Déterminants de la fonction rénale d'enfants nés grands prématurés dans leur environnement néonatal et dans l'enfance

Rachel Vieux

▶ **To cite this version:**

Rachel Vieux. Déterminants de la fonction rénale d'enfants nés grands prématurés dans leur environnement néonatal et dans l'enfance. Médecine humaine et pathologie. Université Henri Poincaré - Nancy 1, 2011. Français. NNT : 2011NAN10095 . tel-01746241

HAL Id: tel-01746241
https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01746241

Submitted on 29 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

École Doctorale BioSE (Biologie - Santé - Environnement)

Thèse

Présentée et soutenue publiquement pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ

Mention : « Sciences de la Vie et de la Santé »

par **Rachel VIEUX**

DÉTERMINANTS DE LA FONCTION RÉNALE D'ENFANTS NÉS GRANDS PRÉMATURÉS DANS LEUR ENVIRONNEMENT NÉONATAL ET DANS L'ENFANCE

Le 29 Mars 2011

Membres du jury :

Rapporteurs :	Mr. **Pierre COCHAT**	Professeur, Université Lyon-Est, Inserm U820, Lyon
	Mme. **Corinne ALBERTI**	Professeur, Université Paris 7, Inserm CIE5, Paris
Examinateurs :	Mr. **Olivier CLARIS**	Professeur, Université Lyon-1, EA 4129, Lyon
	Mme. **Bénédicte STENGEL**	Docteur, Inserm U1018 - CESP, Villejuif
	Mr. **Francis GUILLEMIN**	Professeur, Nancy Université EA 4360 Apemac, Nancy (Directeur de thèse)
	Mr. **Jean-Michel HASCOËT**	Professeur, Nancy Université, EA 2350, Nancy (Co-directeur de thèse)
Membre invité :		
	Mr. **Jean-Pierre GUIGNARD**	Professeur Emérite, Université de Lausanne, Suisse

Résumé en Français

Contexte : La fonction rénale des nouveau-nés prématurés est immature, et son développement harmonieux est soumis à de nombreux facteurs environnementaux. L'empreinte de l'environnement périnatal s'étend au-delà de la période néonatale.

Objectifs : 1) déterminer les valeurs de référence du débit de filtration glomérulaire chez des nouveau-nés grands et très grands prématurés durant le premier mois de vie, 2) déterminer l'impact des facteurs périnatals dont certaines thérapeutiques fréquemment prescrites sur leur fonction rénale, 3) déterminer l'effet de l'empreinte périnatale et du profil de croissance staturo-pondérale sur leur fonction rénale dans l'enfance.

Echantillon : Cohorte d'enfants nés prématurés de 27 et 31 semaines d'aménorrhée révolues, hospitalisés en Néonatologie à la Maternité régionale de Nancy, au CHU de Marseille (Hôpital la Conception), ou au CHU de Dijon, avec mesure de leur fonction rénale durant la période néonatale, et à 4 ans.

Résultats : 1) 275 nouveau-nés inclus. La valeur de référence médiane de débit de filtration glomérulaire (DFG : mL/min/1,73m²) déterminée par technique ANOVA à partir des valeurs de DFG mesurées chez tous les nouveau-nés de la cohorte, s'étendait de : 7,9 à 30,3 à J7 ; 10,7 à 33,1 à J14; 12,5 à 34,9 à J21; et 15,5 à 37,9 à J28. 2) Le débit de filtration glomérulaire était significativement diminué à J7 chez les enfants traités par ibuprofène (n= 74) : 12,8±6,2 *vs.* 18,1±12,1 ml/min/1,73 m² ; $p < 0,001$. Cette baisse du DFG persistait pendant le premier mois de vie. La fonction tubulaire était également perturbée pendant le premier mois de vie. L'analyse portant sur les médicaments administrés aux mères pendant la grossesse et ceux administrés aux nouveau-nés prématurés au cours de la première semaine de vie mettait en évidence que l'ibuprofène était le seul traitement significativement associé à un DFG inférieur à la médiane pour l'âge gestationnel à J7. 3) La taille dans la petite enfance est un facteur de risque indépendant d'élévation de la microalbuminurie. Une taille > -1 DS à quatre ans était un facteur de risque de microalbuminurie élevée chez les 119 enfants étudiés.

Conclusion : i) Ces valeurs de référence de DFG peuvent être utilisées en recherche clinique pour identifier et classer les enfants selon des percentiles de DFG. ii) L'environnement thérapeutique néonatal est un facteur de risque d'altération de la fonction rénale et de retard à la maturation rénale. iii) La taille ≥ -1DS à quatre ans est associée à une hausse significative de la microalbuminurie.

Perspective : Les facteurs de l'environnement, notamment les facteurs sociaux, devront être pris en compte dans un travail ultérieur.

Mots clés : Prématurés ; Fonction rénale ; Cohorte ; Développement – Maturation ; Normes

Factors of neonatal and childhood environment associated with renal function in preterm-born children

Summary:

Background: Renal function and its physiological development may be altered in preterm-born infants by many environmental factors. The imprinting of the perinatal environment may persist far beyond the neonatal period.

Objectives: 1) to determine reference values of glomerular filtration rate (GFR) during the first month of life in preterm newborns, 2) to determine the impact of perinatal factors and of the drugs often prescribed on their renal function, 3) to determine the effect of the perinatal imprinting, and of their growth and height catch-up, on their renal function in early childhood.

Sample: Cohort of children born very preterm at 27 to 31 weeks of completed gestation, included in the Neonatal Intensive Care Unit of Nancy, Marseille, or Dijon, with a measure of their renal function during the neonatal period, and at 4 years of age.

Results:

1) 275 infants included. Median reference GFR value (mL/min/1.73m²) determined with an ANOVA analysis from GFR measured in all infants was: 7.9-30.3 on day 7; 10.7-33.1 on day 14; 12.5-34.9 on day 21; and 15.5- 37.9 on day 28.

2) GFR was significantly reduced on day 7 in ibuprofen-infused infants (n=74) in comparison to Controls: 12.8±6.2 vs. 18.1±12.1 ml/min/1.73 m², $p < 0.001$. This decrease in GFR persisted throughout the first month of life. Ibuprofen also altered renal tubular function in these infants throughout the first month of life. Analysis of the renal effect of the antenatal drugs prescribed and of the drugs administered determined that ibuprofen was the only drug significantly associated with a GFR < median reference value for the gestational age on day 7.

3) Height ≥ -1 SD in early childhood was an independent risk factor of high microalbuminurie in 119 four year-old preterm-born children.

Conclusion: i) These GFR reference values can be useful in clinical research to identify and classify newborns according to their percentile of GFR. ii) Neonatal therapeutic environment is a risk factor of renal function alteration and of delayed renal maturation. iii) The height at age four is an independent risk factor of high microalbuminuria in preterm-born children.

Perspective: The environmental factors, especially the social factors should be analysed in a next study.

Key words: Preterm-newborns; Renal function; Cohort; Development – Maturation; Reference values

Abréviations

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité SAnitaire des Produits de Santé

AG : Age Gestationnel

AIC : Critère d'Akaiké

CA : Canal Artériel

CCPPRB : Comité Consultatif de Protection des Personnes se prêtant à des Recherches Biomédicales

CCTIRS : Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CPP : Comité de Protection des Personnes

CRIB : Clinical Risk Index for Babies

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DM : Donnée Manquante

DS : Déviation Standard

FDR : Facteur De Risque

FN : Faux Négatif

FP : Faux Positif

GLM : General Linear Models

HTA : HyperTension Artérielle

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

J : Jour

MAR : Missing At Random

MCAR : Missing Completely At Random

MMH : Maladie des Membranes Hyalines

MNAR : Missing Not At Random

P : Percentiles

PDV : Perdu De Vue

PG : Prostaglandines

PHRC : Programme Hospitalier de Recherche Clinique

RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin

REML : REstricted Maximum Likelihood

SA : Semaines d'Aménorrhée

TA : Tension Artérielle

VPP : Valeur Prédictive Positive

Table des Matières

TABLE DES MATIÈRES

1. INTRODUCTION …….. p9

1.1. Cadre nosologique …….. p9

1.1.1. Le rein en période périnatale …….. p9

1.1.2. Les facteurs de risque d'altération de la fonction rénale en période néonatale .. p10

1.1.3. Les déterminants périnatals de la santé ……..... p11

1.1.4. Temps d'apparition de la symptomatologie rénale des déterminants périnatals de la santé : à l'âge adulte ou dès l'enfance ? …….. p15

1.2. Hypothèses de recherche …… …… p16

2. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE …… p19

3. DESCRIPTION DE LA COHORTE D'ÉNFANTS NÉS PRÉMATURÉS ……. p21

3.1. Design de l'étude ……..... p21

3.1.1. Critères d'inclusion …… p21

3.1.2. Critères d'exclusion …… p21

3.1.3. Période d'inclusion ……. p21

3.1.4. Périodes de mesures …….. p21

3.1.5. Aspects éthiques …… p21

3.2. Etude des valeurs de référence de débit de filtration glomérulaire …….. p22

3.2.1. Echantillonnage …… p22

3.2.2. Aspects éthiques et financiers …… p22

3.3. Etude IBUREIN ……. p22

3.3.1. Echantillonnage pour l'étude IBUREIN …… p22

3.3.2. Aspects éthiques et financiers …… p22

3.4. Etude de la néphrotoxicité des médicaments en période périnatale ……. p22

3.5. Etude SUIVIREIN ……. p23

3.5.1. Echantillonnage pour l'étude SUIVIREIN …… p23

3.5.2. Aspects éthiques et financiers …… p23

3.6. Flow-chart de la population ayant participé à l'étude …….. p23

4. VALEURS DE RÉFÉRENCE DE LA CLAIRANCE GLOMÉRULAIRE AU COURS DU PREMIER MOIS DE VIE CHEZ LES TRÈS GRANDS PRÉMATURÉS …… p26

4.1. Résumé ……..... p26

4.2. Introduction …….. p26

4.3. Matériel et Méthodes ……..... p29

4.4. Résultats ……. p29

4.5. Discussion …….. p30

4.6. Perspectives – Conclusion …….. p30

4.7. Article : p30

Vieux R, Hascoet JM, Merdariu D, Fresson J, Guillemin F.

Glomerular Filtration Rate Reference Values in Very Preterm Infants.

Pediatrics 2010;125:e1186-92.

5. EFFET DE L'IBUPROFÈNE SUR LA MATURATION INITIALE DE LA FONCTION RÉNALE CHEZ LE NOUVEAU-NÉ GRAND PRÉMATURÉ …….. p32

5.1. Résumé …… p32

5.2. Introduction …… p33

5.3. Méthode …… p34

5.4. Résultats …… p35

5.5. Discussion ……. p36

5.6. Perspectives – Conclusion – Valorisation de l'étude …….. p37

5.7. Article : ……. p38

Vieux R, Desandes R, Boubred F, Semama D, Guillemin F, Buchweiller MC, Fresson J, Hascoet JM.

Ibuprofen in very preterm infants impairs renal function for the first month of life.

Pediatr Nephrol. 2010;25:267-74.

6. ENVIRONNEMENT THERAPEUTIQUE PÉRINATAL ET FONCTION RÉNALE CHEZ LES NOUVEAU-NÉS TRÈS GRANDS PRÉMATURÉS …….. p40

6.1. Résumé ……. p41

6.2. Introduction …… p41

6.3. Méthode et Résultats ……. p41

6.4. Discussion …… p42

6.5. Conclusion – Valorisation de l'étude …… p43

6.6. Article : …… p43

Vieux R, Fresson J, Guillemin F, Hascoet JM.

Perinatal drug exposure and renal function in very preterm infants.

Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2010. doi:10.1136/adc.2009.197699

7. DÉFICIT NÉPHRONIQUE ET FAIBLE POIDS DE NAISSANCE : UN DÉFI POUR LES MÉDECINS DES GRANDS ET DES PETITS …….. p45

7.1. Résumé …….. p45

7.2. Article : ……. p45

Vieux R, Hascoët JM.

Nephron reduction and low birth weight: a concern not only for the Paediatrician. *Soumis.*

8. LA TAILLE À 4 ANS CHEZ DES ENFANTS NÉS PRÉMATURÉS EST-ELLE PRÉDICTIVE D'UN RISQUE ACCRU DE GLOMÉRULOSCLÉROSE ? …….. p66

8.1. Résumé ……. p66

8.2. Introduction …… p67

8.3. Matériel et Méthode ……. p67

8.4. Résultats …….. p68

8.5. Discussion …… p68

8.6. Article : …… p70

Vieux R, Hascoët JM, Franck P, Guillemin F.

Is height in four year-old preterm-born infants predictive of an increased risk of glomerulosclerosis? *Soumis.*

9. Discussion générale ……. ……

p91

10. Conclusion - perspectives …….. p99

11. Production scientifique …… p102

11.1. Articles scientifiques référencés PubMed …… p102

11.2. Communications en congrès scientifique …….. p102

12. Références …… p104

13. Annexes …… p111

Introduction

1. INTRODUCTION

Cette thèse présente les résultats de travaux d'épidémiologie clinique réalisés dans le champ de la néphrologie néonatale et pédiatrique. Elle porte à la fois sur l'étude de la maturation rénale en période postnatale, et sur les conséquences rénales dans l'enfance d'une naissance prématurée.

1.1. Cadre nosologique

1.1.1. Le rein en période périnatale

La néphrogénèse débute à la dixième semaine d'aménorrhée (SA) pour se terminer aux environs de 36 SA. Le néphron, unité fonctionnelle du rein, est constitué d'un glomérule et d'un ensemble complexe de tubes constituant le tubule. Le glomérule et le tubule assurent des fonctions différentes et complémentaires. Schématiquement, le glomérule filtre le sang qui arrive à lui dans une artériole glomérulaire afférente. Ce premier filtrat constitue l'urine primitive. Par des mécanismes de sécrétion / réabsorption, le tubule ajustera cette urine primitive afin de permettre l'homéostasie du milieu intérieur.

