

Lorsque la programmation génétique est changée...



Clinique de pédiatrie année 2011-2012
Faculté de médecine,
Université de Liège
Master 3 et 4

La programmation foétale et postnatale: de quoi s'agit-il en réalité ?

= une sorte de changement de direction de la spontanéité liée à un environnement intra-utérin ou postnatal précoce en cas de:

- prématurité importante
- Une hypoxie prolongée
- une anomalie de la nutrition

= globale (« famine ») ou focale (acide folique)

Remise des pendules à l'heure:

- il peut s'agir d'une perte du capital
- il peut s'agir d'un changement du capital



La perte d'un capital

« ton histoire permettrait une enseignante illustration »

- Bonjour monsieur Battisti, je m'excuse de vous répondre seulement maintenant mais j'ai eu plein de choses à faire pour l'école... En fait, ça m'aurait bien plu mais je suis en voyage rhéto à Rome!

Merci!
Charlotte

Sent: 1/27/2012 11:25:38 AM
To: charlotte m...

Bonjour Charlotte,

serais-tu d'accord de venir lors d'un cours clinique que je donnerai le 22 mars prochain dans un auditoire de médecine, aux étudiants de 14h30 à 15h30.

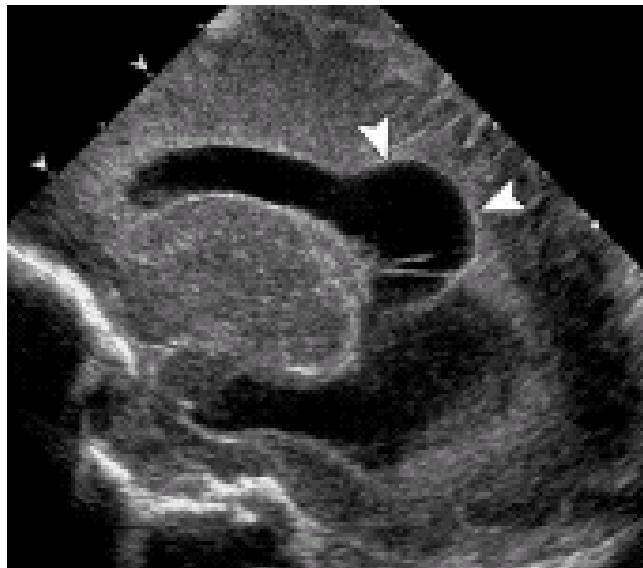
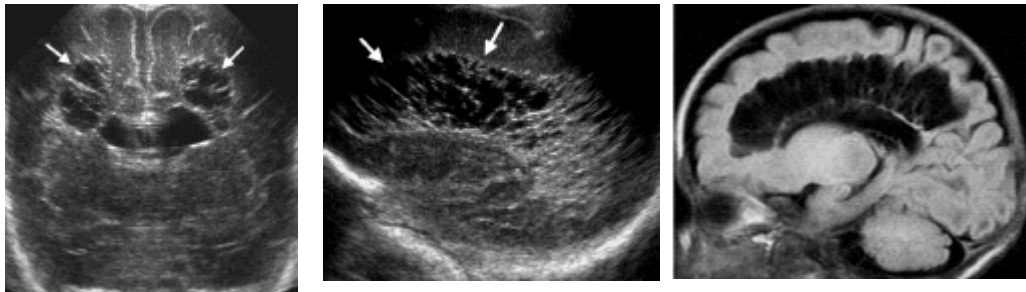
Ton histoire permettrait une enseignante illustration.
Merci,

- Bonjour monsieur Battisti,
j'espère que vous allez bien...
Voilà, même avec un peu de retard (parce que j'ai un programme assez chargé étant donné que je prépare mon départ pour l'Australie, que je joue dans la pièce des rhétos de mon école et que je vais passer mon permis théorique d'ici peu) je voulais vous souhaiter, à vous et à votre famille, de très bons vœux pour cette année 2012!
J'espère passer un de ces jours vous dire un petit bonjour avant le grand départ....
- Gros bisous de toute la famille et à bientôt
Charlotte M....

Une histoire de prématurité



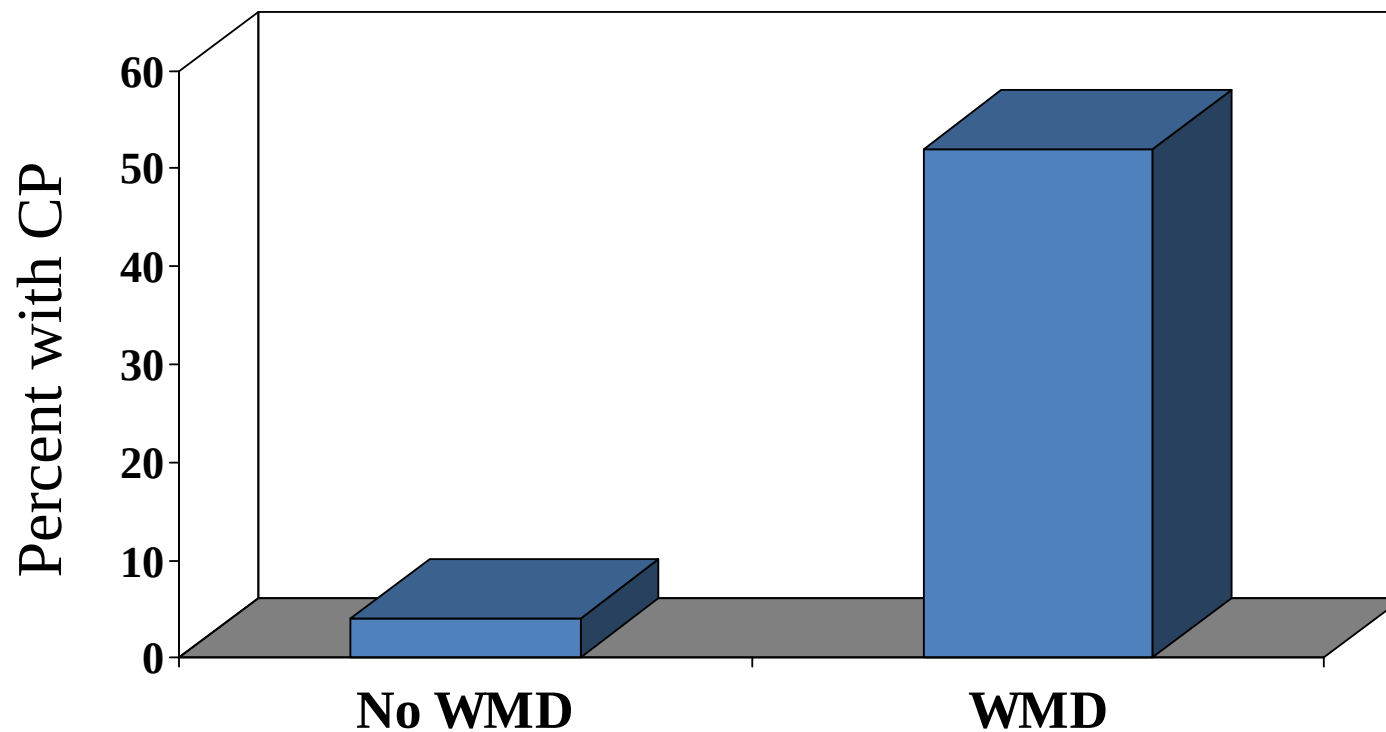
Exemple: L'atteinte cérébrale du prématuré



- Depuis les années « 80 », nous avons pu assister à:
- Une Très forte réduction des lésions hémorragiques
- Une Forte réduction des lésions de la substance blanche
- Une Atteinte plus discrète chez le « grand prématuré »
- Une Recrudescence des asphyxies sévères à terme

