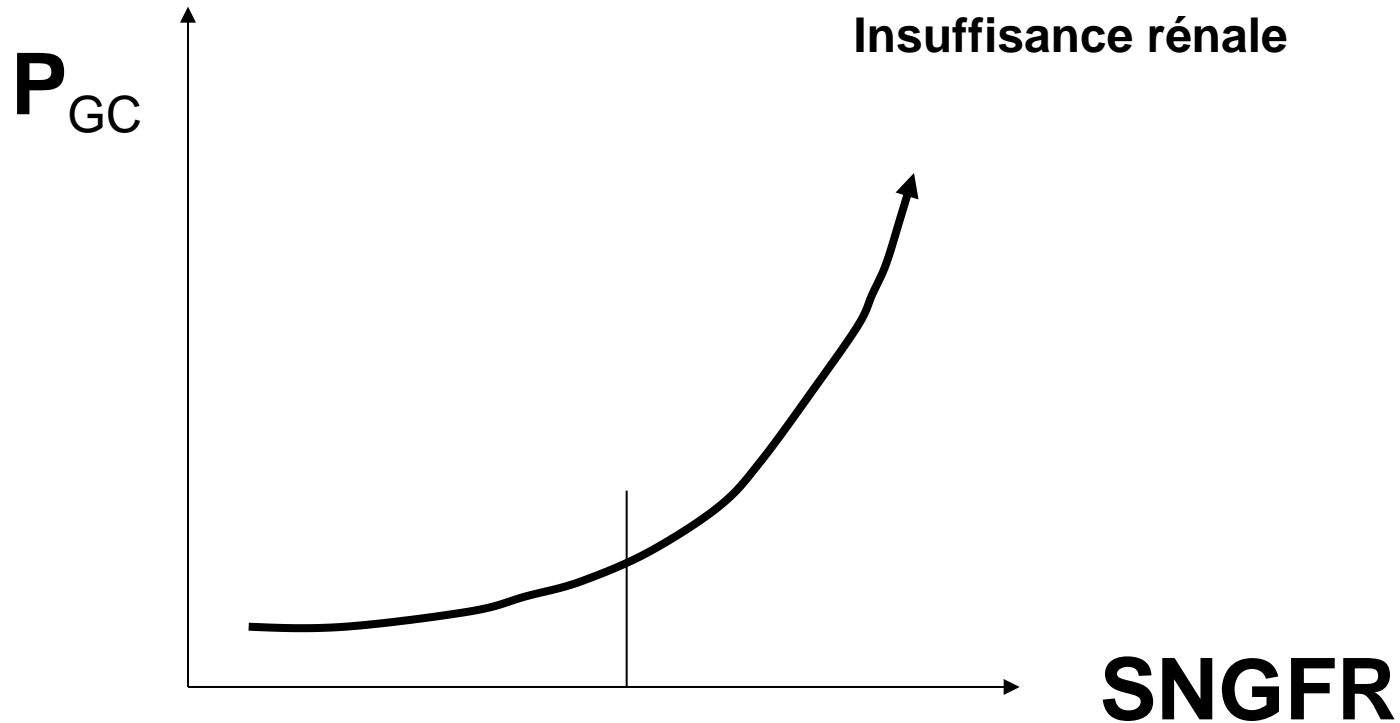
JANUARY 9, 2003

VOL. 348 NO. 2

**Nephron Number in Patients with Primary Hypertension**

Gunhild Keller, M.D., Gisela Zimmer, M.D., Gerhard Mall, M.D.,  
Eberhard Ritz, M.D., and Kerstin Amann, M.D.

# Théorie de Brenner



Insuffisance rénale

$P_{GC}$

SNGFR

« First hit »

« Second hit »

Néphropathie

Surpoids

Excès protéique

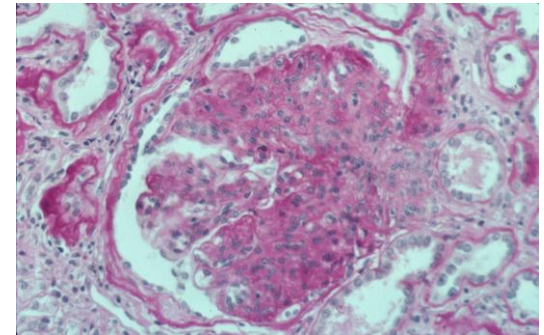
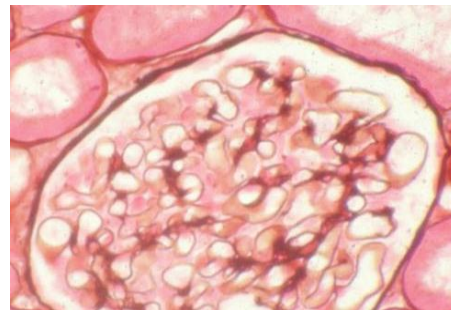
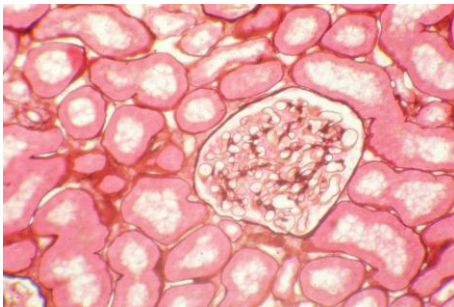
HTA