Le glomérule est soumis à un ensemble de forces vasoactives et hormonales dont les plus connues sont les prostaglandines (PG), l'angiotensine, l'adénosine. L'équilibre de ces forces est précaire en période postnatale, du fait des modifications multiples et brutales qui surviennent et auxquelles le rein est particulièrement sensible [1].

Une fois la néphrogénèse terminée, le néphron devra croître en taille, mais surtout connaître une maturation de sa fonction tout au long des premiers mois de vie jusque l'âge de douze mois environ.

La maturation de la fonction glomérulaire et tubulaire n'est achevée à la naissance ni chez les nouveau-nés à terme, ni chez les enfants très grands prématurés [2]. Cette maturation est moindre chez les nouveau-nés grands et très grands prématurés, puisque ce degré de maturation est inversement proportionnel à l'âge gestationnel [3].

La clairance glomérulaire est physiologiquement basse durant la période postnatale, et augmente progressivement durant les premières semaines de vie [3], mais plus lentement chez les très grands prématurés [4,5]. Ceci explique en partie les particularités de l'élimination urinaire des médicaments en période néonatale.

1.1.2. Les facteurs de risque d'altération de la fonction rénale en période néonatale

La littérature médicale comporte un nombre conséquent d'articles identifiant des facteurs périnatals associés à une altération de la fonction rénale.

Ces facteurs sont par exemple les inhibiteurs des cyclo-oxygénases [6-13] prescrits aux nouveau-nés pour fermeture du canal artériel. Puissants inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines, ils diminuent la diurèse et la clairance glomérulaire en cours de traitement, avec une action plus marquée pour l'indométhacine en comparaison à l'ibuprofène (ibuprofène versus indométhacine, risque d'oligurie : RR 0,22 $IC_{95\%}$[0,09 ; 0,51], niveau de créatinine plasmatique -8,2 mmol/L [-13,3 ; -3,2]) [12]. L'ibuprofène, moins néphrotoxique que l'indométhacine a pourtant des effets rénaux bien démontrés et dose-dépendants, accroissant les résistances vasculaires rénales, abaissant ainsi le flux sanguin rénal et la clairance glomérulaire. Cette baisse de clairance glomérulaire en cours de traitement a été mesurée à 0.52 mL/kg/min (étendue [0.09-2.33]) chez les enfants traités par ibuprofène en comparaison à des contrôles (valeurs déduites de la clairance de l'amikacine) [11].

Certains antibiotiques peuvent également présenter des caractéristiques néphrotoxiques [9], telle la gentamycine dont le pic plasmatique est corrélé à la valeur de la microalbuminurie et de la natriurèse [14] ; ou la vancomycine dont 14,1% de l'élimination dépend de la fonction rénale [15].

Une administration anténatale de sulphate de magnesium [16] est également un facteur de risque d'altération de la fonction rénale en période néonatale, d'autant plus que cette fonction est plus immature, comme chez les grands et très grands prématurés. C'est également le cas pour l'hypotension artérielle [9], l'hypovolémie [9,17], l'asphyxie périnatale [9], la septicémie [9], le retard de croissance intra-utérin [18,19], les malformations congénitales rénales ou des voies urinaires [20].

Les connaissances relatives aux facteurs périnatals, thérapeutiques et environnementaux qui influent sur la fonction rénale des nouveau-nés prématurés sont aujourd'hui plus solides. Cependant des points essentiels sont encore méconnus, tels : l'impact à long terme sur la clairance glomérulaire de médicaments très fréquemment prescrits, et l'impact réel d'une naissance prématurée et des facteurs périnatals sur la santé ultérieure des individus.

1.1.3. Les déterminants périnatals de la santé

L'origine périnatale de certaines pathologies ou de facteurs de risque de pathologies à l'âge adulte était encore méconnue il y a peu. Un vaste champ de recherche semble se dessiner, qui se fixe comme objectif d'identifier les facteurs de risque ante- et périnatals de morbidités courantes à l'âge adulte telle l'hypertension artérielle, l'intolérance au glucose, ou l'insuffisance rénale. Le potentiel de découverte est riche. En France, un premier colloque sur ce thème a eu lieu à Marseille en Juin 2010, intitulé "Les déterminants périnatals de la santé", et une société savante doit être fondée pour promouvoir la recherche dans ce domaine.

Cette nouvelle discipline doit sa naissance aux résultats de travaux de recherche épidémiologique qui ont permis un bond en avant dans la compréhension des déterminants de pathologies fréquentes. Ainsi, David Barker, Professeur d'Epidémiologie Clinique apporta une quasi-révolution dans le champ de la médecine adulte lorsqu'il publia l'association significative entre une incidence accrue de pathologies coronaires à l'âge adulte et un faible poids de naissance [21], sous le nom de « *foetal origins hypothesis »,* ensuite communément dénommée *« Barker hypothesis ». "The hypothesis states that coronary heart disease is associated with specific patterns of disproportionate foetal growth that result from foetal undernutrition in middle to late gestation"* [22]. Cette affirmation était le résultat d'un travail d'analyse portant sur 16000 hommes et femmes nés entre 1911 et 1930 dans le Hertfordshire [23], une région de l'est de l'Angleterre. Les données relatives à leur poids de naissance et poids à un an y étaient consignées dans un large registre. Ces hommes et femmes ont bénéficié de deux explorations médicales à l'âge adulte et la prévalence des pathologies cardiovasculaires et des causes de décès furent consignées. Le taux spécifique de décès par maladies cardiovasculaires était deux fois plus élevé chez les sujets au faible poids de naissance i.e. ≤ 5 livres (≤ 2268 grammes), en comparaison à ceux nés ≥10 livres (4536 grammes). La validité de ces résultats a été confirmée par des études menées en Grande Bretagne [24-26], aux Etats-Unis [27,28], en Hollande [29,30] et en Finlande [31,32].

Ces études mettaient en évidence :

1) une baisse de 5,2 mmHg $IC_{95\%}$ [1,8-8,6] de pression artérielle systolique par kg de poids de naissance supplémentaire chez des sujets âgés de 64 à 71 ans [25],

2) une augmentation du risque d'hypertension artérielle chez des hommes de poids de naissance < 5,5 livres (< 2495 grammes), OR=1,26 [1,11-1,44], après ajustement sur l'âge, en comparaison à des hommes de poids « standard » à la naissance, i.e. compris entre 7,0 et 8,4 livres (résultats issus de l'analyse de n=22846 américains de la Health Professionals Follow-Up Study) [27],

3) une hausse du risque d'hypertension artérielle chez des femmes âgées de 25-42 ans, de poids de naissance < 5,5 livres, OR=1,43 [1,31-1,56], après ajustement sur l'âge, en comparaison à des

femmes de poids « standard » à la naissance, i.e. compris entre 7,0 et 8,4 livres (résultats issus de l'analyse de n=92940 américaines de la Nurses Health Study II) [28],

4) une élévation de la pression artérielle systolo-diastolique (127/71mmHg) chez des adultes de 21 ans nés avec une restriction de croissance, en comparaison aux adultes du même âge nés eutrophiques pour leur âge gestationnel (118/65) [29].

5) le risque relatif de décès par maladie coronarienne était d'autant plus élevé que le poids et la taille de naissance étaient faibles, et que l'indice de masse corporelle à 11 ans était élevé. Ceci est présenté dans la figure ci-dessous :

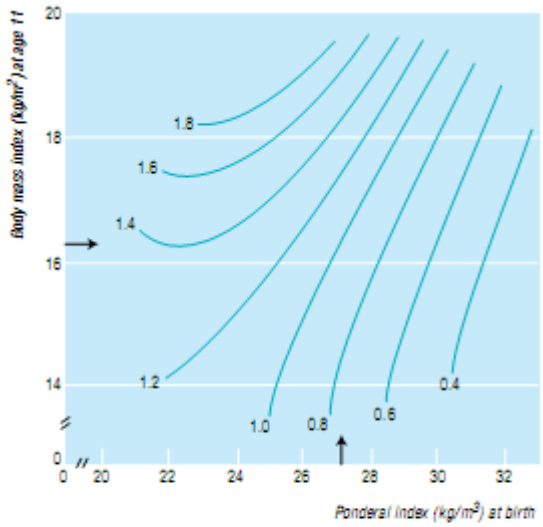

Figure 1 : Risques relatifs de décès par maladie coronarienne en fonction des données auxologiques de naissance et de l'indice de masse corporelle actuel chez des enfants de 11 ans
(Figure issue de : Eriksson JG, Forsén T, Tyomilehto J, Winter PD, Osmond C, Barker DJP. Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study. BMJ 1999;318:427-31. [31])

De telles données est né le concept que l'impact de l'environnement fœtal n'est pas limité dans le temps à la période néonatale ou à la petite enfance, mais s'étend plus tardivement dans la vie, et ce jusqu'à l'âge adulte.

Cette *hypothèse de Barker* a été largement développée au cours des deux dernières décennies.

Ainsi, différents phénomènes ont ensuite été décrits :

i) le *« in utero programming »* ou *« imprinting »* qui concerne les différentes agressions survenant durant la vie fœtale et qui ont des effets tout au long de la vie sur la fonction des différents organes ;

ii) le *« thrifty phenotype »* défini comme une sous-nutrition fœtale responsable du développement ultérieur d'un syndrome métabolique chez ces mêmes individus (obésité, intolérance au glucose, hyperlipémie, hypertension artérielle) [33].

Cela pourrait être résumé par la différence entre la *« fœtal origins hypothesis »* : des désordres dont l'origine tient à la plasticité existant au cours du développement ; et la *« programming »* : malnutrition durant la vie fœtale, néonatale ou de la petite enfance qui génère des changements structurels et fonctionnels permanents dans l'organisme [34].

Une autre avancée épidémiologique importante dans le champ de la médicine périnatale, et qui intéresse particulièrement la thématique de ce travail fut l'hypothèse formulée par Brenner BM en 1988 [3,19,30]. Ayant observé que la prévalence de l'hypertension artérielle était accrue dans les communautés les plus pauvres, ainsi que chez les individus avec une réduction innée ou acquise de la surface de filtration rénale, il formula l'hypothèse qu'un faible poids de naissance serait associé à un déficit néphronique congénital, prédisposant ainsi le sujet à une baisse importante de l'excrétion sodée, et par conséquent à une plus grande susceptibilité de développer ultérieurement une hypertension artérielle durant la vie adulte, spécialement en cas de régime riche en sel. Ceci pourrait être synthétisé selon le schéma ci-dessous :

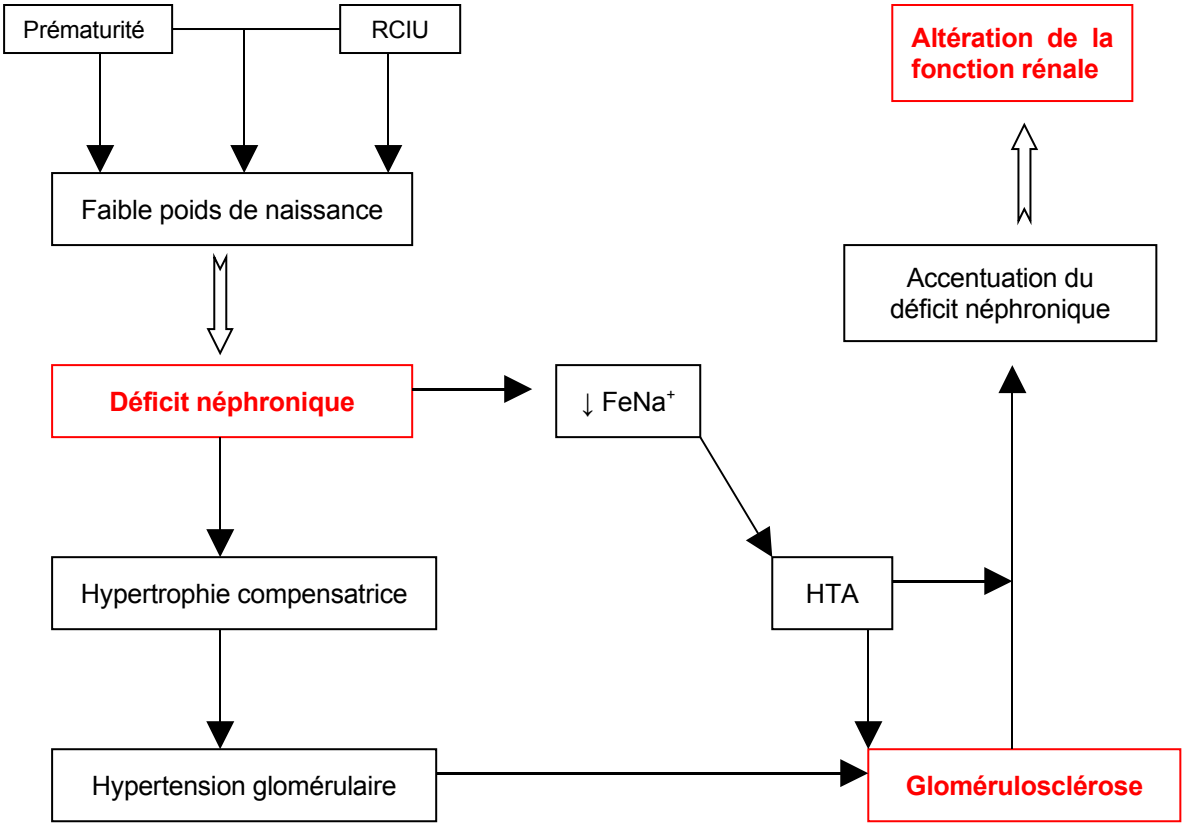

Figure 2 : Mécanismes d'altération de la fonction rénale en cas de déficit néphronique

RCIU : Retard de croissance intra-utérin ; $FeNa^+$: Fraction d'excrétion du sodium ; HTA : hypertension artérielle

Ainsi deux voies prédisposent les sujets nés prématurés au développement d'une hypertension artérielle :

1) le faible poids de naissance responsable d'un syndrome métabolique, et

2) le déficit néphronique, responsable d'une glomérulosclérose.

