Journées Francophones de Nutrition

LYON
12 - 14 décembre 2012

FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS DESCARTES

Rôle de l'environnement intra utérin sur le risque d'insulinorésistance chez l'enfant et à l'âge adulte

Jacques BELTRAND
Service d'endocrinologie, diabétologie et gynécologie pédiatrique
Hôpital Necker
Paris

Necker ENFANTS MALADES
HÔPITAL UNIVERSITAIRE

Déclaration d'intérêts de Jacques Beltrand

- Activités de conseil, fonctions de gouvernance, rédaction de rapports

  Non

- Essais cliniques, autres travaux, communications de promotion

  Non

- Intérêts financiers (actions, obligations)

  Non

- Liens avec des personnes ayant des intérêts financiers ou impliquées dans la gouvernance

  Non

- Réception de dons sur une association dont je suis responsable

  Non

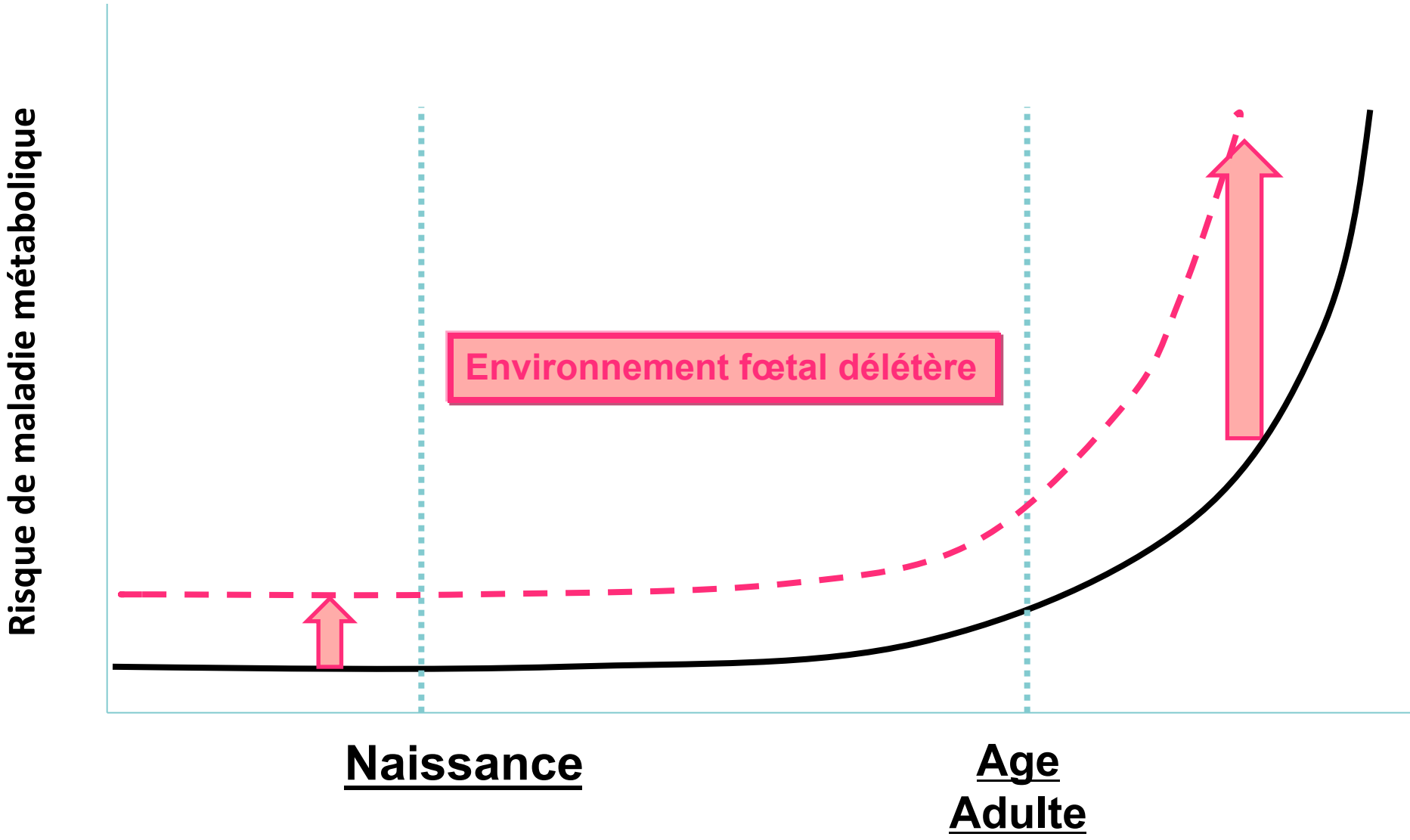
- Perception de fonds d'une association dont je suis responsable et qui a reçu un don

  Non

- Détention d'un brevet, rédaction d'un ouvrage utilisé par l'industrie

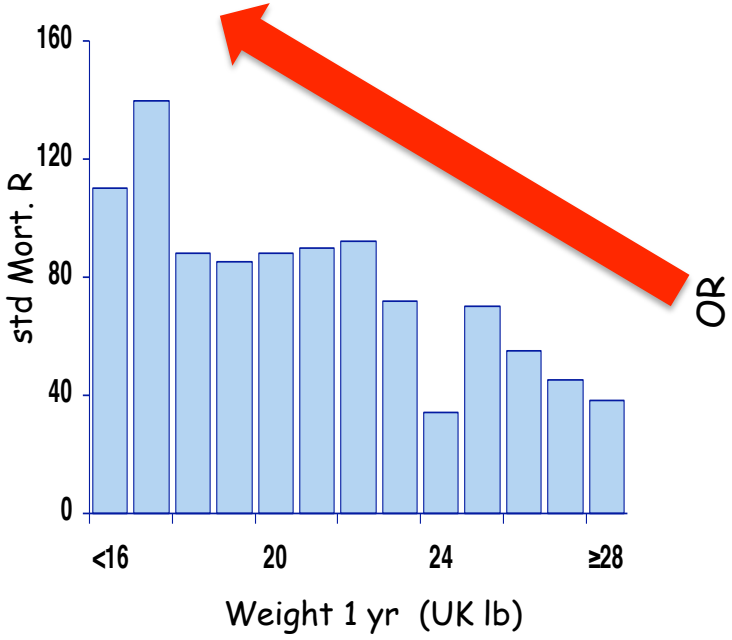
  Non

Origine développementale des maladies métaboliques complexes de l'adulte



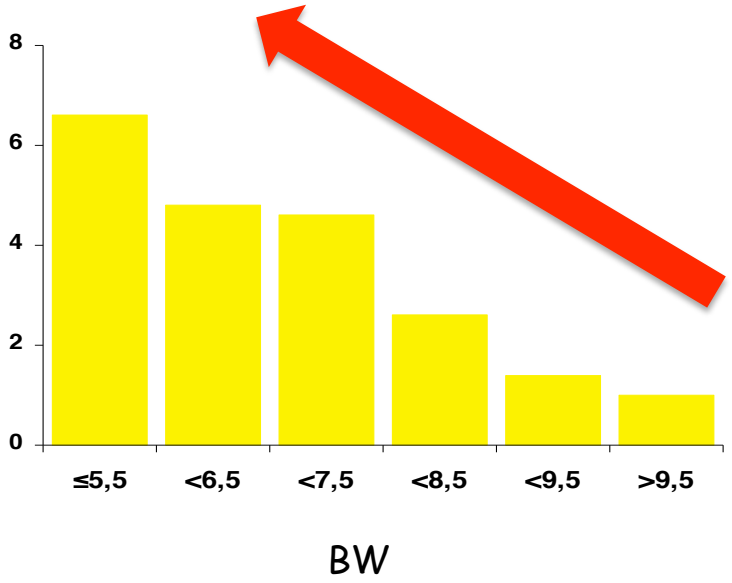
DOHAD: origine développementale des pathologies métaboliques complexes

Hertfordshire cohort



370 men (64 yr)