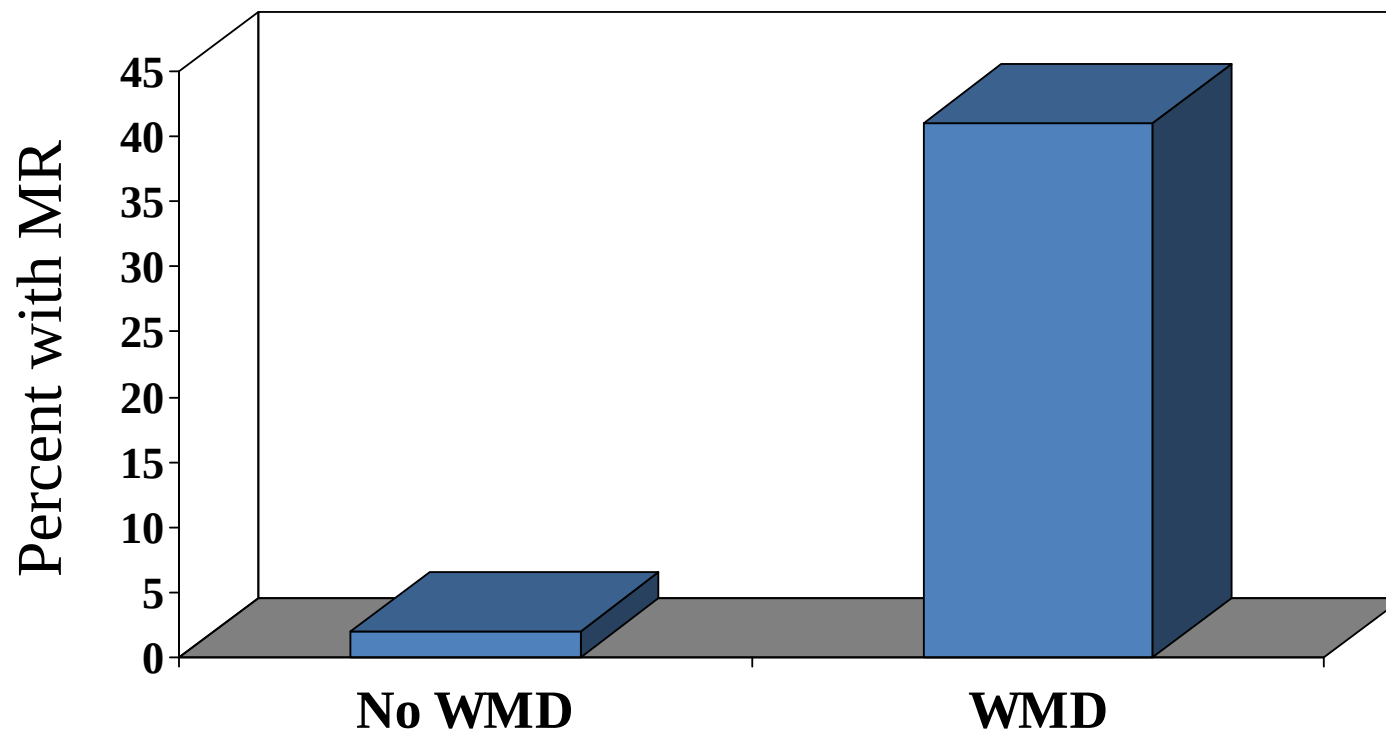
= Une perte du capital neuronal et glial

White Matter Damage and Cerebral Palsy



Pinto-Martin et al. Pediatrics 1995; 95:249

White Matter Damage and Mental Retardation



Whitaker et al. Pediatrics 1996; 98:719.

Les travaux sur l'IRM du cerveau périnatal et néonatal:

- Boston
- Londres

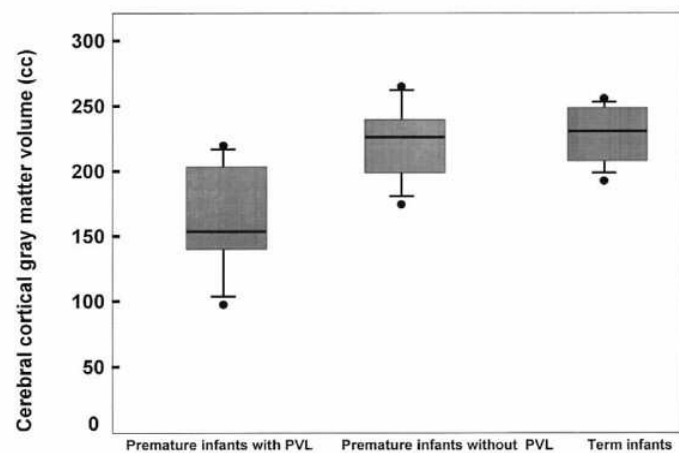


Fig 1. Cerebral cortical gray matter volumes at term in premature infants with ($n = 10$) and without ($n = 10$) evidence of periventricular leukomalacia (PVL) and in normal term infants ($n = 14$) (expressed as medians, with 25th/75th centile box, 10th/90th centile error bars, and outliers).

Réduction de la masse corticale

Réduction de la masse blanche

Troubles de la formation des tractus et fibres de projection

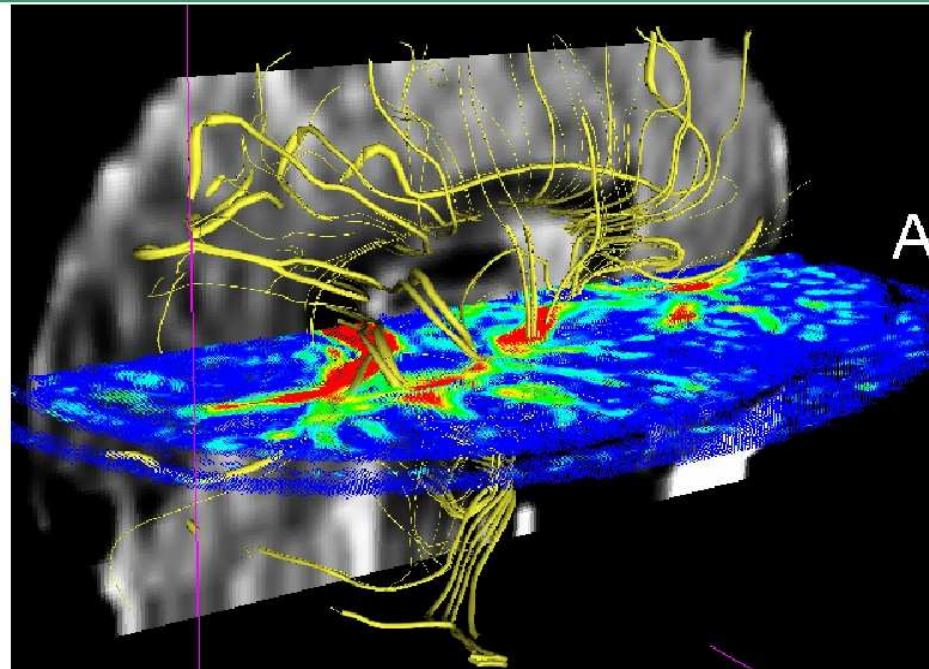
MRI and tensor diffusion



- Moving water molecules are « followed » in their movements
- and the fiber tracts interline these movements, in the descending or ascending sense.

Les tractus sont « traqués »

L'analyse par IRM spectroscopique, anatomique et
La neuroinformatique

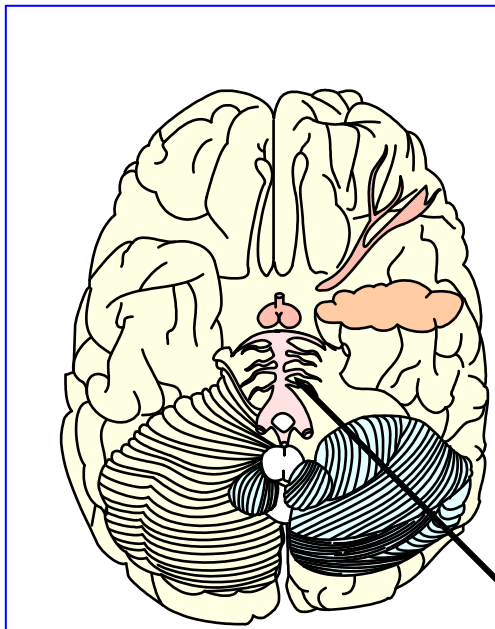


Quelles sont les recherches qui ont permis d'apporter
les mesures
qui ont permis une meilleure protection
de cette chaîne biologique?