Diabète

**Réduction  
néphronique**



**Insuffisance rénale  
chronique**

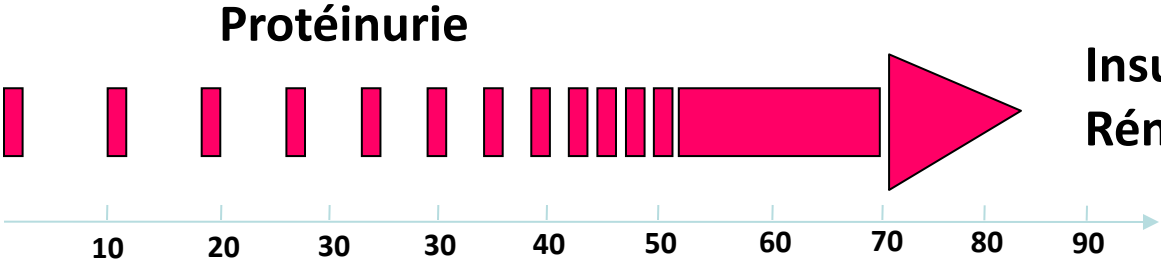


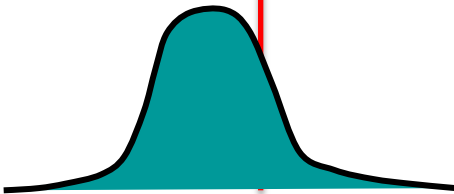
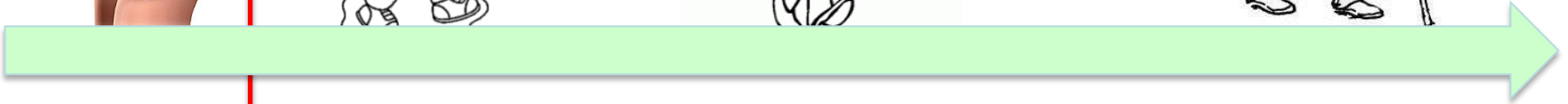
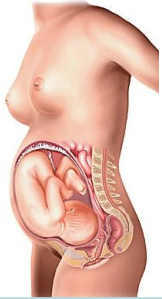
**Hypertrophie compensatrice des néphrons >>>> sclérose glomérulaire**

