

# « AUBES HÉSITÉES ENTRAÎNENT DES JOURNÉES COMPLIQUÉES » OU LE « FETAL PROGRAMMING » REVISITÉ

OU LES CONSÉQUENCES CHEZ L'ENFANT, L'ADOLESCENT ET LE JEUNE ADULTE DE CONDITIONS PRÉCOCES PARTICULIÈRES ( BIEN PLUS QUE LE « FETAL PROGRAMMING »)

**HOMMAGE À FORRESTER COCKBURN ET CECILE DRILLIEN, EDINBURGH UNIVERSITY**

CYCLE DE CONFÉRENCES FACULTAIRES

FACULTÉ DE MÉDECINE UCB

PROFESSEUR ORESTE BATTISTI

## 2

1978: J'avais reçu un livre « Neonatal Medicine » de Cockburn et Drillien  
Je le feuillette et je vois cette image

I remember, when I was resident in neonatal intensive care (that was in the seventies, hence forty years ago), how fascinated I had been by the following sentence: "***Time present and time past are both perhaps present in time future, and time future contained in time past***" –Burnt Norton, Thomas Stearns Eliot. I sincerely couldn't, at that time, realize the global meaning of these words

- **Le présent et le passé se retrouvent peut-être dans le temps futur**
- **Et peut-être que le temps futur fait partie du passé**
- **Et j'ajouterais**
- **que le futur est dans le présent**



Time present and time past  
Are both perhaps present in time future,  
And time future contained in time past.

*Burnt Norton*  
Thomas Stearns Eliot.

3

Ah bon !

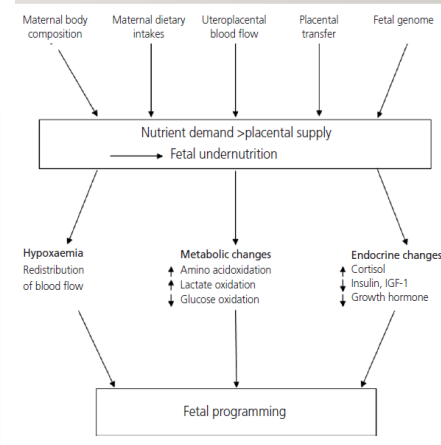
## Forrester Cockburn Cecile Drillien

Neonatal Medicine., Forrester Cockburn; Cecil M Drillien.  
Oxford,London : Blackwell Scientific Publications., 1974

Ce sont ces deux pédiatres, chercheurs et cliniciens qui sont à l'origine de l'hypothèse de l'étiologie précoce dans la vie et des répercussions lointaines de maladies chez l'être humain. Les autres, comme Widdowson et Mc Cance suiveurs proches et Barker suiveur plus lointain, sont venus après, bien après.

Barker DJ. In utero programming of chronic disease. Clin Sci (Lond) 1998;95:115-28.

Widdowson EM, McCance RA. A review: new thoughts on growth. Pediatr Res 1975;9:154-6.



« Fetal programming hypothesis »

Terminologie trop restreinte



## THEMATIC ISSUE

**“The compromised fetal and neonatal lives and their possible long-term consequences”**

### Aims & Scope:

Current Pediatric Reviews publishes frontier reviews, drug clinical trial studies and guest edited thematic issues on all the latest advances in pediatric medicine. The journal's aim is to publish the highest quality review articles dedicated to clinical research in the field. The journal is essential reading for all researchers and clinicians in pediatric medicine.

### Abstract:

This special issue concerns several topics about the possible long-term consequences when a given life, during his fetal and neonatal periods, is compromised. Research in perinatal medicine not allowed only to progressively improve the daily care of fragile neonates but also their outcome in respect to the following systems: brain and development, heart and vessels, kidneys, respiration, nutrition and digestive tract, immunity, the infant - parent's attachment. This issue contains an introductory and reflexive paper By Oreste Battisti (University of Liège) about the impact of perinatal research on different important topics. Then the group of Umberto Simeoni (University of Lausanne) goes through the topic of prematurity and its complex management in long term cardiovascular and renal consequences. After that, the team of Bernard Thebaud (Ottawa Hospital Research Institute) discuss on bronchopulmonary dysplasia and the role of stem cells in its potential therapeutic. Then the group of Olivier Baud (Children's Hospital Robert Debré and University of Geneva) gathers the actual knowledge on the neonatal and long term consequences of fetal growth restriction. From the period of having been fascinated by the following sentence: “Time present and time past are both perhaps present in time future, and time future contained in time past” –Burnt Norton, Thomas Staerns Eliot, the medical world can realize the global meaning of these words, especially in the follow-up studies of these young patients, in their preventive medicine and in the necessary communication between Pediatrics (Internal Medicine of children) and Internal Medicine (of adults).

### Indexed In:

Emerging Sources Citation Index (ESCI), MEDLINE/PubMed, Scopus, EMBASE, Chemical Abstracts Service/SciFinder, ProQuest, ChemWeb, Google Scholar, EMNursing, CINAHL® (CUMULATIVE INDEX TO NURSING AND ALLIED HEALTH LITERATURE), Genamics JournalSeek, MediaFinder®-Standard Periodical Directory, METADEX, PubsHub, J-Gate, CNKI Scholar, Suweco CZ, TOC Premier, EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory and JournalTOCs.

### Guest Editor:

**Dr. Professeur Oreste Battisti**

Faculty of Medicine ULg (Be) et UCB (RDC)



**Bentham Science**  
Publishers of Quality Research



Quelques importants aspects à ce propos ont été publiés dans ce cahier, paru en 2018.

**Aube:** Première lueur du soleil levant qui commence à blanchir l'horizon ; moment de cette lueur.



« Un dromadaire? = un chameau à une bosse... »

Apprendre ou réapprendre le sens critique, l'utilisation des bons mots, du bon raisonnement

?



« Un chameau? = un dromadaire à deux bosses... »

Précède ou suit ?!

**Aurore:** Lueur brillante et rosée qui suit l'aube (et précède le lever du soleil) ; moment où le soleil va se lever



- Notre programme est génétique
  - Il peut être impacté à tout moment:
    - Depuis le stade d'embryon
    - En passant par la période fœtale
    - Puis l'enfance et l'adolescence
    - Et plus loin encore
- = impactions du programme

# 7

## « LA VIE EST UN CONTINUUM » FORCÉMENT!

- La médecine comme d'autres disciplines « saucissonne » ou sectorise la vie selon l'âge, le sexe, les organes,...
- L'intention honorable au départ étant de se focaliser sur une période « le temps nécessaire » pour mieux comprendre
- Cependant il ne faut pas oublier qu'il faut refaire ce puzzle « immédiatement ou dès que possible » ce qui, malheureusement, n'est pas toujours fait
- **La pédiatrie est la médecine interne de l'enfant et la néonatalogie est partie intégrante de la pédiatrie**
- **La périnatalogie** rassemble l'obstétrique et la néonatalogie sur un focus: le fœtus et la maternité.
- Certaines voire beaucoup de **pathologies de l'adulte** et de l'enfant, internistiques ou chirurgicale ou neuropsychiatrique exigent une collaboration entre les sous-spécialités
- Certains tissus de l'organisme ont été à tort pendant longtemps considérés comme peu actifs: le tissu osseux, le tissu adipeux. D'autres ont été sous-estimés dans leur importance, comme la peau et les phanères.

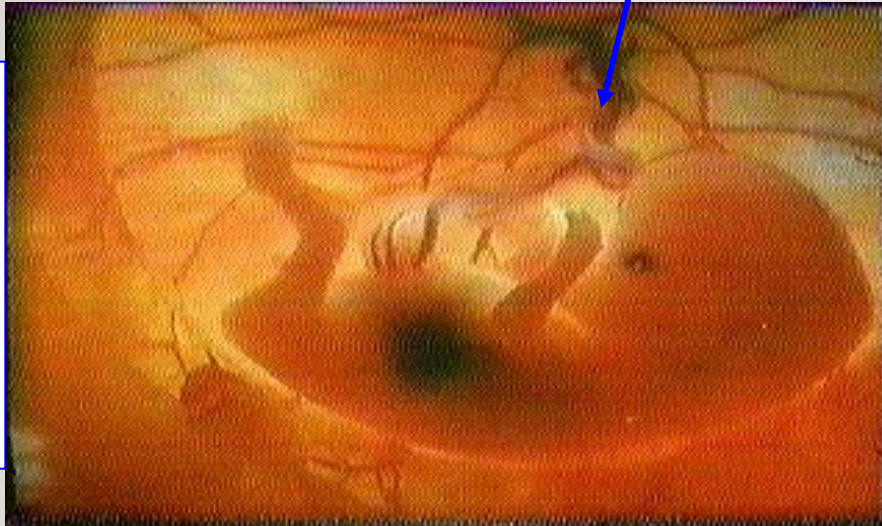
# LE PLACENTA UN COMPAGNON SOUS-ESTIMÉ OU PAS ASSEZ ESTIMÉ ET POURTANT IL EST NOTRE « **UN HANCHE GARDIEN** »

mother

placenta

## Placenta:

- HPL  $\infty$  GHG and prolactin  
insulin resistance
- other endocrine functions
- Transfer of O<sub>2</sub>
- Active Transfer of AA
- Facilitated Transfer  
of glucose and lactate
- Transfer of EAA



## Fetus:

- high O<sub>2</sub> consumption
- Dual role of insulin
- dependency on

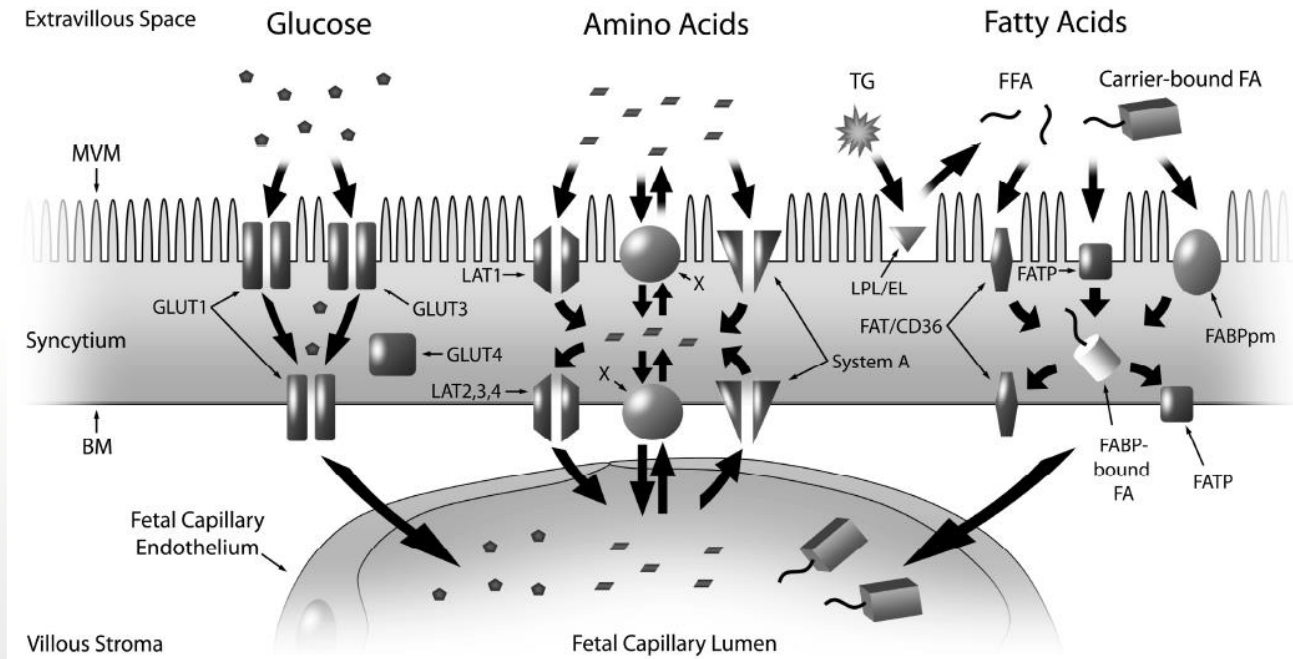
## Received O<sub>2</sub>:

Transfer of AA  
Synthesis of cortisol, IGF1 and 2,  
T3



# À l'accouchement, il y a naissance de l'un, délivrance de l'autre, et pas toujours au revoir et merci au placenta

9



Le placenta mérite encore et encore d'être étudié

Beaucoup d'études déjà en anatomo-pathologie et en biochimie: hormones, récepteurs, glucose, insulin... pas seulement! Aussi la génétique

TABLE 2: Monogenic defects associated with insulin-resistant dependent IUGR.

Genetic	Defects	Disease	Pathophysiology
Glucokinase (GK)	Heterozygous mutations	Glucokinase deficiency	Low foetal insulin secretion
Insulin promoter factor 1 (IPF1)	Homozygous mutation	Pancreatic agenesis	Foetal insulin secretion is abolished
Suplhonylurea-receptor1/Kir6 (SUR1/Kir6)	Homozygous mutation	Nesidioblastosis	Increased insulin secretion
Insulin receptor (IR)	Homozygous mutation	Leprechaun syndrome	Marked insulin resistance
6q22-q33	Duplication or Paternal isodisomy	Transient neonatal diabetes	Reduced insulin secretion



Recherches potentielles sur le placenta isolé:

- Perméabilité pharmacologique
- Perméabilité toxicologique
- Histologie, microscopie électronique
- Sang foetal et drepanocytose

**La nutrition fœtale a une composition très particulière et complètement différente de celle proposée après la naissance**

In utero

after

Kcal/kg/d	120	120
QO2 l/kg/m	6-8	6-8
% Proteins	20-30	10-15
% Lipids	< 5	25-30
% carbohydrates	60-70	50-60

**Le passage transplacentaire d'AA entre 22 et 28 semaines gestationnelles est de 4 g/kg/J :**

- 1.** 50% production Energie.
- 2.** 50% croissance.