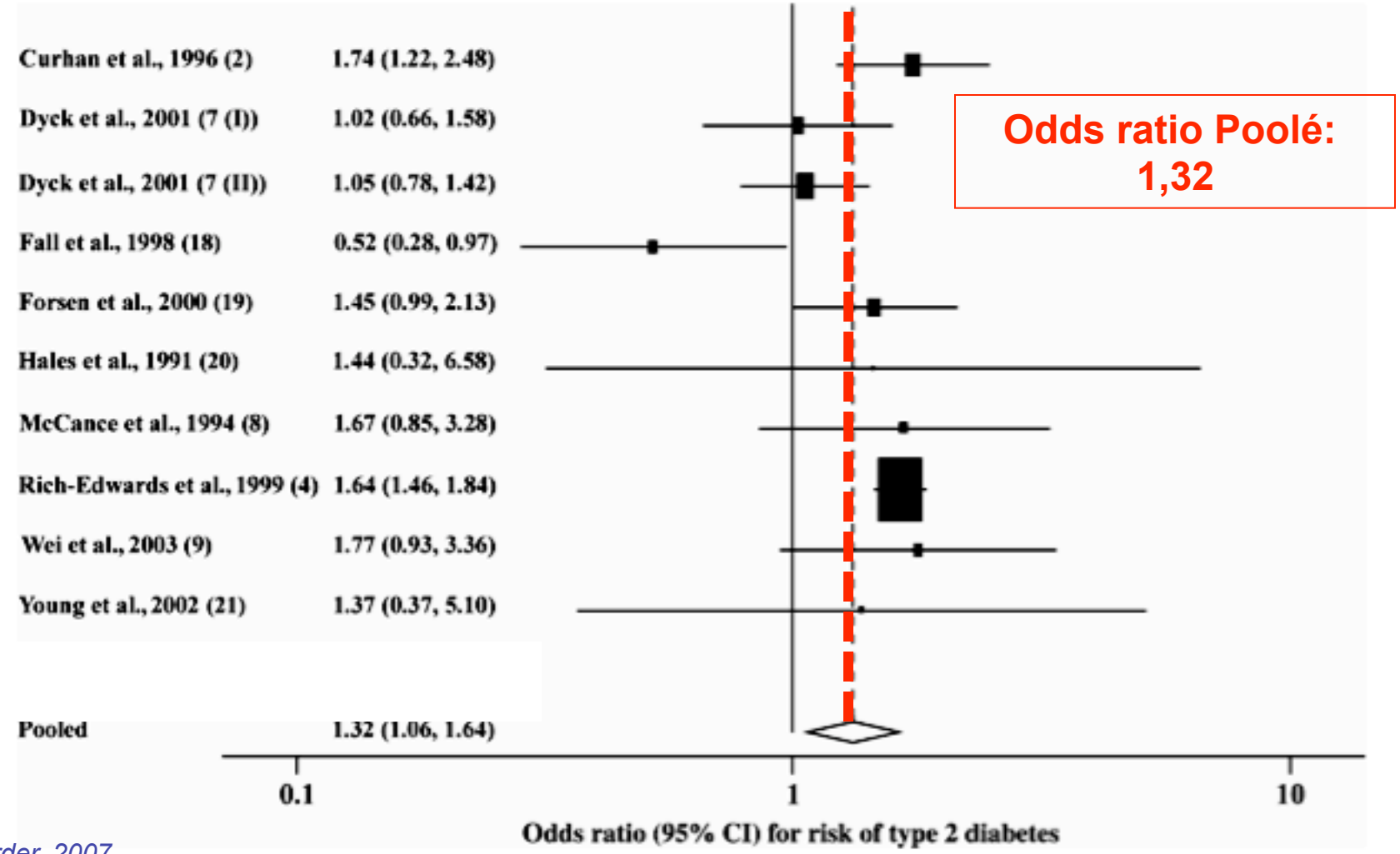
Barker, 1991



Barker, 1989

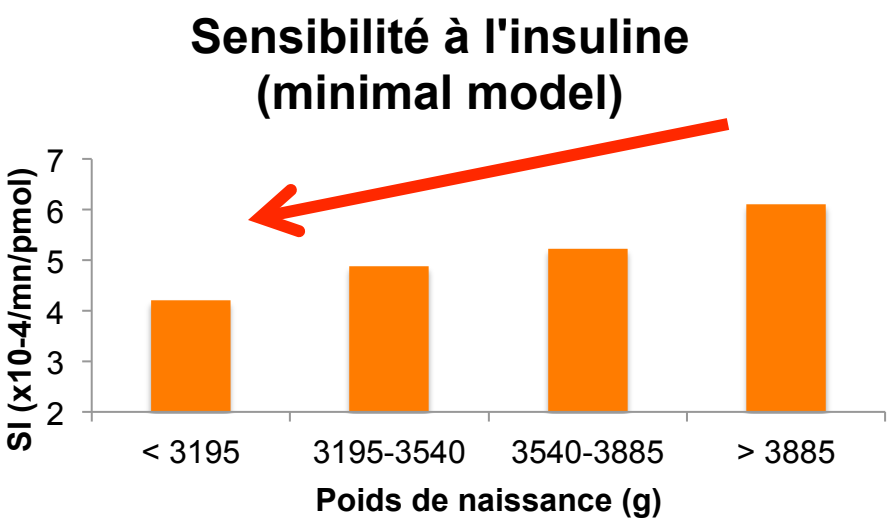
Le petit poids de naissance, un facteur de risque de maladies métaboliques