1. (1978) =
Découverte que Le flux sanguin
cérébral FSC ou CBF
peut être mal autorégulé
ou que son autorégulation peut être
absente

2. (1982- 1990) = découverte des « triggers » et mécanismes régulateurs



Locus ceruleus

- CBF absent if:
 - respiratory distress;
 - circulatory distress;
 - hypoglycemia;
 - CNS infection;
 - brain trauma;
- Loosing the independence
 - 1° **SBP** Systolic blood pressure;
 - 2° **CO₂** pressure (attention to pCO₂ < 27 for ≥ 1hr or > 65 for > 6 hrs);
 - 3° O₂ content;

Glucose (mg/dL) and O2 (ml/dL) requirements in the distressed brain

Hemoglobin from present blood stores O2 for 60 sec

term

Preterm « good »

Preterm sick

Cbf ml/100g/ m	[aG] ->I	[aG]-> W	[aO2]->I	[aO2]-> W
20	21	36	10	22
15	30	50	13	29#
10	40	72	19	44#
2	82	143	28#	62#

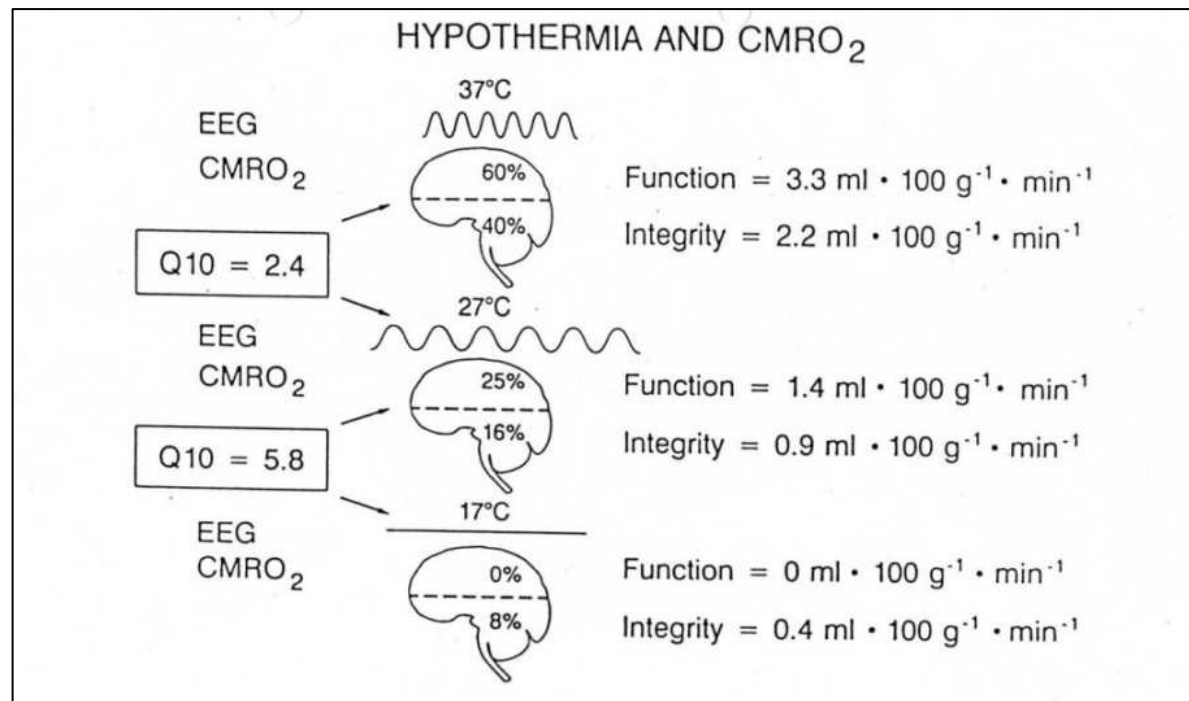
Hb 12
g/dL

target

Hb 15
g/dL

Glycogen stores are enough for 30-60 minutes...

3. (1980-1988)
Découverte que
les cellules ont 2 niveaux d'activité:
« all functions or « just » integrity and metabolism »
→ maintien de toutes les fonctions
→ maintien de l'intégrité cellulaire



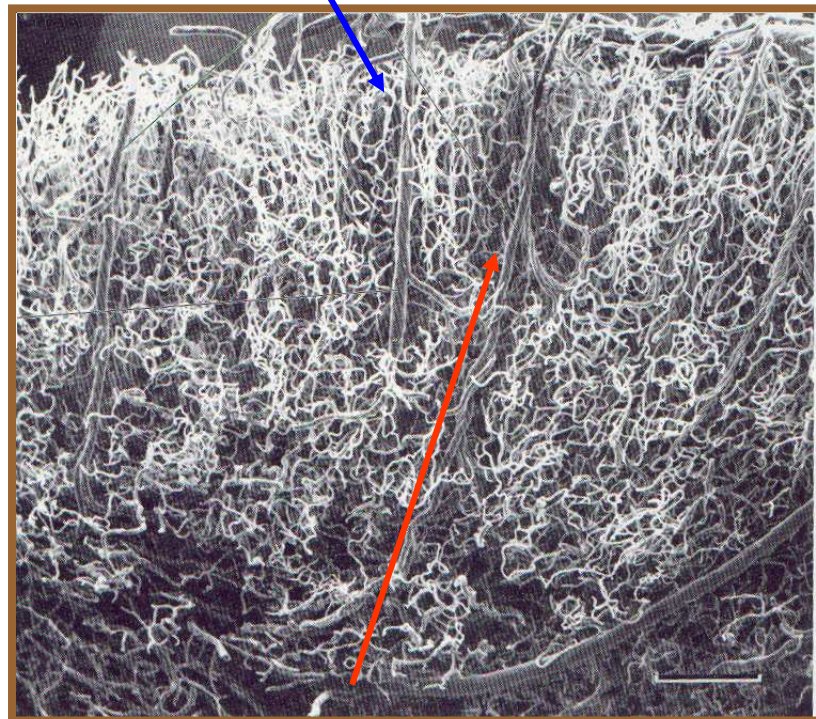
4. Perinatal Brain injuries: hemodynamic and biochemical aspects

- Early neuronal migration (Rakic)
- Late neuronal migration (Sarnat)
- Cerebral blood flow (Lou)
- Autoregulation of CBF (Lou, Greisen, Battisti)
- Cerebral metabolism (Volpe)
- Autoregulation of CM
- Focus on neurons
- Focus on glial cells
- Clinical aspects

L'atteinte inflammatoire du SNC
Avant 34 semaines → Atteinte de la région PV
- par production locale dans 80 %
- Par production hors SNC dans 20 % des cas

-Leukomalacia
-encephalopathy

microcirculation



40 % glial cells , 4 % neurons, 4 % blood,
10 % CSF, 35 % ECF, 10 % variance

**5. (1990-1994) découverte de l'intervention
de La cascade inflammatoire
dans la « white matter damage »:**

- elle a une origine intracérébrale dans 80 % des cas; elle est élicitée par l'hypoxie ou l'hypoglycémie.
- elle a une origine extra cérébrale dans 20 % des cas (placentaire, pulmonaire, digestive).