**L'arrêt brutal de cet apport va mener à l'utilisation des protéines endogènes (= protéolyse).**

**Sans ou trop peu d'apport protéique exogène, l'enfant va perdre, par protéolyse, 1 à 2% de ses réserves protéiques par jour.**

## The growth of brain and muscles in premature neonates:

### A comparison between antenatal and postnatal periods (Infants from birth to 40 days of life)

Oreste Battisti, Leon Withofs (+), Serge Zigabe, Jean-Paul Langhendries, Anne Adant-François, Jean-Marie Bertrand, Kindja Nyamugabo, Kalomoïra Kefala and Evangelia Gkiougki

Corresponding author: Oreste Battisti, Professor of Pediatrics and Neonatal Medicine  
[Oreste.battisti@ulg.ac.be](mailto:Oreste.battisti@ulg.ac.be)

Service Universitaire de Pédiatrie et Néonatalogie, CHU Liège (B) and Service Universitaire de Pédiatrie, UCB (RDC) and The Neonatal Intensive Care Unit, Clinique Saint-Vincent de Paul, Liège Belgium

Annales Africaines de Médecine



Pediatrics & Therapeutics

Battisti, *Pediatr Therapeut* 2012, 2:3  
<http://dx.doi.org/10.4172/2161-0665.1000123>

Research Article

Open Access

## The In Utero and in the Postnatal Period Growth in Human Newborns

Oreste Battisti\*

*Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, University of Liege Pediatrics and Neonatal Medicine, Route de l'hôpital, Belgium*

## THE BRAIN AND CEREBELLUM INDICES OF GROWTH

14

	NIUG	IUG	P
<b>Cerebellum</b>			
Δ width mm /week			
- utero period	1.75± 0.24	0.7 ± 0.12	< 0.01
- postnatal period	1.75 ± 0.3	1 ± 0.18	< 0.01
Δ area mm <sup>2</sup> / week			
- utero period	6.3 ± 0.9	5 ± 0.9	< 0.05
- postnatal period	110 ± 15	85 ± 11.9	< 0.01
<b>Brain</b>			
hemispheric growth (mm)			
- utero period	0.926 HC – 5 0.675 GA +1.09	0.98 HC – 5 0.8 GA -4.2	> 0.05 > 0.05
- postnatal period	0.864 GA – 5.4 0.925 HC – 4.9	0.8 GA – 4 0.92 HC – 4.7	< 0.05 > 0.05

Le RCIU a des effets sur la croissance:

- Sur nombre de tissus du cervelet dans chaque période
- cérébrale postnatale dans la période postnatale

**THE CALCULATED LIPIDS CONTENTS OF BRAIN (LCB EXPRESSED IN % OF CM) ACCORDING TO MEASURED HEAD CIRCUMFERENCE (HC EXPRESSED IN CM). REGRESSION LINES WITH SD AND  $R^2$**

	LCB in % CM NIUG	LCB in % CM RIUG	P
In utero sample	0.633 HC + 6.57  (sd =6.57, r <sup>2</sup> 0.98) (n=125)	0.675 HC+ 7  (sd = 3.8 r <sup>2</sup> 0.98) (n=25)	< 0.01
Postnatal sample	0.5 HC + 5.4  ((sd = 2.6, r <sup>2</sup> 0.98) (n=372)	0.54 HC+ 5.6  ( sd =3 r <sup>2</sup> 0.98) (n=81)	< 0.01

**Le contenu lipidique du  
cervelet  
Est plus élevé en cas de RCIU,  
durant la vie fœtale et durant  
la période néonatale...  
À défaut d'apport protéique**

**THE MUSCLES MASS (MM G) ACCORDING TO MEASURED BODYWEIGHT IN G (BW) OR GESTATIONAL AGE (GA IN WEEKS) AND ACCORDING TO THE MODE OF FEEDING.**

	NIUG	RIUG	p
<b>« fetal sample »</b>	MM g	MMg	
	0.18 BW – 55 (r <sup>2</sup> =0.25)	0.29 BW -79.7 (r <sup>2</sup> =0.25)	< 0.01
	44.51 GA -1050 (r <sup>2</sup> =0.37)	30.46 GA - 708 (r <sup>2</sup> 0.36)	< 0.01
<b>Postnatal sample</b>			
<b>- enteral feeding</b>			
MM g	0.26 BW – 41.45 (r <sup>2</sup> =0.6)	0.28 BW – 80 (r <sup>2</sup> =0.34)	< 0.01
MM g/week	30.5 ± 4	25 ± 6	< 0.01
MM % BW	26±3	21 ± 3	< 0.01
<b>- parenteral feeding</b>			
MM g	0.21 BW – 12.4 (r <sup>2</sup> = 0.54)	0.27 BW -50.3 (r <sup>2</sup> = 0.56)	< 0.01
MM g/week	34.4 ± 6	27 ± 5	< 0.01
MM % BW	20.4 ± 4	22 ± 5	> 0.05

**En cas de RCIU, la synthèse musculaire est moindre. L'alimentation entérale s'accompagne d'une plus grand synthèse musculaire qu'en alimentation parentérale.**



# LA RUPTURE PRÉMATURÉE DES MEMBRANES

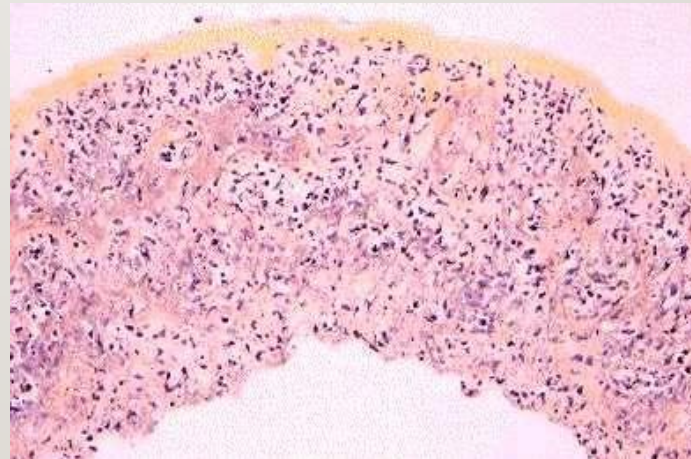
- Installée avant 27 semaines, elle peut **entraver la croissance pulmonaire** dans sa composante élastique et favoriser l'hypoplasie pulmonaire.
- Le pronostic maternel et foetal, dans la RPM à terme, s'est considérablement amélioré. Cependant, il persiste pour l'enfant une augmentation du **risque infectieux**, proche de 1 à 2 %. Trois facteurs sont en cause : le toucher vaginal, le portage maternel de SGB, la durée de la phase de latence supérieure à 36-48 heures.
- Le nombre de touchers vaginaux doit être diminué.
- Le travail peut être induit dès l'arrivée. Cependant, en l'absence de signes d'infection ou de danger foetal, un délai d'observation sous surveillance étroite de 12 à 24 heures (voire même jusqu'à 72 heures) peut être accepté pour attendre le début spontané du travail ; la température maternelle et le rythme cardiaque foetal doivent être régulièrement surveillés.
- Chez les mères colonisées par le SGB, une antibiothérapie est indiquée dès l'admission et le déclenchement immédiat est recommandé.
- Enfin, l'apparition de signes infectieux doit faire débiter sans attendre une antibiothérapie après réalisation de prélèvements bactériologiques, et faire considérer l'enfant à la naissance comme à risque infectieux.

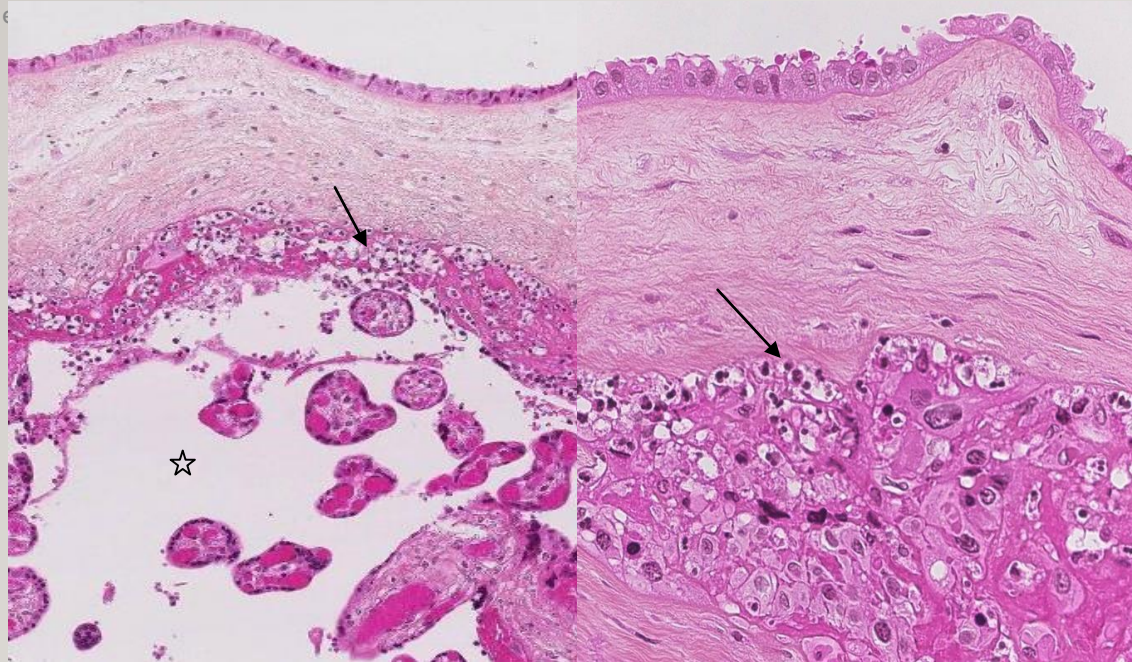
# 18 CHORIOAMNIOTITES AIGUES

---

**SEULES 10% DES  
CHORIOAMNIOTITES  
ONT UNE TRADUCTION  
CLINIQUE**

- **INFECTIONS  
ASCENDANTES**
- **RUPTURE PREMATUREE  
DES MEMBRANES**
- ***1ère CAUSE D'AVORTEMENTS  
SPONTANES DU 2<sup>e</sup>  
TRIMESTRE DECES du 3<sup>e</sup>  
trimestre***





Le placenta devrait être examiné:

- Sur le plan anatomique pour chaque naissance;
- Sur le plan histologique dans toute grossesse et accouchement anormal.
- Sur le plan bactériologique dans toute suspicion d'infection materno-foetale
- Ici, bactériologique en culture ANAÉROBIQUE.

- En cas de prématurité
- En cas de RCIU
- En cas d'infection périnatale

Recherche en anatomopathologie



## Classification de « physiologiste » → trop simpliste en clinique



Oui oui!

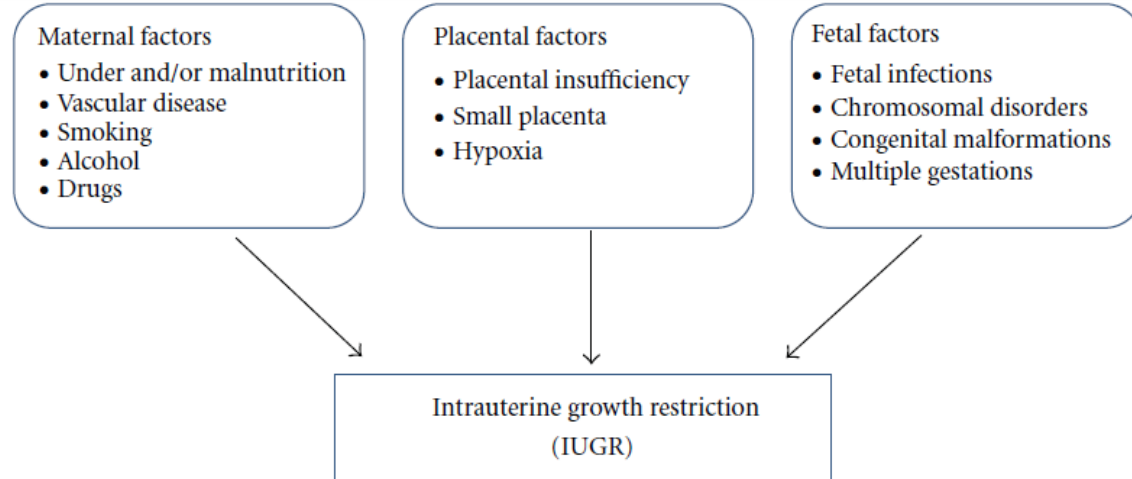


FIGURE 1: Intrauterine growth restriction (IUGR) can result from a variety of maternal, placental, and fetal factors, either individually or in combination.

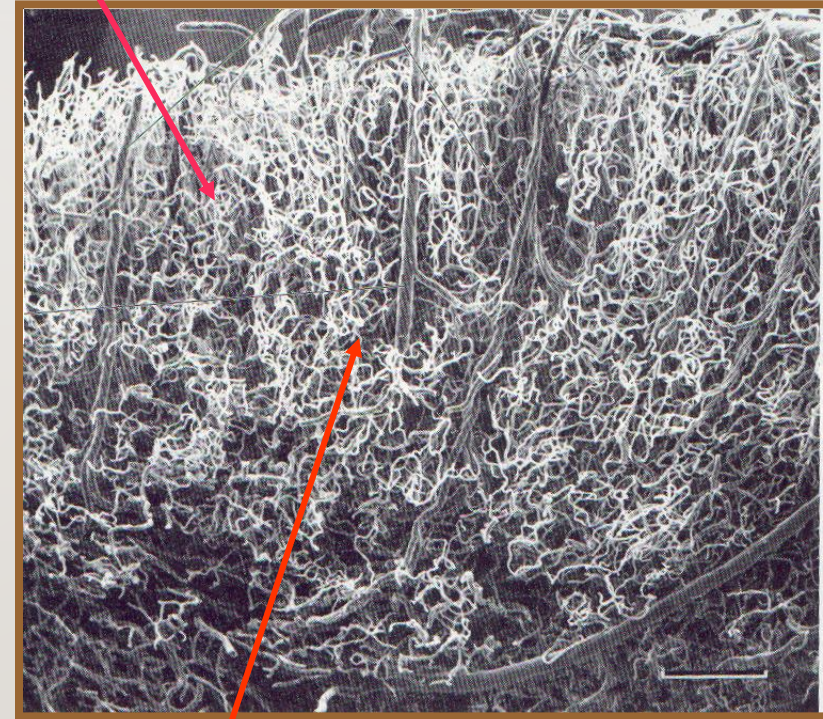
# PERINATAL BRAIN INJURIES: INFLAMMATION AT THE END

- Early neuronal migration ( Rakic )
- Late neuronal migration ( Sarnat )
- Cerebral blood flow ( Lou )
- Autoregulation of CBF ( Lou, Greisen )
- 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

Battisti et coll,  
 Société Belge de  
 Pédiatrie 1992

From an « explanatory cascade of events »

○ Battisti, early and late in life

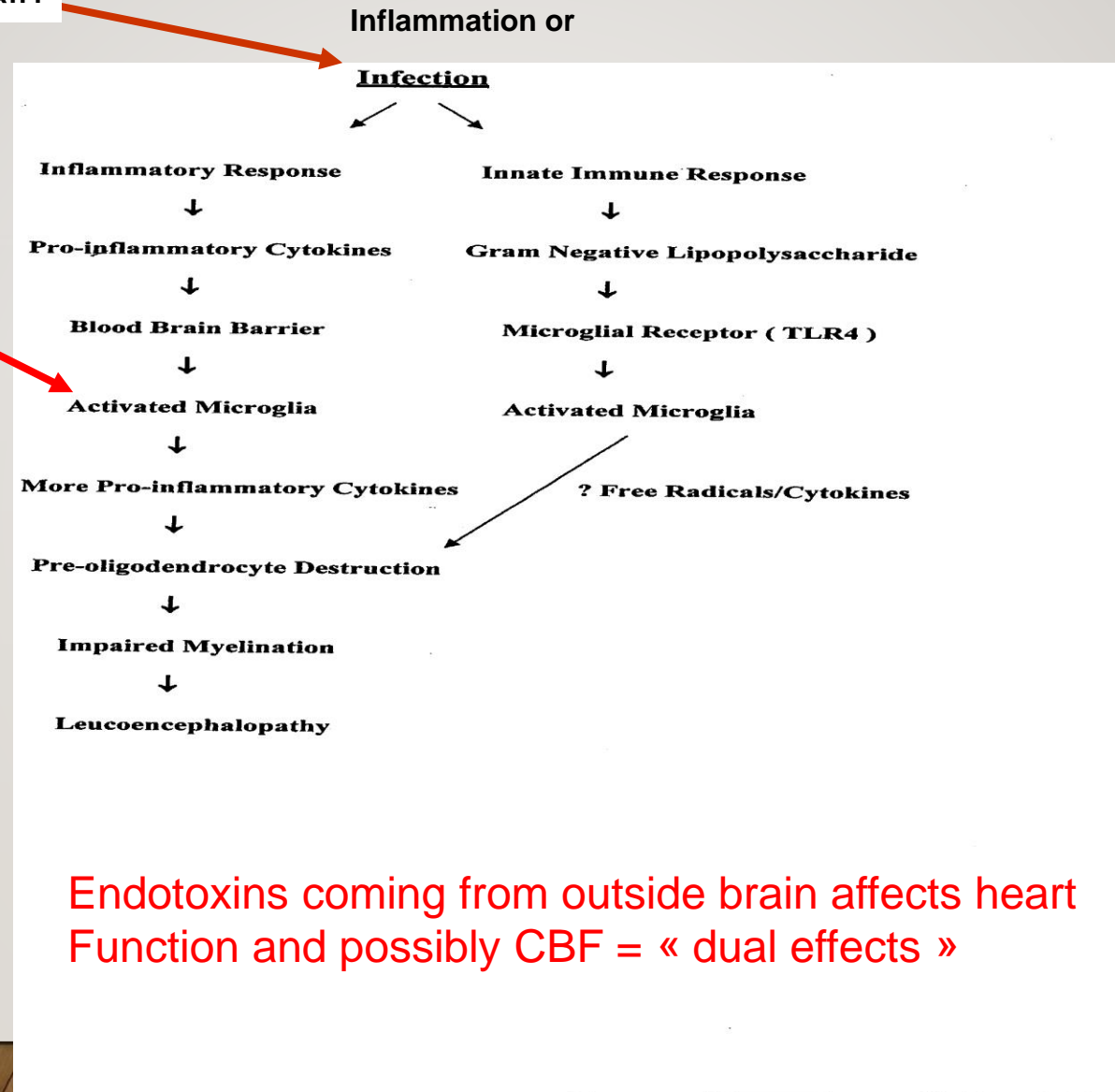
22

From outside brain

25% des cas

From inside brain

75 % des cas



Battisti et coll,  
Société Belge de  
Pédiatrie 1992

Endotoxins coming from outside brain affects heart Function and possibly CBF = « dual effects »