Une altération de la fonction rénale ou une hypertension artérielle chez l'adulte ne pourraient-elles pas être la conséquence de facteurs de risque survenant dans l'enfance, bien après la période périnatale ? Ces facteurs joueraient le rôle de facteurs de confusion dans la relation observée entre les facteurs périnatals et les événements rénaux survenant dans l'enfance ou à l'âge adulte. De plus, un environnement défavorable au cours de la grossesse – et provoquant le faible poids de naissance par une naissance prématurée, $^{et}/_{ou}$ par une restriction de croissance – est prédictif d'un même environnement défavorable lors du retour à domicile du nouveau-né. Ainsi, la morbidité décrite à l'âge adulte chez les sujets nés prématurés, peut-elle être rapportée au laps de temps très court de l'environnement périnatal ?

Tout d'abord, des études expérimentales animales sont venues apporter crédit à l'hypothèse de Brenner, telles des expérimentations sur des modèles de rats avec restriction de croissance liée à un faible apport protidique ou à une ligature d'une artère utérine, qui développaient ultérieurement une hypertension artérielle [36,37].

Ensuite, l'approche épidémiologique de telles questions a permis un ajustement sur de nombreux facteurs. Il était alors possible de mesurer si l'association entre le critère évalué et de potentiels facteurs de risque était modifiée selon les facteurs d'ajustement entrés dans le modèle, et de rechercher des interactions entre facteurs. Grâce à une telle approche, plusieurs grandes études de cohorte [31,32] ont confirmé que le faible poids de naissance et le schéma de rattrapage staturo-pondéral, sont tous deux des facteurs de risque d'hypertension artérielle.

L'hypothèse de Barker et de Brenner sont très liées lorsqu'il s'agit de mesurer l'effet délétère sur le rein d'un petit poids de naissance. En effet, les conséquences décrites par Barker DJ et Brenner BM pourraient agir en synergie accroissant ainsi le risque d'atteinte glomérulo-tubulaire. Le syndrome métabolique détaillé par Barker pourrait jouer le rôle d'un facteur d'interaction, accroissant la pression des capillaires glomérulaires et donc la glomérulosclérose induite par l'oligonéphronie, pressant ainsi l'apparition d'une hypertension artérielle et d'une baisse de la capacité de filtration rénale.

1.1.4. Temps d'apparition de la symptomatologie rénale des déterminants périnatals de la santé : à l'âge adulte ou dès l'enfance ?

Les premières grandes études de cohorte ont établi une association entre un faible poids de naissance et une incidence accrue de pathologie rénale à un âge avancé (Cf. paragraphe précédent). C'est le cas d'études Britannique [38], ou Américaines [27,28] qui mesuraient une tension artérielle significativement plus élevée chez des adultes (64-71 ans [38]) nés avec un faible poids de naissance en comparaison à ceux nés eutrophes, sans spécificité de sexe.

Par la suite, d'autres études de cohorte ont permis de détecter une élévation de la pression artérielle déjà présente chez des adultes jeunes. L'étude hollandaise de la cohorte *Dutch Project on Premature and Small for Gestational Age Infants (POPS)* a été l'une des premières à mettre en évidence un impact de l'environnement périnatal sur la pathologie rénale dès l'âge de 21 ans, chez les sujets nés à moins de 32 SA ou de poids de naissance inférieur à 1500 grammes [29].

La connaissance de l'impact du faible poids de naissance et des déterminants périnatals avançant, les études ont permis de mettre en évidence un impact sur la tension artérielle dès l'enfance, telle l'étude de Strufaldi MW et al. [39] qui observait une augmentation de la pression artérielle chez les enfants de 10 ans nés avec un poids de naissance inférieur à 2,9 kg, même après ajustement sur l'indice de masse corporelle et sur la prématurité : OR=5,0 [3,3-16,1].

Par ailleurs, l'apparition plus précoce des conséquences rénales à long terme des déterminants périnatals semble être accélérée par une vitesse de rattrapage saturo-pondéral rapide. L'étude d'Eriksson JG et al. portant sur 8760 sujets mettait en évidence un accroissement significatif du risque de développer une hypertension artérielle à l'âge adulte chez les sujets nés de faible poids de naissance et ayant rattrapé un poids normal pour l'âge dès 2 ans [40]. Dans cette étude, le risque de développer une hypertension artérielle à l'âge adulte était :

i) inversement proportionnel au poids de naissance (OR=0,42 [0,32-0,56] par kg de poids de naissance supplémentaire), et

ii) proportionnel au poids à 11 ans (OR=1,85 [1,66-2,05] par 10 kg de poids supplémentaire à 11 ans).

1.2. Hypothèses de recherche

D'importants progrès ont été faits dans la compréhension de l'impact de certains déterminants périnatals sur la santé ultérieure des sujets nés avec un faible poids de naissance.
Cependant des questions persistent, notamment dans le domaine de l'impact de ces déterminants périnatals sur la fonction rénale dès la période postnatale et dans l'enfance.

La maturation de la fonction rénale est un processus physiologique qui se poursuit après la naissance chez les nouveau-nés. Cette maturation dépend de l'âge gestationnel et de l'âge postnatal. Ainsi, il faut tout d'abord définir les valeurs de référence de débit de filtration glomérulaire par âge gestationnel chez ces nouveau-nés, au cours du premier mois de vie, et déterminer l'impact des facteurs périnatals sur la filtration glomérulaire.

Parmi les nombreux facteurs périnatals ayant un impact sur la fonction rénale des nouveau-nés prématurés, les facteurs thérapeutiques sont les plus aisément contrôlables par les cliniciens. Certains médicaments pourraient être néphrotoxiques, aggravant le pronostic fonctionnel rénal et freinant la maturation physiologique rénale chez les très grands prématurés. La connaissance du retentissement à long terme permettrait une meilleure évaluation de la balance bénéfice/risque pour optimiser les indications thérapeutiques et la surveillance de ces enfants.

Des mesures prévenant l'aggravation de la glomérulosclérose sont connues. Le diagnostic précoce, dès l'enfance, de la glomérulosclérose permettrait d'initier précocement ces mesures de prévention et de retarder ainsi l'apparition de l'hypertension artérielle séquellaire du déficit néphronique qui viendrait elle-même aggraver la sclérose glomérulaire.

Les questions à la base de la réalisation de ce travail étaient les suivantes :
Quelles sont les valeurs de référence de débit de filtration glomérulaire chez les nouveau-nés très grands prématurés ?
Certains agents thérapeutiques sont-ils néphrotoxiques chez les nouveau-nés prématurés ?
Peut-on diagnostiquer dès la petite enfance, i.e. dès 4 ans, l'impact rénal de l'environnement périnatal chez des enfants nés grands prématurés ?

Ces questions sont schématisées dans la figure 3.

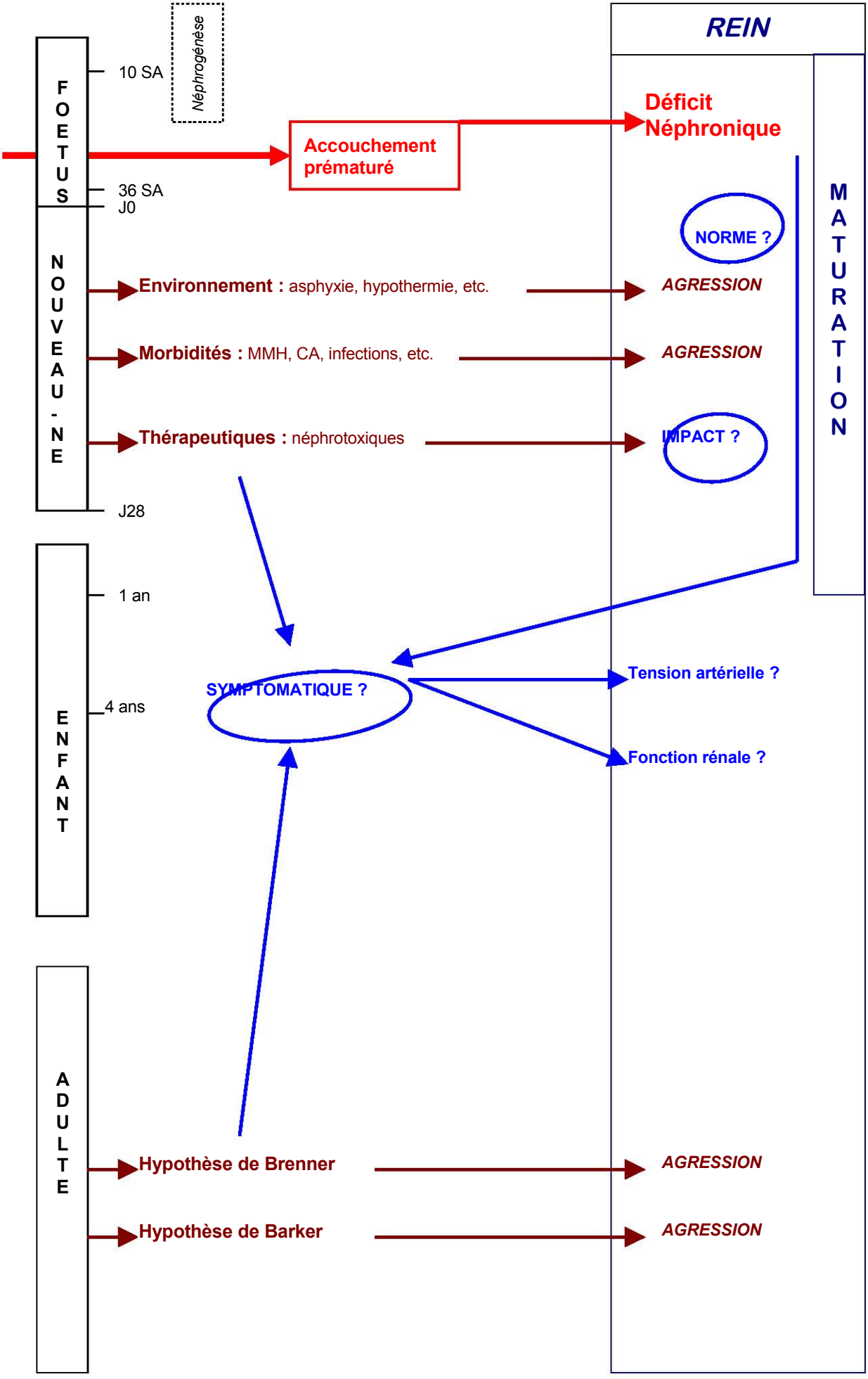

Figure 3 : Schématisation des hypothèses de recherche

CA : canal artériel ; J : jour ; MMH : maladie des membranes hyalines ; SA : semaine d'aménorrhée

Objectifs de la recherche

2. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

Les objectifs de ce travail étaient :

- ***en période néonatale,***

  1) de déterminer les valeurs de référence de débit de filtration glomérulaire chez des nouveau-nés grands et très grands prématurés durant le premier mois de vie,

  2) de déterminer l'impact sur la fonction rénale de ces nouveau-nés prématurés des facteurs périnatals tels la croissance fœtale, les caractéristiques médicales générales, les traitements prescrits aux mères pendant la grossesse et les thérapeutiques fréquemment prescrites en réanimation et soins intensifs néonatals sur la fonction rénale de ces mêmes nouveau-nés ;

- ***et dans l'enfance,***

  3) de déterminer l'impact sur la fonction rénale à 4 ans de ces enfants nés grands et très grands prématurés, de ces mêmes facteurs périnatals et de la croissance staturo-pondérale.

DESCRIPTION DE LA COHORTE D'ENFANTS NÉS PRÉMATURÉS

3. Description de la cohorte d'enfants nés prématurés

3.1. Design de l'étude

3.1.1. Critères d'inclusion

- Tout nouveau-né prématuré, né à 27 - 31 semaines d'aménorrhée révolues, in- ou out-born, hospitalisé dans les 48 premières heures de vie en Néonatologie à la Maternité Régionale de Nancy, au CHU de Marseille (Hôpital la Timone, puis la Conception), au CHU de Dijon
- Consentement parental libre et éclairé, signé.

3.1.2. Critères d'exclusion

- Insuffisance rénale dans les 48 premières heures de vie, définie comme :
    - créatinine plasmatique > 130 µmol/L
    - urée plasmatique > 9,1 g/L
- Début du traitement par ibuprofène après J7 ou contre-indication à ce traitement
- Malformations congénitales graves.

3.1.3. Période d'inclusion

- Octobre 2004 à Août 2006.