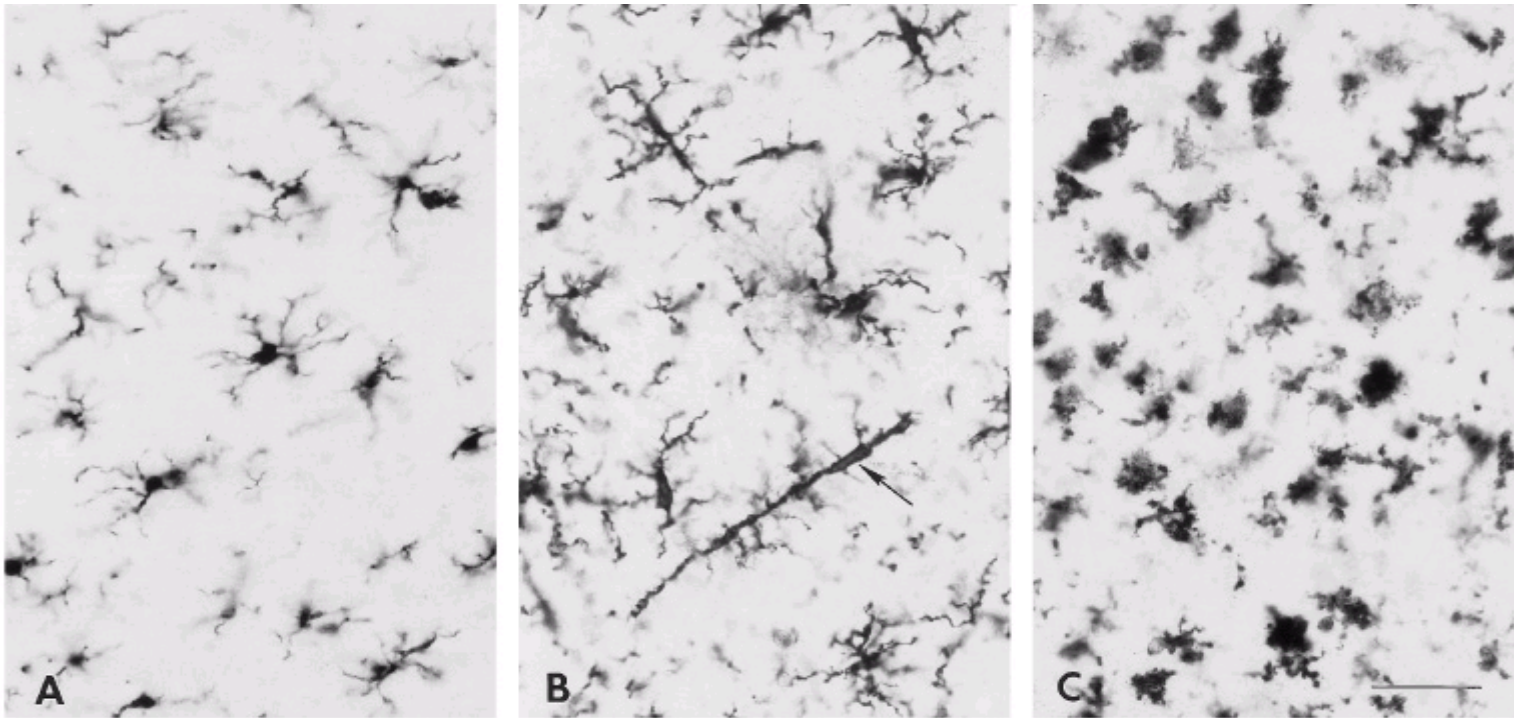


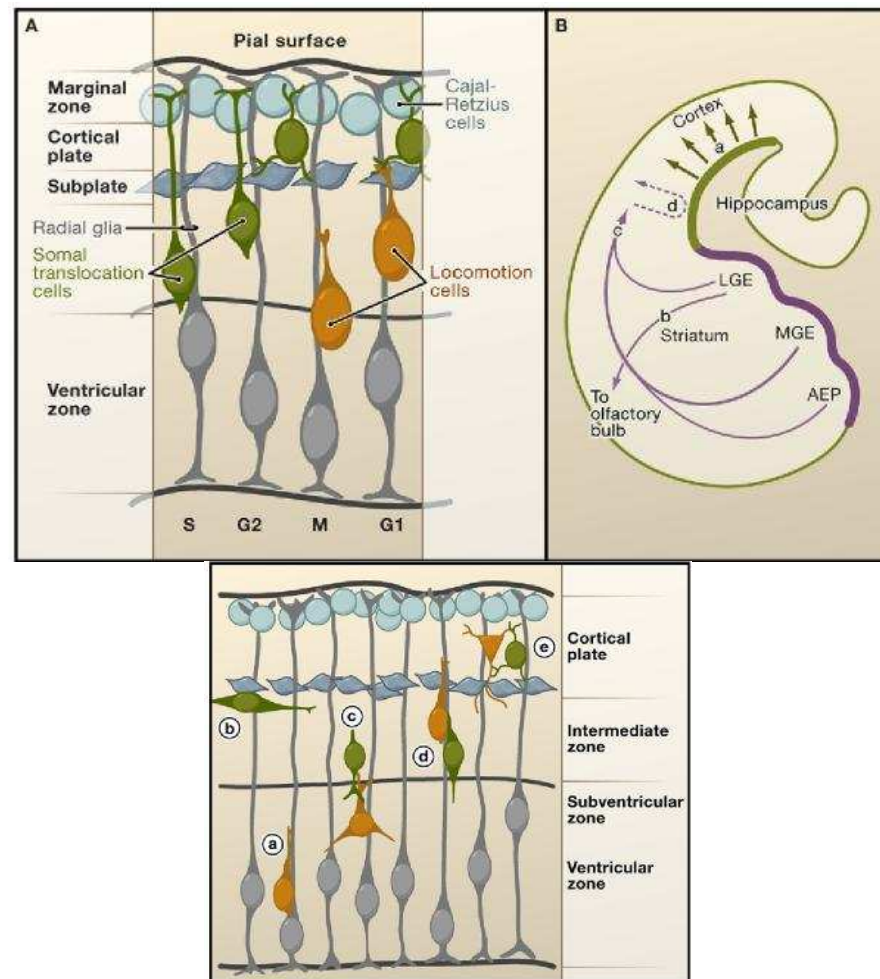
FIGURE 1.20 Activation of microglial cells in a tissue section from human brain. Resting microglia in normal brain (A). Activated microglia in diseased cerebral cortex (B) have thicker processes and larger cell bodies. In regions of frank pathology (C) microglia transform into phagocytic macrophages, which can also develop from circulating monocytes that enter the brain. Arrow in B indicates rod cell. Sections stained with antibody to ferritin. Bar = 40 μm . (courtoisie du Prof Sarnat)

L'activation macrophagique par l'hypoxie cérébrale

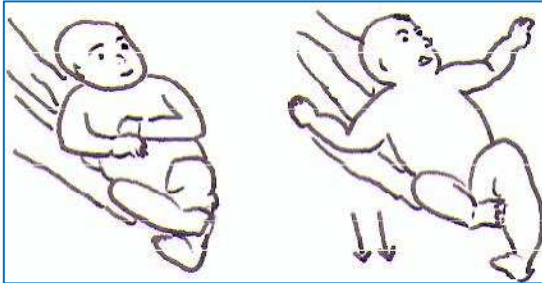
6. (1986) Compréhension de La physiologie de la migration neuronale tardive



La migration neuronale tardive: elle se termine à 4-mois dans le cerveau et à 12 mois dans le cervelet



→ 1° utilité = la présence des
« réflexes primitifs »



- Ils existent grâce à la migration neuronale tardive;
- Ils sont un mécanisme intrinsèque de défense contre la pluie sensorielle stressante;
- Les soins du développement dont une extension de ce concept.

prévention

- Plan de soin
 - Rythme veille-sommeil
 - manipulations
- Personnalisation
- Actes au bénéfice prouvé
- Regroupement des prélèvements
- Technique appropriée

antalgiques

- Stimuli sonores
- Stimuli lumineux

environnement

- Confinement
- Massages, stimulations tactiles
- Succion non nutritive
- Analgésie sucrée

moyens non médicamenteux



« les soins du développement »....