Meta analyse: Risque de DT2 en cas de PN< 2500g



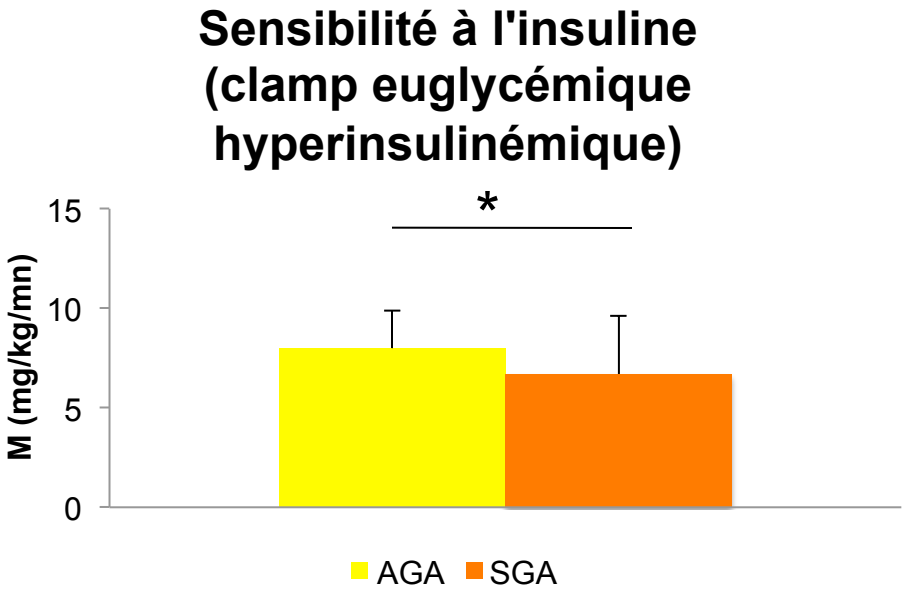
Harder, 2007

Rôle clé d'une insulinorésistance d'apparition précoce



p=0.03

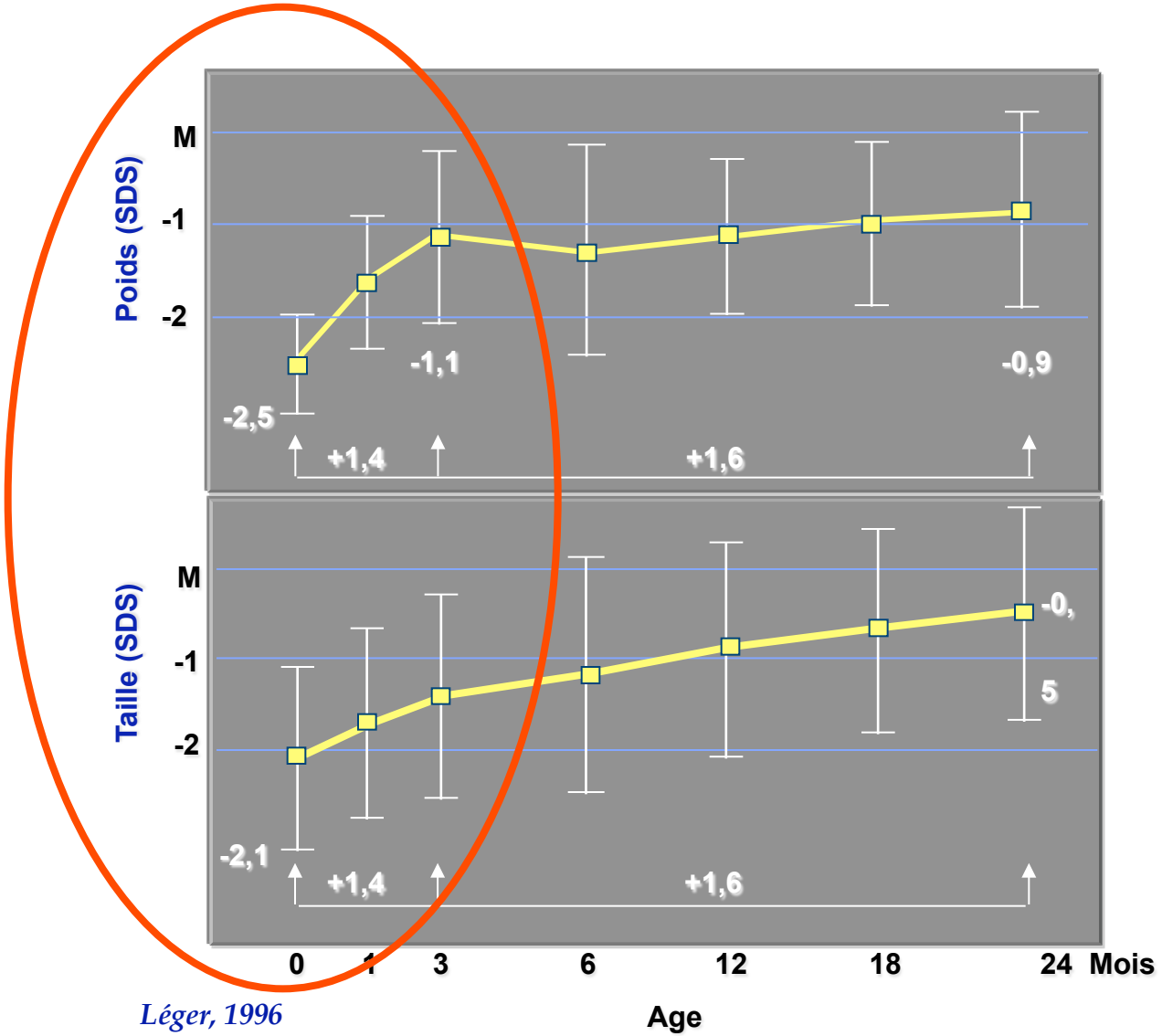
Flanagan, 2000



Jaquet, 2000

* p<0.05

La croissance de rattrapage



Léger, 1996

Poids de naissance, croissance précoce et risque cardiovasculaire à l'âge adulte

Hazard ratios for death from coronary heart disease

3641 Finish men born 1924-33

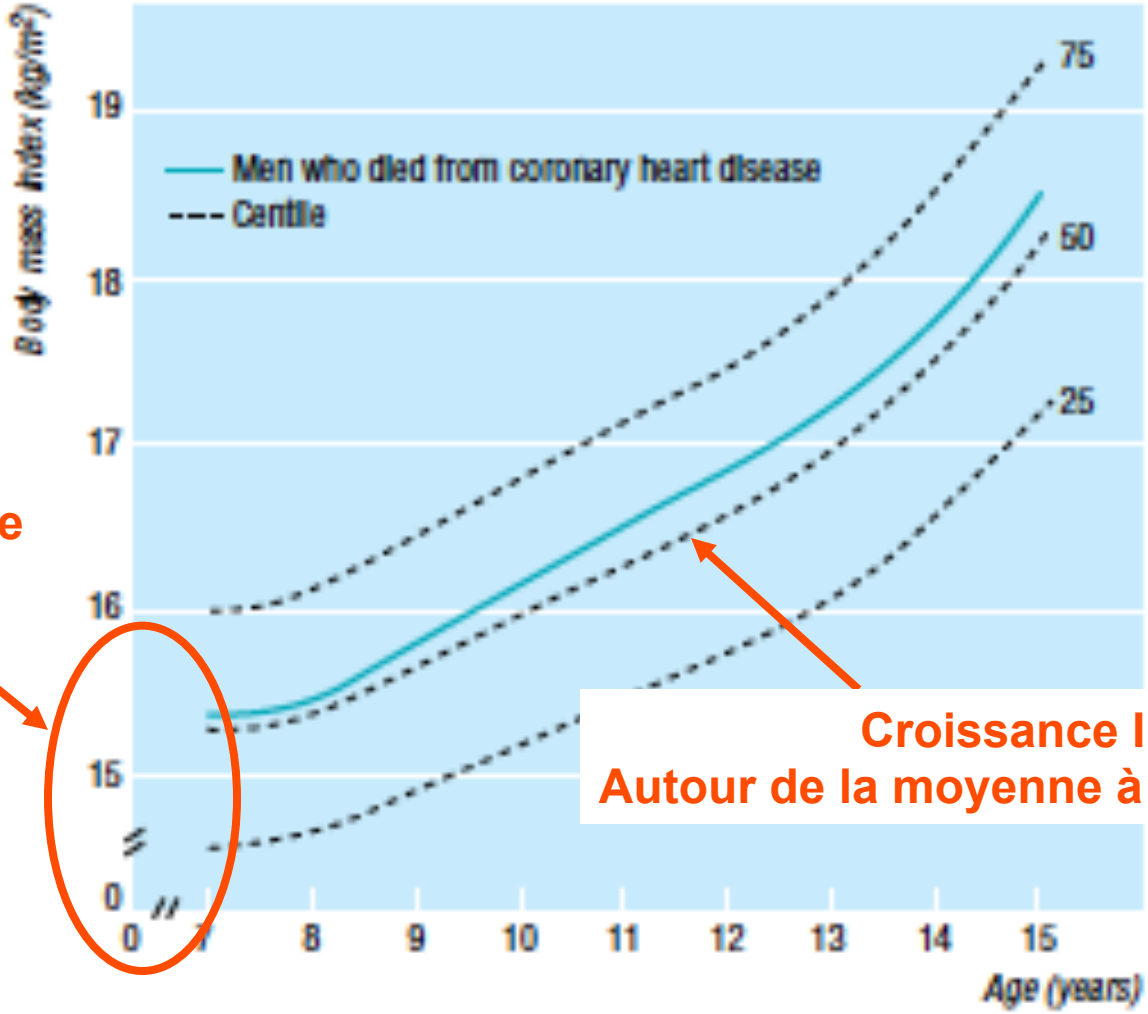
Index pondéral de naissance (kg/m3)	BMI 11yr (kg/m2) < 15.5	< 16.5	< 17.5	> 17.5
< 25	2.7	3.3	3.7	5.3
< 27	1.5	3.2	4.0	2.7
< 29	2.2	1.6	1.8	3.2
> 29	1.0	1.7	1.5	1.9