**Exemple de l'oligoméganéphronie**

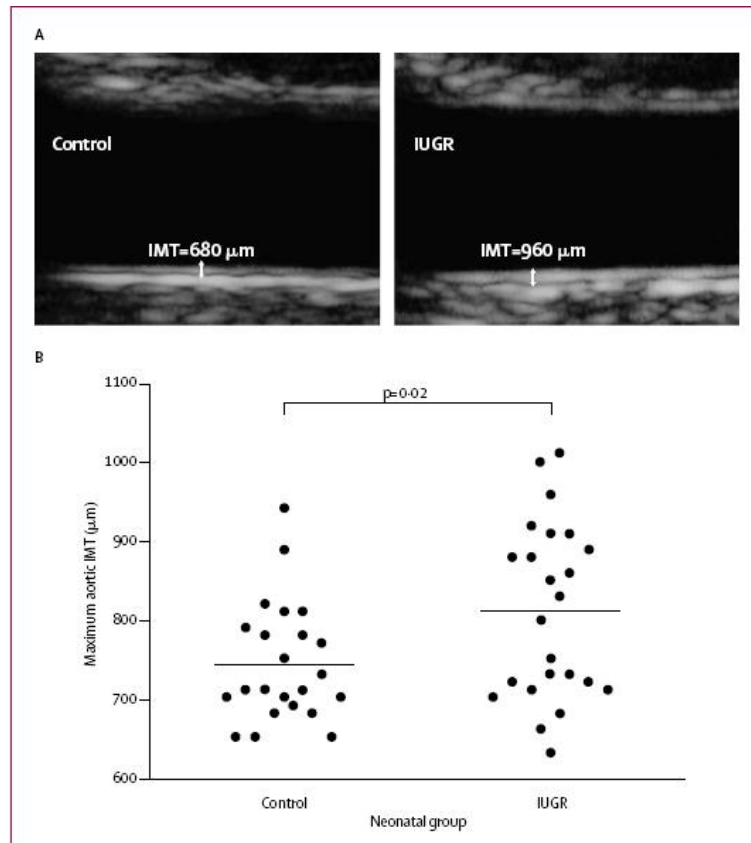


**Réduction  
néphronique  
congénitale**





# Le phénotype vasculaire pourrait être déterminé avant la naissance



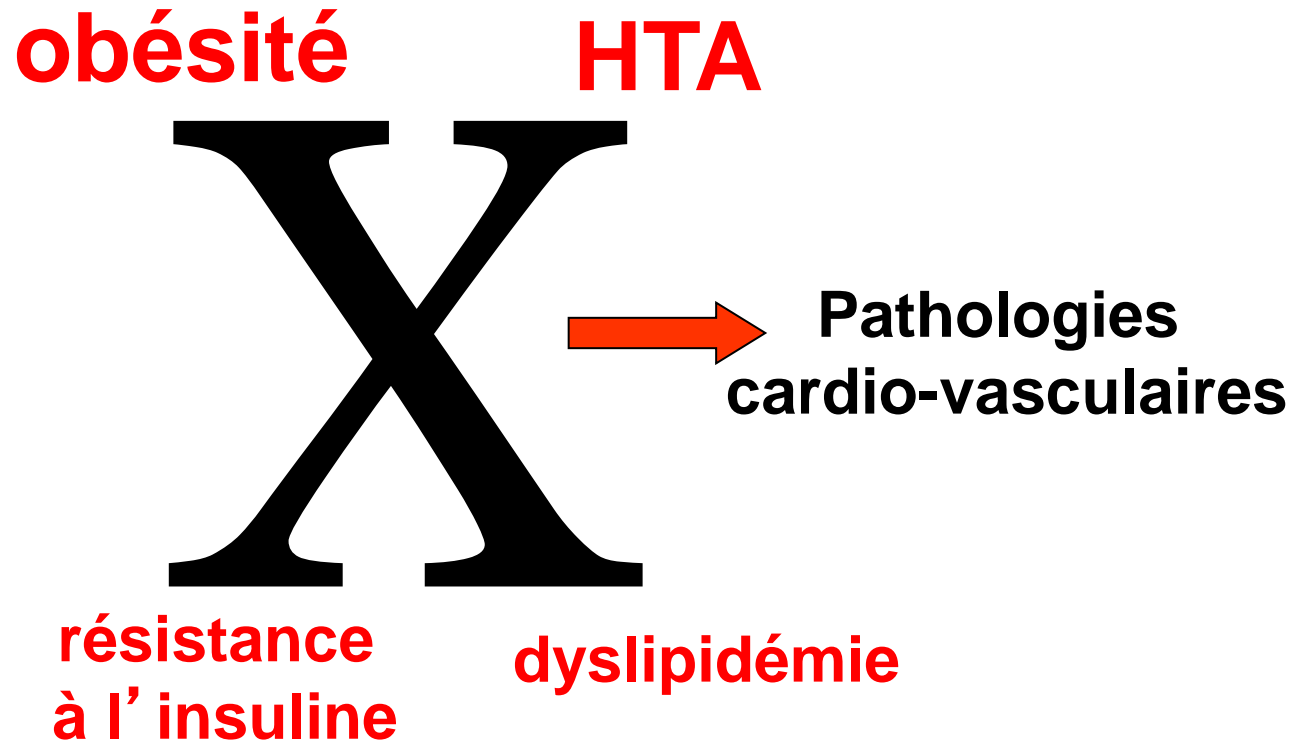
Épaisseur de l'intima-média (carotide) à la naissance

Poids de naissance (g)

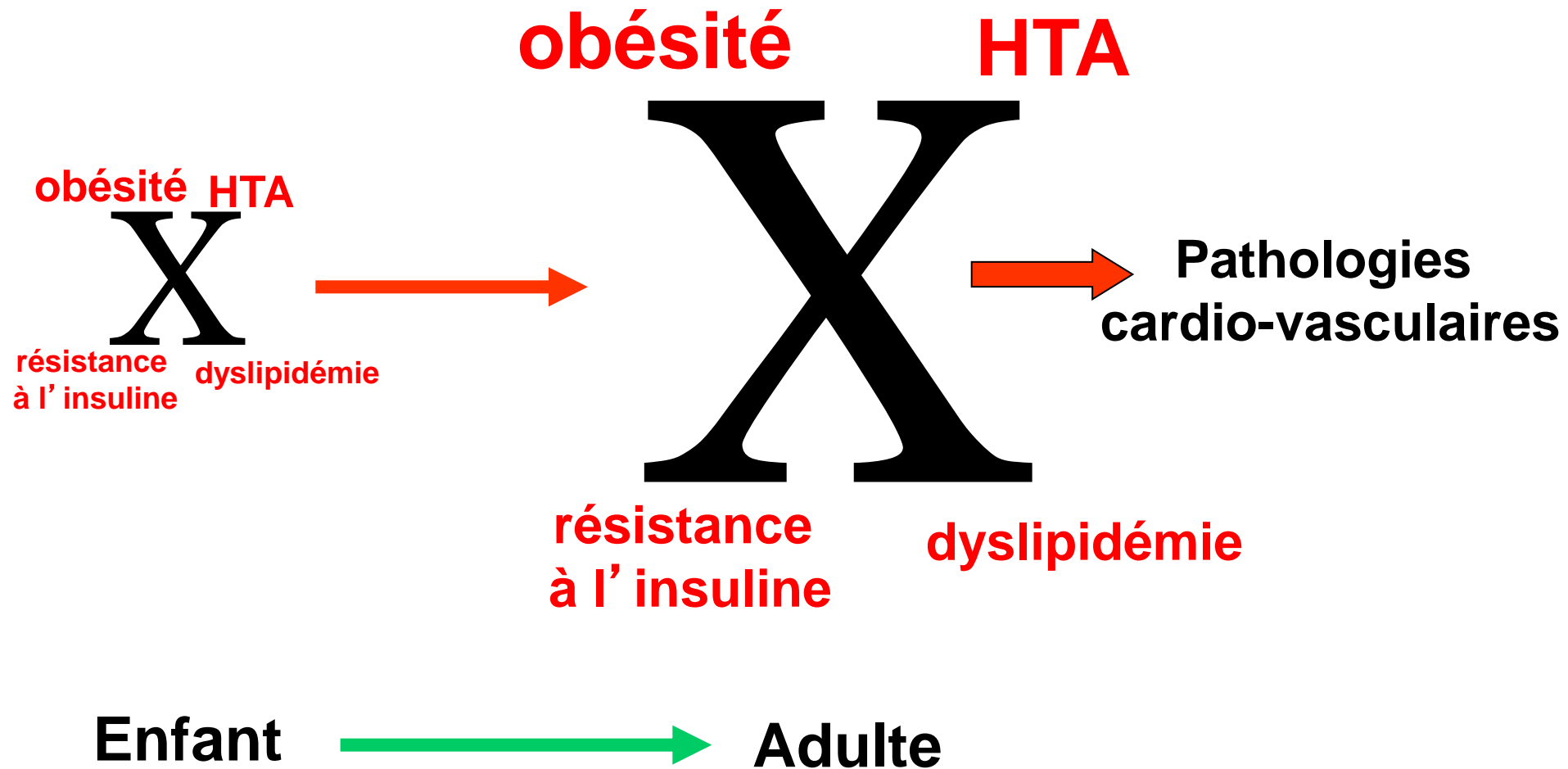
**C**  
(3762, n=23)