À partir d'un changement de capital

Mécanismes moléculaires communs

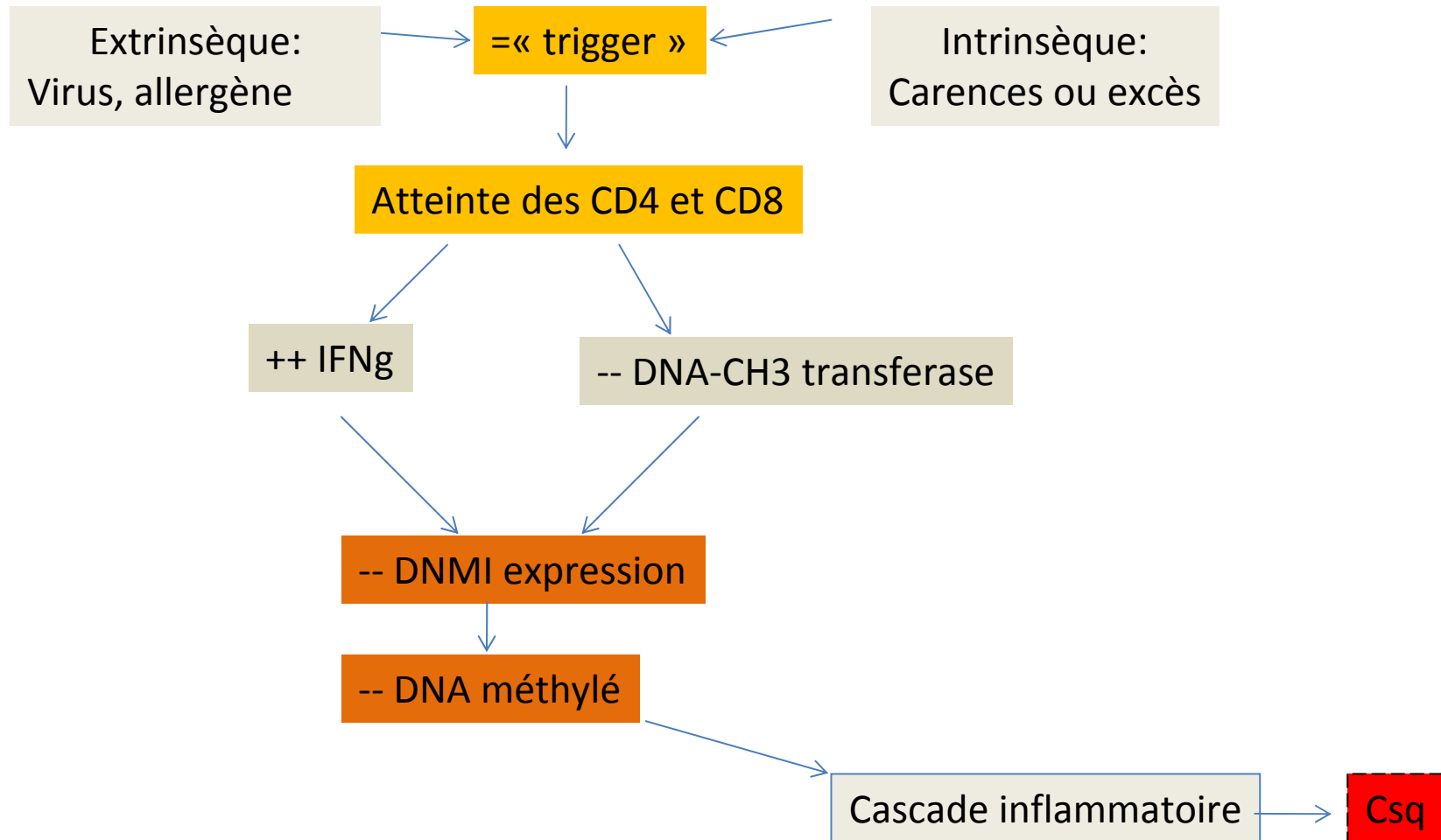
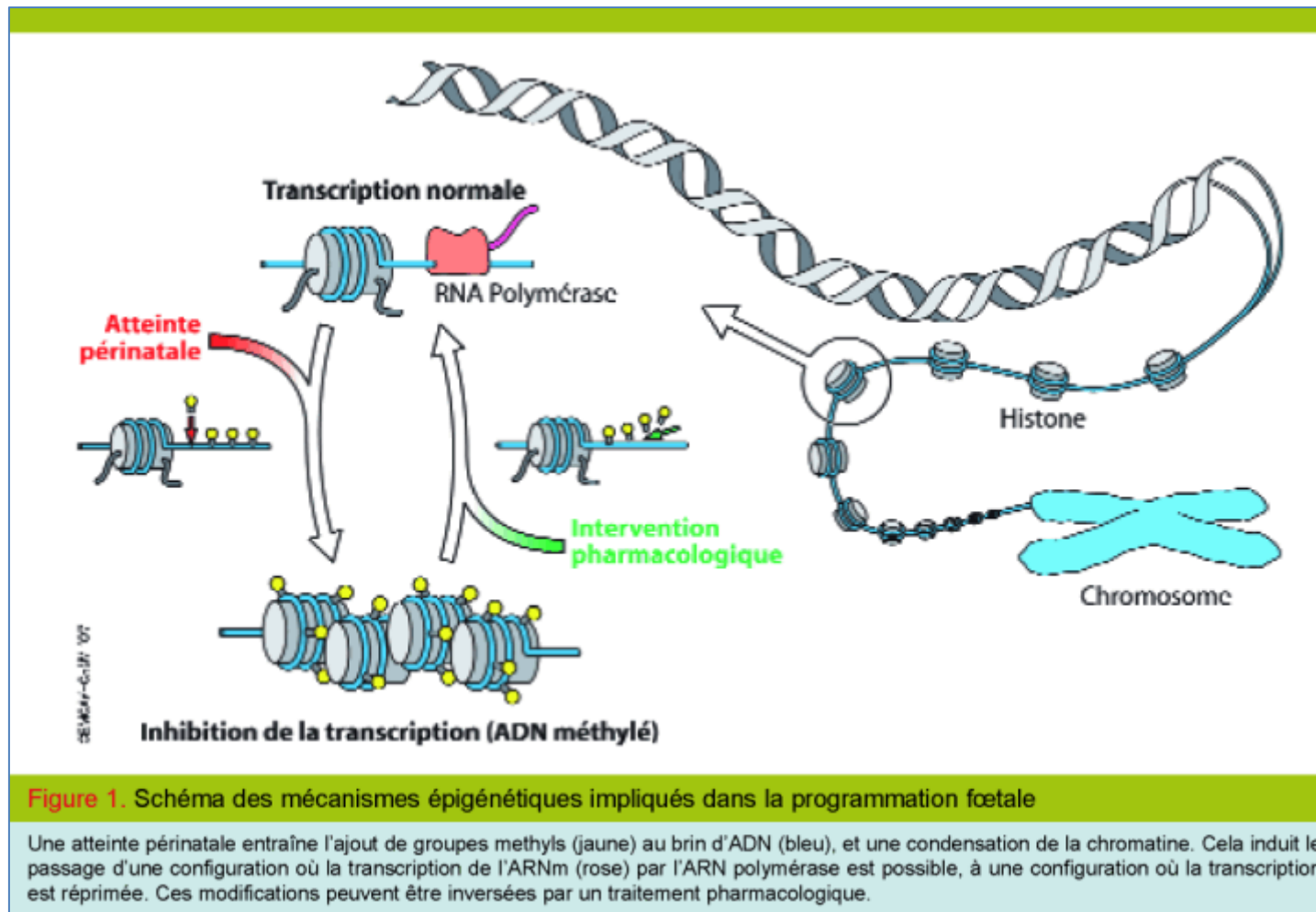


Schéma moléculaire



mécanismes

→ Croissance diminuée de certains organes

- Lorsque le fœtus ne dispose pas de suffisamment de substrats pour son développement, la croissance de certains organes s'en trouve altérée. Par exemple, chez le rat, une diète pauvre en calories induit une diminution du nombre de cellules b du pancréas qui peut expliquer, du moins en partie, le risque augmenté de diabète à l'âge adulte. Une diminution du nombre de néphrons pourrait être responsable de l'augmentation du risque d'hypertension à l'âge adulte, alors qu'une réduction de la quantité de cardiomyocytes pourrait expliquer l'augmentation du risque d'accident cardiovasculaire.⁵

→ Excès persistant de corticoïdes

- Chez la rate portante, une réduction de l'apport calorique stimule la synthèse de glucocorticoïdes, ce qui mène à un faible poids de naissance des bébés, et les prédispose à l'hypertension artérielle et l'intolérance au glucose à l'âge adulte.
- On pense que l'exposition fœtale à un excès de corticoïdes induit une diminution du nombre de récepteurs aux glucocorticoïdes dans l'hypothalamus fœtal. Il en résulte une perturbation de l'axe hypothalamo-hypophysaire et une hypercortisolémie persistant après la naissance.⁶
- Bien qu'il n'existe actuellement que peu de données chez l'humain concernant les effets à long terme de l'exposition anténatale aux corticoïdes, il a été démontré que les enfants nés de telles grossesses présentent un plus faible poids de naissance.