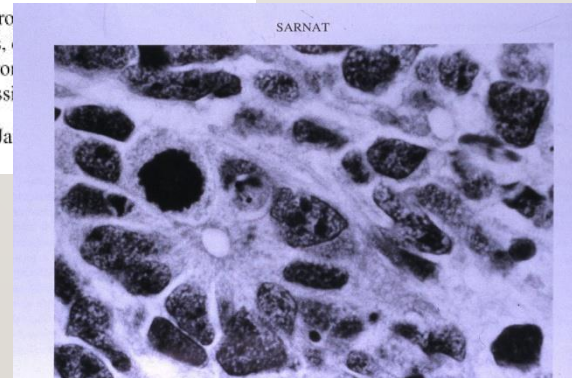
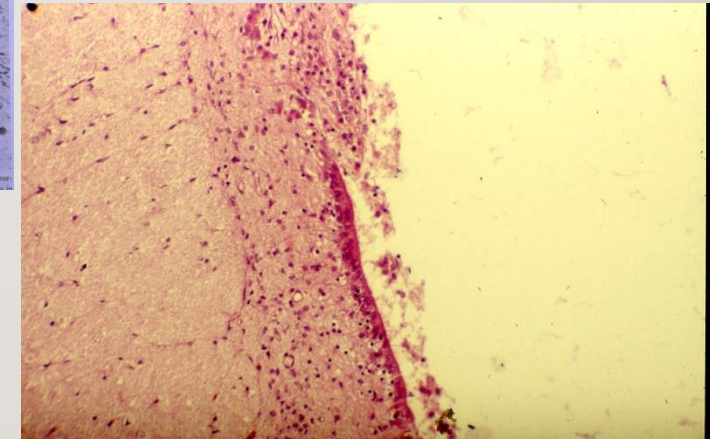
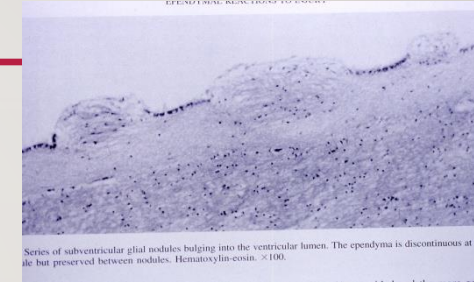
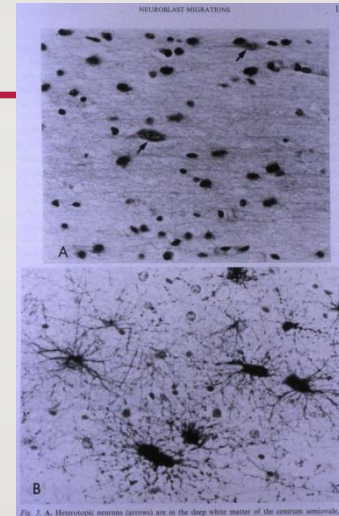
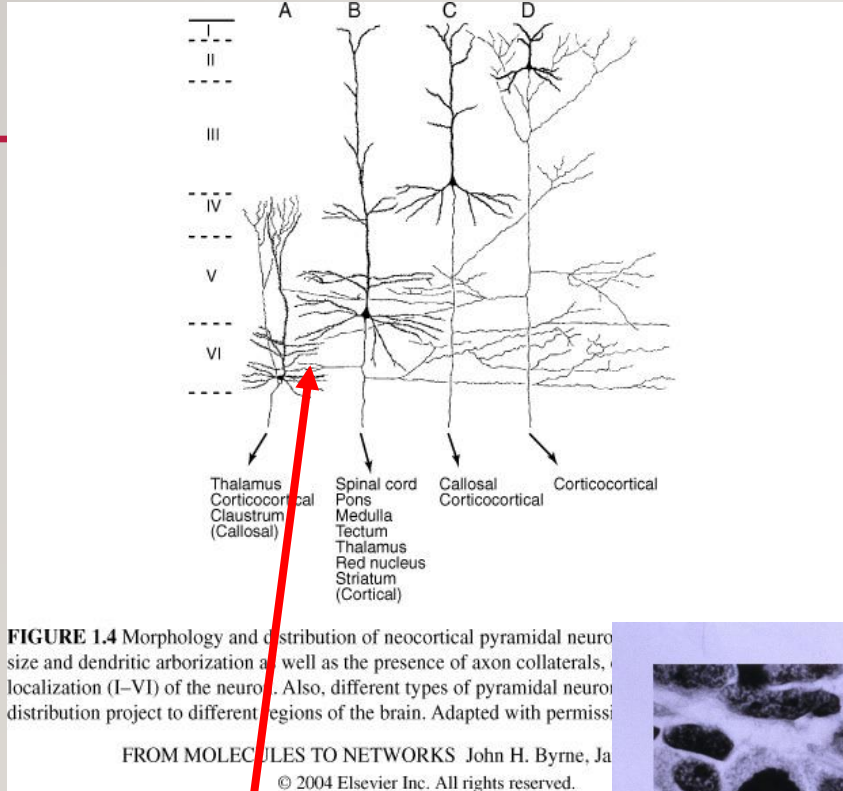
# DISTURBANCES OF LATE NEURONAL

## MIGRATION:

AXONAL RETRACTION, PERICAPILLARIES CONGRUENCE, ROSETTES, EPENDYMAL DYSRUPTION,

○ Battisti, early and late in life

23

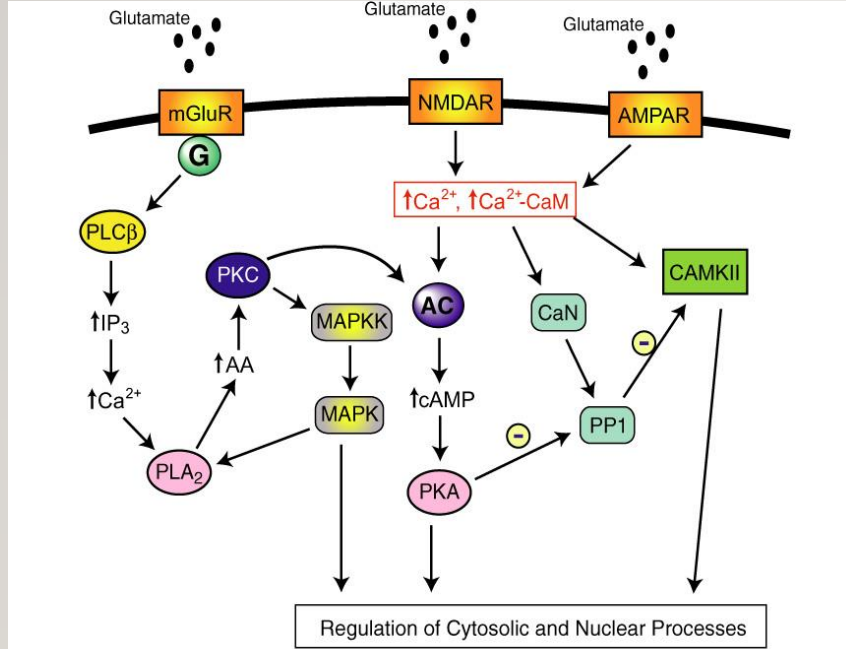


And also of volume and Myelination

Sarnat and Sarnat, 1986

# EXCITOTOXICITY: APOPTOSIS AND NECROSIS; NEUROPLASTICITY

24



**FIGURE 14.5** Aspects of a model that relates glutamate exposure at hippocampal synapses to long-term synaptic strengthening. Glutamate can act through metabotropic glutamate receptors (mGluR) to activate G proteins (G). Glutamate also acts through NMDA and AMPA receptors to increase intracellular levels of free  $Ca^{2+}$  and  $Ca^{2+}$  bound to calmodulin. These events lead to activation of phospholipase C (PLC), CAMKII, calcineurin (CaN), adenylyl cyclase (AC), and PKA. Two forms of cross-talk between these signaling pathways are illustrated. As discussed in the text, PKA activation leads to the inhibition of PP1. This inhibition relieves dephosphorylation of CAMKII by PP1, thus helping to sustain CAMKII activity. Also, MAPK activates phospholipase  $A_2$  (PLA<sub>2</sub>) and the resulting increase in arachidonic acid activates PKC. PKC in turn activates MAPKK, which further activates MAPK. As illustrated, MAPK, PKA, and CAMKII regulate gene expression and cytosolic components, such as the cytoskeleton, that are essential for long-term synaptic strengthening.

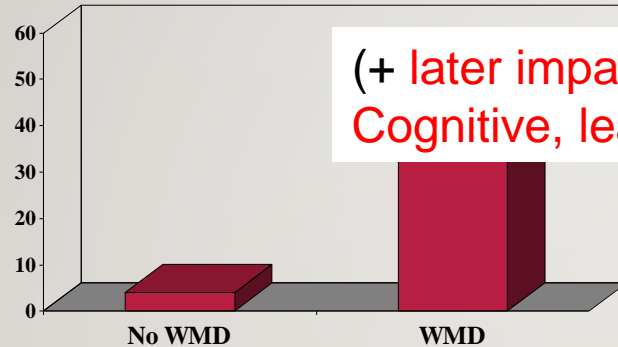
FROM MOLECULES TO NETWORKS John H. Byrne, James L. Roberts  
© 2004 Elsevier Inc. All rights reserved.





# WHITE MATTER DAMAGE AND CEREBRAL PALSY

Percent with CP



(+ later impairments !):  
Cognitive, learning

Collaboration entre la pédiatrie, la neurologie, l'ORL, l'ophtalmologie, la médecine de revalidation

- Les hémorragies péri et intraventriculaires: hémodynamique
- Les différentes formes de leucomalacie: inflammatoire
- Les troubles cognitifs

# 26

La myélinisation démarre aux alentours du terme et se prolonge pendant des années jusqu'à 8 ans pour le cervelet

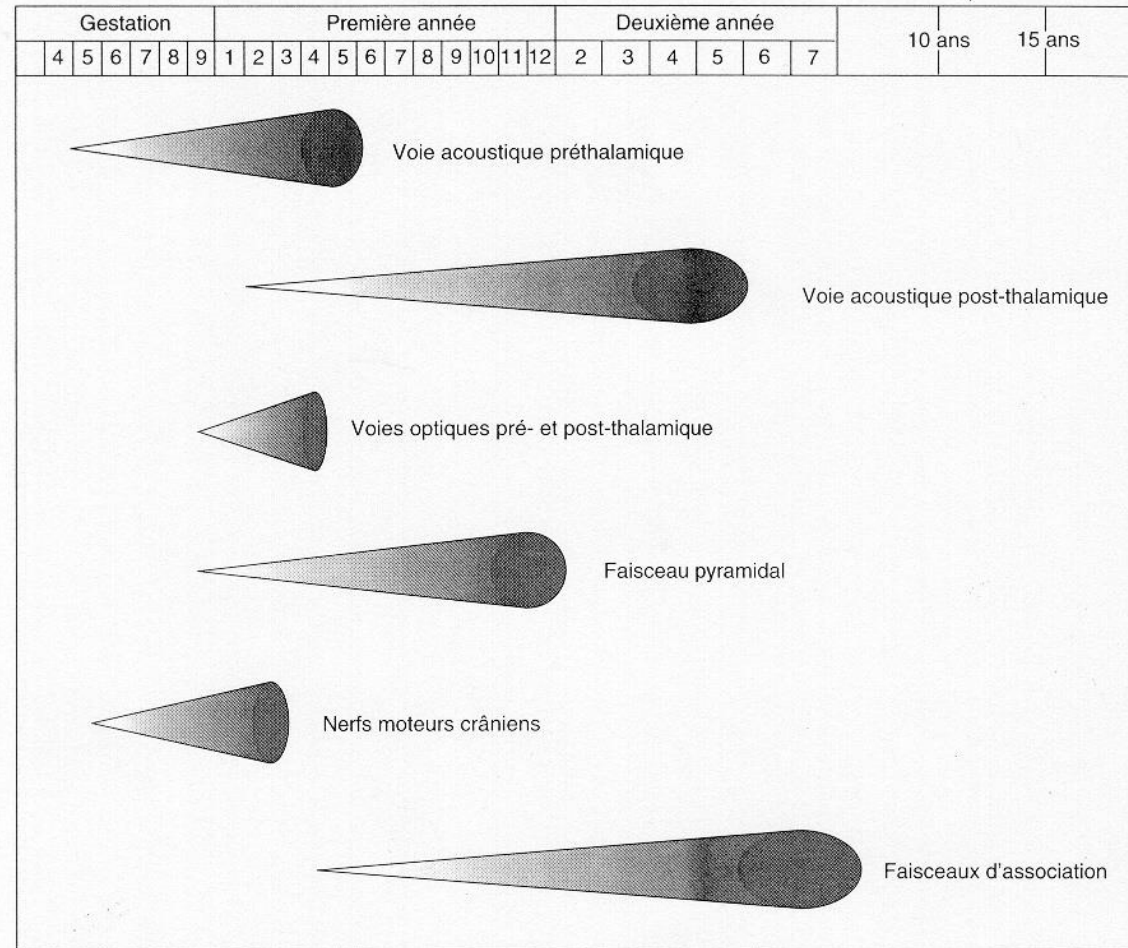


FIG. 1-7. — Développement de la myélinisation. On a représenté ici ce développement de façon très schématique, pour les voies les plus impliquées dans la réalisation du langage, à partir des données classiques de Yakovlev et Lecours (1967), simplifiées par Habib (1993). Le processus de myélinisation est très progressif pour ce qui est des voies acoustiques post-thalamiques, ainsi que des faisceaux d'association sous-corticaux et intra-corticaux, et il ne s'achève qu'avec la fin de la première décennie de la vie.