Maigreur à la naissance

Gain d'IMC pendant l'enfance

Eriksson, BMJ 1999

Poids de naissance, croissance précoce et risque cardiovasculaire à l'âge adulte



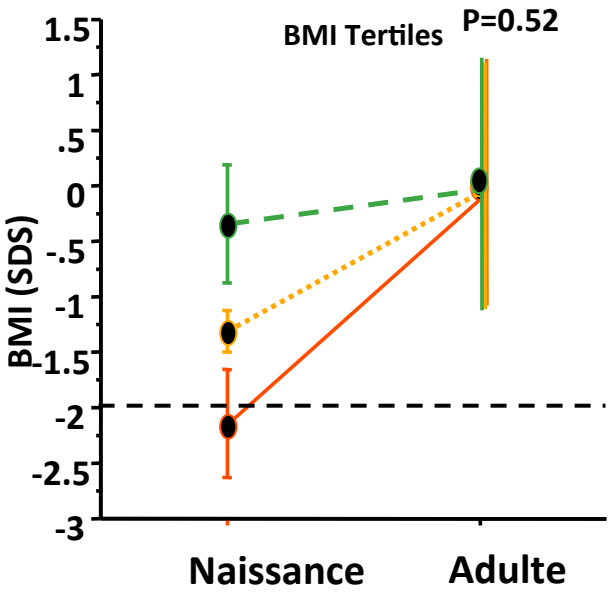
Gain d'IMC pendant les années de vie premières

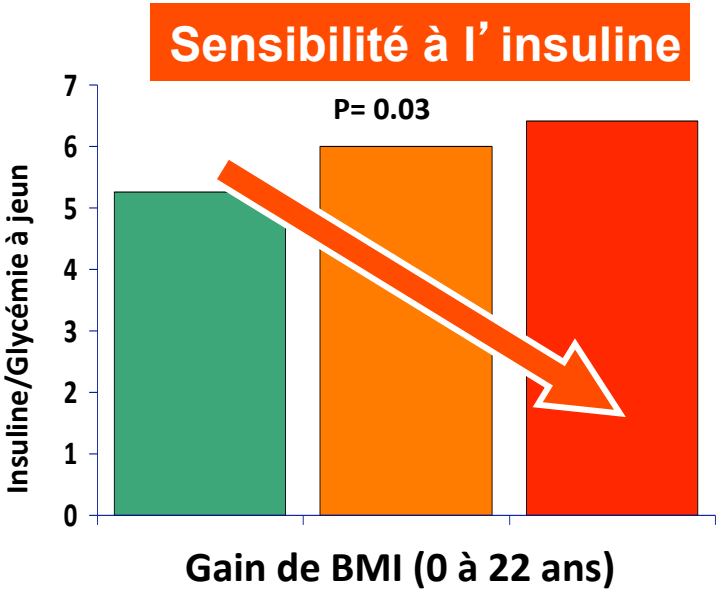
Croissance IMC
Autour de la moyenne à partir de 7 ans

Eriksson, BMJ 1999

Croissance de rattrapage et sensibilité à l'insuline

- La croissance de rattrapage joue un rôle dans l'apparition de l'insulinorésistance favorisant elle-même le risque de maladies métaboliques
- <u>Cohorte Haguenau:</u> Sujets jeunes (âge moyens: 22 ans)
- Parmi les sujets nés RCIU, la sensibilité à l'insuline était d'autant plus diminuée que la croissance de rattrapage avait été intense

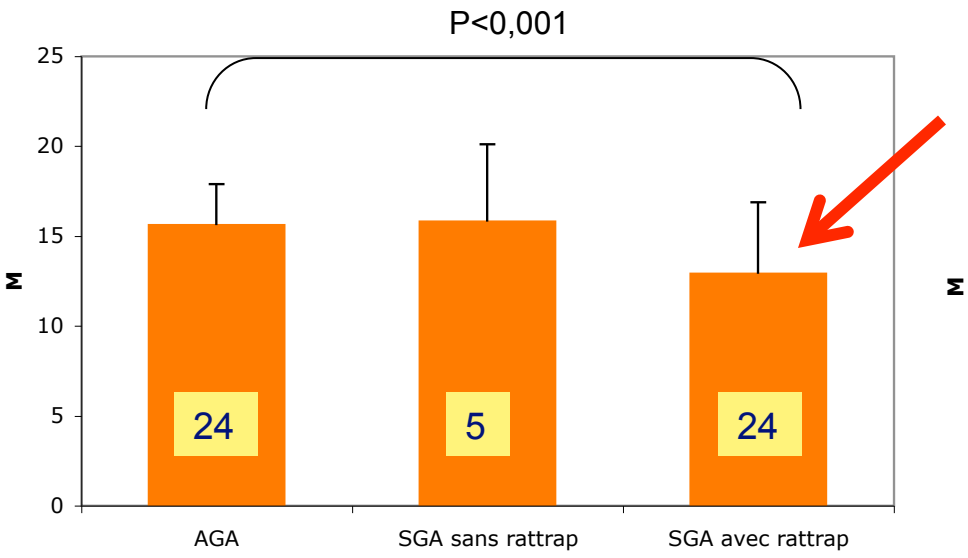


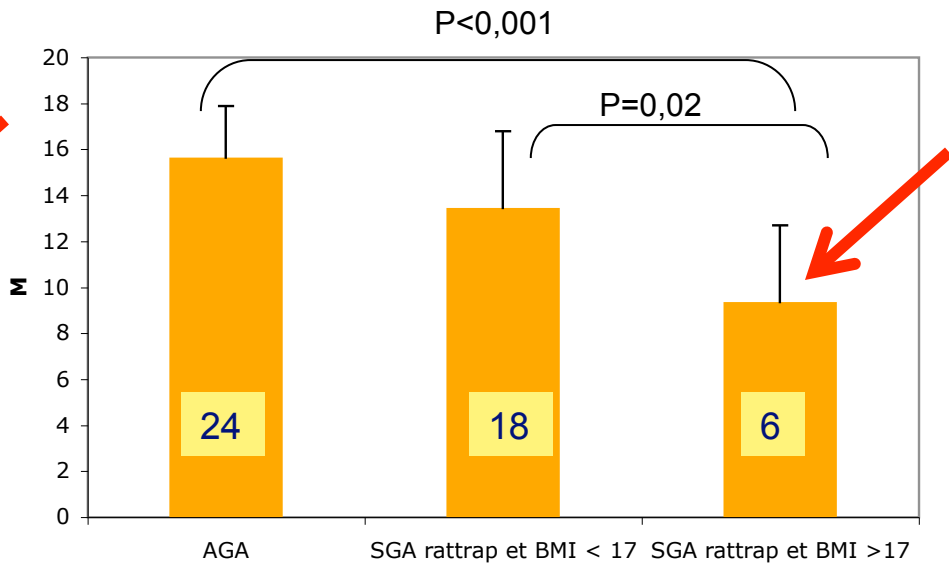


Jaquet, Diabetologia 2005

Diminution de la sensibilité à l'insuline: un phénomène précoce

Mesure de la sensibilité à l'insuline par clamp euglycémique hyperinsulinémique chez des enfants de 8 à 10 ans