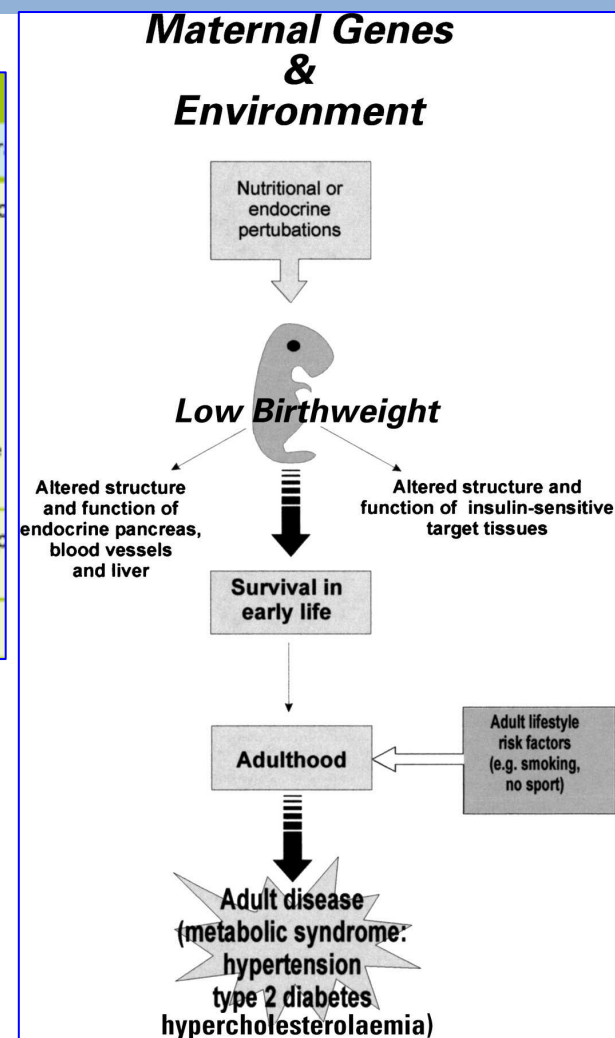
→ Altérations épigénétiques

- Le terme d'épigénétique désigne l'ensemble des changements de l'expression des gènes qui ne s'accompagnent pas de modification de la séquence de l'ADN. Les changements épigénétiques comprennent un ensemble de modifications, stables mais potentiellement réversibles, de l'ADN et de la chromatine. Les principales modifications sont des altérations de la méthylation de l'ADN qui se produit sur la cytosine des nucléotides CpG et des modifications post-traductionnelles des histones entraînant des changements dans l'assemblage de la chromatine.⁷ Ces modifications agissent principalement au niveau des promoteurs des gènes et auront comme effet d'en altérer l'expression en exprimant fortement certains gènes, alors que d'autres seront réprimés

Exemples « changement de capital »

Tableau 1. Exemples d'associations entre des atteintes périnatales et des maladies de l'adulte

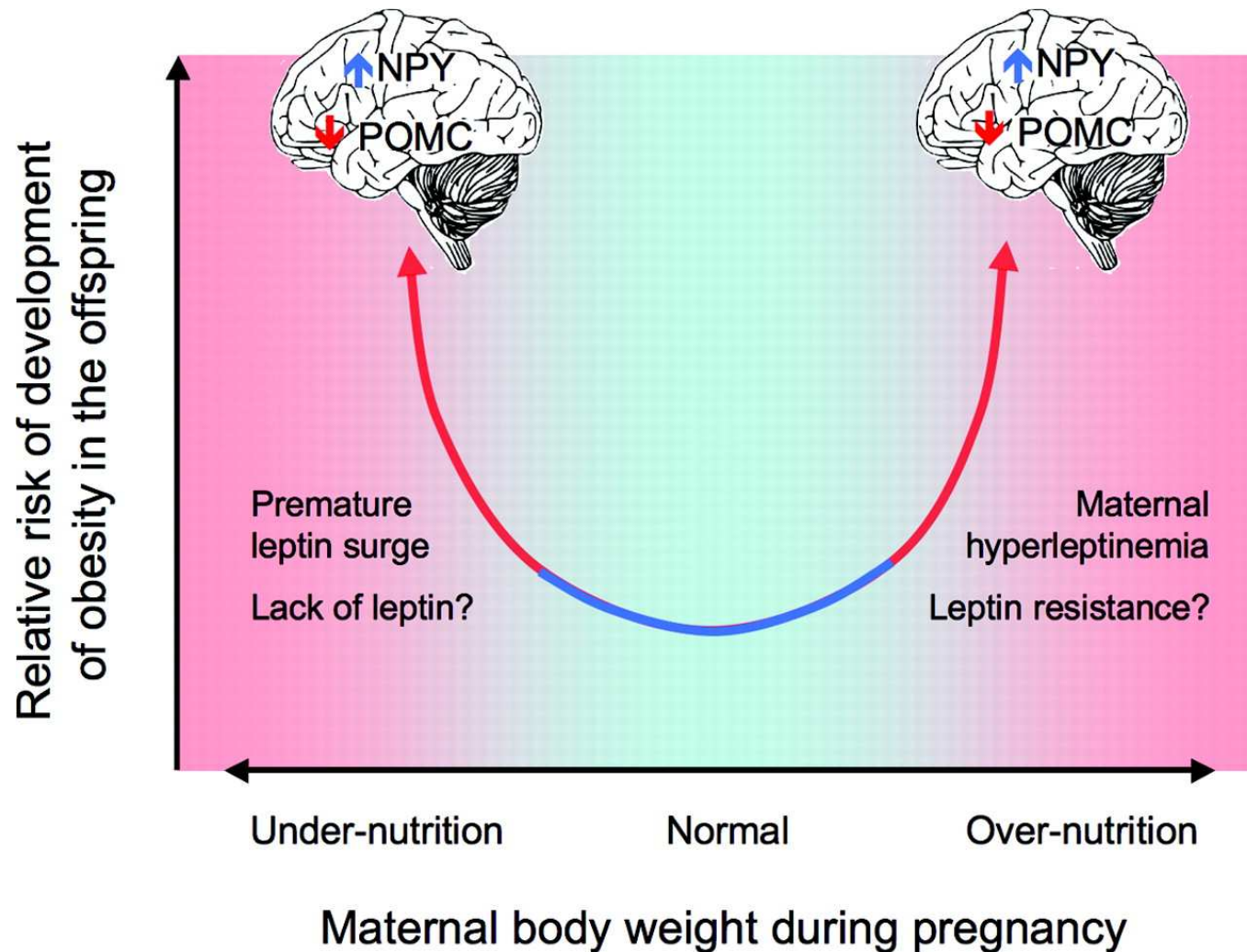
Facteurs environnementaux responsables de la programmation fœtale	Pathologies liées à la programmation fœtale
• Restriction alimentaire maternelle – Restriction calorique – Restriction protéique – Restrictions en micronutriments • Substances exogènes – Glucocorticoïdes – Nicotine • Perturbations de la circulation utéro-placentaire	- Mortalité par accidents cardiovasculaires - Maladie coronarienne - Diabète (type 1 et 2) - Hypertension - Dyslipidémie - Obésité - Ostéoporose - Schizophrénie - Cancers (sein ; testicule)
Hypoxie périnatale Prééclampsie	Hypertension artérielle p
Comportement maternel protecteur	Résistance au stress