27

# CONCERNANT LES RÉPERCUSSIONS SUR LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

---

- **Infirmité motrice d'origine cérébrale ou cérébelleuse**
- **Trouble de l'attention et hyper-réactivité**
- **Spectre autistique**
- **Épilepsie**
- **Déficit de la vue**
- **Déficit de l'audition**
- **Troubles cognitifs**

**L'ACIDE FOLIQUE  
MAIS AUSSI LA VIT B12...**



## Déficit systémique en acide folique

## Dénutrition

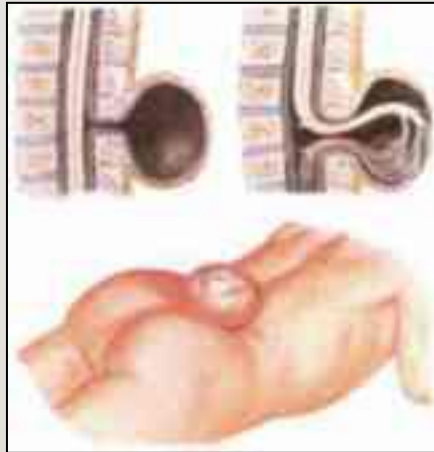
Malabsorption  
Antifolate agents  
Congenital folate malabsorption  
Inborn errors of metabolism

## Déficit cérébral en acide folique

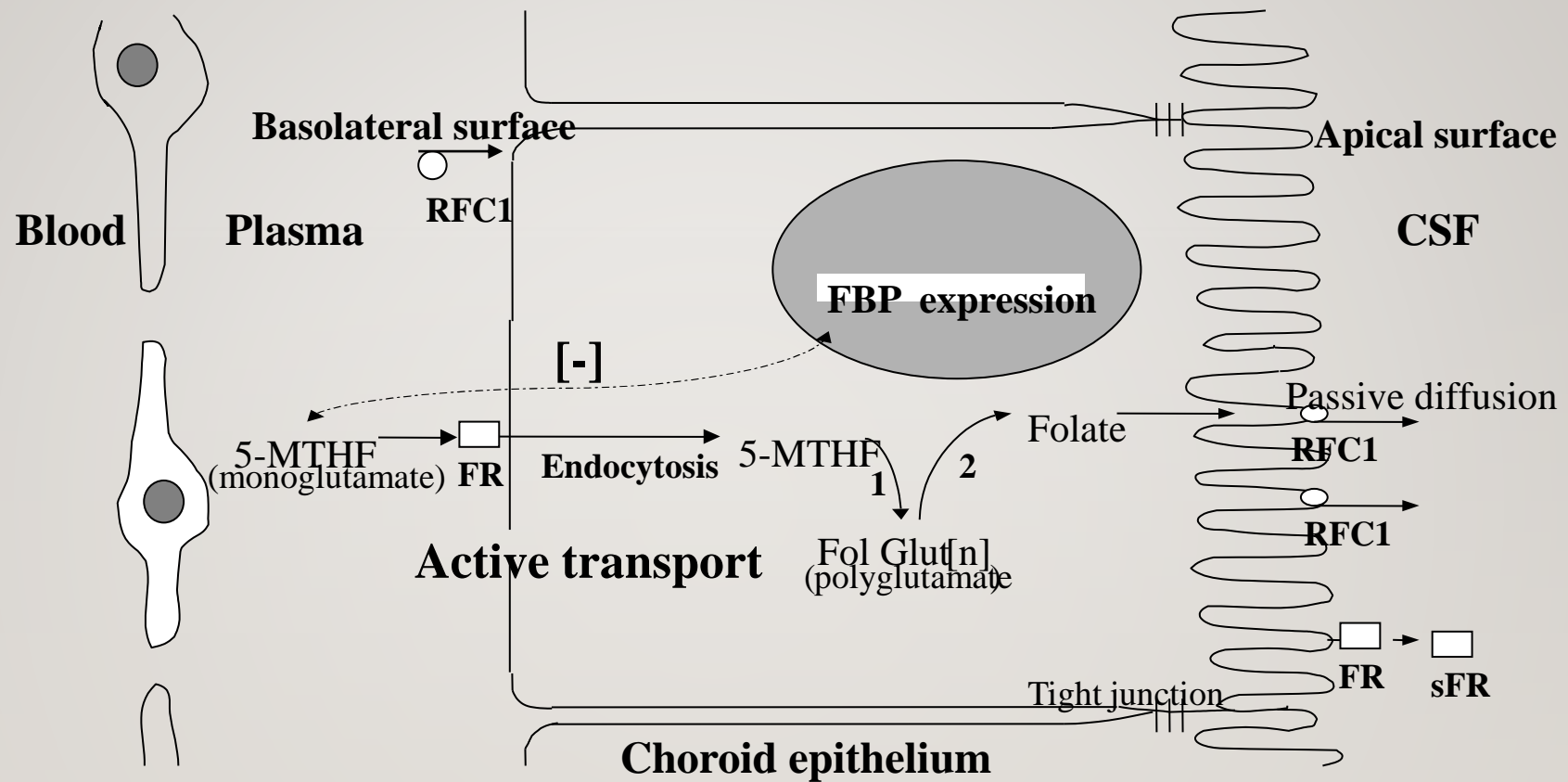
Infantile-onset CFD syndrome  
Late-onset CFD syndromes  
One-carbon pool deficiencies  
Inborn errors of neurometabolism  
Kearns-Sayre syndrome  
Mitochondrial encephalopathies  
Rett syndrome  
Aicardie-Goutières syndrome

## Dysraphies Spectre autistique

---



Dénutrition ou blocage placentaire des transporteurs de l'acide folique



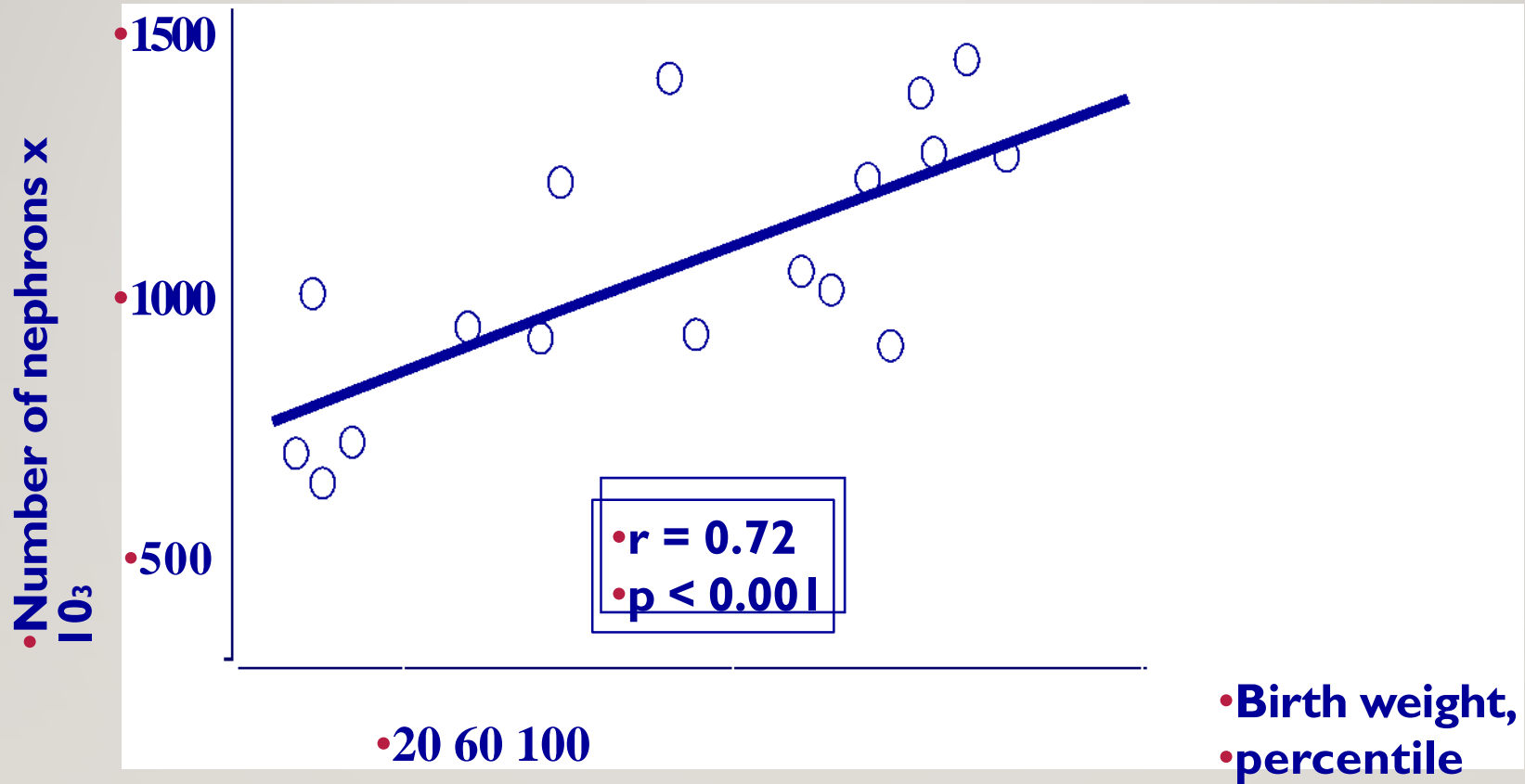
Dysfonctionnement du récepteur pour le transport de l'acide folique FR1 et FR2:  
 D'origine congénitale ou acquise (AC anti beta lactoglobulines)

# La Perturbation de la néphrogenèse...



33

• Nephron number vs birth weight



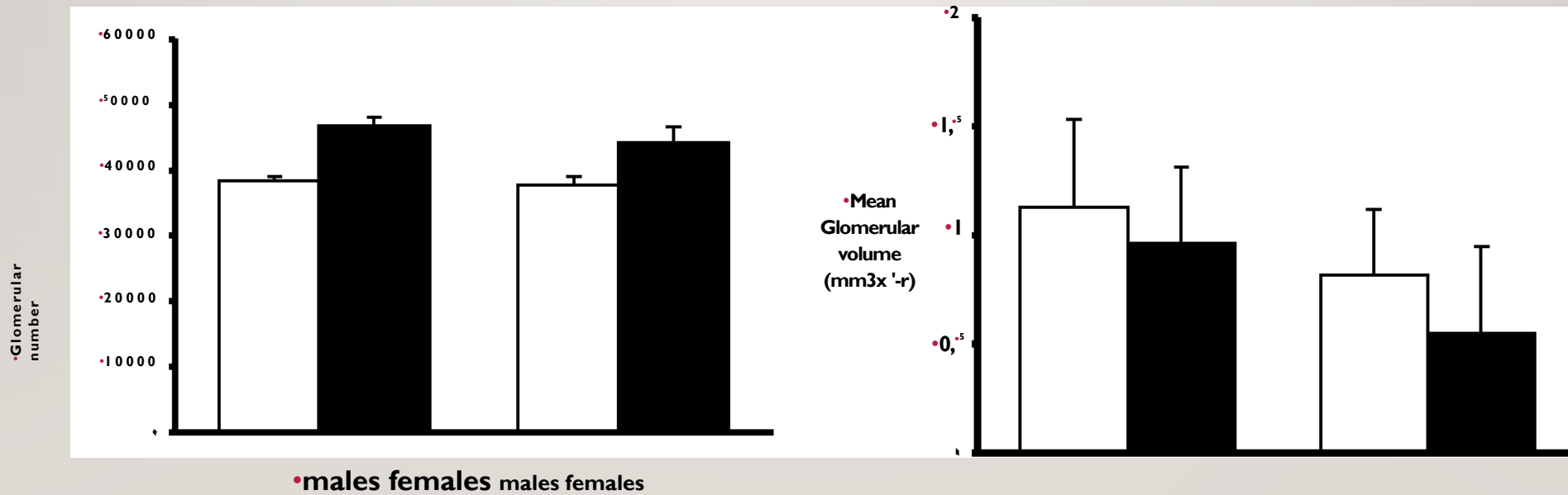
## Fonction rénale d'adultes jeunes nés prématurément

- Corrélation poids de naissance /
  - débit de filtration glomérulaire à l'âge adulte
- Corrélation inverse poids de naissance /
  - albuminurie à l'âge adulte

• Keijzer-Veen et al, JASN 2005; 16:2762-8

# Effect de l'hypernutrition postnatale sur la nephrogenese

Lorsque les apports caloriques et **protidiques** veulent « mimer » les apports comme in utero



36

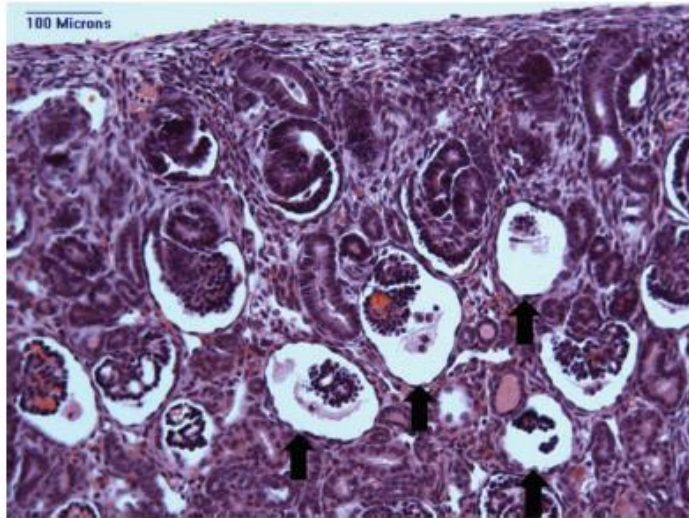


FIGURE 3: A representative photomicrograph of a histological renal section showing morphologically abnormal glomeruli (with enlarged Bowman's spaces and shrunken glomerular tufts) in the outer renal cortex of a preterm baboon kidney (indicated by arrows).

- La néphrogenèse dans des conditions fœtale normales se termine à 36 semaines.
- En cas de RICU, la néphrogenèse peut être perturbée sur le plan quantitatif et qualitatif
- En cas de naissance prématurée avant les 36 semaines, la  $paO_2$  vécue in utero (aux alentours de 30 mmHg) est remplacée par une  $paO_2$  beaucoup plus élevée
- Celle-ci mettra fin à la néphrogenèse après 5 semaines de la vie post-foetale

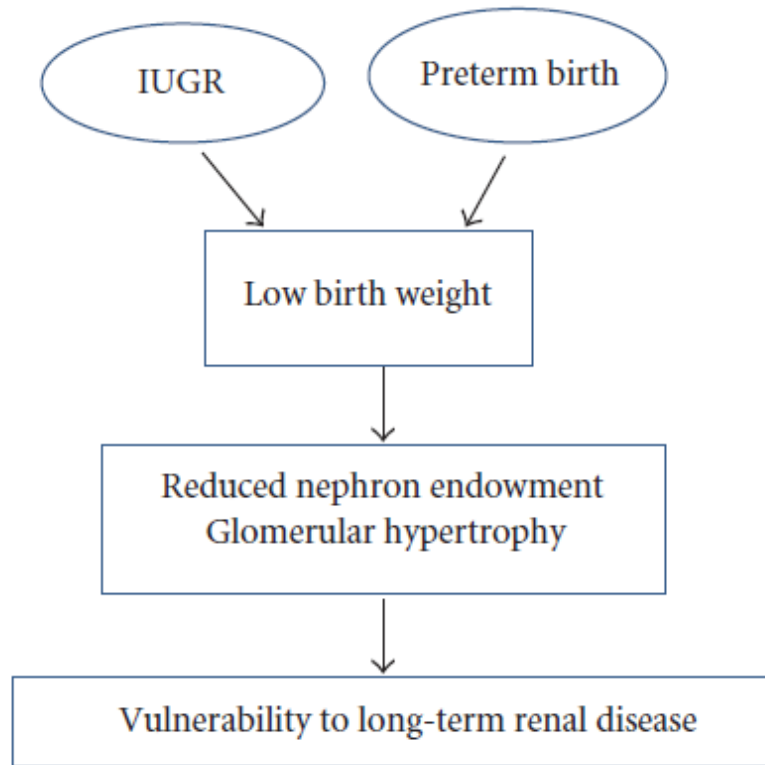


FIGURE 2: Flow diagram showing the consequences of intrauterine growth restriction (IUGR) and preterm birth which result in low birth weight. Low birth weight may have an adverse effect on nephron endowment and glomerular hypertrophy; together, these may increase the vulnerability of an individual born IUGR or preterm to long-term renal disease.