Veening et al, JCEM, 2002

Croissance de rattrapage et tissu adipeux

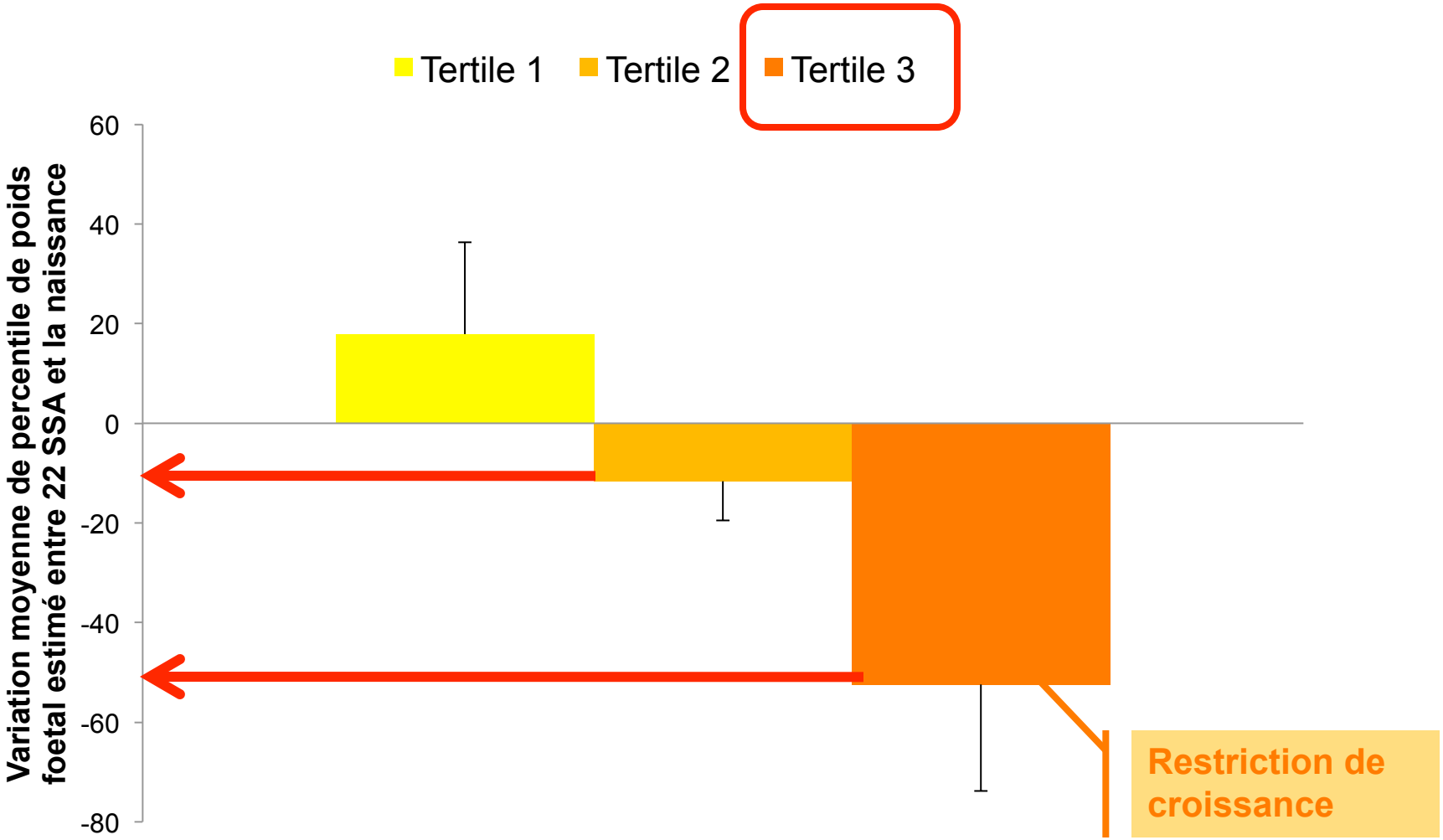
ALSPAC 824 full term singletons

	Rattrapage > 0.67 SDS 0-2 yr	Pas de changement	Ralentissement	p
	266	380	208	
BIRTH				
Weight (SDS)	- 0.53	0.01	0.69	<0.005
Pond Index (kg/m3)	25.6	26.5	27.7	<0.005
TWO YEARS				
Weight (SDS)	0.86	0.22		5
BMI (SDS)	0.91	0.04		5
FIVE YEARS				
Weight (SDS)	0.87	0.22	- 0.29	<0.005
BMI (SDS)	0.82	0.19	- 0.07	<0.005
% fat	17.2	15.8	14.7	<0.005
Waist Circumf. (cm)	54.6	52.7	51.3	<0.005

Croissance de rattrapage favorise le gain de masse grasse et sa répartition tronculaire

Ong, BMJ 2000

Croissance fœtale et mise en place du risque métaboliqe: la cohorte CASyMIR



J Clin EndocrinolMetab 2008 93:84027-4032

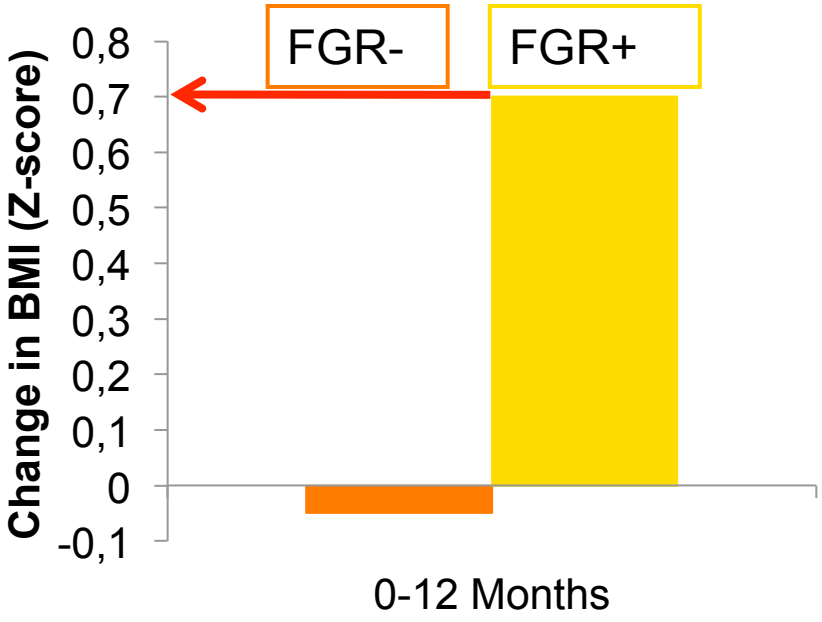
RCIU: profil métabolique à la naissance

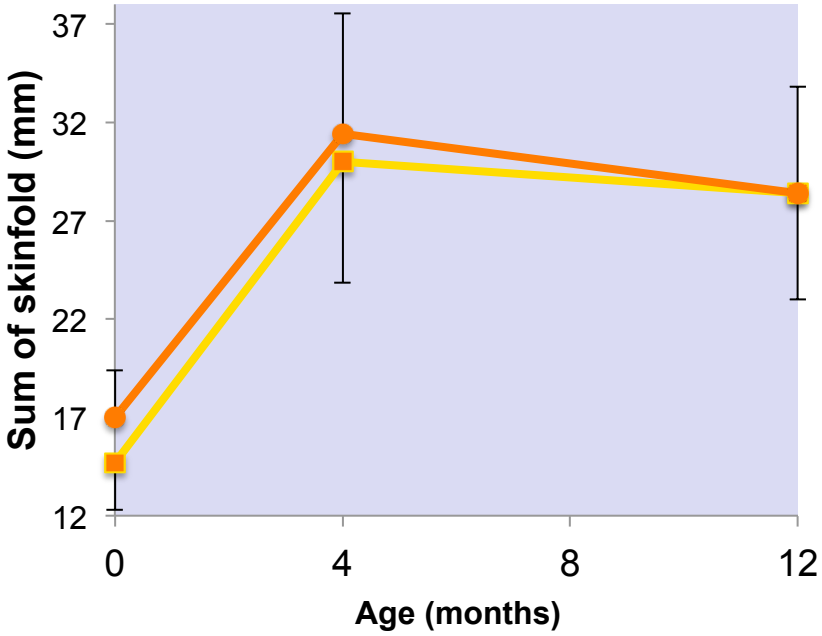
	Tertile 1	Tertile 2	Tertile 3	*P* value
n	78	78	79	
Birth characteristics				
Gender (female/male)	40/38	43/35	40/39	0,06
Gestational age (wk)	38.9 ± 1.9	39.01 ± 2	38.9 ± 2	0.73
Caesarian section (%)	13.6	17.2	24.6	0.01
Anthropometric data				
Birth weight (g)	3179 ± 596	2966 ± 646	2802 ± 423	<0.001
Birth weight percentile	42.7 ± 14	27.53 ± 13	17.3 ± 10	<0.001
Skinfold sum (mm)	17.8 ± 4.2	16.7 ± 2.9	15.2 ± 2.8	<0.001
Central to total skinfold ratio	53.22 ± 4.11	52.74 ± 3.89	52.52 ± 3.57	0.57
Muscular circumference of the arm (cm)	8.89 ± 1.03	8.69 ± 0.86	8.48 ± 0.78	0.02
Hormonal data				
Glycemia (mmol/liter)	4.07 ± 0.87	3.98 ± 1.28	4.16 ± 1.12	0.70
Cord insulin (mIU/liter)	4.21 ± 2.48	3.72 ± 3.11	2.83 ± 2.6	0.002
Triglycerides (mmol/liter)	0.39 ± 0.22	0.42 ± 0.18	0.55 ± 0.3	0.005
Cord IGF-I (ng/ml)	85.6 ± 48.6	65.7 ± 35.7	61.6 ± 59.5	0.001
Cord IGFBP-3 (μg/ml)	0.85 ± 0.23	0.74 ± 0.22	0.71 ± 0.18	0.03
QUICKI	0.190 ± 0.04	0.206 ± 0.05	0.211 ± 0.04	0.07

J Clin EndocrinolMetab 2008 93:84027-4032

Rattrapage initial favorise la répartition de la composition corporelle …..