**RCIU**  
(2713, n=24)

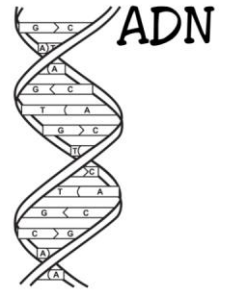
# Petit poids de naissance : facteur de risque du syndrome métabolique



# Petit poids de naissance : facteur de risque du syndrome métabolique



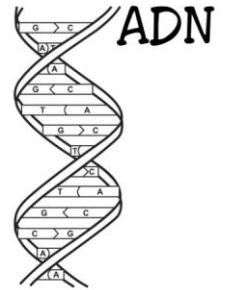
Déterminants génétiques



L'environnement



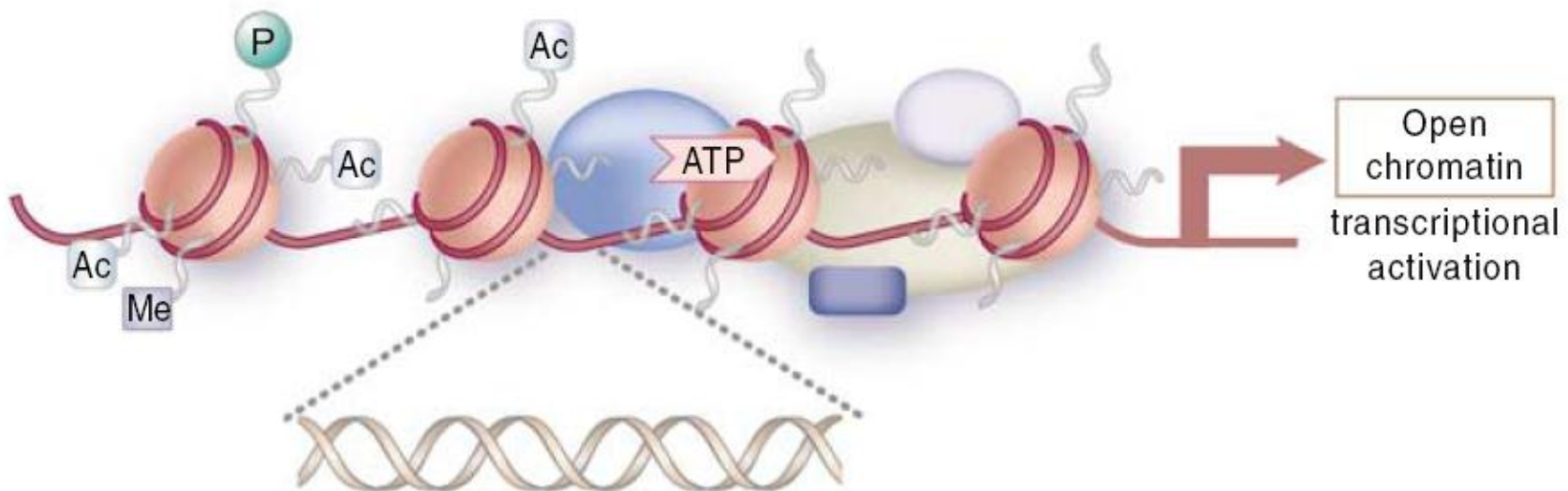
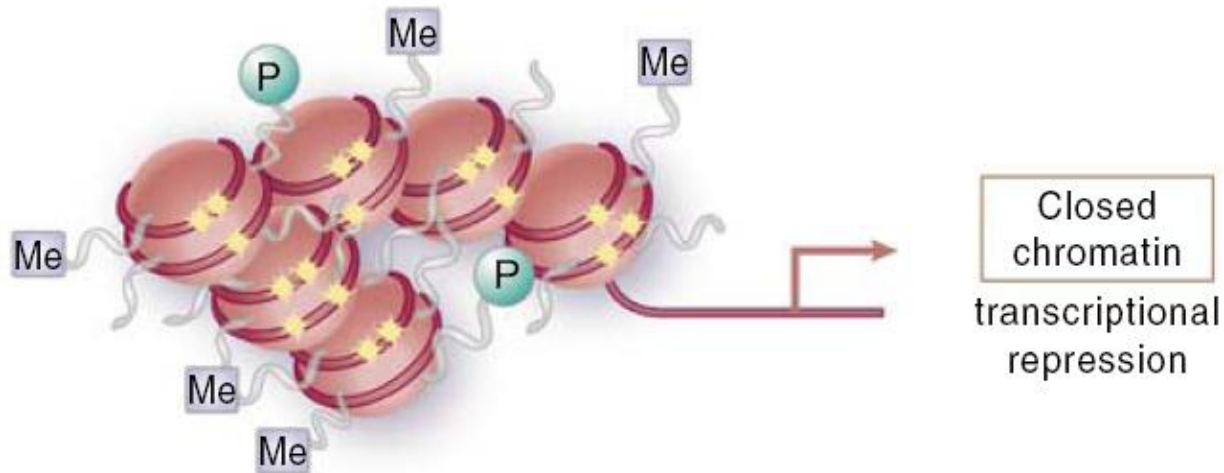
Déterminants génétiques