# 38

## LES RÉSULTANTES CARDIO-VASCULAIRES

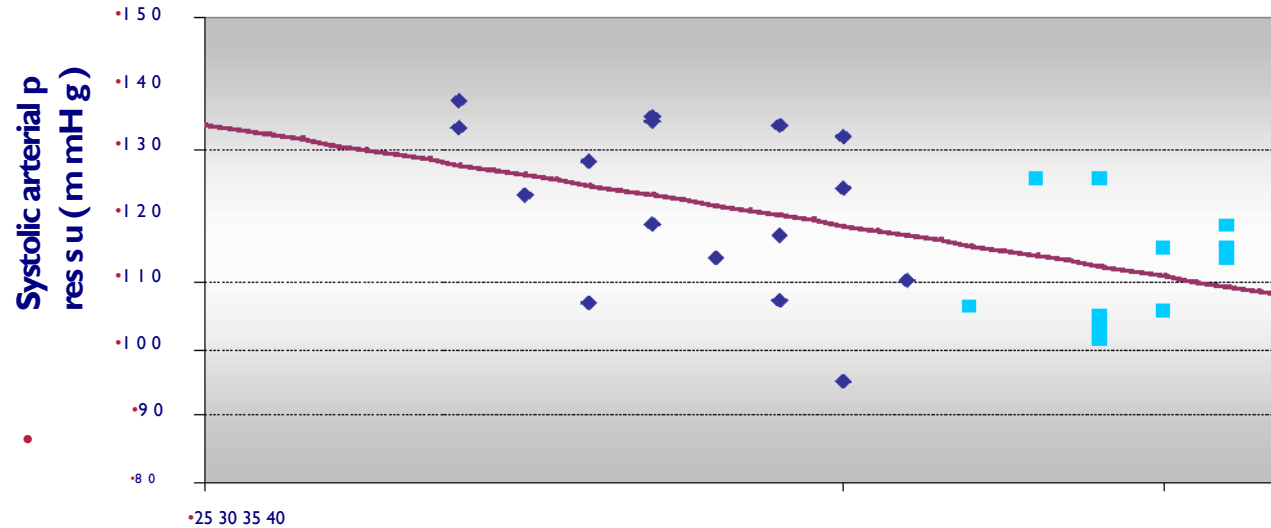
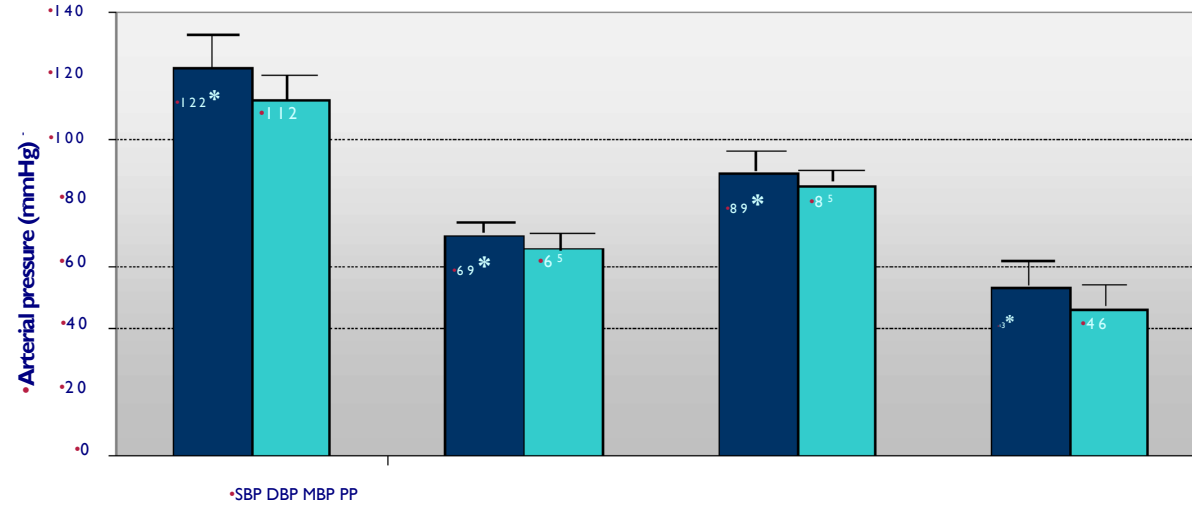
---

- Description **d'une élastose** des grosses artères élastiques fœtales (aorte abdominale, carotides) en cas de RCIU
- Description d'une atteinte de la fonction myocardique (surtout le cœur droit) en cas de RCIU
- Description d'une atteinte de la réactivité des artères coronaires et des artères cérébrales en cas de RCIU
- Description d'une hypertrophie du septum interventriculaire en cas de grossesse diabétique

# Pression artérielle chez des adultes jeunes de faible poids de naissance

39

- Témoins
- Faible PN



• Gestational age (wks)

40

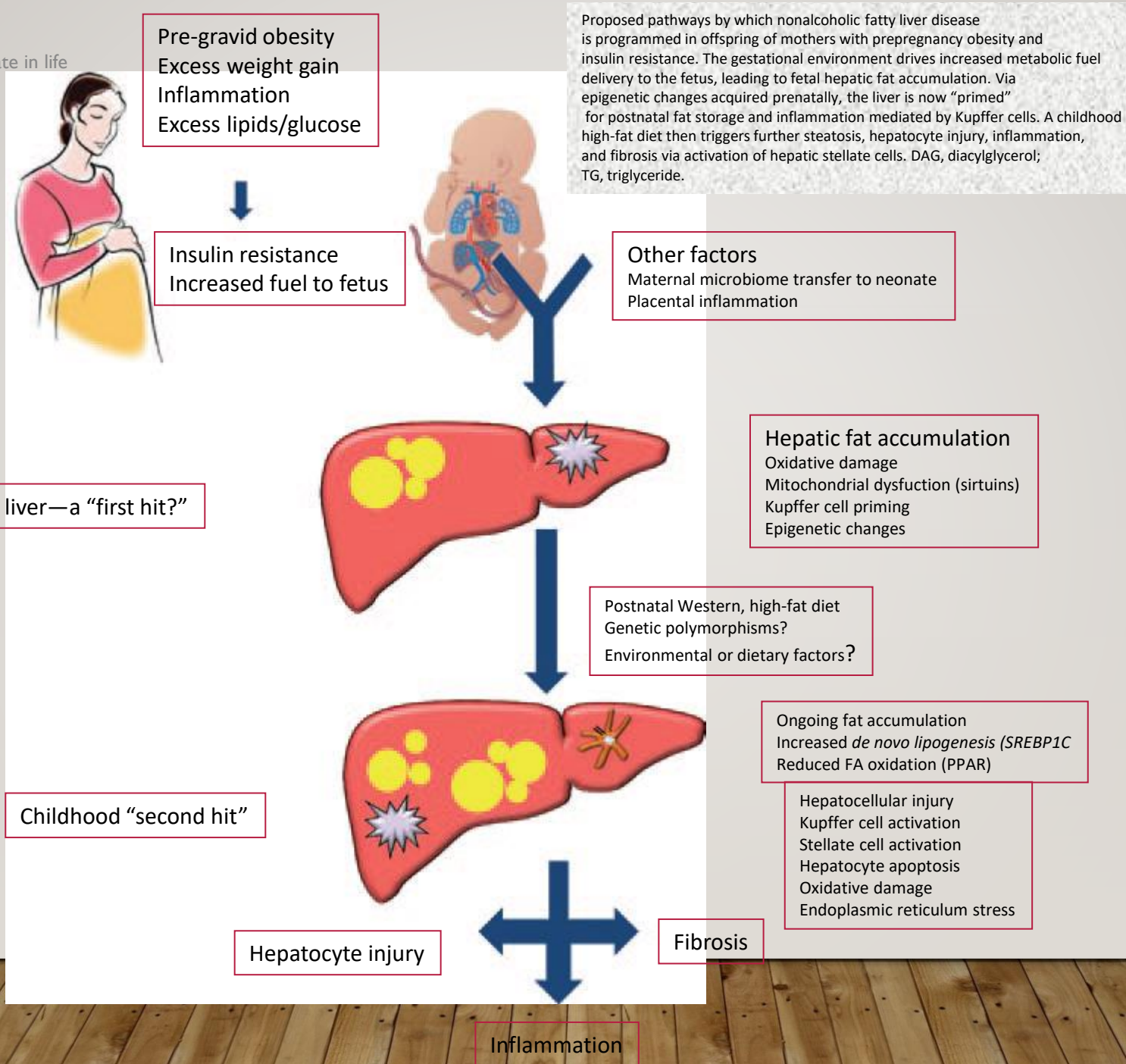
Les résultantes  
digestives  
Et  
immunitaires



## 4 | LE FOIE A UNE FONCTION PARTICULIÈRE DURANT LA PÉRIODE PÉRINATALE ET NÉONATALE

---

- En plus de ses multiples fonctions métaboliques, qui sont toujours assumées
- Il remplit également un rôle majeur dans l'hémopoïèse et ce jusqu'à 3 à 6 mois après la naissance, et c'est principalement le lobe gauche qui remplit cette fonction, et progressivement il va voir son volume se réduire
- Le changement de  $p_{aO_2}$  incitera la moëlle osseuse à prendre le relais
- La soi-disant « immaturité » enzymatique incriminée dans la glucuroconjugaison n'en est pas une: elle est une adaptation à la physiologie du métabolisme de l'hémoglobine et de la bilirubine au cours des premiers jours de la vie

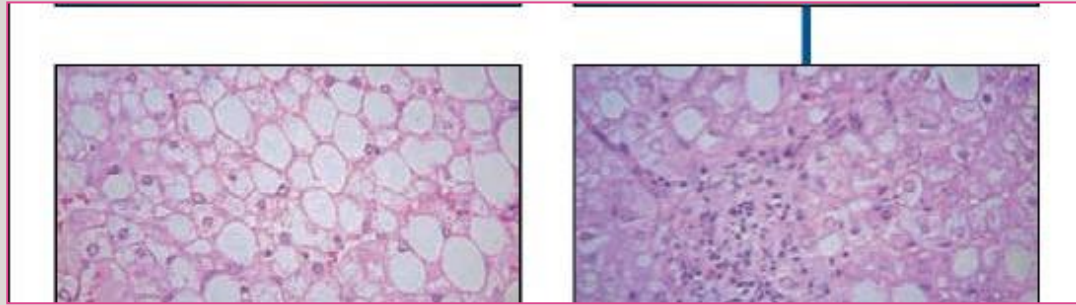


## THE NON ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE (NAFLD) CONCEPT

- **Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the leading cause of chronic liver disease in children.**
- **NAFLD has emerged to be extremely prevalent, and predicted by obesity and male gender. It is defined by hepatic fat infiltration >5% hepatocytes, in the absence of other causes of liver pathology.**
- **It includes a spectrum of disease ranging from intrahepatic fat accumulation (steatosis) to various degrees of necrotic inflammation and fibrosis (nonalcoholic steatohepatitis [NASH]).**
- **NAFLD is associated, in children as in adults, with severe metabolic impairments, determining an increased risk of developing the metabolic syndrome.**
- **It can evolve to cirrhosis and hepatocellular carcinoma, with the consequent need for liver transplantation.**
- **Both genetic and environmental factors seem to be involved in the development and progression of the disease, but its pathophysiology is not yet entirely clear. In view of this mounting epidemic phenomenon involving the youth, the study of NAFLD should be a priority for all health care systems**
- **Magnetic resonance imaging (MRI) and 1H-MRS have the greatest accuracy to determine hepatic fat content.**
- **To summarize, the first step consists of the intrahepatic accumulation of fatty acids, which is closely associated with insulin resistance, and which increases the susceptibility of hepatocytes to secondary injuries or insults (oxidative stress, mitochondrial dysfunction, overproduction and the release of pro-inflammatory cytokines, and the endotoxin-mediated activation of the innate immune response).**
- **Increased susceptibility to these factors might also explain the progression of NAFLD to NASH**

44

# LA STÉATOSE HÉPATIQUE NON ALCOOLIQUE



Chez l'enfant:

- Prise de médicaments
- Syndrome métabolique

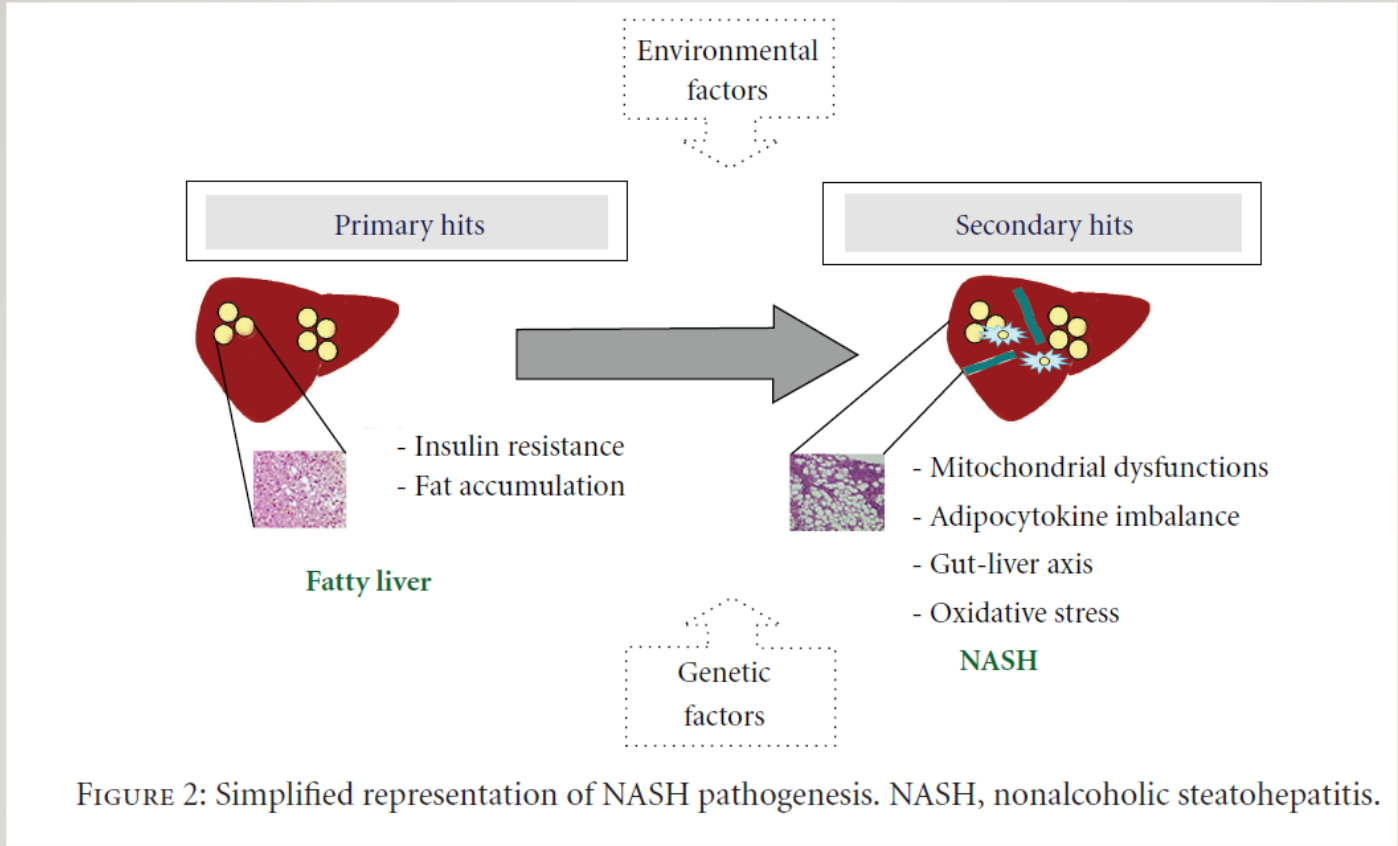
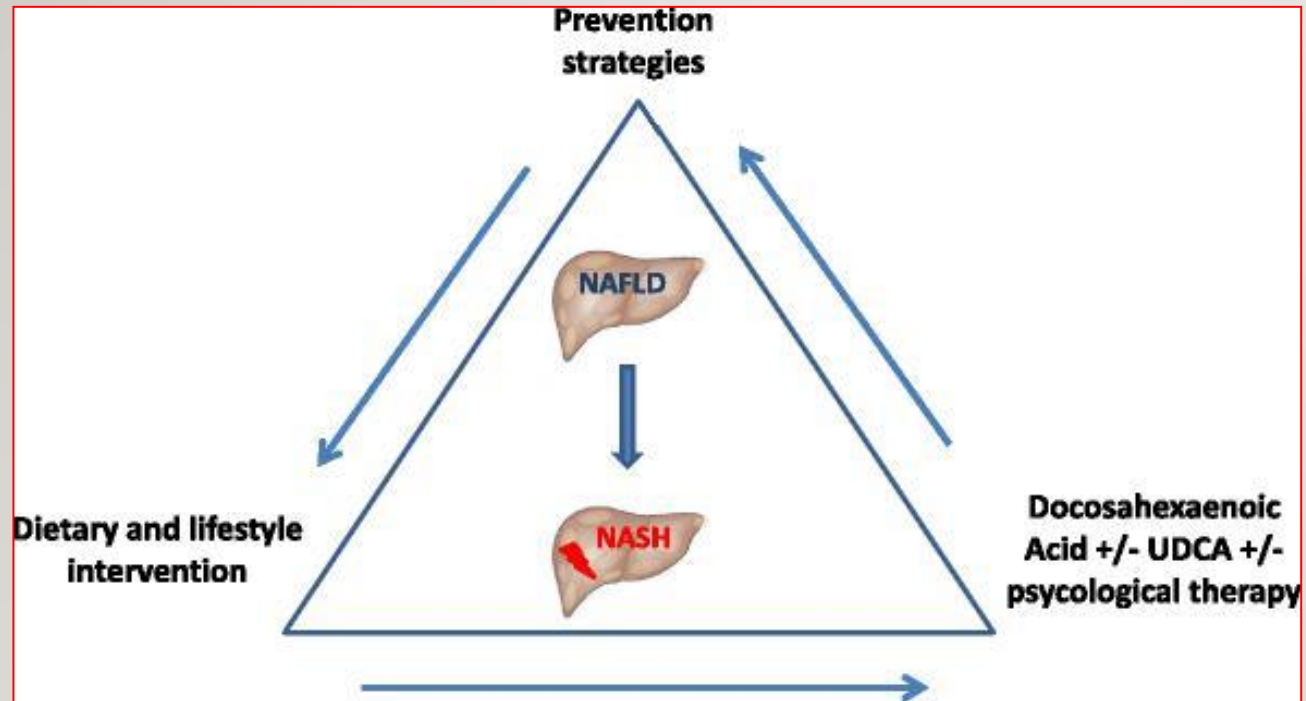


FIGURE 2: Simplified representation of NASH pathogenesis. NASH, nonalcoholic steatohepatitis.

46

Besoin de collaboration avec hépatologue

- Pour la mise-au-point et le suivi paraclinique
- Pour la prise-en-charge



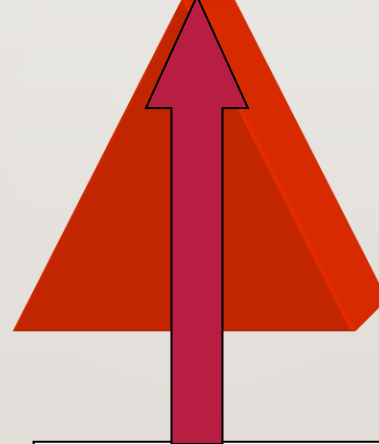
Intérêt de l'acétyl cystéine  
la metformine

# La flore intestinale et l'immunité

47

## Th<sub>1</sub> response

- IFN - gamma
- TNF - alpha
- IL - 1
- IL - 2
- IL - 12
- IL - 18
- Peptic ulcer
- Cholestatic disease
- Crohn 's disease
- Ulcerative colitis



*T Reg Cells :*  
- *Th3 (TGF-β)*  
- *Tr-1 (Il-10)*

## Th<sub>2</sub> response

- IL - 3
- IL - 4
- IL - 5
- IL - 9
- IL - 10

- Food allergy

# 48 L'HYPERSÉLECTIVITÉ IMMUNITAIRE

---

- Digestive:

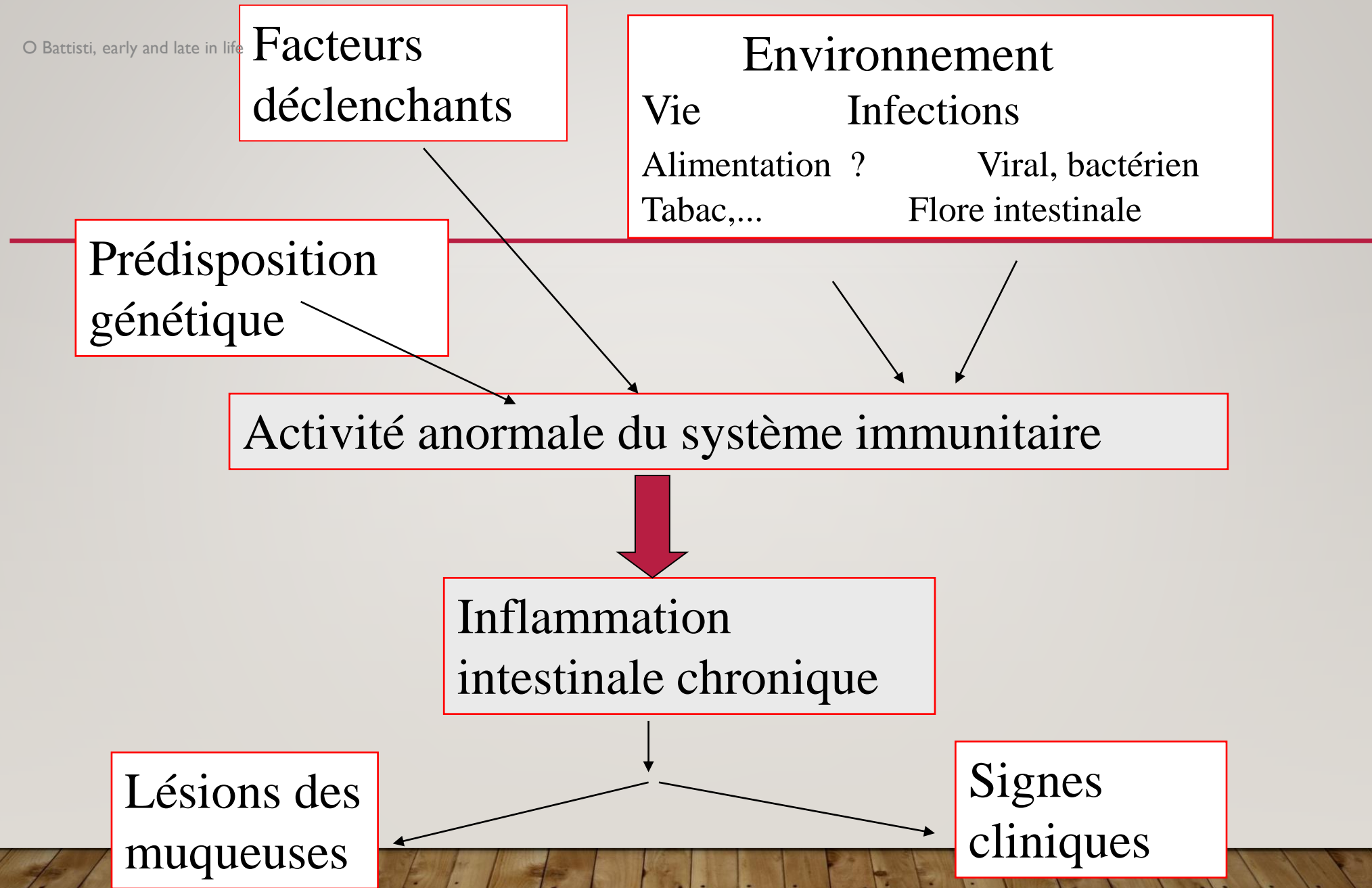
- l'allergie au troph-allergènes
- Les maladies inflammatoires du tube digestif

- Respiratoire

- l'asthme bronchique intrinsèque (obésité) et extrinsèque (pneum et troph allergènes)
- Susceptibilité aux infections dans le cadre de dysplasie bronchopulmonaire et bronchiolite

- Cutanée dermatite atopique





## LA PRÉMATURITÉ « PER SE »

- La vie fœtale est très active sur le plan métabolique
- Dans un environnement hémodynamique à basse pression sanguine
- Le placenta, dans les conditions normales, aide le fœtus dans ces deux vecteurs
- Le rein (1% du poids fœtal) est peu sollicité dans sa fonction classique postnatale, pouvant ainsi privilégier un développement qualitatif: celui de multiplier le nombre de néphrons jusqu'à un âge post-conceptionnel de 36 semaines.
- Le poumon (1% du poids fœtal) est lui aussi peu sollicité dans sa fonction classique postnatale pouvant aussi privilégier un développement qualitatif et quantitatif: celui de synthétiser le surfactant et de multiplier les éléments de l'arbre bronchique et des alvéoles

# 51

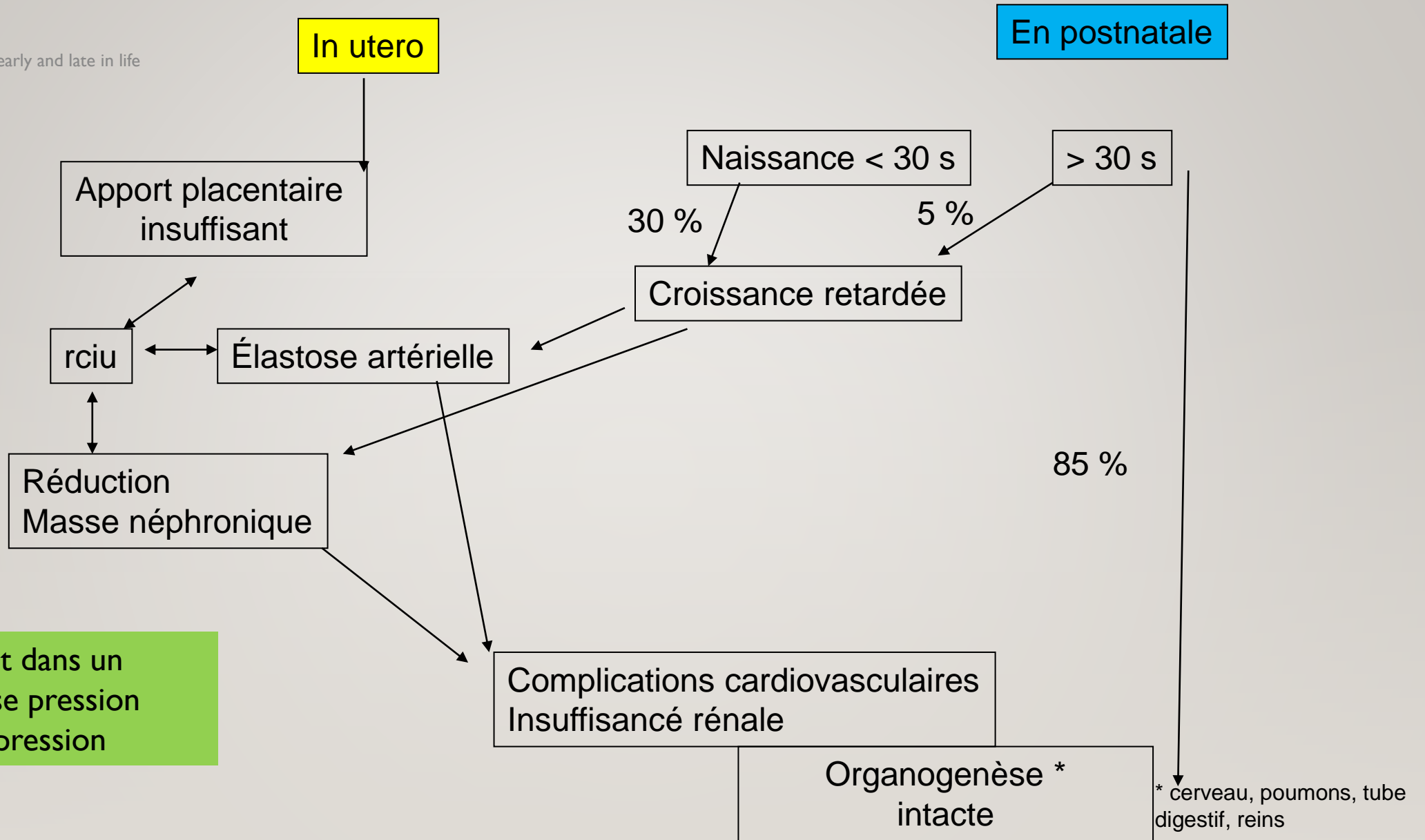
## LA PRÉMATURITÉ ACCOMPAGNÉE D'UN RETARD DE CROISSANCE FOETALE

- La croissance fœtale est fortement dépendante de l'insuline fœtale qui a d'abord la fonction de l'hormone somatotrope, puis progressivement ajoute sa fonction dans la glyco-régulation.
- Cette fonction anabolique exige un environnement apportant suffisamment d'oxygène pour la consommation qui est de l'ordre de 8ml/kg/min
- Le placenta assurant les apports nécessaires en oxygène et en métabolites.
- L'atteinte placentaire est primordiale dans la cause de la prématurité et de la « souffrance » fœtale aiguë ou chronique:
  - par saignement chronique (placenta mal inséré) ou aiguë (décollement placentaire ou hématome rétro-placentaire)
  - Par une perfusion insuffisante perturbant sa fonction nutritive
  - Par un état inflammatoire qui perturbe sa fonction nutritive et la perfusion fœtale, qui envoie des endotoxines dévastatrices pour le cerveau fœtal, et qui enclenche le mécanisme de la contraction utérine.