- Suivi prospectif.
- Rattrapage complet à l'âge de 1 an avec IMC comparable entre enfants avec et sans RCF
- Sans excès de masse grasse dans le groupe RCF+

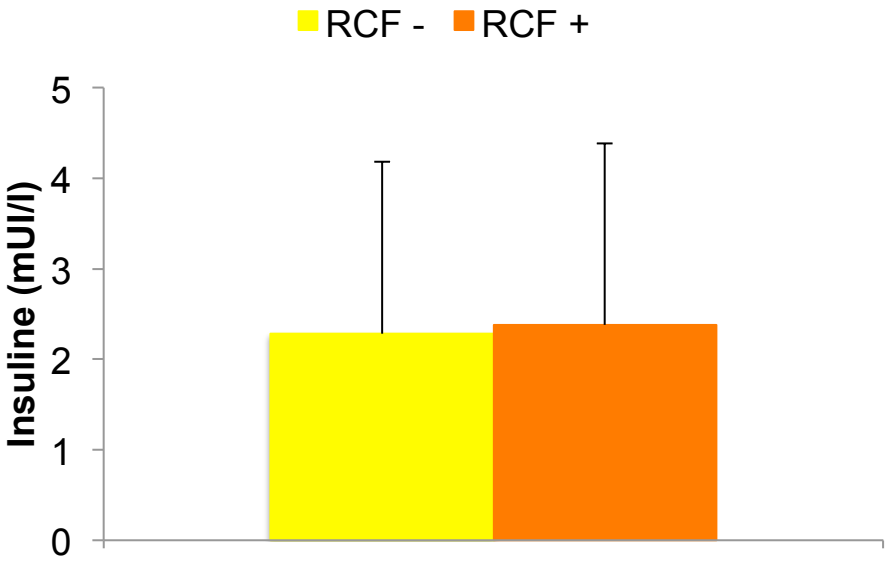


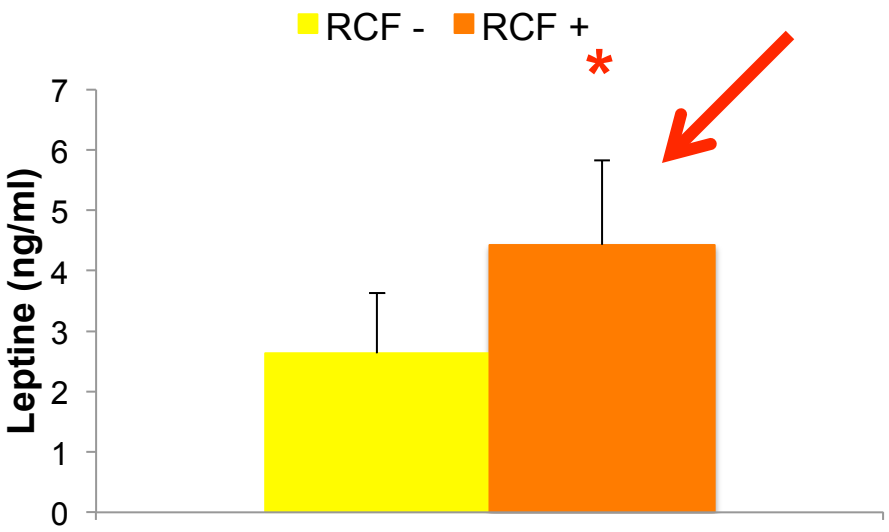


Beltrand et al, plos one, 2009

…mais laisse un empreinte métabolique !!

Concentration sanguines d'insuline et de leptine à l'âge de 1 an chez 49 enfants nés avec un ralentissement de croissance fœtale et 45 enfants témoins