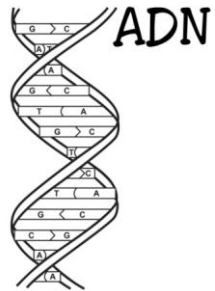
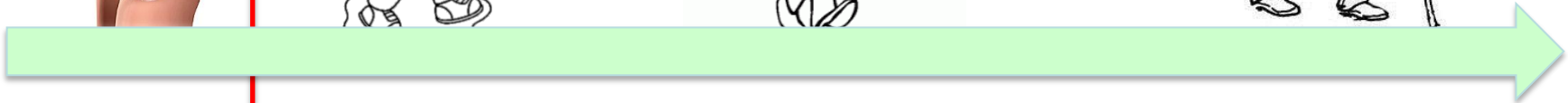
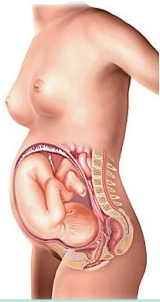
L'environnement



**Epigénétique** : modifications de l'ADN régulant l'expression des gènes qui peuvent être conditionnées par l'environnement

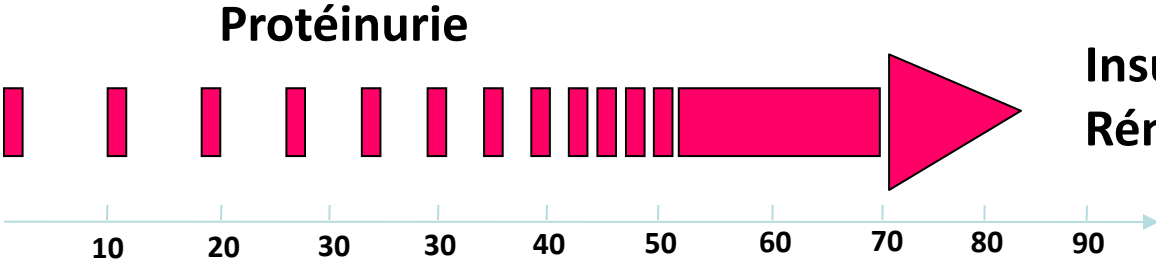




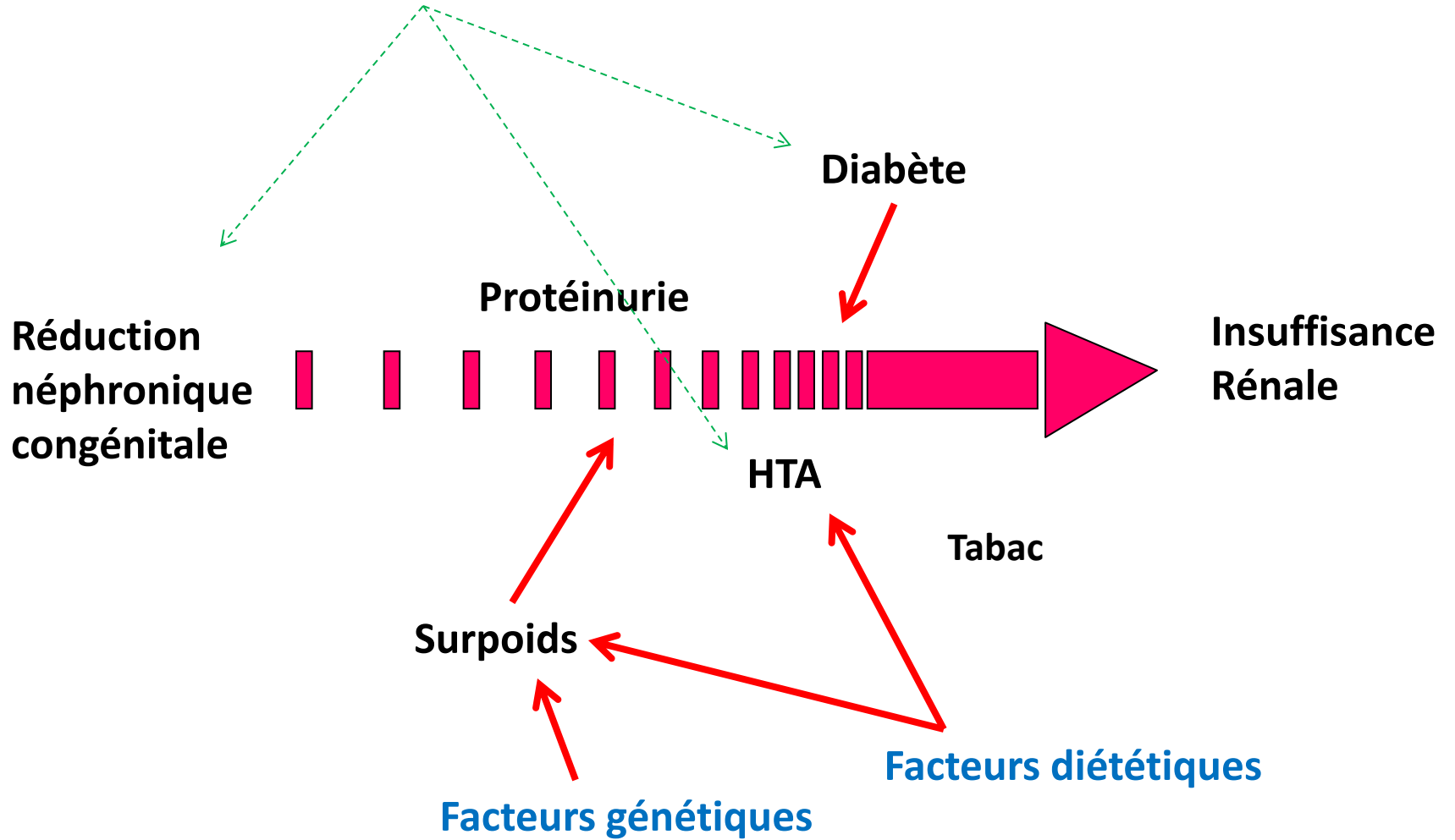


**ENVIRONNEMENT**

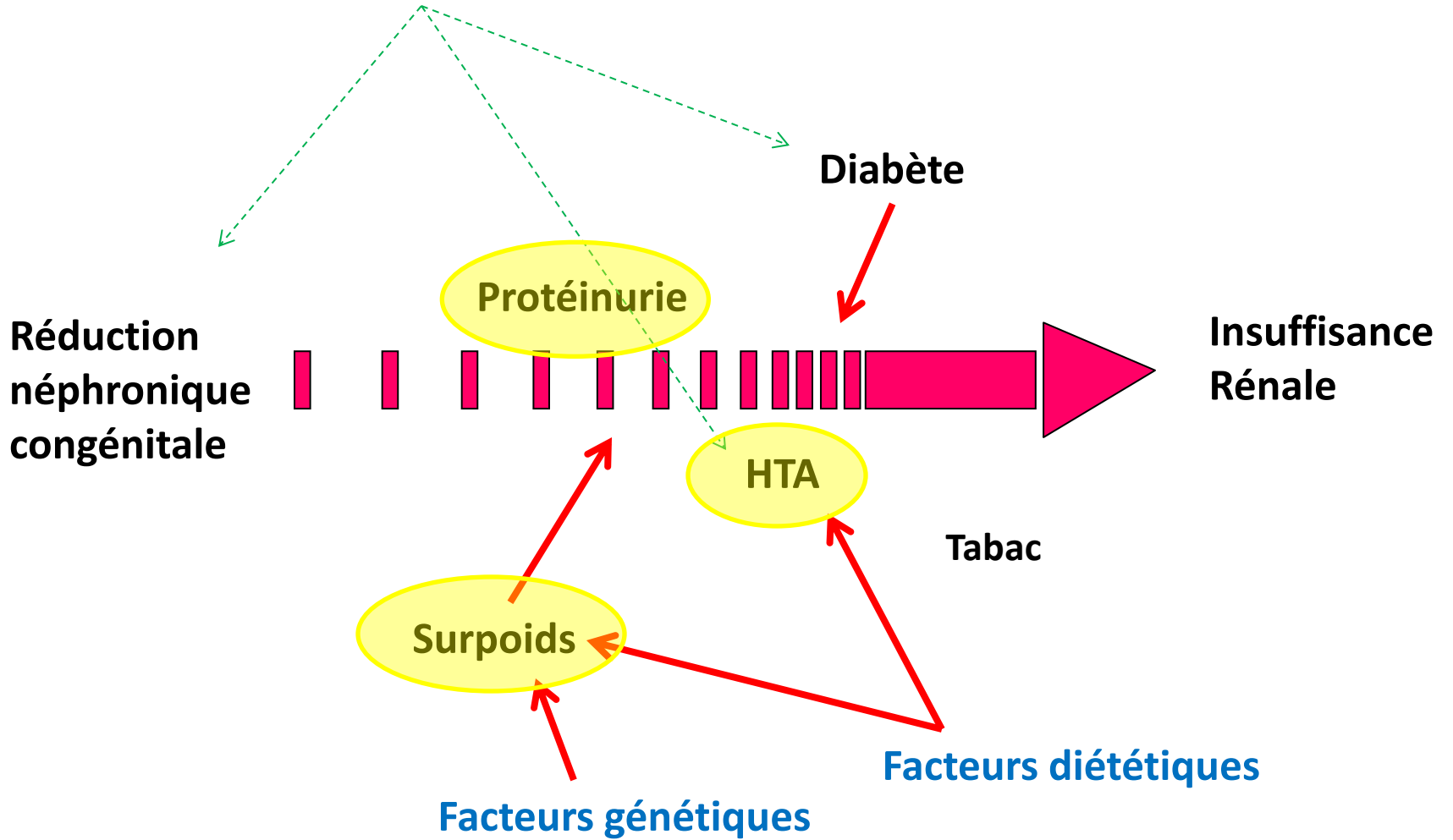
**Réduction  
néphronique  
congénitale**