Hormones and IUGR

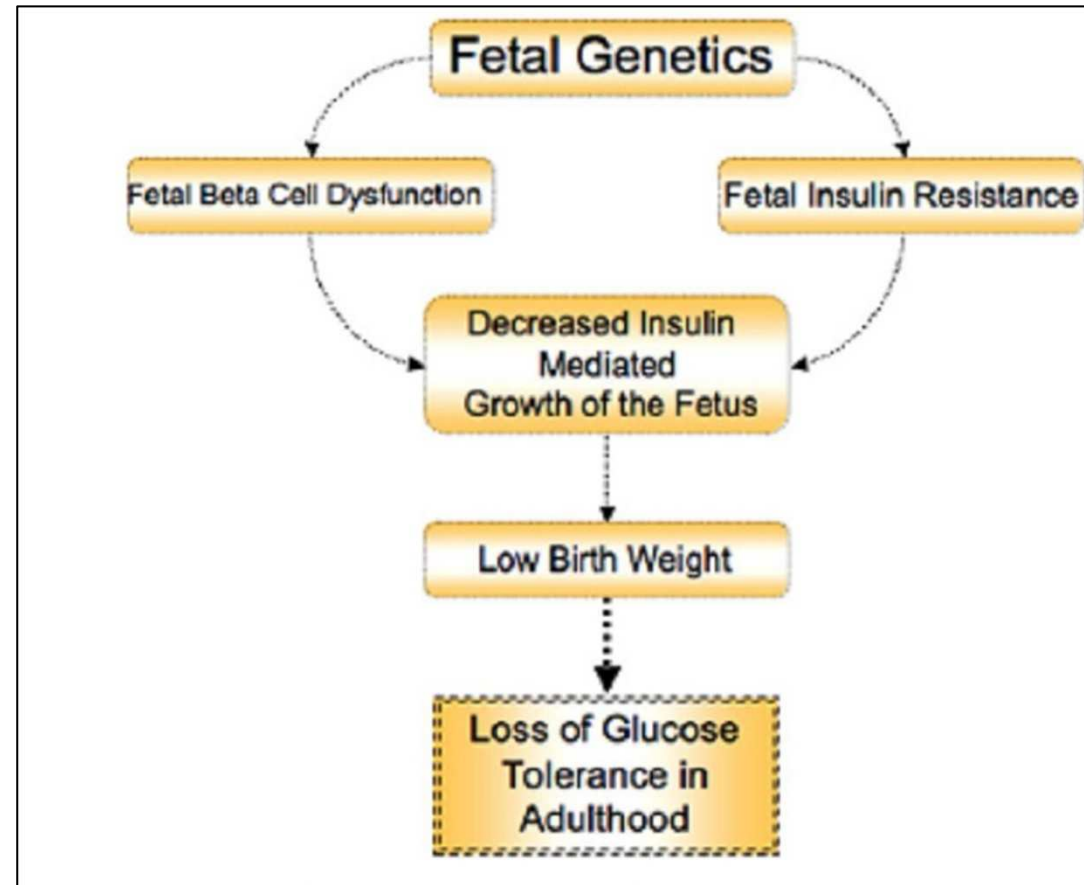
Hormones	Relation to IUGR
Corticotrophin releasing hormone (CRH)	Increased maternal and cord plasma levels in 3. trimester associated with IUGR.
Insulin	Maternal serum levels correlated to nutrient intake and utilization, but not a primary determinant of fetal size. Umbilical cord insulin/glucose ratio lower in SGA than in AGA.
Insulin growth factor - 1 (IGF-1)	Low maternal serum levels in 3. trimester complicated with IUGR and abnormal umbilical artery blood flow.
Leptin	Maternal serum levels do not predict fetal weight, but cord and fetal serum levels correlate with fetal birth weight and may predict IUGR.
Growth hormone (GH) and Placental growth hormone (PGH)	Maternal serum GH and PGH reduced in IUGR with an average of 50 % in 3. trimester when almost all growth hormone is of placental origin.
Human chorionic gonadotrophin (hCG)	1. Maternal plasma levels < 10 percentils in 1. trimester may predict derangement of trophoblast function and IUGR. 2. High maternal levels of hCG and free α-subunit in 2. trimester may predict IUGR. 3. High maternal hCG seum levels in 3. trimester if pathological umbilical artery velocimetry. Normal values when normal Doppler parameters.
Human placental lactogen (hPL)	hPL correlates to fetal size in late 3. trimester, but low if any predictive value in 1. and 2. trimester.
Estriol (E3)	Reduced maternal serum levels in IUGR. Decreased 2. trimester unconjugated E3 maternal serum levels (below 0.75 MoM) significantly associated with IUGR.
Activin A	Maternal Activin A serum concentrations increased in preeclampsia and IUGR, but not in SGA

The U-shaped curve represents the relationship between perinatal nutrition and subsequent risk of **metabolic syndrome in adulthood**, with increased risk of developing obesity coming from both under- and overnutrition in the perinatal period.