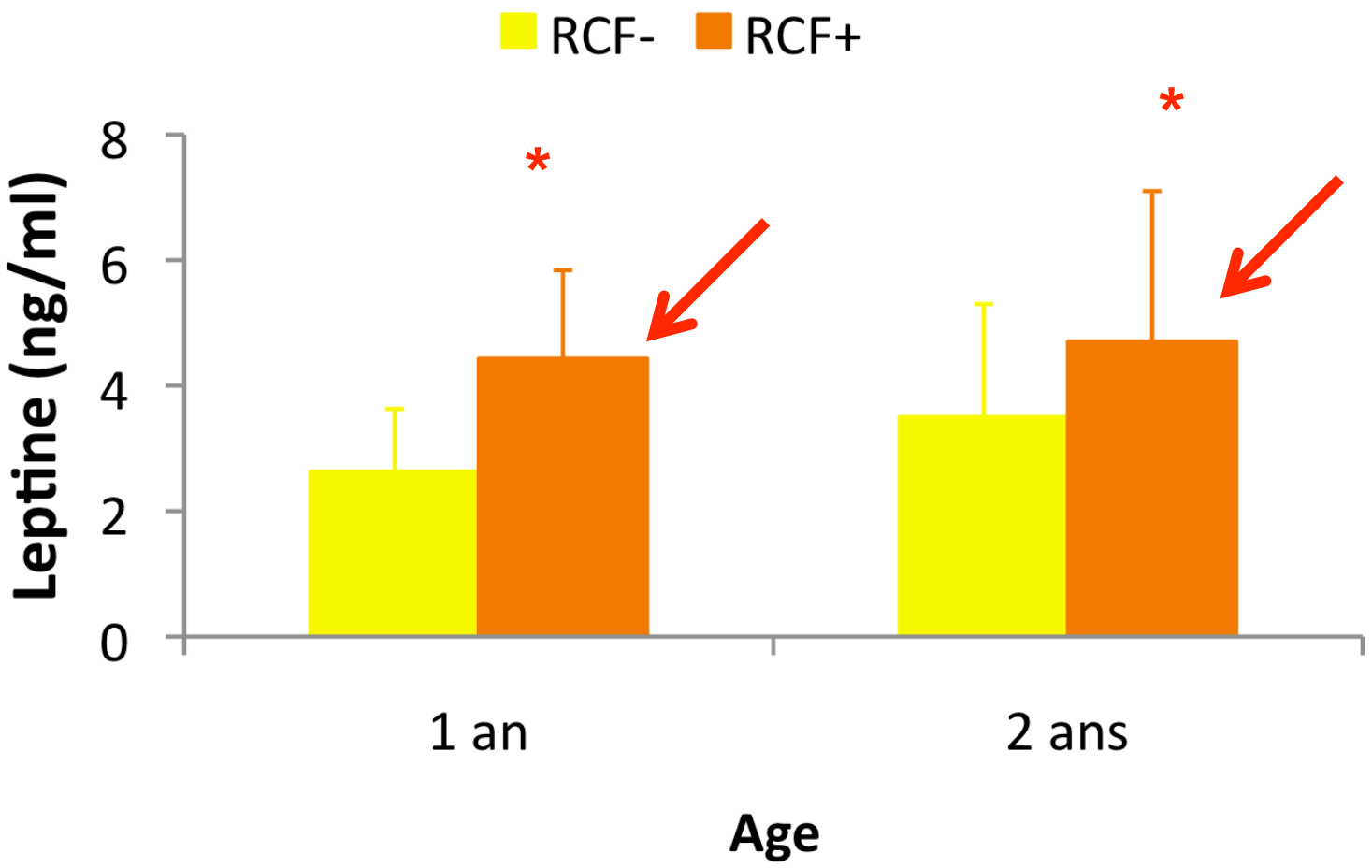




*** p< 0,05**

Beltrand et al, plos one, 2009

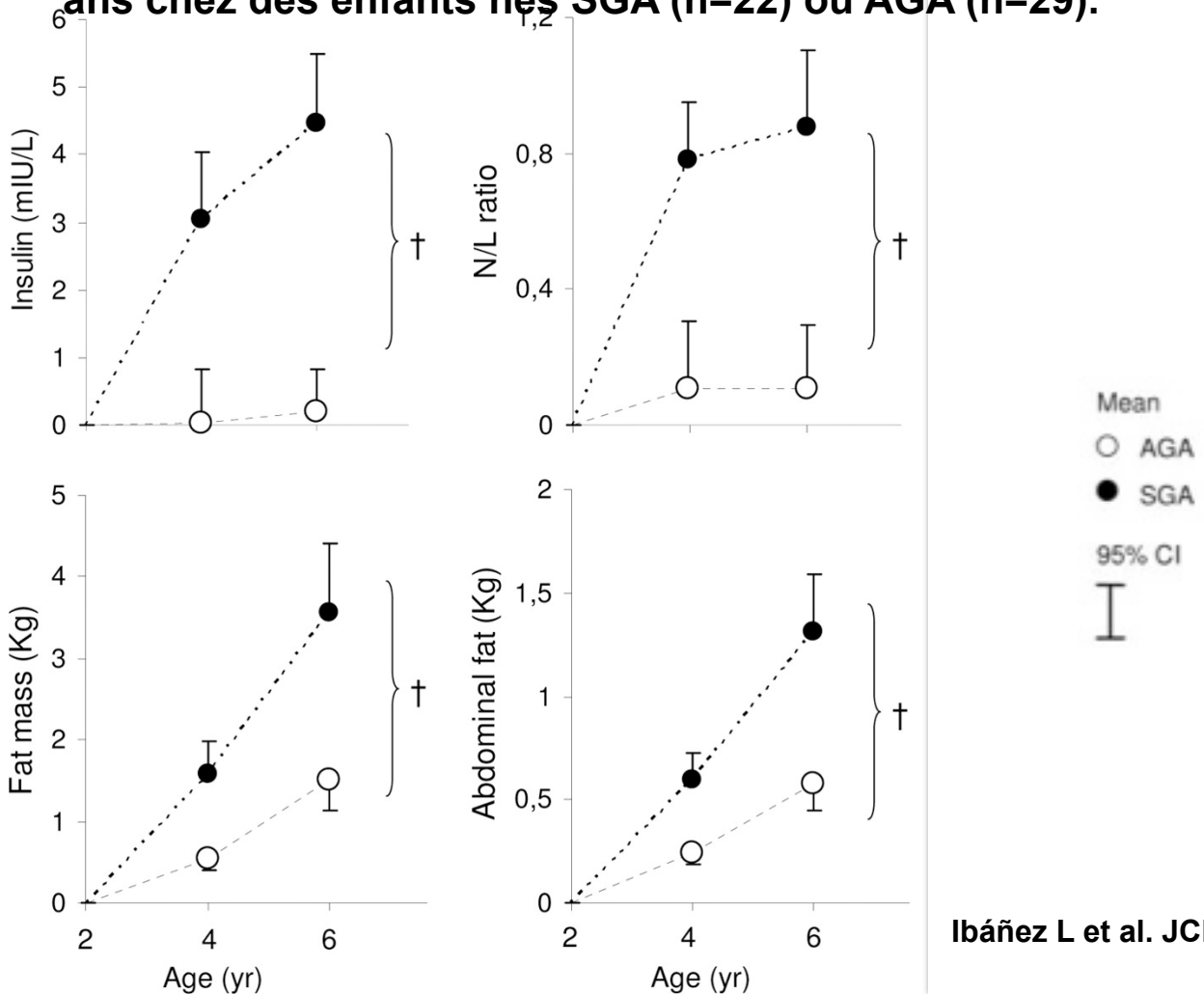
Persistance de l'empreinte



* p< 0,05

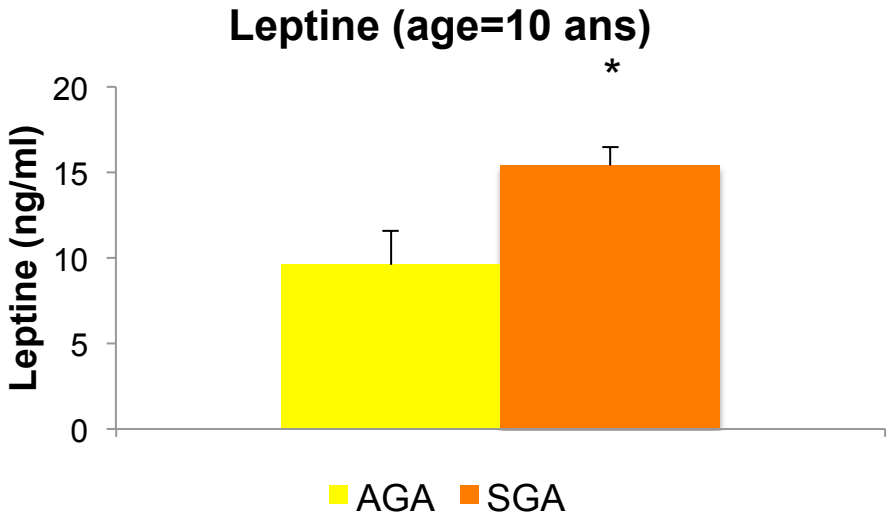
Gain de masse grasse et IR tôt dans la vie

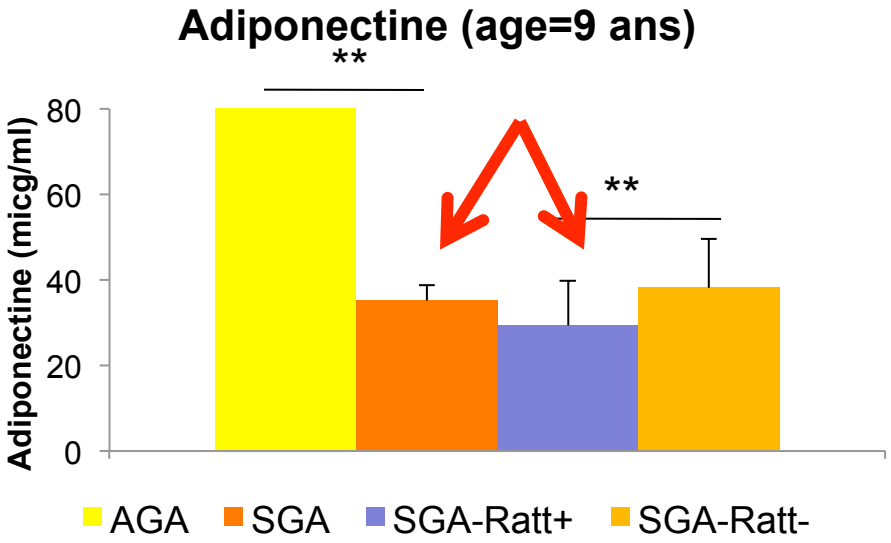
Variation de la masse grasse, de la quantité de masse grasse abdominale et du ratio masse grasse/ masse maigre et de la concentration sanguine d'insuline entre l'âge de 2 ans et de 6 ans chez des enfants nés SGA (n=22) ou AGA (n=29).