# Programmation fœtale (Barker)



# Programmation fœtale (Barker)



# Prévenir avant la naissance...

- Insuffisance placentaire (pré-eclampsie ...)
- Malnutrition (ration protéique, fer, vitamine A)
- Tabac, alcool, drogues
  
- Milieu socio-économique, âge <18a, multiparité
- Problème majeur dans les pays en voie de développement

# Un problème majeur dans les pays en voie de développement

## Box 2 | Maternal factors impacting BW and prematurity\*

### Developmental

- Maternal BW <2.5 kg or >4.0 kg
- Short stature, stunting (height <145 cm)

### Behavioural

- Cigarette smoking
- Alcohol consumption
- Substance and/ or drug abuse

### Demographic

- Age <18 years or >40 years
- Ethnicity

### Health-related

- Under-nutrition, low maternal body mass index
- Iron deficiency
- Malaria
- Diabetes mellitus or gestational diabetes mellitus
- Hypertension
- Preeclampsia, eclampsia
- Chronic kidney disease, transplant, dialysis
- Birth before term
- Multiple gestations
- Multiparous (≥3)
- Assisted reproduction
- Infections
- Obesity

### Social

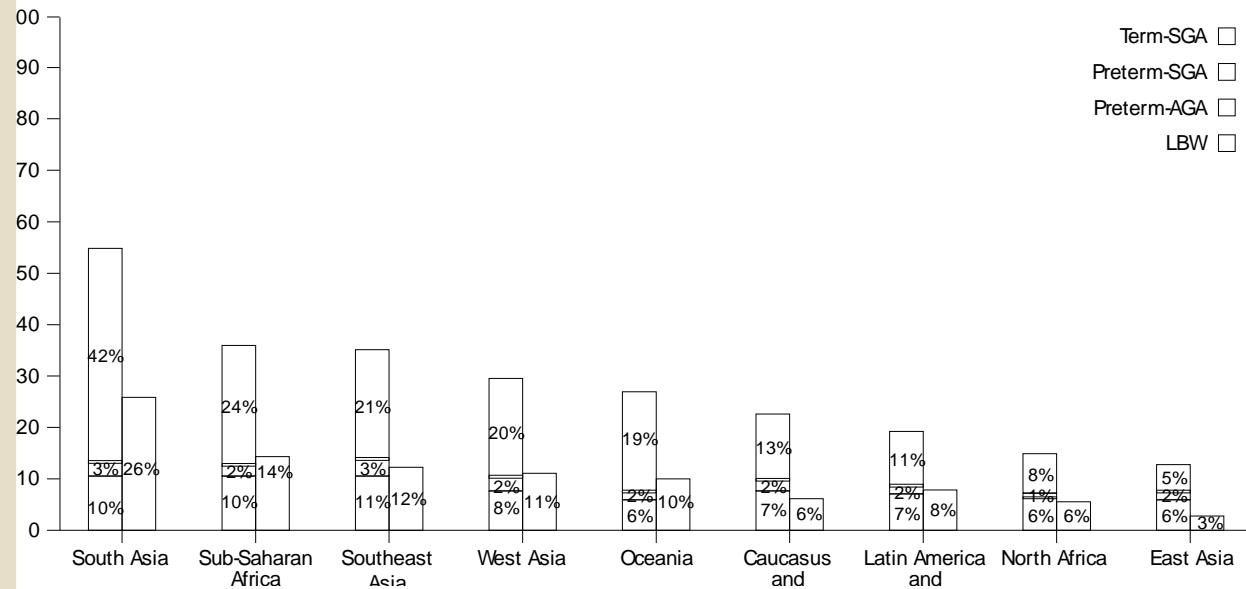
- Highly active antiretroviral therapy for HIV
- Prenatal care
- Unplanned pregnancy, birth spacing
- Teenage pregnancy
- Marriage during childhood
- Conflict, war, stress
- Environmental conditions
- Education level
- Poverty

### Environmental

- Seasonal variations in nutrient availability
- Toxin or pollutant exposure

\* This list is collated from several different sources.<sup>18,20,103,168-179</sup>

Abbreviation: BW, birth weight



Lee 2013

Luyckx 2015

# Enfants nés petits : population à risque

- Facteurs de risque supplémentaires en période néonatale
- Insuffisance rénale aiguë fréquente
- Infections, antibiotiques, bas débit sanguin (malfo cardiaques ...)
- Nécessité d'un suivi à long terme

Néonatalogue > pédiatre > médecins d'adultes\*

\* néphrologues, diabétologues, cardiologues ....