3.1.4. Périodes de mesures

- Pour la période néonatale :
    - Evaluation hebdomadaire durant le premier mois de vie :
        - à l'inclusion : H48
        - puis : J7, J14±1, J21±1, J28±1
- Pour la petite enfance
    - Evaluation à l'âge de quatre ans (dans le trimestre suivant la date anniversaire)

3.1.5. Aspects éthiques

Cette cohorte a été construite après obtention des accords :

- du Comité d'Ethique d'Etablissement
- du CCTIRS (Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé).
- de la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés)

3.2. Etude des valeurs de référence de débit de filtration glomérulaire

3.2.1. Echantillonnage

Cette étude a inclus l'ensemble de la cohorte multicentrique d'enfants nés grands prématurés

3.2.2. Aspects éthiques et financiers

Pour cette étude, l'accord du CCPPRB : Comité Consultatif de Protection des Personnes se soumettant à la Recherche Biomédicale, n° 04-04-11 (Annexe 1, page 112)

3.3. Etude IBUREIN

3.34.1. Echantillonnage pour l'étude IBUREIN

L'échantillonnage a été réalisé au sein de la cohorte décrite en 3.1.

- Groupe ibuprofène : 74 nouveau-nés exposés à l'ibuprofène
- Groupe témoin : 74 nouveau-nés non exposés à l'ibuprofène
- Critères d'appariement : âge gestationnel, score de CRIB (Clinical Risk Index for babies, Cf. Annexe 2, page 113), poids de naissance, centre d'inclusion.

3.3.2. Aspects éthiques et financiers

Les accords suivants ont été obtenus, en sus de ceux décrits pour la cohorte entière au 3.1.5 :

- Accord du CCPPRB, n° 04-04-11 (Annexe 1, page 112)
- Autorisation de l'AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, n° 65-0038 (Annexe 3, page 114)

Cette étude a obtenu un financement dans le cadre d'un PHRC National pour l'année 2004, à hauteur de 58 000 euros toutes charges comprises (Annexe 4, page 115).

Elle a été déclarée au ClinicalTrials.gov registry, sous le numéro : NCT00217191.

3.4. Etude de la néphrotoxicité des médicaments en période périnatale

Cette étude a inclus l'ensemble de la cohorte multicentrique d'enfants nés grands prématurés

3.5. Etude SUIVIREIN

3.5.1. Echantillonnage pour l'étude SUIVIREIN

L'échantillonnage a été réalisé au sein de la cohorte décrite en 3.1.

L'étude SuiviRein a débuté le 15 Novembre 2008. Ainsi, les critères de sélection pour l'étude SuiviRein étaient :

- Enfant hospitalisé durant la période néonatale à la Maternité régionale de Nancy, et inclus dans la cohorte initiale décrite en 3.1.
- Suivi quatre ans : tous les enfants nés à partir du 15/11/2004

3.5.2. Aspects éthiques et financiers

L'accord du CPP (Comité de Protection des Personnes) a été obtenu (Annexe 5, page 116), en sus des accords cités au 3.1.5.

Cette étude a été financée par le promoteur de l'étude : la Maternité Régionale Universitaire.

Elle a été déclarée au ClinicalTrials.gov registry, sous le numéro : NCT00817921.

3.6. Flow-chart de la population ayant participé à la recherche

Le flow-chart est présenté Figure 4, page 27.

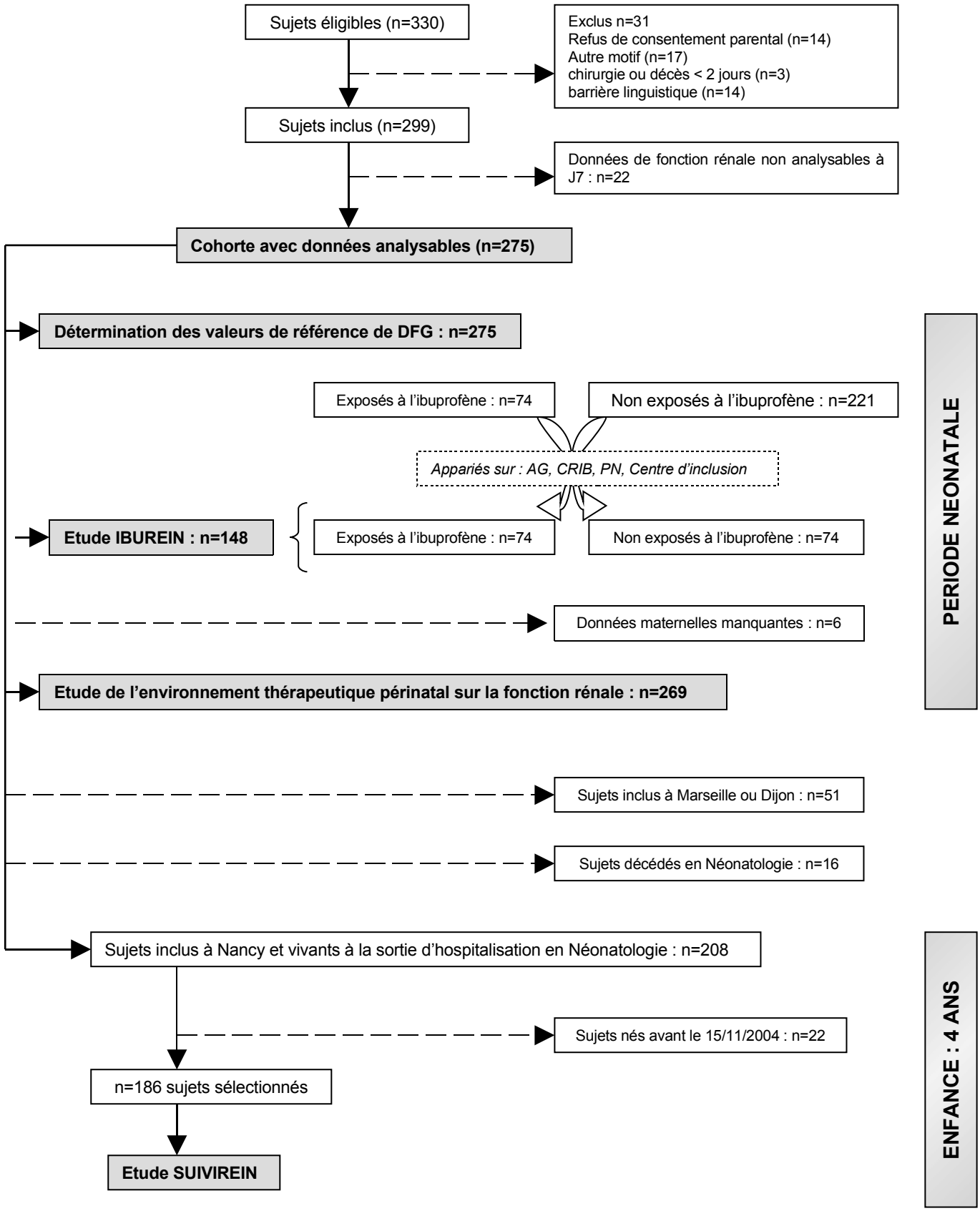

Figure 4 : Flow-chart de la cohorte et des échantillons d'étude
(*AG : âge gestationnel ; CRIB : Clinical Risk Index for Babies ; PN : poids de naissance)*

VALEURS DE RÉFÉRENCE

DE LA CLAIRANCE GLOMÉRULAIRE

AU COURS DU PREMIER MOIS DE VIE CHEZ LES

TRÈS GRANDS PRÉMATURÉS

4. VALEURS DE RÉFÉRENCE DE LA CLAIRANCE GLOMÉRULAIRE AU COURS DU PREMIER MOIS DE VIE CHEZ LES TRÈS GRANDS PRÉMATURÉS

4.1. Résumé

L'objectif de cette étude prospective multicentrique était de déterminer les valeurs de référence de débit de filtration glomérulaire (DFG) de J0 à J28 chez des nouveau-nés grands et très grands prématurés.

Ces nouveau-nés étaient issus d'une cohorte multicentrique de nouveau-nés âgés de 27 à 31 semaines d'aménorrhée.

Les nouveau-nés étaient inclus avant la 48ème heure de vie dans les centres de néonatologie de type III de Nancy, Marseille et Dijon. Le DFG était estimé à l'inclusion par une méthode colorimétrique de Jaffé modifiée, puis mesuré à J7, J14±1, J21±1, J28±1. Un modèle de régression linéaire généralisé avec mesures répétées a permis l'établissement des valeurs de référence de DFG, en tenant compte de l'effet des facteurs de risque identifiés sur ce DFG. La validation interne du modèle a été testée par une méthode de ré-échantillonnage avec composition de 1000 échantillons aléatoires.

275 nouveau-nés ont été inclus dans cette étude. La valeur de référence médiane de DFG (mL/min/1,73m²) chez les nouveau-nés de 27 à 31 SA s'étendait de : 7,9 à 30,3 à J7 ; 10,7 à 33,1 à J14; 12,5 à 34,9 à J21; et 15,5 à 37,9 à J28.

Ces valeurs de référence de DFG sont présentées en percentiles. Elles peuvent être utilisées en recherche clinique pour permettre d'identifier et de classer les enfants selon des classes semi-quantitatives de DFG.

4.2. Introduction

Le développement rénal des prématurés ne peut être extrapolé de celui de nouveau-nés à terme indemnes de toute pathologie. En effet, l'arrêt prématuré de la grossesse, la nécessité d'une adaptation brutale et trop précoce au milieu extra-utérin, l'environnement postnatal et les nombreux traitements auxquels sont soumis les nouveau-nés grands prématurés risquent de retarder $^{et}/_{ou}$ d'altérer les mécanismes physiologiques de maturation de la fonction rénale.

Chez les nouveau-nés prématurés, l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë transitoire est sans doute beaucoup plus élevée qu'elle n'est mesurée dans la littérature puisque l'insuffisance rénale est souvent non-oligurique, et donc pauci-symptomatique. Elle pourrait s'élever à 12 % des grands prématurés hospitalisés dans une unité de soins intensifs ou de réanimation néonatals [41].

Le risque d'insuffisance rénale transitoire, requérant surveillance et prise en charge, est élevé dans ce contexte clinique. Par conséquent, il est essentiel de connaître la clairance glomérulaire biologiquement normale chez le nouveau-né grand et très grand prématuré.

Les valeurs de référence sont essentielles en pratique clinique. En effet, toute variable biologique mesurée est immédiatement comparée à une étendue de valeurs considérées comme biologiquement normales. Cependant, cette simplicité apparente est mise à mal chez le grand prématuré où les valeurs de référence sont souvent extrapolées de celles de l'enfant plus grand ou parfois même de l'adulte. Dans ce contexte d'extrapolation de valeurs normales à partir d'individus plus matures, l'immaturité structurelle et fonctionnelle de l'organisme des grands et très grands prématurés est pourvoyeuse de biais de classification. Le risque de mal classifier un nouveau-né prématuré en fonction d'une valeur biologique mesurée est ainsi lié à l'inadéquation des valeurs de références disponibles.

Par ailleurs, il est difficile de définir ce qu'est une valeur de référence. Les définitions les plus courantes pourraient être résumées comme suit :

i) toutes les valeurs d'un paramètre donné mesurées chez des sujets sains
ii) les valeurs les plus fréquemment mesurées d'un paramètre donné, i.e. à l'exclusion des valeurs extrêmes. Ces valeurs correspondent donc à celles mesurées dans 95% de la population, en posant l'hypothèse que ce paramètre biologique ait une distribution normale

La première définition ne permet pas d'affirmer que les sujets malades seront diagnostiqués. En effet, des sujets malades peuvent avoir des valeurs incluses dans l'étendue des valeurs mesurées chez les sujets considérés comme sains, d'autant que ces derniers, bien que sains, peuvent présenter des valeurs extrêmes.
La deuxième approche suppose la normalité de distribution d'un paramètre biologique donné. Les distributions des paramètres biologiques mesurés dans le vivant le sont le plus souvent, cependant, cela n'est pas systématique.

De nombreuses études établissant des valeurs de références ont été publiées dans la littérature médicale. Ces études ont utilisé une approche méthodologique relativement standardisée mais non validée. Ainsi, certaines études déterminent des valeurs de référence en excluant de leur analyse tous les sujets porteurs de facteurs de risque potentiellement associés à une valeur anormale du paramètre mesuré [42-44]. D'autres ont une approche observationnelle, mesurant les valeurs d'un paramètre donné chez tous les sujets de leur échantillon, les présentant ensuite en percentiles qu'ils proposent d'extrapoler à une population plus large [45,46].

Lorsqu'il s'agit de déterminer des valeurs de référence d'un nouveau test biologique, des auteurs déterminent le seuil de « normalité » en comparant ce nouveau test biologique à un test déjà validé. Ils publient, comme valeurs de référence, les valeurs de ce nouveau test mesurées chez les sujets considérés comme sains sur la base des résultats de l'ancien test [47,48].

De telles approches méthodologiques peuvent induire des biais telle la mauvaise qualité d'extrapolation des résultats obtenus. En effet, l'exclusion des sujets porteurs de facteurs de risque potentiels provoque la sélection de sujets sains, souvent non représentatifs d'une population plus polymorphe et hétérogène sur un plan de la santé. Ceci est d'autant plus vrai des nouveau-nés grands prématurés qui présentent presque tous un ou plusieurs facteurs de risque de morbidité. Notons également que l'exclusion des sujets porteurs de FDR diminue de façon importante l'effectif des études, et par conséquent la précision d'estimation des valeurs de références d'un paramètre biologique donné.

Lorsque les valeurs de référence d'un nouveau test sont établies à partir des valeurs mesurées chez les sujets présentant des valeurs normales dans un test ancien, la quantification des faux-positifs (FP) et faux-négatifs (FN) pour le nouveau test n'est pas faite. Il y a là une extrapolation des qualités discriminantes intrinsèques de l'ancien test sur le nouveau, sans vérification permettant de connaître avec précision la valeur prédictive positive (VPP) d'un nouveau test diagnostique.