## LE RETARD DE CROISSANCE FŒTALE NON ACCOMPAGNÉ DE PRÉMATURITÉ

- La situation est une déprivation progressive de l'apport en O<sub>2</sub> au fœtus par le placenta
- Qui induit une restriction de l'apport des nutriments au fœtus
- Celui-ci enclenche alors la redistribution de sa perfusion en privilégiant le cerveau et en appauvrissant la perfusion du segment corporel inférieur y compris le foie et les reins.
- Une élastose des artères élastiques s'installe progressivement, démontrée chez le fœtus et chez le nouveau-né au niveau des carotides et l'aorte descendantes
- Les barorécepteurs sont réglés à des pressions artérielles plus élevées
- Les surrénales et le système rénine angiotensine dans un état de veille sont réveillés, et la masse néphronique augmente insuffisamment
- Le tissu adipeux a une masse qui augmente peu, et l'interaction physiologique entre la leptine et l'hypothalamus est entravée

53



Quand on vit dans un milieu à basse pression Ou à haute pression

## L'HORMONOLOGIE, LA BIOCHIMIE ET LA NUTRITION FŒTALES SONT PARTICULIÈRES (I)

- L'insuline et l'hormone de croissance sont synthétisées des 13-14 semaines
- **L'insuline**; elle fait la fonction de l'hormone de croissance tout le long de la vie fœtale et l'abandonne après la naissance
- Et prend sa fonction de glycorégulation aussi dès la 28<sup>e</sup> semaine et après la naissance
- **L'hormone de croissance**
- Protège la glycorégulation du SNC tout le long de la grossesse et après la naissance
- Prend sa fonction d'hormone de croissance après la naissance
- **Les hormones thyroïdiennes maternelles** ne passent pas le placenta, et le tissu thyroïdien fœtal n'est pas uniquement situé dans sa glande thyroïde

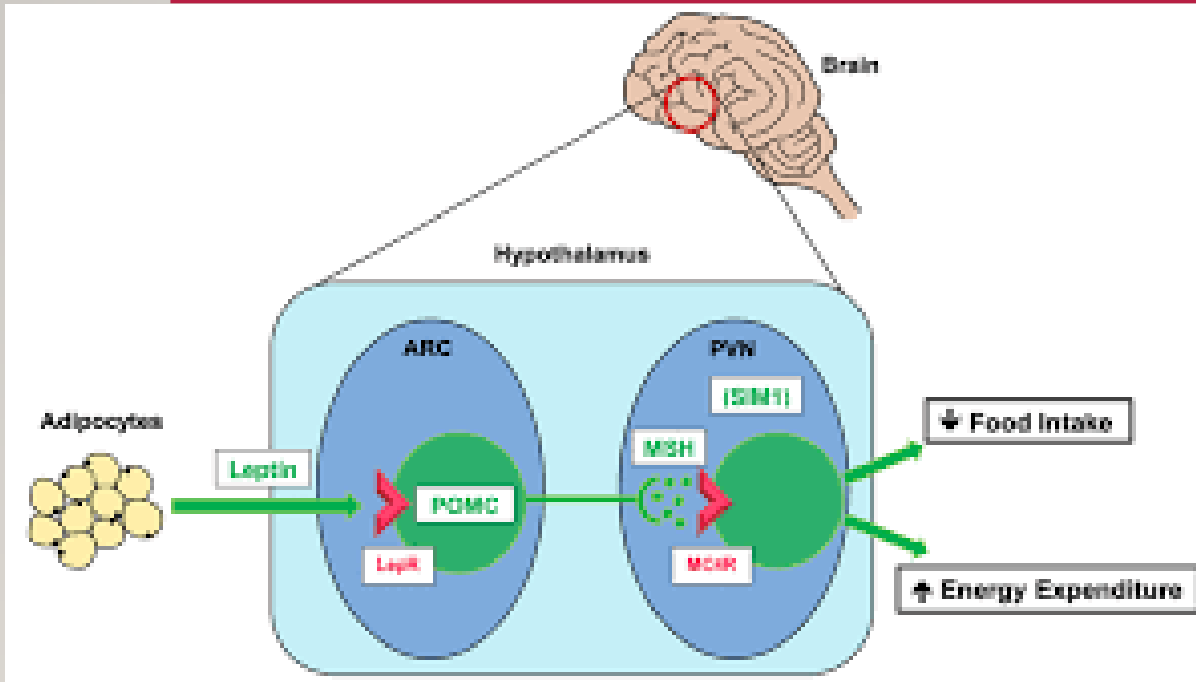
55

## L'HORMONOLOGIE, LA BIOCHIMIE ET LA NUTRITION FŒTALES SONT PARTICULIÈRES (2)

- Les hydrates de carbone reçus par le fœtus sont exclusivement le glucose maternel et l'acide lactique placentaire
- Les sources énergétiques pour les cellules cérébrales sont le glucose et les corps cétoniques
- La synthèse des lipides se fait à partir des hydrates de carbones surtout après la 27 semaines de gestation
- L'apport des acides gras maternels sont infimes, représentés par des acides gras essentiels.

# 56

# THE LEPTIN-MELANOCORTIN PATHWAY



L'hormonologie fœtale particulière explique:

- En cas de dysnutrition fœtale
- Soit insuffisante comme dans le RCIU
- Soit excessive comme dans la grossesse diabétique

→ La mauvaise régulation de la communication entre le tissu adipeux par la leptine, avec l'hypothalamus  
→ La mauvaise régulation entre l'insuline et ses récepteurs à l'insuline



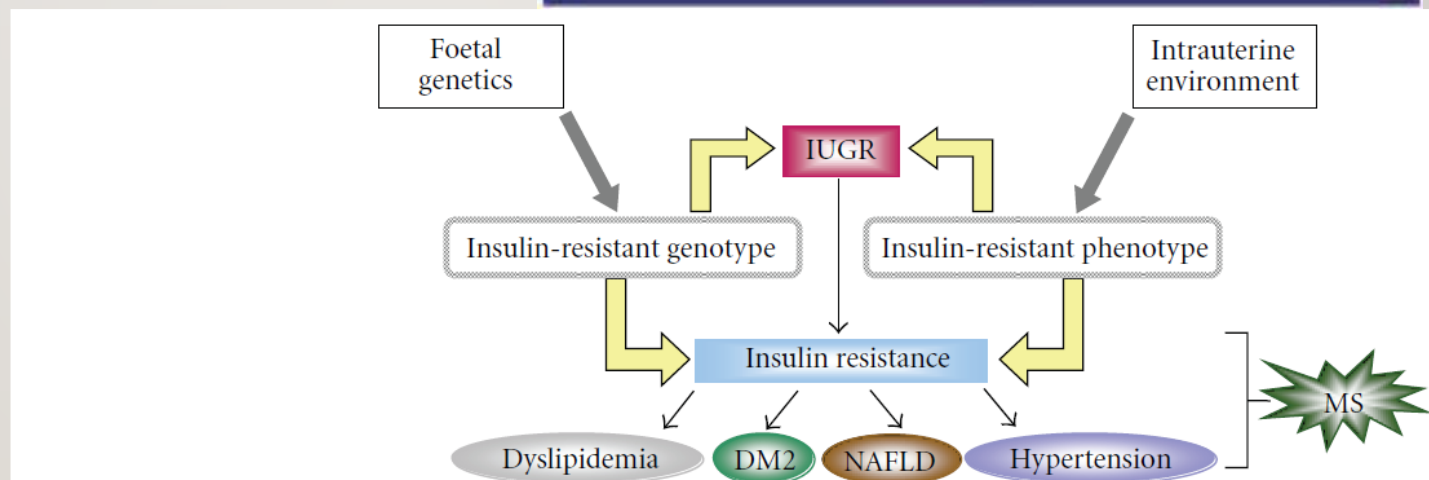
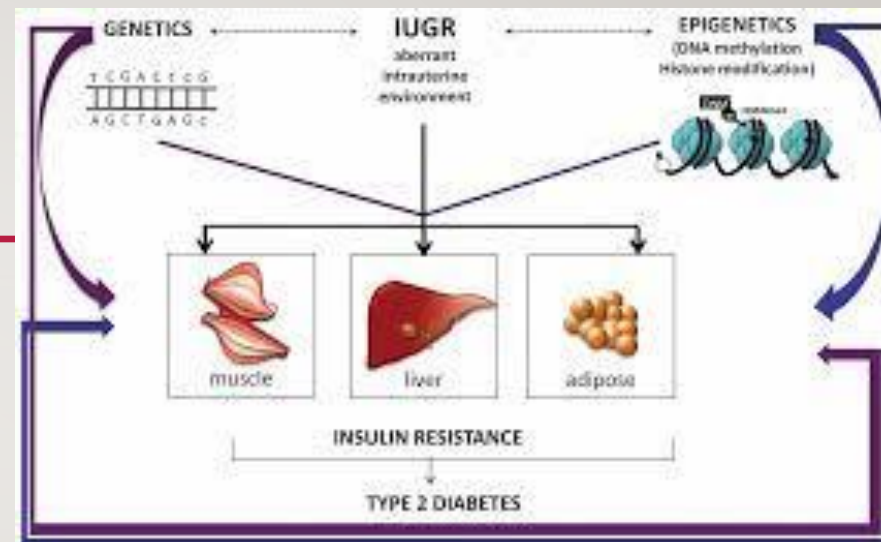
## OBÉSITÉ (EXCÈS DE TISSU ADIPEUX)

---

- Les facteurs génétiques existent: Prader-Willy, Trisomie, Turner
- La prédisposition familiale existe
- Les facteurs in utero existent
- Tout ne peut être réduit à la mauvaise nutrition après la naissance et à une mauvaise activité physique

58

# RÉSISTANCE À L'INSULINE



## 59 DES CONDITIONS PRÉCOCES ET DES COMPROMIS DE SANTÉ PLUS TARD CONCERNENT LE MÉDECIN

---

- Il y a bien sûr des situations génétiques: les aberrations chromosomiques, les atteintes mono ou poly-géniques.

Le site Orphanet est un exemple à suivre.

- Mais il y a aussi l'impact de perturbations d'origine extrinsèque ou extrinsèque, qu'elles soient organiques ou psychologiques, sur le développement d'un être ayant un capital génétique intact et qui se voit « taré » dans sa santé (effet épigénétique).

60

## FETAL PROGRAMMING EST UN TERME TROP RESTREINT

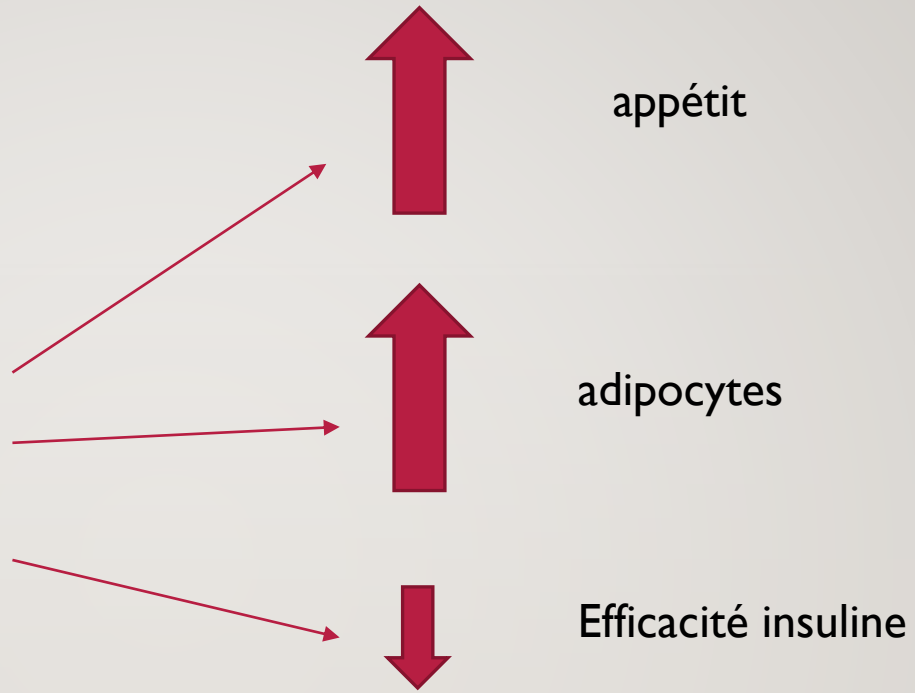
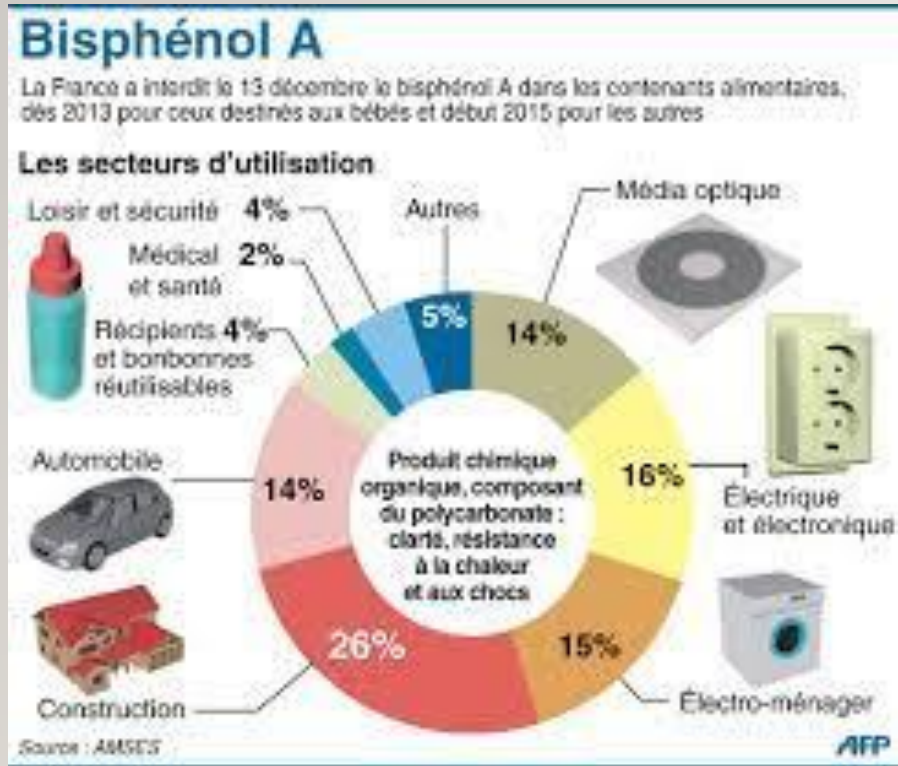
- Les phénomènes observés par des cliniciens, et approfondis par des chercheurs, sont « transgénérationnels » (épigénique)
- Dans les phénomènes environnementaux on peut ainsi souligner les habitudes nutritionnelles
- Les habitudes dans les mouvements physiques (activités ou sédentarité)
- Les toxiques aériens (dérivés hydrocarbures notamment compris dans le tabac), les toxiques pharmacologiques et métaboliques, notamment compris dans certains aliments (manioc, soja, tissus d'animaux imprégnés de toxiques injectés ou ingérés)
- Les toxiques provenant de conteneur d'aliments ou de boissons

## 6 |

# LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS: BISPHENOL A OU BPA ET LES PHYTO-OESTROGÈNES

- **Le soja** qui contient des phyto-oestrogènes est un perturbateur endocrinien. Il devrait être non inclus dans l'alimentation du jeune enfant jusqu'à l'installation complète de la puberté
- **Le bisphenol A** est un composant faisant partie de différents « plastic » des bouteilles d'eau et de soda. Il favorise l'obésité par les mécanismes suivants:
  - Il perturbe l'homéostasie fonctionnelle dans **les régulateurs hypothalamiques** de la faim en réduisant l'expression des facteurs anorexigènes (neuropeptide y neurons and agouti-related neurons) et permettant plus l'expression des facteurs orexigènes (cocaine expressing neurons, amphetamine regulated transcript protein neurons and POMC),
  - dans les cellules beta du **pancréas endocrine** et facilitant l'insulino-résistance (avec un effet différent chez le fœtus et chez l'adulte)
  - et l'activité de la leptine du **tissu adipeux**. (par différents aspects: adipogenèse, insulino-résistance).