Ibáñez L et al. JCEM 2008;93:925-928

Empreinte persistante dans le métabolisme lipidique





Martinez –Aguayo 2007

*** p<0.05 **p<0.01**

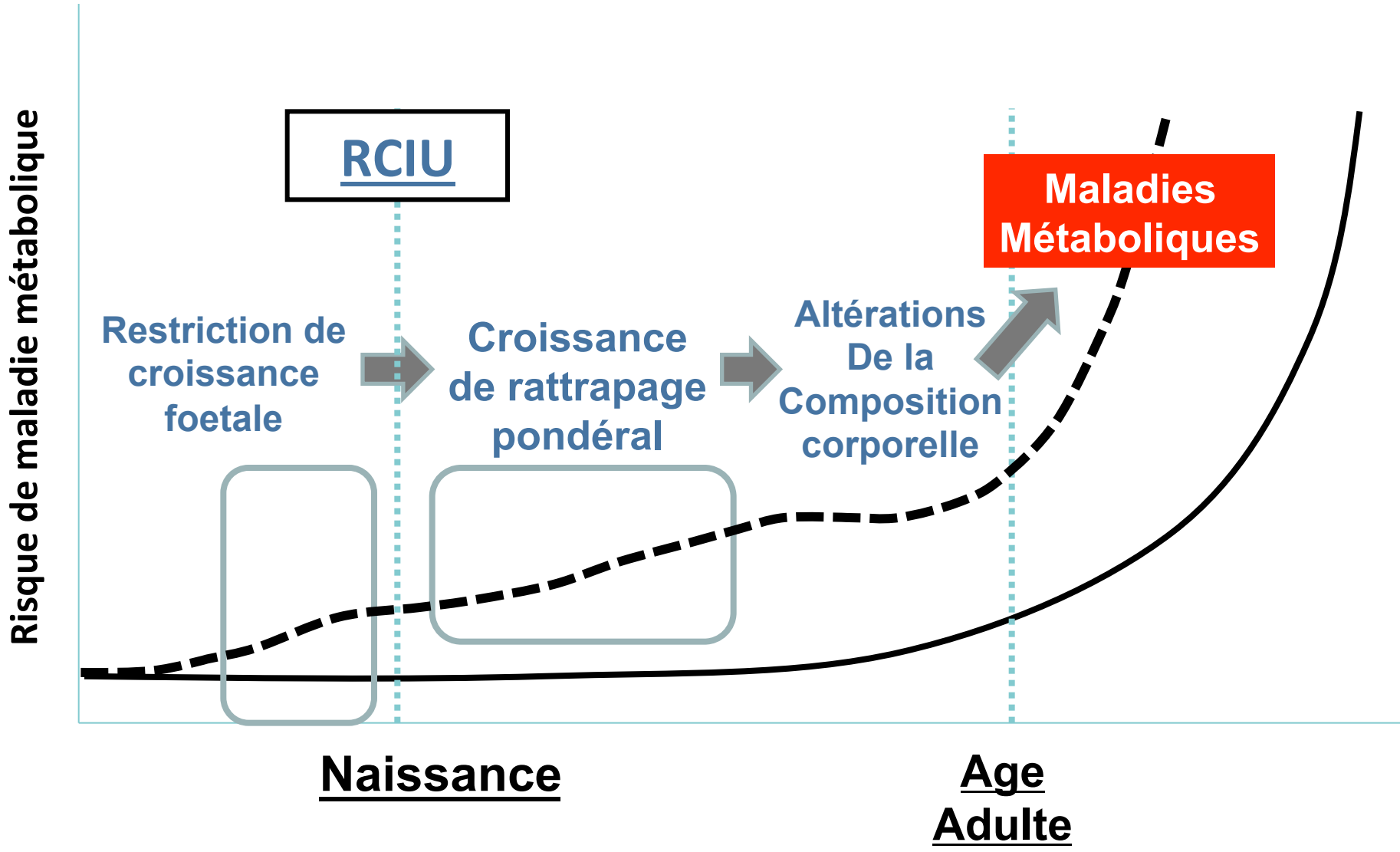
Cianfarinni 2004

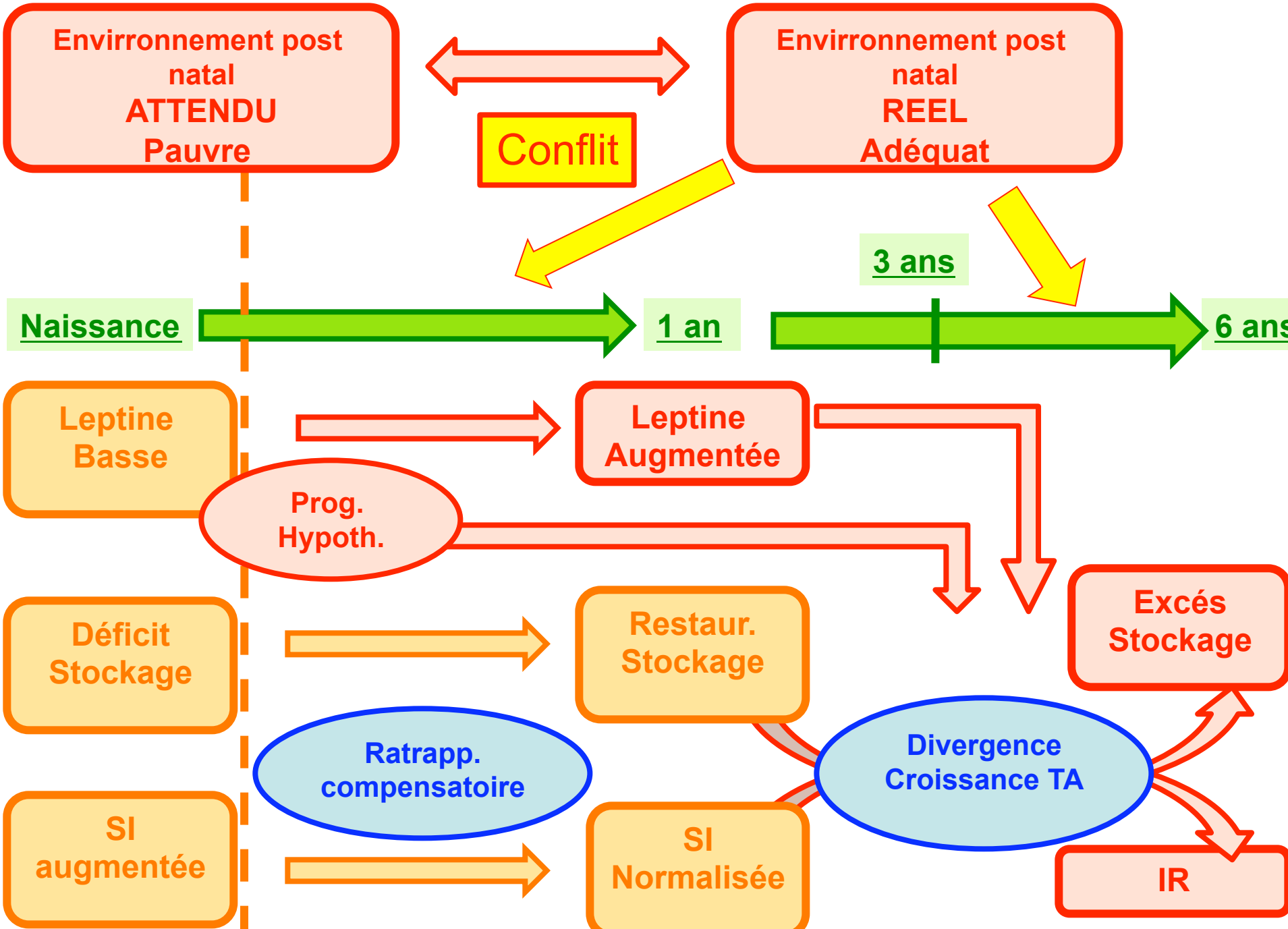
Necker
ENFANTS MALADES
HÔPITAL UNIVERSITAIRE

Résumé et conclusion

FACULTÉ
DE MÉDECINE
PARIS DESCARTES

Origine développementale des maladies métaboliques complexes de l'adulte




Environnement post natal ATTENDU Pauvre
Conflit
Environnement post natal REEL Adéquat
3 ans
Naissance
1 an
6 ans
Leptine Basse
Leptine Augmentée
Prog. Hypoth.
Déficit Stockage
Restaur. Stockage
Excés Stockage
Ratrapp. compensatoire
Divergence Croissance TA
SI augmentée
SI Normalisée
IR

Remerciements

Service endocrinologie et diabétologie pédiatrique:
(Hôpital Necker)
Jacques Beltrand

Inserm U690 / CICE5
Claire Lévy-Marchal
Taly Meas
Samia Deghmoun
Ivana Milovanovic
Rasa Verkauskiene
Ramona Nicolescu
Florentia Kaguelidou

Service Obstétrique:
(hôpital Robert Debré)
Olivier claris
Olivier sibony

Biochimie, Hormonologie:
Didier Chevenne

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS DESCARTES

Pfizer

Inserm