De plus, une telle approche méthodologique ne permet pas :

i) de quantifier l'effet d'un facteur de risque ou facteur protecteur sur le paramètre mesuré, et

ii) d'affirmer que les valeurs de référence publiées sont extrapolables à une population de base.

En effet, hormis les difficultés inhérentes à l'établissement de valeurs de référence, il faut garder à l'esprit que les valeurs de références d'un paramètre donné sont liées à l'échantillon étudié. Ces valeurs de référence sont sujettes à être modifiées en fonction de données géographiques et temporelles, et du fait qu'elles sont liées à un paramètre biologique qui, comme toute mesure effectuée sur le vivant est sujet à une plus grande variabilité intra-individuelle que les mesures effectuées sur les objets inertes.

Nous définirons l'établissement de valeurs de référence d'un paramètre biologique comme :

- la détermination des valeurs permettant de discriminer les sujets sains des sujets malades
- dans une population donnée
- pour un paramètre prédéfini.

(NB : le terme *sain* est employé ici à défaut d'un terme plus adapté. Il est en effet difficile de qualifier de *sain* un nouveau-né grand prématuré extrait ou expulsé précocement de son espace intra-utérin, et donc trop tôt exposé au stress postnatal)

4.3. Matériel et Méthodes

Pour déterminer des valeurs de référence de clairance glomérulaire chez les nouveau-nés grands prématurés de 27 à 31 SA révolues, nous avons utilisé une approche méthodologique [49] permettant :

1) d'établir ces valeurs de référence sur une « population type » de nouveau-nés grands et très grands prématurés hospitalisés en réanimation et soins intensifs néonatals, i.e. sans exclure systématiquement tout nouveau-né présentant un facteur de risque potentiel d'altération de la fonction rénale,
2) d'établir ces valeurs de référence sur un effectif relativement large de sujets
3) de quantifier l'impact des facteurs périnatals et en particulier des facteurs de risque sur la clairance glomérulaire

Ainsi, dans un premier temps, nous avons analysé tous les sujets de notre cohorte, i.e. sans exclure ceux présentant des facteurs de risque de diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG). Cela permettait d'étudier une population au maximum semblable à celle pour qui les valeurs de référence allaient être déterminées, i.e. des sujets potentiellement porteurs de facteurs de risque d'altération du DFG. Cela permettait également d'accroître la précision dans la modélisation du DFG grâce à un effectif plus grand de sujets inclus dans l'analyse, et à une meilleure quantification de l'effet des variables sur le DFG.

Dans un deuxième temps, après quantification de l'effet de chaque facteur de risque potentiel sur le DFG, nous avons retiré de l'analyse les sujets porteurs de facteurs de risques avérés d'altération du DFG, afin de quantifier les percentiles de DFG, établissant ces valeurs de référence à partir des valeurs de DFG biologiquement normales.

4.4. Résultats

Les résultats détaillés de ce travail de recherche sont présentés en 4.7, pages 35.

La valeur de référence médiane de DFG (mL/min/1,73m²) chez des nouveau-nés de 27 à 31 SA est de : 7,9 à 30,3 à J7 ; 10,7 à 33,1 à J14; 12,5 à 34,9 à J21; et 15,5 à 37,9 à J28.

4.5. Discussion

La validité interne de notre travail a été testée grâce à une technique de bootstrap qui a mis en évidence une bonne adéquation du modèle sur 1000 ré-échantillonnages itératifs. Cependant, la validité externe du modèle n'a pu être testée. Pour cela, il faudrait bénéficier d'un échantillon large et récent de nouveau-nés grands et très grands prématurés, issus d'un bassin de population différent de celui du Réseau Périnatal Lorrain, et des réseaux périnatals de Marseille et Dijon.

Toutefois, à technique identique de mesure de créatinine plasmatique, la généralisation de ces références de DFG sans validation externe peut être envisagée. En effet, notre population d'étude est issue principalement de deux bassins de population différents, le plus important étant celui de la Réanimation et Soins Intensifs Néonatals de la Maternité de Nancy qui accueille des enfants provenant de toute la région Lorraine, et le second celui de Marseille. La distance géographique, les différences de protocoles de soins courants entre les deux centres, et les différences de comportement alimentaire et d'environnement qui conditionnent la morbidité per natale sont un gage du caractère polymorphe de notre population permettant d'envisager la validité externe de nos résultats.

4.6. Perspectives – Conclusion

Nous recommandons l'emploi de ces courbes en Recherche Clinique. Elles constituent un outil d'évaluation des nouveau-nés grands et très grands prématurés en fonction de leur DFG, et de classification de ces nouveau-nés en groupes selon leur DFG.

La différence de cinétique de maturation de la fonction rénale des nouveau-nés prématurés en fonction de l'âge gestationnel et de l'âge postnatal, et les facteurs de risque courants d'altération de la fonction rénale étaient connus. Cependant, cette étude délivre - outre l'outil graphique très simple d'emploi - une information intéressante sur le poids quantitatif des facteurs de risques décrits sur le DFG.

L'utilisation de ces valeurs de référence en pratique clinique devra être évaluée.

4.7. Article

Vieux R, Hascoet JM, Merdariu D, Fresson J, Guillemin F. Glomerular Filtration Rate Reference Values in Very Preterm Infants. **Pediatrics 2010**;125:e1186-e1192.

Effet de l'ibuprofène

sur la maturation initiale

de la fonction rénale chez le nouveau-né

grand prématuré

5. Effet de l'ibuprofène sur la maturation initiale de la fonction rénale chez le nouveau-né grand prématuré

5.1. Résumé

Cette étude avait pour objectif de déterminer l'effet de l'administration d'ibuprofène pour fermeture d'un canal artériel (CA) persistant, sur la fonction rénale glomérulaire et tubulaire des nouveau-nés grands et très grands prématurés, de J0 à J28.

Les nouveau-nés, âgés de 27 à 31 SA révolues à la naissance, étaient sélectionnés dans trois centres de néonatologie de type III (Nancy, Marseille, Dijon) d'octobre 2004 à août 2006. Ils étaient inclus dans les 48 premières heures de vie et après recueil du consentement parental, si les nouveau-nés ne présentaient pas d'insuffisance rénale aigue, ni de contrindication au traitement par ibuprofène.

Les enfants étaient classés en deux groupes selon le statut de leur canal artériel évalué par échocardiographie au deuxième jour de vie. Les enfants requérant une fermeture pharmacologique de leur canal artériel recevaient une cure d'ibuprofène débutant avant l'apparition des troubles hémodynamiques liés au vol diastolique de ce shunt fœtal. Les enfants des deux groupes étaient appariés sur la base d'un nouveau-né témoin non exposé à l'ibuprofène pour un nouveau-né exposé à l'ibuprofène. Les critères d'appariement étaient : l'âge gestationnel, le poids de naissance, le score de CRIB et le centre d'inclusion. La fonction rénale était évaluée de façon hebdomadaire pendant le premier mois de vie.

Le débit de filtration glomérulaire était significativement diminué à J7 chez les enfants traités par ibuprofène : 12,8±6,2 vs. 18,1±12,1 ml/min/1,73 m² ; $p < 0,001$. Cette baisse du DFG persistait pendant le premier mois de vie. La fonction tubulaire était également perturbée pendant le premier mois de vie chez les enfants traités par ibuprofène.

5.2. Introduction

Le canal artériel et son traitement

Le canal artériel est une communication vasculaire fœtale, située entre l'isthme aortique et le toit de l'artère pulmonaire, physiologiquement ouvert chez le nouveau-né jusqu'au troisième jour de vie [50]. La persistance de l'ouverture du canal artériel, survenant chez 40 % des nouveau-nés de ≤ 34 SA [51] a un retentissement hémodynamique [52] ce qui accentue significativement la morbi-mortalité dans cette population fragile [52-54].

Le traitement de ce canal artériel fut initialement chirurgical [55], puis une alternative médicamenteuse, l'indométhacine [56,57], fut largement prescrite aux nouveau-nés atteints, du fait des effets indésirables notables de la chirurgie [58]. Cependant, l'emploi large de l'indométacine fit également paraître ses effets indésirables notamment rénaux [59,60] dans la population des grands et très grands prématurés. Ainsi, l'ibuprofène, également inhibiteur de la synthèse des prostaglandines, devint l'alternative de choix du fait de ses moindres effets secondaires sur la diurèse et sur le débit de filtration glomérulaire [61-64].

Le rein néonatal et la régulation de sa fonction

Comme évoqué en introduction (Cf. page 14), le rein est soumis à de nombreuses forces hormonales vasomotrices au cours de la période postnatale. L'équilibre entre les forces vasodilatatrices et vasoconstrictrices qui agissent sur les artérioles afférentes et efférentes glomérulaires est fragile. La filtration glomérulaire est de plus dépendante de la qualité de la perfusion glomérulaire aussi directement dépendante de la pression artérielle systémique. De nombreux événements cliniques peuvent abaisser la pression artérielle chez les nouveau-nés grands et très grands prématurés, diminuant ainsi significativement la qualité de la perfusion glomérulaire. Ces éléments cliniques sont par exemple l'hypothermie, l'asphyxie, les états infectieux [9], ou la persistance du canal artériel hémodynamiquement significatif [52].

Outre les éléments cités ci-dessus, la fonction rénale dépend de certains traitements prescrits comme les inhibiteurs des cyclo-oxygénases [6-13] tel l'ibuprofène, ou les antibiotiques néphrotoxiques [9,14,15].

L'ibuprofène et le rein néonatal

Bien que les données prônant une moindre toxicité rénale de l'ibuprofène par rapport à l'indométhacine furent controversées [65] sur la base d'une toxicité dose-dépendante et non molécule-dépendante, l'interprétation de la littérature par les praticiens prescripteurs d'ibuprofène en néonatologie connut progressivement un glissement dans certains centres : de l'acceptation d'effets indésirables moindres, vers l'adhésion à l'idée d'une absence d'effet secondaire rénal. C'est

pour répondre à cette mauvaise interprétation des données de la littérature et pour connaître l'impact réel à court, moyen et long terme de cette molécule, que nous avons bâti cette étude.
L'ibuprofène ayant un tropisme vasculaire et par ce biais rénal, son effet sur la cinétique de maturation des fonctions glomérulaires et tubulaires rénales doit être étudié avec soin. La balance bénéfice / risque pour chaque patient ne peut être évaluée avec précision que grâce à des études cliniques sur des populations plus vastes que l'expérience du seul clinicien.
Ainsi, cette étude avait pour objectif de déterminer l'effet de l'administration d'ibuprofène pour fermeture d'un canal artériel persistant, sur la maturation de la fonction rénale glomérulaire et tubulaire des nouveau-nés grands et très grands prématurés, au cours du premier mois de la vie.

5.3. Méthode

Stratégie d'analyse des données

Afin de mesurer les variations de la clairance de la créatinine sur une période s'étendant de la naissance (J0) à la fin de la quatrième semaine de vie (J28), nous avons réalisé une analyse de variance avec mesures répétées sur les mesures hebdomadaires de clairance glomérulaire, et de fonction tubulaire des nouveau-nés inclus dans l'étude. Le but était non seulement de définir si l'ibuprofène administré pour fermeture d'un canal artériel persistant modifiait significativement la clairance glomérulaire immédiatement après le traitement chez les nouveau-nés exposés, mais également de déterminer si l'effet de l'ibuprofène sur cette même clairance persistait au cours du temps.
Pour cette analyse de variance avec mesures répétées, nous avons appliqué une modélisation multivariée en ajustant un modèle mixte aux données. Cette méthode nous offrait l'avantage de ne pas éliminer les sujets porteurs de donnée(s) manquante(s) entre J0 et J28. La procédure Mixed sous SAS permet en effet de tenir compte des données manquantes sans les estimer, car elle utilise une méthode d'estimation basée sur la vraisemblance [66]. Ne pas éliminer de l'analyse les sujets avec des données manquantes était une condition nécessaire pour ne pas perdre en puissance dans notre étude, puisque le nombre de données manquantes s'élevait à 28% à J28 chez les sujets exposés à l'ibuprofène, comme indiqué dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Données manquantes aux mesures de clairance de la créatinine

	Groupe Ibuprofène (n=74)			**Groupe Contrôle** (n=74)		
	PDV	Décédé	Total DM	PDV	Décédé	Total DM
J14	4 (5,4%)	5 (6,8%)	9 (12,2%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)	2 (2,6%)
J21	8 (10,8%)	5 (6,8%)	13 (17,6%)	6 (8,1%)	1 (1,3%)	7 (9,5%)
J28	14 (18,9%)	7 (9,5%)	21 (28,4%)	9 (12,2%)	1 (1,3%)	10 (13,5%)

PDV : Perdu de vue ; DM : donnée manquante

Pour la modélisation et notamment la détermination des effets fixes, nous avons retenu une structure de covariance *unstructured*, i.e. sans structure. Cette matrice de covariance a été définie au vu de la matrice de covariance des effets fixes et aléatoires obtenus dans notre modèle (Figure 4), et validée par les tests du rapport de vraisemblance (REML : restricted maximum likelihood et AIC : critère d'Akaike) [67].

Nombre d'observations	cl	Nombre de colonnes 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	25.13	1	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1
2	12.91	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1
3	15.09	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1
4	26.11	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	1
5	32.99	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1
6	30.19	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	1
7	42.55	1	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1
8	13.86	1	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1
9	12.64	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1
10	9.86	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1

Colonne 1 : intercept
Colonnes 2 et 3 : ibuprofène
Colonnes 4 à 7 : temps
Colonnes 8 à 10 : Classe du score de CRIB
Colonnes 11 et 12 : RCIU au 3ème percentile

Figure 4 : Matrice de covariance

5.4. Résultats

Les résultats détaillés de ce travail de recherche sont présentés en 5.7, page 43.