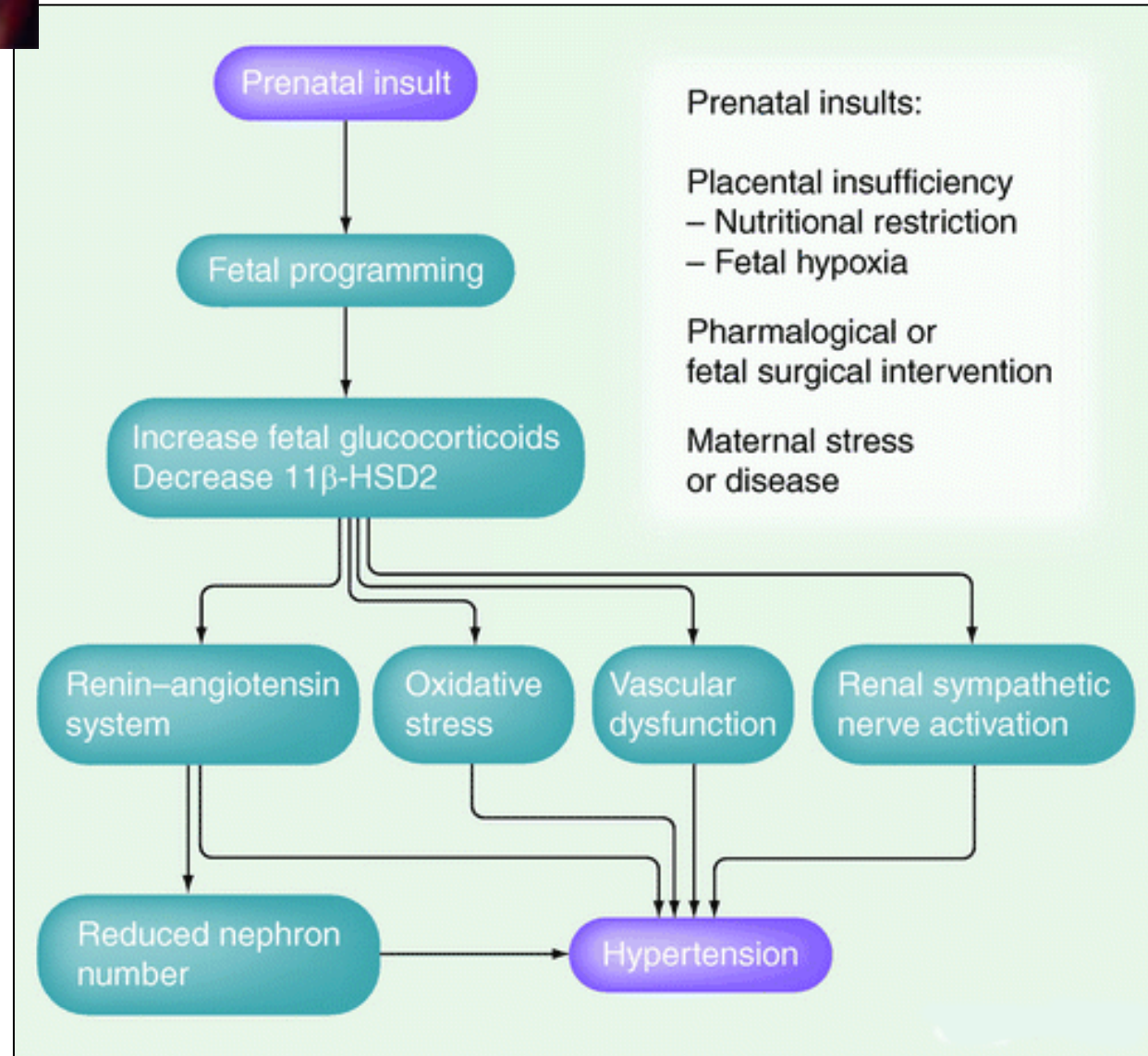


Atteinte métabolique: résistance à l'insuline et le diabète





L'hypertension artérielle

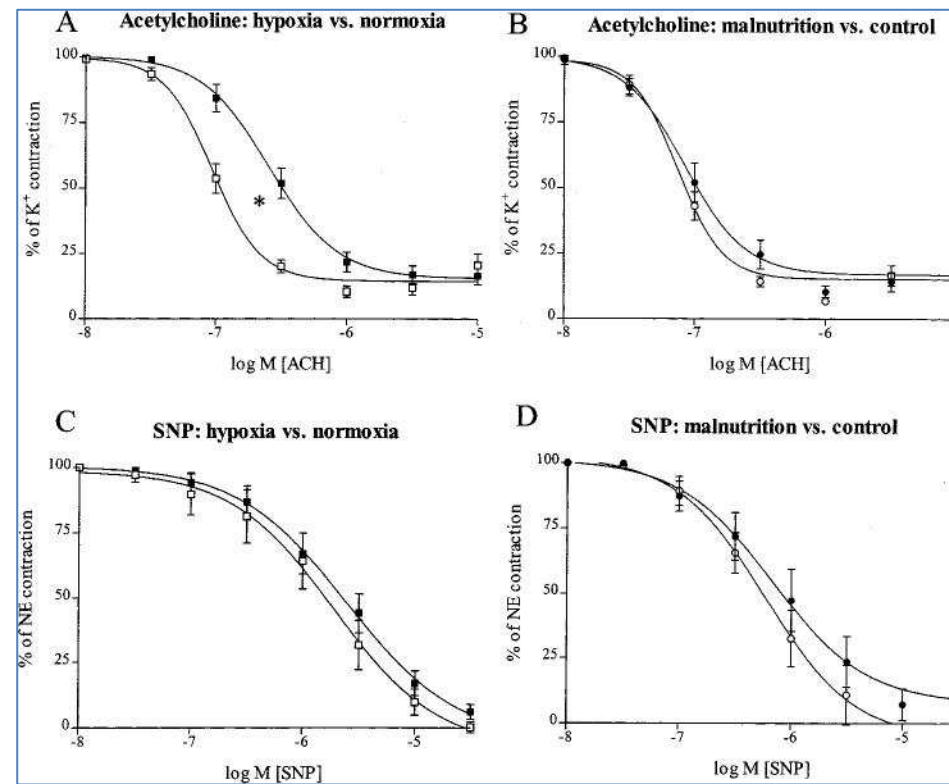


Endothelium-Dependent Reactivity in the Chicken Embryo

KARIN RUIJTENBEEK, LILIAN C.G.A. KESSELS, JO G.R. DE MEY, AND CARLOS E. BLANCO

- Deviations in the rate of intrauterine growth may change organ system development, resulting in cardiovascular disease in adult life. Arterial endothelial dysfunction often plays an important role in these diseases. The effects of two interventions that reduce fetal growth, chronic hypoxia and protein malnutrition, on arterial endothelial function were investigated. Eggs of White Leghorn chickens were incubated either in room air or in 15% O₂ from d 6 until d 19 of the 21-d incubation. Protein malnutrition was induced by removal of 10% of the total albumen content at d 0. *In vitro* reactivity of the femoral artery in response to vasodilators was measured at d 19. Both chronic hypoxia and protein malnutrition reduced embryonic body weight at d 19 by 14% without affecting relative brain weight. Chronic hypoxia or protein malnutrition did not change sensitivity to the exogenous nitric oxide donor, sodium nitroprusside (5.74 ± 0.15 versus 5.85 ± 0.23 and 6.05 ± 0.18 versus 6.01 ± 0.34 , respectively). Whereas protein malnutrition did not modify arterial sensitivity to acetylcholine (7.00 ± 0.10 versus 7.12 ± 0.05), chronic hypoxia reduced sensitivity to this endothelium-dependent vaso-dilator (6.57 ± 0.07 versus 7.02 ± 0.06). In the presence of *N*^w-nitro-L-arginine methyl ester, this difference in sensitivity to acetylcholine was no longer apparent (6.31 ± 0.13 versus 6.27 ± 0.06), indicating that chronic exposure to hypoxia reduced sensitivity to acetylcholine by lowering nitric oxide release. In additional experiments, a decrease in basal nitric oxide release in arteries of 3- to 4-wk-old chickens that had been exposed to *in ovo* chronic hypoxia was observed (increase in K contraction: -0.16 ± 0.33 N/m versus 0.68 ± 0.20 N/m). Protein malnutrition and chronic hypoxia both induce disproportionate growth retardation, but only the latter impairs arterial endothelial function. Intrauterine exposure to chronic hypoxia induces changes in arterial endothelial properties that may play a role in the development of cardiovascular disease in adult life.
- ***Pediatr Res* 53: 573–579, 2003)**

ACH- and SNP-induced relaxation in femoral arteries contracted with 63 mM K⁺ of embryos exposed to chronic hypoxia or protein malnutrition and normoxic and sham control embryos. Sensitivity to ACH was decreased in artery segments of hypoxic (A, *filled symbols*) compared with normoxic embryos (A, *open symbols*), whereas responses to SNP (C) were unchanged after chronic hypoxia. Arterial responses to ACH (B) and SNP (D) were not significantly different between embryos exposed to protein malnutrition (*filled symbols*) and sham control embryos (*open symbols*). Mean $\pm$ SEM, * $p < 0.05$ (for the entire concentration-response curve).



Consequences in Infants That Were Intrauterine Growth Restricted

Erich Cosmi,¹ Tiziana Fanelli,¹ Silvia Visentin,¹ Daniele Trevisanuto,² and Vincenzo Zanello²

Journal of Pregnancy Volume 2011 (2011), Article ID 364381, doi:10.1155/2011/364381

- **Endothelium dysfunction and increased wall thickness (intima-media of aorta and carotid, in newborn, myocardial changes)**
- **Fetal Programming and Renal Consequences: reduction in number of nephrons and relative hyperfiltration**
- **Infant Neurodevelopment: cognitive impairments, attention-hyperactivity-deficit disorder, autism**
- **Psychiatric: schizophrenia**

Quelles sont les objectifs:
la réduction de la mortalité et de la morbidité
tout en gardant un bon sens



About fetal programming

Last revised 12 December 2011

Fetal programming is an emerging concept that links environmental conditions during embryonic and fetal development with risk of diseases later in life. Epidemiological observations as well as clinical and experimental studies support the concept of fetal programming as the origin of a number of diseases including obesity, type 2 diabetes and allergic diseases.

The fetal environment is influenced by several factors including the intake of macro- and micronutrients and toxic compounds by the mother. The genome as such is not changed in the programmed individual, but the causative factors may affect the expression of genes in a way that have lasting effects on the metabolic functions. The critical issue is that fetal programming is even transmitted to the next generations.

However, the molecular mechanisms that are involved in this fetal programming are far from understood, and Centre for Fetal Programming aim to unravel the impact of maternal dietary factors on childhood health.

La programmation foetale

- Elle peut être à l'origine de
 - La réduction de la division cellulaire rendant des organes plus petits
 - La perturbation de circuits hormonaux (le système RAA)
 - La perturbation de l'angiogenèse
 - La perturbation de l'élastogenèse (dans les vaisseaux et le poumon)
- Elle peut être une explication « ancienne » de
 - l'hypertension artérielle
 - Une résistance à l'insuline
 - Le diabète sucré de type 2
 - L'obésité (résistance à la leptine)
 - Une protéinurie
 - Des troubles psychiatriques
 - Des troubles de l'apprentissage
 - Des troubles de l'immunité épithéliale

(programmation fœtale: suite)

- Jusqu'à il y a peu, on pensait que les maladies cardiovasculaires et métaboliques résultaient de l'interaction entre le comportement d'un individu et son patrimoine génétique. Des données récentes indiquent que la programmation fœtale joue un rôle important dans la pathogenèse de ces affections. Parmi les mécanismes pathophysiologiques sous-jacents, des modifications épigénétiques semblent jouer un rôle prépondérant. Ces modifications peuvent être acquises à différents stades du développement et sont transmissibles lors de la division cellulaire puis de génération en génération.
- Nos récents travaux ont permis de démontrer, d'une part que la programmation fœtale représente un facteur de risque important et jusqu'ici méconnu de l'hypertension artérielle pulmonaire et surtout d'autre part, pour la première fois chez l'homme, que ses effets à long terme sont réversibles, même à l'âge adulte.
- Dans leur ensemble, ces nouvelles découvertes pourraient avoir une importance toute particulière pour le praticien qui devrait prendre en compte l'anamnèse des événements périnataux dans sa prise en charge quotidienne, notamment lors de l'évaluation du risque cardiovasculaire et métabolique de son patient. D'autant plus que l'on peut espérer l'apparition, dans un futur proche, de médicaments permettant de diminuer l'influence négative de certains événements périnataux sur le risque cardiovasculaire et métabolique du patient.

Et plus tard dans la vie de l'enfant...

- Petite enfance: le nanisme psychosocial
- Adolescence : anorexie mentale

Merci de votre attention