# CONCLUSION

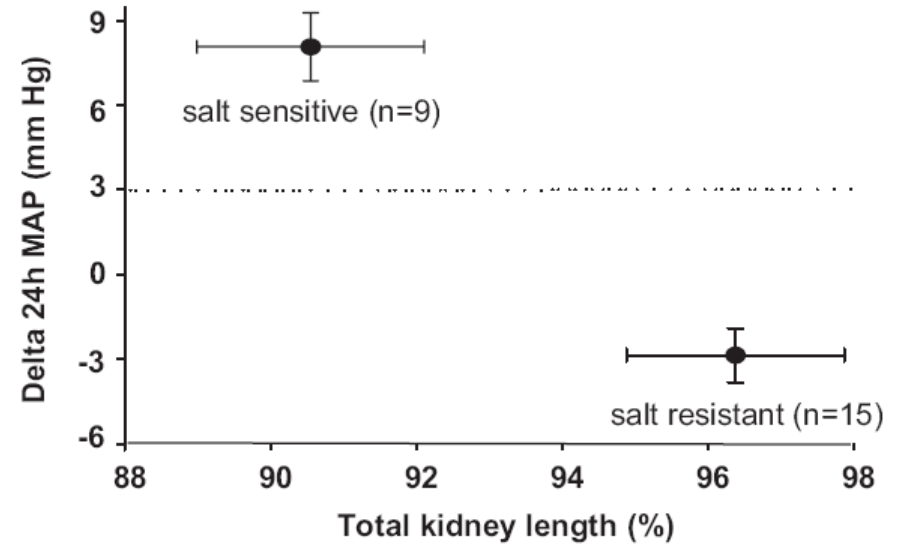
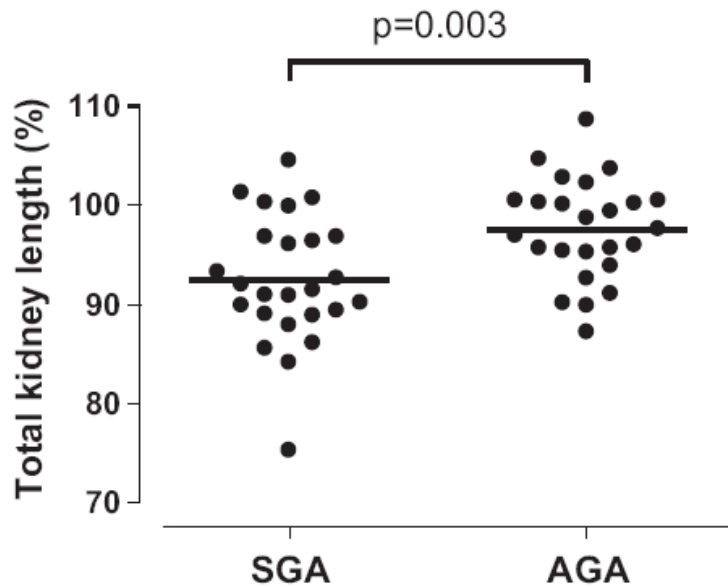
- Informer, rassurer, prévenir ...
- Evaluer le risque (histoire néonatale)
- Suivre la pression artérielle
- Microalbuminurie
- Plus si nécessaire



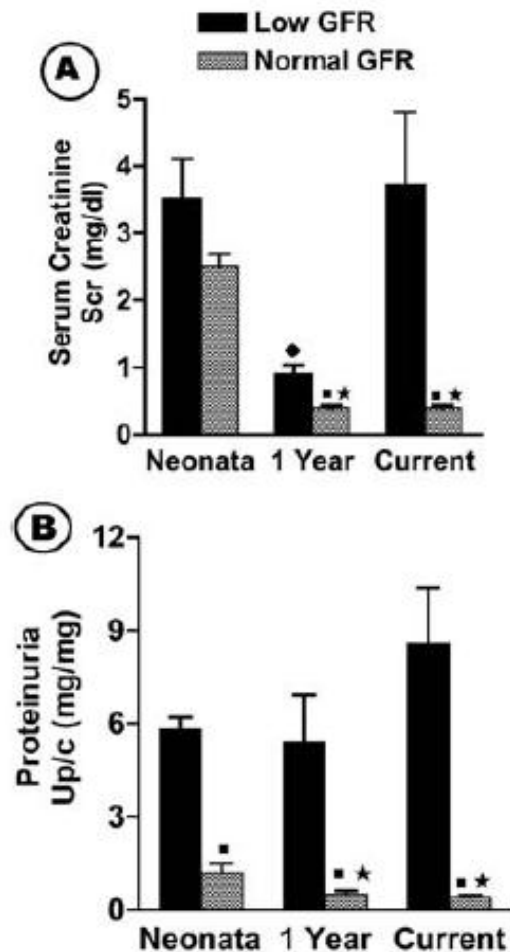
Merci pour votre attention !

remi.salomon@aphp.fr

# PPN et sensibilité au sel



# Insuffisance rénale chez le grand préma avec RCIU: le gain pondéral intervient



20 prématurés ( $25 \pm 2$  SA)  
Recul moyen 7.5 ans (3.2-18.5)  
9 IRC  
PN: 648g (505-960)