Le débit de filtration glomérulaire était significativement diminué à J7 chez les enfants traités par ibuprofène : 12,8±6,2 vs. 18,1±12,1 ml/min/1.73 m² ; $p < 0,001$. Cette baisse du DFG persistait pendant le premier mois de vie. La fonction tubulaire était également perturbée pendant le premier mois de vie chez les enfants traités par ibuprofène.

5.5. Discussion

L'effet néphrotoxique de l'ibuprofène chez le nouveau-né prématuré traité pour persistance du canal artériel était jusqu'à présent décrit comme une oligurie modérée et transitoire et une élévation de la créatinine plasmatique avec baisse de la clairance de la créatinine au cours du traitement ou immédiatement après l'arrêt de ce dernier. Notre étude a déterminé que l'amplitude de cette diminution de la clairance de la créatinine atteignait 30% à J7, soit précocement après la fin du traitement, et que cette diminution de la clairance glomérulaire persistait jusque trois semaines après la fin du traitement par ibuprofène, soit durant le premier mois de vie. Notre étude est également la première à avoir décrit l'atteinte tubulaire associée à l'administration d'ibuprofène chez le nouveau-né prématuré, atteinte tubulaire également persistante au cours du premier mois de vie. Ces résultats sont importants à connaître pour la surveillance de ces enfants, d'autant que les mécanismes d'altération de la fonction glomérulaire et tubulaire peuvent différer.

Evaluation de la fonction rénale en néonatologie

L'évaluation de la fonction rénale est difficile en néonatologie, à la fois par le caractère très dynamique de cette fonction rénale en pleine cinétique de maturation, et aussi par le peu de mesures possibles du fait du faible poids de naissance des sujets inclus. Beaucoup d'études ayant analysé l'effet de l'ibuprofène sur le rein des nouveau-nés prématurés ont évalué la diurèse seule ou la fonction glomérulaire, elle-même déduite d'un taux de créatininémie plasmatique isolé. Notre étude est la première à avoir mesuré l'effet de cet inhibiteur de la synthèse des prostaglandines sur une durée d'un mois, en mesurant des marqueurs à la fois de la fonction glomérulaire et de la fonction tubulaire.

Caractère multicentrique de l'étude

Notre étude a inclus le centre investigateur principal, i.e. le service de Réanimation et Soins Intensifs Néonatals de la Maternité Régionale Universitaire de Nancy, et deux centres co-investigateurs choisis en fonction de leur expertise en néphrologie néonatale, i.e. le service de Néonatologie du CHU de Dijon et le service de Néonatologie du CHU de la Timone à Marseille, service transféré à l'Hôpital de la Conception en cours d'étude. L'investissement de ces différents centres pour cette étude a été hétérogène. Le plus gros recrutement est celui du centre investigateur principal avec n=235 enfants inclus du 27/09/2004 au 23/07/2006. Le centre de Marseille a commencé plus tardivement son recrutement, du 12/11/2004 au 01/03/2006, incluant au total n=42 enfants. C'est le recrutement de Dijon qui est le plus faible, ce centre n'ayant apporté une collaboration que minime au recrutement au cours de l'étude, avec n=9 enfants inclus, du 18/04/2005 au 23/05/2006. Si le protocole d'étude a été respecté, cette hétérogénéité de recrutement pose le problème de biais potentiels, notamment à Dijon où il a été difficile de définir les raisons du faible investissement des praticiens dans cette étude. Nous n'avons pas pu vérifier

dans ce centre, si les nouveau-nés inclus dans l'étude différaient de ceux non inclus sur des caractéristiques pouvant influencer la fonction rénale. Cependant, les résultats ne variaient pas lorsque les nouveau-nés du centre de Dijon étaient exclus de l'analyse.

Type d'étude

Nous avons choisi de mener une étude prospective multicentrique qui soit non randomisée. Au vu des articles publiés dans la littérature infirmant l'absence d'effets secondaires rénaux de l'ibuprofène [65], il ne nous semblait pas éthique de soumettre des nouveau-nés ne souffrant pas de la persistance de l'ouverture du canal artériel à un traitement potentiellement néphrotoxique. Cette administration était en revanche justifiée chez les nouveau-nés présentant une persistance échocardiographique de ce canal artériel, avec des critères échographiques de haute probabilité de non fermeture spontanée. L'ibuprofène était en effet le traitement de référence dans cette indication [68,69], avec une autorisation de mise sur le marché obtenue le 29 Juillet 2004 [68]. Nous n'avons pas randomisé l'allocation du traitement par ibuprofène afin de respecter les considérations éthiques qui nous semblent indissociables d'un travail de qualité en épidémiologie clinique. Afin de diminuer l'influence de biais de confusion potentiels sur les critères d'évaluation, chaque nouveau-né traité par ibuprofène a été apparié à un nouveau-né contrôle. Cet appariement a été réalisé sur quatre critères de confusion reconnus comme les plus importants : l'âge gestationnel, le poids de naissance, le score de CRIB et le centre d'inclusion. De cette manière, la méthodologie était assez proche de la pratique clinique, où seuls les enfants malades reçoivent un traitement. Cette approche a l'avantage de permettre l'assomption de généralisation possible de ces résultats pour toute population de réanimation néonatale.

5.6. Perspectives – Conclusion – Valorisation de l'étude

Les thérapeutiques administrées à un organisme en pleine maturation peuvent avoir un effet à long terme, soit par changement structurel de l'organe, soit par une modification de la maturation fonctionnelle de ce dernier. Il est donc important d'évaluer l'effet à long terme de l'ibuprofène sur la fonction rénale de ces nouveau-nés prématurés devenus enfants. En effet, si un effet toxique persistait, la balance bénéfice / risque du traitement orienterait sans doute vers une alternative qui pourrait être la chirurgie rapide dans l'incubateur, dès les premiers signes de retentissement hémodynamique de ce canal artériel.

Les résultats de cette étude ont été présentés dans les congrès à comité de lecture suivants :

- Journées Francophones de Recherche en Néonatologie, 2007
- European Society for Paediatric Research, 2007
- International Pediatric Nephrology Association, 2007
- International Perinatal Collegium, 2007

⇨ American Pediatric Society, 2007

5.7. Article

Vieux R, Desandes R, Boubred F, Semama D, Guillemin F, Buchweiller MC, Fresson J, Hascoet JM. Ibuprofen in very preterm infants impairs renal function for the first month of life. **Pediatr Nephrol 2010**;25:267-274.

ENVIRONNEMENT THÉRAPEUTIQUE PÉRINATAL

ET FONCTION RÉNALE

CHEZ LES NOUVEAU-NÉS

TRÈS GRANDS PRÉMATURÉS

6. Environnement thérapeutqiue périnatal et fonction rénale chez les nouveau-nés très grands prématurés

L'étude présentée au chapitre précédent démontre l'effet néphrotoxique de l'ibuprofène. Cependant, les fœtus et nouveau-nés prématurés sont exposés à un environnement thérapeutique bien plus large que les seuls inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines. Nous avons donc étudié l'effet des médicaments administrés aux mères en cours de grossesse et à leur(s) nouveau-né(s) prématuré(s) au cours de la première semaine de vie, sur la fonction rénale de ces derniers, de J7 à J28.

6.1. Résumé

Cette étude avait pour objectif de déterminer l'association entre les médicaments prescrits en anténatal et au cours de la première semaine de vie, et la fonction rénale glomérulaire et tubulaire de nouveau-nés grands et très grands prématurés. La population de cette étude est issue de celle décrite en 3.1.

Les enfants ont été classés en deux groupes selon leur débit de filtration glomérulaire mesuré à J7. Les nouveau-nés présentant à J7 une clairance de la créatinine inférieure à la médiane de DFG pour leur âge gestationnel (AG) (telle que définie dans l'article présentant des valeurs de référence de DFG pour des nouveau-nés prématurés de 27 à 31 SA, page 45) étaient inclus dans le groupe « faible DFG » et les nouveau-nés avec une clairance de la créatinine ≥ la médiane de DFG pour leur AG étaient inclus dans le groupe « DFG élevé ».

269 nouveau-nés grands et très grands prématurés ont été inclus dans cette étude, 183 (68%) dans le groupe « Faible DFG » et 86 (32%) dans le groupe « DFG élevé ». Les caractéristiques périnatales générales étaient semblables dans les deux groupes.

Les nouveau-nés du groupe « faible DFG » avaient significativement plus souvent été traités par ibuprofène, tandis que la proportion d'enfants ayant reçu des aminosides ou des glycopeptides durant la première semaine de vie n'était pas différente dans ces deux groupes. Les autres traitements administrés de J0 à J7 n'étaient pas associés à un effet rénal significatif.

Ainsi, seul l'ibuprofène était associé à un faible DFG dans notre population lorsqu'étaient étudiés les médicaments administrés au cours de la première semaine de vie.

6.2. Introduction

De nombreux médicaments sont prescrits à la femme enceinte au cours d'une grossesse « pathologique », i.e. en cas d'apparition d'une ou de plusieurs morbidités en cours de grossesse directement ou non liée à cette dernière, ou également dans le cas d'une pathologie préexistant à la grossesse et ayant un impact potentiel sur le fœtus.

Si certains médicaments ont fait la preuve de leurs effets secondaires graves potentiels, et sont de ce fait interdits à la prescription en cours de grossesse, beaucoup de médicaments n'ont pas été évalués de façon précise chez la femme enceinte. Les variations de leur pharmacodynamie / pharmacocinétique dans un espace de distribution différent et en constante modification du fait de la grossesse n'est que peu connue, et leur innocuité est probable mais pas toujours certaine.

Plus la grossesse est pathologique, plus la prescription médicamenteuse s'accroit. C'est cependant dans ces situations là que les effets secondaires des médicaments risquent d'être les plus importants. C'est le cas également pour les traitements prescrits aux nouveau-nés prématurés : le nombre de ces traitements est proportionnel à la sévérité de la pathologie postnatale.

L'évaluation de l'effet des médicaments en cours de grossesse et dans la première semaine de vie peut se faire sur la base de larges registres. Ces registres permettent de déterminer des effets communs de certains médicaments, comme pour les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) pendant la grossesse par exemple [70], mais les co-médications et le temps de l'administration sont difficiles à préciser.

Sur une base locale, il est important de connaître les médicaments les plus fréquemment prescrits et d'en évaluer les effets délétères probables. Cette étude s'est ici limitée aux effets rénaux potentiels.

6.3. Méthode et Résultats

La méthodologie et les résultats détaillés de ce travail de recherche sont présentés en 6.6, page 48.

269 nouveau-nés grands et très grands prématurés ont été inclus dans cette étude, 183 (68%) dans le groupe « Faible DFG » et 86 (32%) dans le groupe « DFG élevé ». Les caractéristiques périnatales générales étaient semblables dans les deux groupes. Aucun traitement administré aux mères n'était associé à une baisse de DFG chez les nouveau-nés dans notre population d'étude.

Les nouveau-nés du groupe « faible DFG » avaient été significativement plus souvent traités par ibuprofène, tandis que la proportion d'enfants ayant reçu des aminosides ou des glycopeptides durant la première semaine de vie n'était pas différente dans ces deux groupes.

6.4. Discussion

Les traitements anténatals

Les traitements administrés au cours de la grossesse sont consignés dans le dossier médical des mères, et reportés dans le dossier médical des nouveau-nés hospitalisés en postnatal. Lors du recueil de données pour notre étude, nous avons vérifié, dans le dossier médical des mères des nouveau-nés inclus, les informations relatives aux thérapeutiques administrées au cours de la grossesse. Cette vérification ne permet cependant pas de confirmer l'exhaustivité des données maternelles recueillies, notamment en cas de transfert in-utero d'une maternité de type I ou II vers la maternité de type III (telles qu'étaient le centre investigateur principal et les deux centres co-investigateurs). Dans ce cas, le courrier de transfert comporte rarement l'ensemble des médicaments prescrits depuis le début de l'hospitalisation, et le cas échéant déjà au domicile, mais comporte le plus souvent le traitement actuel au moment du transfert.

De plus, les pathologies de la grossesse, telles les pathologies placentaires notamment celles responsables d'un retard de croissance intra-utérin (RCIU) peuvent altérer le passage trans-placentaire de certains médicaments, et donc biaiser notre mesure de leur néphrotoxicité éventuelle sur les nouveau-nés prématurés. Cet aspect n'a pu être étudié dans notre travail.

Les traitements en période néonatale

Certains médicaments prescrits au cours de la première semaine de vie n'ont pu être étudiés,

i) soit parce qu'ils étaient administrés à tous les nouveau-nés,

ii) soit parce qu'ils étaient toujours prescrits en association avec d'autres médicaments (c'est le cas pour les antibiotiques tels l'amoxicilline ou de la céfotaxime).

Seuil choisi pour classifier les nouveau-nés

Le seuil retenu pour classer les enfants en deux groupes peut être discuté. En effet un DFG inférieur à la médiane de référence pour l'AG n'est pas synonyme d'altération de la fonction rénale. Nous aurions pu choisir un seuil plus « sévère » tel le dixième percentile. Dans ce cas cependant, les caractéristiques périnatales et néonatales des nouveau-nés auraient été très différentes et auraient constitué d'importants facteurs de confusion dans la mesure de l'effet des médicaments. Le seuil du cinquantième percentile permet de ne pas sous-diagnostiquer des nouveau-nés à risque, puisque la baisse de DFG mesurée à J7 persistait à J28.

6.5. Conclusion –Valorisation de l'étude

Les nouveau-nés à risque rénal peuvent être facilement identifiés au cours de la première semaine de vie, sur leur DFG, et le cas échéant sur les thérapeutiques reçues. Cela constitue un outil intéressant pour la surveillance de la fonction rénale de ces enfants pendant toute la période néonatale.