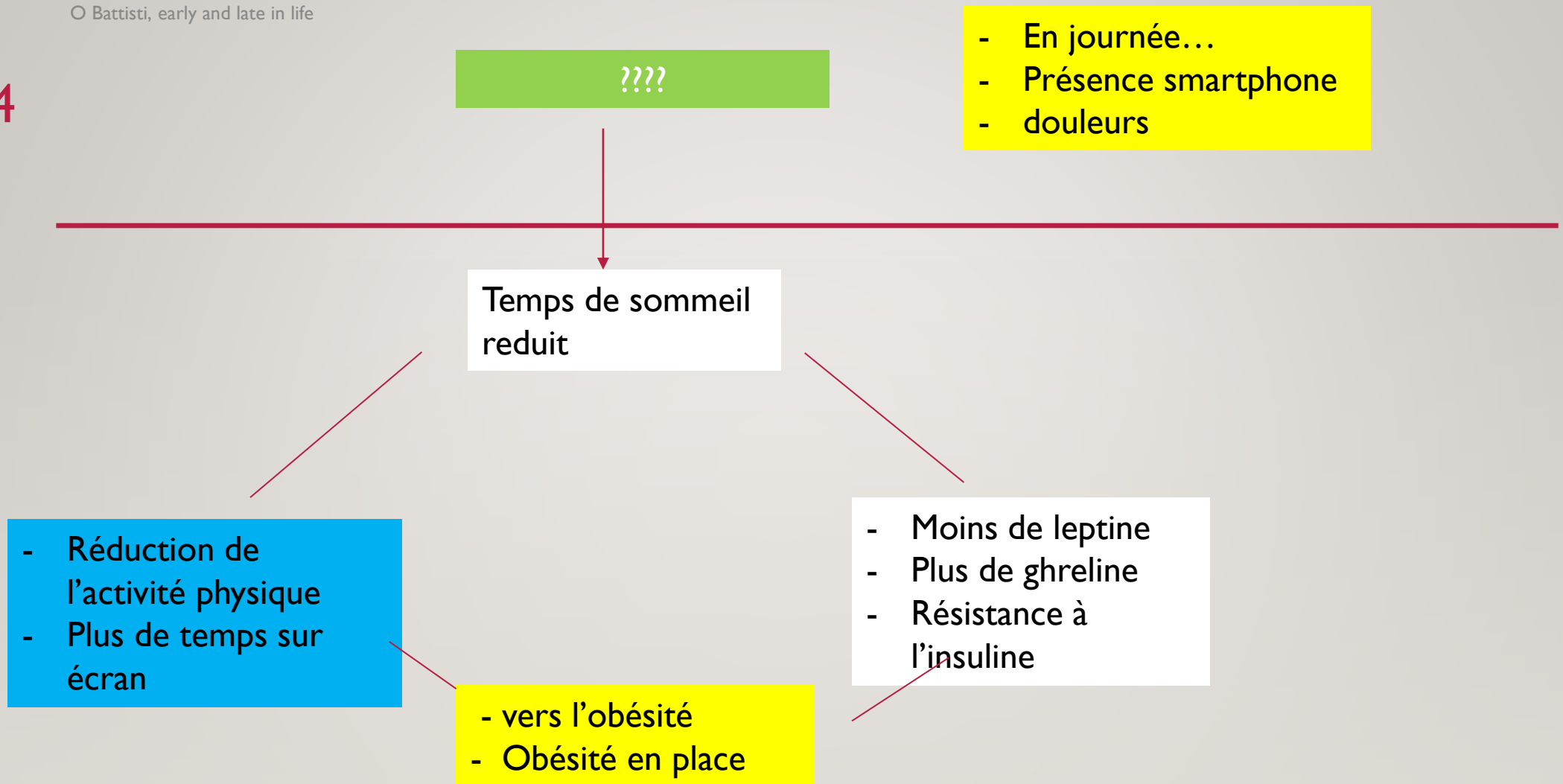
62



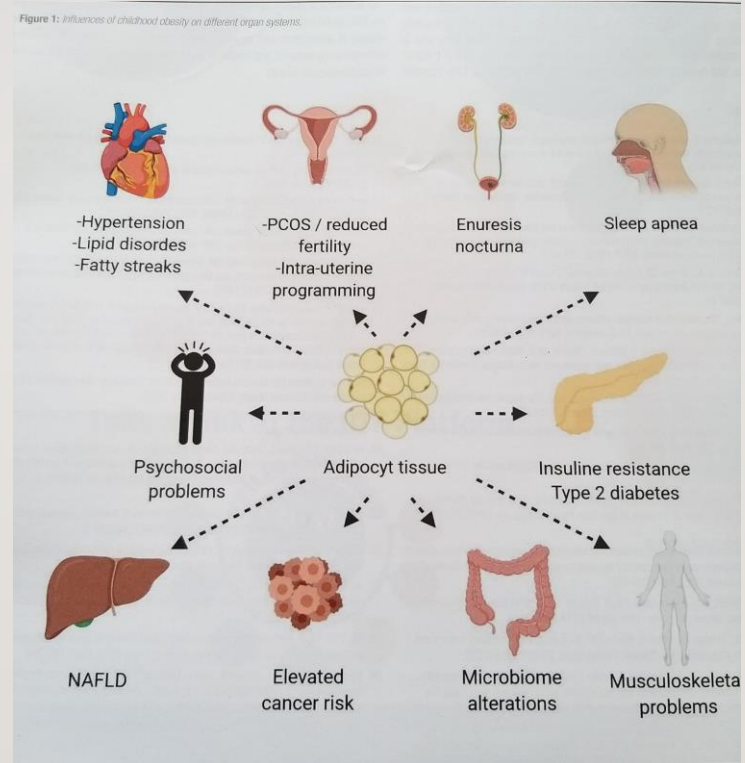
63

# UN CYCLE INFERNAL

○ Battisti, early and late in life







**réalités** EN NUTRITION ET EN DIABÉTOLOGIE # 36\_Octobre 2011

## LES CHIRURGIES BARIATRIQUE ET ESTHÉTIQUE SE POINTENT!

- Elle s'installe chez l'adolescent lorsque les mesures classique ne suffisent
- Seules les techniques réversibles sont autorisées

## Critères pour l'inclusion et ensuite l'éligibilité à la chirurgie bariatrique chez l'adolescent

- Indice de masse corporelle > 35 kg/m<sup>2</sup> avec une comorbidité sévère (diabète de type 2, syndrome d'apnées du sommeil sévère, *pseudotumor cerebri*, stéatohépatite sévère).
- Indice de masse corporelle > 40 kg/m<sup>2</sup> avec une comorbidité modérée (syndrome d'apnées du sommeil modéré, hypertension artérielle, insulino-résistance, intolérance au glucose, dyslipidémie, complications psychosociales liées à l'obésité, altération de la qualité de vie).
- Après échec des autres prises en charge ayant duré au moins 6 mois.
- Compliance de l'adolescent avant et après la chirurgie pour la prise en charge médicale, diététique et

- Stade de Tanner IV ou V (sauf en cas de comorbidité sévère mettant en jeu le pronostic vital).
- Maturation de l'âge osseux avec une taille supérieure à 95 % de la taille attendue à l'âge adulte.
- Capacité à intégrer les changements diététiques et de mode de vie indispensables en postopératoire.
- Maturité intellectuelle et encadrement de la famille avec compréhension des risques encourus et des mesures thérapeutiques ultérieures (supplémentation vitaminique, suivi médical régulier).
- Absence de troubles psychiatriques ou en cours de traitement (dépression, *anxiété binge eating disorder*)

Aller vers cette extrémité c'est avouer  
Une prise-en-charge préalable  
insuffisante

**RÉSUMÉ :** La chirurgie bariatrique étant maintenant le traitement de référence chez l'adulte obèse, la place de ce type de prise en charge se pose en pédiatrie devant la recrudescence des cas d'obésité massive chez l'adolescent. Si ce n'est pas encore le cas en France ou en Europe, des recommandations américaines existent : les jeunes ayant un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 35 ou 40 kg/m<sup>2</sup> selon les comorbidités associées, peuvent en bénéficier en dehors de certaines contre-indications.

Le *by-pass* reste la méthode de référence en raison de son efficacité supérieure à celle de l'anneau en termes de perte de poids et de régression des comorbidités. Cependant, la discussion d'un tel traitement doit se faire au cas par cas par des équipes multidisciplinaires aguerries et expertes (médecins, chirurgiens, psychologues, anesthésistes, diététiciens), avec une collaboration étroite entre équipes adultes et pédiatriques.

Impressionnant, choquant

## [ Chirurgie esthétique

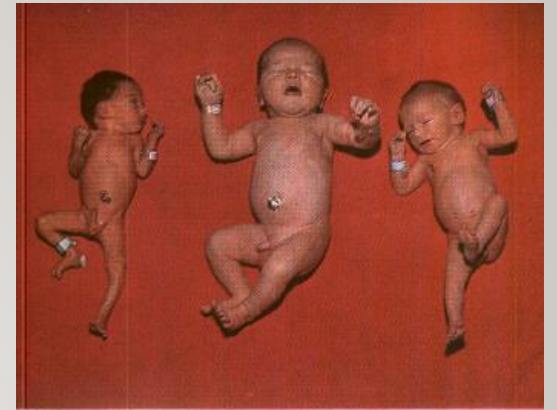
Chez l'adolescent, l'obésité entraîne presque toujours des conséquences psychosociales liées au regard des autres, alors que les complications somatiques sont rares. Cela justifie donc la place de la chirurgie esthétique qui concerne les adiposogynécomasties, les tabliers abdominaux et les verges enfouies.



Aller vers cette extrémité c'est avouer  
Une prise-en-charge préalable  
insuffisante

69

I remember, when I was resident in neonatal intensive care (that was in the seventies, hence forty years ago), how fascinated I had been by the following sentence: ***“Time present and time past are both perhaps present in time future, and time future contained in time past”*** –Burnt Norton, Thomas Stearns Eliot. I sincerely couldn’t, at that time, realize the global meaning of these words



Time present and time past  
Are both perhaps present in time future,  
And time future contained in time past.

*Burnt Norton*  
Thomas Stearns Eliot.

### Les répercussions potentielles

- Le système nerveux central et le développement psychomoteur
- Le système respiratoire
- Le système cardio-vasculaire
- Le système digestif et l'immunité
- Le système rénal
- Les problèmes métaboliques
- L'atteinte sensorielle: vision et audition

# LA PÉDIATRIE EST DONC ASSURÉMENT LA MÉDECINE INTERNE DE L'ENFANT

- **Beaucoup de pathologies sont présentes dans l'enfance et sont chroniques:**
  - Troubles cognitifs
  - Infirmité motrice d'origine cérébrale
  - Convulsions
  - autisme
- **Une série de pathologies de l'adulte ont une origine très tôt dans la vie, et sont sous diagnostiquées et sous traitées suffisamment tôt**
  - Il s'agit:
    - d'atteinte du système cardio-vasculaire
    - D'atteintes de la fonction rénale
    - D'atteintes du métabolisme glucidique et lipidique
    - Atteinte hépatique
    - D'atteintes respiratoires avec asthme bronchique

# 71 AVANT DE TIRER DES CONCLUSIONS, IL FAUT CERTIFIER LES ARGUMENTS → DÉMARCHE SCIENTIFIQUE

---

L'un ou l'autre exemple

Dans le développement des enfants nés dans des conditions de prématurité ou d'autres situations de naissance « difficile »:

- **Des obstétriciens ont été culpabilisés** lorsque l'enfant:
  - Présentait une asphyxie ayant mal évolué
  - Présentait une évolution neurologique défavorable...
- **Des parents, surtout les mères, ont été culpabilisées** lorsque l'enfant:
  - Présentait des troubles cognitifs: « enfant trop couvé, par peur qu'il ne lui arrive quelque chose... »
  - Présentait un tableau du spectre autistique: « mère dépressive, mère ayant pris des médicaments.. »
  - Présentait un excès pondéral: « mère qui gavage son enfant... »

# CORRIGEONS LES ABUS DE LANGUAGE

---

- Fetal programming devrait être remplacé par fetal impaction
- Ou la programmation foetale devrait être remplacée par l'impaction foetale
- Les répercussions lointaines vont au-delà de la vie foetale et de l'âge pédiatrique



# 73 INSTAURATION DES ACTIVITÉS SUIVANTES

---

- **Instauration de l'hôpital de jour:**
  - Évaluation hémodynamique et respiratoire: de base et à l'effort
  - Évaluation dynamique endocrinienne et métabolique
  - Analyse du sommeil
  - Analyse de la dynamique métabolique et endocrinienne
- **Instauration de la revalidation**
  - Pour l'atteinte hémodynamique et l'atteinte respiratoire
  - Pour l'atteinte métabolique
  - Pour l'atteinte neurologique et du système locomoteur
- **Instauration de la médecine de l'adolescence**
- **Instauration de la gériatrie**
- **Instauration de consultations conjointes**

## 74 IL Y A UN VASTE CHAMP DE COLLABORATION INTERDISCIPLINAIRE

---

- Pour la recherche clinique
- Pour la prise-en-charge clinique

Le ligand le plus fort et le plus fidèle pour le personnel de santé c'est:

- La mise en commun des ressources du groupe pour les soins
- La mise en commun des ressources du groupe pour la recherche clinique

75

# QUESTIONS QUI DEMANDENT RÉPONSE

---

- Quid des enfants connaissant une malnutrition après la naissance?
- Quid des adolescents et adultes qui font
  - De la musculation?
  - Une activité trop intense?

# 76

Réflexions faites en guise  
« brain smiling storming »

Ou assaut mental:

- qu'est-ce qui met fin ou faim à l'appétit?
- Qu'est ce qui donne faim à la fin?
- Est-il vrai que l'appétit vient en mangeant?





© Can Stock Photo



LES PARENTS PRÉFÈRENT VOIR CECI QUE CELA  
BIEN QUE LES GENS AU BALCON AIENT LEURS MOTS À  
DIRE  
LE DÉBAT EST INDISPENSABLE



Merci de votre attention

## 79

Rowan JA, Hague WM, Gao W, et al; MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. N Engl J Med 2008;358:2003-15.

### Population étudiée

---

- 751 femmes enceintes âgées de 18 à 45 ans (âge moyen de 33 ans) présentant un diabète de grossesse, recrutées dans 10 centres urbains d'accouchement en Nouvelle Zélande et en Australie
- autres critères d'inclusion : un seul fœtus, grossesse de 20-33 semaines, glycémie capillaire à jeun > 97,2 mg/dl ou > 120,6 mg/dl en post-prandial à plusieurs reprises
- critères d'exclusion : diabète connu, anomalie fœtale ou retard de croissance, contre-indication pour la metformine, hypertension liée à la grossesse, pré-éclampsie, rupture de la poche des eaux.

### Conclusion des auteurs

---

Les auteurs concluent que, chez des femmes présentant un diabète de grossesse, un traitement par metformine seule ou associée à de l'insuline ne provoque pas plus de complications qu'un traitement par insuline seule. Les patientes préfèrent un traitement par metformine.