Les résultats de cette étude ont été présentés à l'European Society of Paediatric Research, à Copenhague en octobre 2010.

6.6. Article

Vieux R, Fresson J, Guillemin F, Hascoet JM. Perinatal drug exposure and renal function in very preterm infants. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2010**. doi:10.1136/adc.2009.197699

Déficit néphronique et faible poids de naissance : un défi pour les médecins des grands et des petits

7. DÉFICIT NÉPHRONIQUE ET FAIBLE POIDS DE NAISSANCE : UN DÉFI POUR LES MÉDECINS DES GRANDS ET DES PETITS

Une fois les facteurs néonatals ayant une incidence sur la fonction rénale décrits - notamment les facteurs thérapeutiques qui peuvent être la cible d'une intervention - il reste à évaluer l'impact de cette fonction rénale néonatale sur la fonction rénale au cours de l'enfance.
De nombreux articles ont été publiés dans le domaine. Ils apportent des résultats intéressants à partir de recherches expérimentales ou de recherches épidémiologiques sur de larges cohortes. Certaines revues ont été faites, cependant, la détermination du délai d'apparition des premiers signes de glomérulosclérose dans l'enfance s'avérait utile pour optimiser le dépistage et la prise en charge de ces enfants à risque.

7.1. Résumé

L'association entre un faible poids de naissance et une glomérulosclérose a été largement décrite. Cependant, le poids de naissance n'explique pas, de façon indépendante, toute la fonction rénale ultérieure des individus nés avant terme.
Le poids des événements survenus au cours de la période néonatale sur la vie future, est à présent connu de tous. Cependant, les néphrologues adultes omettent encore parfois de questionner leurs patients sur les éléments de leur période néonatale, et certains néphropédiatres pensent à tort que les premiers signes de sclérose rénale n'apparaitront qu'à l'âge adulte.
Nous avons synthétisé les données de la littérature sur :
i) le temps d'apparition des signes de glomérulosclérose selon un schéma d'âge décroissant, ii) la définition d'une population plus à risque chez laquelle un suivi annuel ne doit être omis dans l'enfance et à l'âge adulte, et
iii) les mesures préventives disponibles qui pourraient être initiées dès la petite enfance.

7.2. Article

Vieux R, Hascoët JM. Nephron reduction and low birth weight: a concern not only for the Paediatrician. *A soumettre*

Title: Nephron reduction and low birth weight: a concern not only for the Paediatrician

Authors: Rachel Vieux[1,2], Jean-Michel Hascoet[1],

Affiliations

[1] Maternité Régionale, Neonatal Department, Nancy, France

[2] Nancy University, EA 4360 Apemac, Nancy, France

Key words:

Oligonephropathy, Low Birth Weight, Hypertension

Words in abstract: 182 **Words in text**: 4043 **References:** 78

Address for correspondence:

Rachel Vieux, MD,

Department of Neonatology,

Maternite Regionale Universitaire,

10 Rue Docteur Heydenreich, 54042, Nancy, France.

E-mail: r.vieux@maternite.chu-nancy.fr **Telephone** +33 383 344 377

ABSTRACT

The impact on adult disease, of prenatal programming and of the environment during infancy has been widely described. Yet the increased morbidity due to this prenatal and neonatal environment seems to occur ever more early. Indeed, recent studies detected the consequences of prenatal programming in childhood, making it also a concern for paediatricians.

This review, focusing on oligonephropathy, aimed to give an up-dated view on when prenatal-programmed morbidity is first detectable, and on possible preventive strategies and treatments. As renal morbidity related to prenatal programming has been diagnosed in early childhood, in children only two years old, it is now urgent to evaluate early strategies such as sports, low- protein or iron diet and antiproteinuric drugs, preventing an accentuation of glomerulosclerosis.

A yearly follow-up seems appropriate for patients born small for gestation or preterm, including the measure of blood pressure and of microalbuminuria. A diet preventing protein and salt excess, and the smoking prohibition could delay the onset of glomerulosclerosis. The yearly follow-up would allow to diagnose it early enough to administer angiotensin converting enzyme inhibitors delaying the progression of renal sclerosis.

INTRODUCTION

It is well-known nowadays that blood pressure is tightly associated with birth weight [1].

Indeed, low birth weight (LBW) significantly increases both the risk of hypertension and of impaired renal function.

Low birth weight associated with later morbidities may be: i) either in infants whose birth weight is below < 2500 grams (5 lb 8 oz); ii) in small for gestational age (SGA) infants whose birth weight is lower than the tenth percentile for their gestational age; or iii) in case of intra-uterine growth restriction (IUGR): a foetal growth retardation that is not genetically determined.

Yet, besides these solid data of the association between low birth weight and hypertension, some others remain more imprecise, as for instance if elevated blood pressure is solely due to LBW, or if growth in infancy and in childhood also has an influence on later onset hypertension. Should these LBW children rapidly catch-up in weight and height, or does this enhance other risk factors further impairing a precarious kidney function? Furthermore, is there sufficient published data to acknowledge the beneficial impact of an early administration of some therapeutic agents to prevent the progression of glomerulosclerosis?

The objective of this clinical review was hence to present a summary of the data published on this topic, to help physicians monitor such patients be they children or adults, and initiate treatments to prevent further progression of glomerulosclerosis when required.

METHODS

PubMed database was used to select articles. The search was limited to: articles published either in English or French, on experimental research, clinical studies and reviews, from 1970 to 2010. Keywords were: oligonephropathy; nephron deficit AND birth weight; kidney function AND prematurity; Barker hypothesis; Brenner hypothesis; ACE inhibitors AND nephron deficit. All links proposed were also rapidly scanned on their title. We firstly read all article titles, and withdrew those not in the scope of this review. Then we scanned the abstracts to withdraw further articles not in the scope of this review. At least 200 papers were analysed and 78 are summarised in this review focusing on their novel findings.

I. Fetal kidney development and risk factors of oligonephropathy

Kidney development, nephron number, and oligonephropathy

Brenner BM observed that hypertension prevalence was increased in the poorest communities. People from these communities were more often born with a low birth weight and also often had a high salt diet. Knowing that blood pressure is regulated by the kidneys, mainly by sodium handling and intravascular fluid volume homeostasis [2], Brenner et al. hypothesised that low birth weight may be associated with a congenital deficit in nephron number, predisposing the subject to reduced renal sodium excretion and, therefore, increased susceptibility to essential hypertension, mainly in the setting of dietary sodium excess [3].

Nephrogenesis begins at about 10 weeks of gestation, and is achieved at 36 weeks, one month before delivery. Nephron number is intimately linked to birth weight. In an autopsy study comparing African Americans and Caucasians, the glomeruli loss for every kg decrease in birth weight was estimated to be n=257,426 [4]. All preterm infants and small for gestational age full-term newborns will present with an oligonephropathy, defined as a significant reduction in nephron number. Schmidt IM et al. determined how LBW influences kidney size, so as prematurity, but with a different renal catch-up profile after birth and until 18 months [5]. Findings of Rodriguez MM et al. suggested that nephrogenesis could continue during 40 days after birth in preterm infants < 32 weeks gestation and without acute renal failure. Indeed, they published that if glomerulogenesis was significantly decreased in all very preterm infants (birth weight < 1000 grams) in comparison to controls, very preterm infants without renal failure had significantly more radial glomerular counts with increased glomerular size measured by mesangial tuft area and Bowman's capsule area than very preterm infants with renal failure at 40 days of life [6]. However, this does not enable preterm-born children to catch-up with the usual nephron number. Hostetter TH [7] and Fogo AB [8] determined that, in case of oligonephropathy, the initially beneficial glomerular hypertrophy progressively lead to a nephronic sclerosis causing hypertension, proteinuria, and chronic renal insufficiency. Hostetter TH et al. further determined that the association between compensatory hypertrophy of the remaining nephrons and glomerulosclerosis was due to an elevated blood pressure in the capillaries of the remaining nephrons [7]. Angiotensin II, growth factors, cytokines and genetic susceptibility are also a major cause of glomerulosclerosis.

Risk factors of oligonephropathy

Animal studies demonstrated that intrauterine growth restriction due to a low protein diet in gestating rats [9] or partial ligature of the uterine artery, caused a significant 30% reduction in nephron number. The hypertrophy of the remaining nephrons did not allow a normal glomerular filtration rate which was significantly too low 15 days after birth [10]. Oligonephropathy may also be due to a metabolic insult of the internal foetal environment, such as hyperglycaemia [11] low iron plasma level [12], glucocorticoid treatment [13], or cyclosporine A therapy [14]. Moreover, Lelièvre Pégorier M et al. determined that nephron number at birth was significantly correlated to the plasmatic vitamin A concentration [15]. Vitamin A could play an essential role in the growth and ramification of the ureteral bud. Furthermore, as in many diseases, genetic factors too may have an important part in oligonephropathy. Ingelfinger JR published how a deletion in one allele of the GNDF gene playing a role in the metanephros development, caused oligonephropathy in mice [16]. Finally, let us point out the effect of smoking. Maternal smoking is a risk factor of LBW. Experimental animal studies have demonstrated that it also induces nephron reduction through the nicotine it contains. Indeed, nicotine administration in pregnant rats led to a significant decrease of kidney weight in the offspring [17]. Prenatal exposure to nicotine was also associated with an increased risk of hypertension onset in male offspring [18].

Humans born with LBW are at risk of oligonephropathy. Yet, if the relation between LBW and later onset hypertension and renal dysfunction has been proven in Caucasians, this relationship is still somewhat unclear among black individuals [19].

In humans, a metabolic insult to the internal foetal environment, and/or a pharmacological insult with an antenatal drug prescription such as gentamicine, cyclosporine, and glucosteroids [20] may also cause oligonephropathy.

Finally, if all LBW newborns are at increased risk of oligonephropathy, we stress that it is enhanced in small for gestation infants especially if they were born preterm.

II. Oligonephropathy and disease in childhood and adulthood

The Barker hypothesis and its developments

David Barker brought important new data in the field of adult medicine when he related coronary heart disease in adults, not only to adult lifestyle as previously accepted by all medical and lay people, but interestingly to low birth weight [21]; and hypertension in adults to their weight and height at birth [22,23]. This *fetal origins hypothesis*, later commonly

called *Barker hypothesis* stated that "coronary heart disease is associated with specific patterns of disproportionate foetal growth that result from foetal under nutrition in middle to late gestation" [24]. This was the result of an analysis of 16000 men and women born from 1911 to 1930 in Hertfordshire [25]. Death rates from coronary heart disease were significantly increased among individuals weighing less then 2500 grams at birth. This gave rise to the concept that foetal environment not only impacts in early childhood but expands late in life. As all preterm infants are born with LBW, they are all at increased risk [26]. This risk seems independently associated to prematurity in preterm-born subjects. Indeed, preterm-born subjects have higher BP in adulthood, be they AGA or SGA [26].

Studies on this hypothesis have continued throughout the two last decades, and have confirmed that foetal growth pattern, principally determined by genetic factors, may also depend on the mothers' nutritional status: be it precarious, foetal growth will be impaired. These studies have characterised two phenomena: foetal programming and developmental plasticity, defined as processes predisposing to adult disease after an in utero environmental insult. These intimately linked phenomena define two complementary concepts, 1) foetal programming (imprinting) as the induction of long-term functional and structural side effects of in utero insults that occurred at a particular time of foetal development, and 2) developmental plasticity as different phenotypes occurring in different environments, yet resulting from a unique genotype. These phenomena seem to be transmitted to further generations, mainly through non-genetic or epigenetic mechanisms [27].

When does disease due to oligonephropathy become symptomatic: in childhood or in adulthood?

Animal studies

Animal studies have proven long-term side effects of oligonephropathy on renal function and blood pressure control. For instance, Hales CN et al. determined that male rats growth-retarded during foetal life by protein restriction and cross-fostered shortly after birth to normal lactating dams, reached normal body size and weight by weaning but had a reduced longevity [28]. Tendon-Franzin et al, showed that elevated blood pressure and decreased GFR occurred progressively for 9 months after delivery in young rabbits born with a 25% reduction in nephron number due to ciclosporin A injection in their mother while pregnant [13]. Other studies also published a reduced nephron number with a lower renal size and elevated blood pressure at 19 weeks of age in rats fed low-protein diets during foetal life in comparison to controls [29,30].

Blood pressure and cardiovascular events in humans

High blood pressure in adults born small for gestational age (SGA) has been largely published. This increase in BP was measured 5.2 mmHg for every kg decrease in birth weight in 64-71 year old men and women in a longitudinal large cohort study [31]. Curhan GC et al. determined that men aged 60 [32] and women aged 25-55 years [33] were at increased risk of developing hypertension and obesity if born < 2500 grams. These data are summarised in Table 1.

Yet, we could wonder if LBW is the sole risk factor of hypertension in adulthood. Law CM et al. determined that both LBW, and accelerated weight gain with a catch-up growth within the first five years of life, were independent risk factors of elevated BP in young adults aged 22 [34]. The Dutch Project on Premature and Small for Gestational Age Infants (POPS) monocentric study, which included all infants born < 32 weeks GA or < 1500 grams in a maternity ward in 1983 measured a significantly higher blood pressure in young adults aged 21 and born preterm, in comparison to full-term 21 year old controls [35]. Moreover, this study interestingly determined a significant association between GA, height and weight during childhood and systolic blood pressure at age 21. Indeed, increased height gain between 1 and 21 years of age and weight gain between 2 and 21 years of age were significantly associated with a higher systolic blood pressure at age 21, focusing on the risk associated with the crossing of SDS lines even still within the reference range. This elevated blood pressure seemed to be associated with an increased adiposity in these preterm-born subjects. This had been hypothesised by Keijzer-Veen MG et al. a few years earlier, when she published an increased BP at 19 years of age in the same POPS population, with current weight and BMI as best predicting systolic BP at the age of 19 [36]. Eriksson JG et al. analysed data of a cohort of men born at Helsinki University Hospital from 1924 to 1933, and resident in Finland in 1971. They concluded that LBW and low height at birth associated with a BMI catch-up at age 7 (no anthropometric measurements were available from birth until age 7) significantly increased blood pressure and cardiovascular disease and mortality rates in adulthood [37]. The same group analysed a cohort of 4630 men born in Helsinki from 1934 to 1944 [38], and pointed out two paths of growth associated with coronary heart disease and hence with an increased risk of hypertension: i) low birth weight followed by a rapid weight gain in childhood, and ii) low birth weight associated with a failure of infant growth and persistent thinness during childhood. Still in Finland, 2003 men and women were randomly selected at age 62, amongst a cohort of 8760 subjects born from 1934 to 1944. SGA born infants still small at 2 years of age, and thereafter quickly gaining weight, to catch-up the average weight at eleven years of age significantly increased their risk of developing an early diagnosed

hypertension in adulthood [39]. The association between weight catch-up and later onset hypertension is presented in Table 2.

Briefly, these studies reported an increased blood pressure in young adults, according to LBW and to the profile of weight catch-up. LBW and an initial failure to catch-up until age 2 and then a rapid weight gain seem to be important independent risk factors of hypertension onset.

Another concern is also to determine if there is an increased risk of hypertension due to oligonephropathy as soon as in childhood. In a cross-sectional study performed on a sample of 739 schoolchildren, Strufaldi MW et al. determined that BP was higher in children less than ten years old if born < 2.9 kg, even after adjustment on BMI and prematurity [40]. These measures were performed before ten years of age, to minimise the potential hormonal bias in girls. Furthermore, Whincup P [41] and Taylor SJ [42] determined that BP was significantly inversely correlated to BW in both girls and boys aged 8-11 years.

The increased BP in LBW subjects may be mediated by an increased vascular thickness and stiffness. These vascular changes may be diagnosed as soon as infancy [43]. Endothelium-dependent vasodilatation and altered vasculogenesis are other pathways leading to hypertension onset in LBW subjects [44].

GFR, renal function and kidney size

In humans, LBW has been associated with microalbuminuria [45-47], lowered GFR, and increased risk of multiple causes of end stage renal disease (ESRD) [48]. What we do not know very precisely is the time when glomerulosclerosis becomes symptomatic (Cf. table 1). Guignard JP reported the case of a 23 year old boy born preterm at 29 weeks of gestation and SGA (birth weight=920 grams). His kidneys had undergone environmental and pharmacological stress in the Neonatal Intensive Care Unit, as he had suffered from perinatal asphyxia, and was administered gentamycine. He presented with a severe renal failure at 23 years of age, symptomatic by hypertension. An angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor treatment decreased proteinuria, and kept the creatinine level stable for several years [49]. Since this case report, a meta-analysis determined that LBW was associated with an increased risk of high albuminuria (OR=1.8; $CI_{95\%}$[1.2-2.8]), end-stage renal disease (OR=1.6; $CI_{95\%}$[1.3-1.9]), and low estimated GFR (OR=1.8; $CI_{95\%}$[1.3-2.4]) [50].

The Dutch POPS study did not determine any difference in GFR at age 20 amongst adults born preterm-SGA or preterm-AGA, and full-term [51]. In 2010, the same group published a decreased relative left renal length in twenty-year old SGA females in comparison to AGA also preterm-born females. Yet no difference could be determined regarding the right kidney size [52]. Rakow A et al. [53] published similar results at age 9 - 12 years, with no difference in estimated GFR, urinary protein patterns and kidney volume in preterms, SGA full-terms

and AGA full-terms. Yet these studies may lack in power as the number of infants were about 30 per group.

Bacchetta J evaluated renal function at age 7.6±1.3 in children born preterm < 30 weeks GA or < 1000 grams, and determined a higher blood pressure than expected though without true hypertension, and a decreased kidney size in comparison to controls. GFR measured with inulin clearance was significantly lower in children born with IUGR, or presenting with an extra-uterine growth restriction in postnatal life [54]. Kist-van Holthe JE also analysing children aged 7.5±1.0 determined that BP in preterm infants was significantly higher, and kidney length significantly smaller than expected for healthy children [55]. Basioti M determined renal function alteration even earlier in childhood, in children aged 5 years: SGA-born children had lower GFR and fractional excretion of uric acid and higher urinary calcium-creatinine ratio than children born > 2500 g [56]. Drougia A determined that kidney size was significantly smaller at 2 years of age in SGA preterm infants in comparison to AGA preterms. This difference disappeared if analysis concerned near-term SGA [57]. This decrease in renal size in preterm-born children was not diagnosed at term-corrected age by magnetic resonance imaging (RMI) [58]. Yet the measurement point may be too early to diagnose a difference between preterm and full-term infants, especially when the number of subjects studied is low (n=17 preterms and n=13 full-terms).

Renal size at young adult age does not catch up with normal kidney size when height and weight are back to normal in adults born SGA [51].

Specific kidney diseases such as IgA nephropathy [59] and minimal change nephrotic syndrome (MCNS) [60] seem to be more severe in children born small for gestation. Indeed, among children with MCNS, the absolute number of relapses was higher in LBW children (weighted mean difference=8.7 $CI_{95\%}$[6.5-11.0]), and these latter were more often classified as steroid resistant (OR=7.0 [2.0-24.0]). This reflects how much additional kidney disease on hyperfiltrating nephrons may have a protracted course and poorer prognosis [60-62].

Finally, let us point out that the link between birth weight, kidney size, kidney function and systemic arterial hypertension is an important public health concern when stressed that 25% of the world population suffers from hypertension [63].

III. Oligonephropathy: what preventive treatment may we offer to preterm infants? When should we start?

Protective measures against glomerulosclerosis should be explained to all parents of LBW or preterm children. These measures handle with decreasing the environmental and nutritional factors that may worsen glomerulosclerosis due to oligonephropathy: overweight, hypertension, and smoking. These measures only deal with usual hygienic everyday lifestyle, not eating too fat, nor too many proteins, and exercising with a regular sports activity. Some therapeutic agents should also be avoided, like Cox-inhibitors widely prescribed or administered in self-medication in children with fever. These measures should not be delayed. They should be explained to parents at the infants' hospital discharge, and often recalled.

Sports and diet

First of all, physicians and health authorities should struggle against the plague of obesity in preterm-born children. Renal hypercirculation and glomerular hyperfiltration induced by obesity is indeed particularly harmful in patients with reduced renal mass. Obesity-related glomerulopathy (ORG) will increase and fasten the damage due to glomerulosclerosis in kidneys with oligonephropathy. Numerous factors are involved in the ORG glomerulomegaly with/without signs of focal segmental glomerulosclerosis, such as enhanced glomerular capillary pressure, adrenergic hyperactivity, inappropriate activation of the renin-angiotensin-aldosterone system, insulin resistance, hyperinsulinemia and hyperleptinemia, dyslipidemia, enhanced clotting tendency and sodium retention [64]. As an early weight-reduction is more efficient in the prevention of ORG than in advanced stages of renal disease, the promotion of physical activity and the teaching of simple dietary habits addressed to both parents and preterm-born children are an easy and efficient preventive policy to avoid an enhanced glomerulosclerosis and hypertension in these latter children.

A restricted protein diet is efficient to reduce proteinuria [65], and hence to postpone the decrease in GFR. Yet, a restricted protein diet may not be applied too strictly to infants that are under an important growth and organ developmental process. A balance between protein intakes required for an optimal growth and the avoidance of excess protein intake, should be sought for, especially in Occidental countries where food consumption is rich in protein and fatty acids [66]. A novel concern could be that raised by the high protein diets marketed to young adults willing to lose weight. The long-term consequences on health and renal function are not yet known. A family education on what a healthy diet is could be useful for all family members including the subject with a nephron reduction [19].

Smoking is the first preventable cause of death in occidental countries. Though the first evidence of renal risks due to smoking was published in 1978, many still ignore that smoking increases microalbuminuria [67], even in a dose-dependant way [68]. Smoking also predicts rapid decline in renal function in hypertensive patients [69], and increases renal risk in the general male population [70]. It is per se a risk factor of hypertension due to intense sympathetic excitation [71]. If children are quite small and not yet prone to start smoking, their parents should be informed of the renal risk imputable to smoking.

Finally, a healthy and active lifestyle is particularly recommended for patients with oligonephropathy. Sports of high physical nature should not be encouraged, but all other sports that are less stressful may help to decrease the vascular risk of heart and blood vessels, thus decreasing the risk of hypertension.

Therapeutics

Explanation of the basic measures described above to the parents is not sufficient. Renal function should be steadily monitored in these high risk patients, so as to introduce therapeutic agents against glomerulosclerosis early. Indeed, medical interventions will not treat oligonephropathy, but they will allow delaying the onset of symptomatic glomerulosclerosis. Hence, we suggest a yearly follow-up, for blood pressure and urinary microalbuminuria/creatininuria ratio measure. Be they abnormal, a thorough evaluation of renal glomerular and tubular function should be performed by a specialist before introducing the therapeutic agents described below.

ACE inhibitors and type II angiotensin receptor antagonist (ARA II) are efficient to reduce glomerulosclerosis, reducing blood pressure in early postnatal life, with a decreased risk of later onset hypertension [8,72,73]. In case ACE inhibitors are contraindicated, calcium entry blocker molecules may be prescribed; nifedipine for instance, despite not as effective as ACE inhibitors on renal protection, significantly reduces systemic blood pressure and glomerular injury as shown by Dworkin LD et al. in 60 day old rats treated for 50 days after 5/6 nephrectomy [74]. This molecule however did not reduce proteinuria, but prevented glomerular hypertrophy. Benidipine, a dihydropyridine calcium channel blocker inhibiting L-and T-type calcium channels, significantly decreased renal oxidative stress, by reducing renal nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase activity in stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHSRP) [75]. Therefore, this molecule not only reduced systemic arterial blood pressure, but also prevented glomerulosclerosis, tubulo-interstitial injury, and renal inflammation in these SHSRP. Finally, studies on the protective effect of nicardipine on glomerulosclerosis would be very interesting for paediatric care.

Some renoprotective agents or methods have been tested in experimental animal studies, such as low iron diet. With an equal protein intake, this latter significantly reduced proteinuria and glomerulosclerosis, without modifying renal hemodynamics in rats [76]. Yet no study has

proven this to be effective in humans. Some other research tracks are emerging, for instance N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline, a naturally occurring peptide of which the plasma concentration strongly increases by ACE inhibitors. It seems to reduce microalbuminuria, renal inflammation and fibrosis, increasing GFR in 5/6 nephrectomised rats [77], but further research is needed on this molecule.

Especially high risk patients

Some children born preterm are at higher risk of developing chronic kidney disease and should hence be monitored even more steadily. These children are those who, born very preterm, also presented an episode of renal failure in the neonatal period. Abitbol Cl et al. studied 20 patients born ELBW with renal failure in the Neonatal unit, and referred to a Paediatric Nephrology Centre. The maximum follow-up was 18 years. They proposed some thresholds at one year of age assessing the risk of later renal failure in this specific subgroup of children: urine protein/creatinine ratio >0.6, plasmatic creatinine > 0.6 mg/dL, and BMI>85% [78]. Severe IUGR restriction in very preterm infants and rapid weight catch-up in early infancy also accentuates the risk of long-term kidney insult due to glomerulosclerosis. These children should be monitored more often, as the need of specific therapeutics may appear earlier.

Conclusion

These data suggest that LBW and failure to catch-up in the first two years of life with a rapid catch-up thereafter, before the age of five years, may become symptomatic in childhood, with high arterial blood pressure and reduced GFR, before the age of eight years. Easy dietary and hygienic every-day-life habits should be explained to parents early. Moreover, we propose a yearly monitoring of such infants. This would allow an earlier diagnosis of the consequences of the oligonephropathy, and would also help parents not to forget that their children should be monitored for their renal function.

Acknowledgment

We are grateful to Professor Francis Guillemin to have asked for this work**.**

Conflict of interest statement

The results presented in this paper have not been published previously in whole or part.

References

1. Uiterwaal CS, Anthony S, Launer LJ, Witteman JC, Trouwborst AM, Hofman A, Grobbee DE. Birth weight, growth, and blood pressure: an annual follow-up study of children aged 5 through 21 years. Hypertension. 1997; 30: 267-271
2. Guyton AC, Coleman TG, Cowley AV Jr, Scheel KW, Manning RD Jr, Norman RA Jr. Arterial pressure regulation. Overriding dominance of the kidneys in the long-term regulation and in hypertension. Am J Med 1972; 52: 584-594
3. Brenner BM, Garcia DL, Anderson S. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more of the other? Am J Hypertens. 1988; 1: 335-347
4. Hughson M, Farris AB 3rd, Douglas-Denton R, Hoy WE, Bertram JF. Glomerular number and size in autopsy kidneys: the relationship to birth weight. Kidney Int 2003;63:2113-22.
5. Schmidt IM, Chellakooty M, Boisen KA, Damgaard IN, Mau Kai C, Olgaard K, Main KM. Impaired kidney growth in low-birth-weight children: distinct effects of maturity and weight for gestational age. Kidney Int 2005;68:731-40.
6. Rodriguez MM, Gomez AH, Abitbol CL, Chandar JJ, Duara S, Zilleruelo GE. Histomorphometric analysis of postnatal glomerulogenesis in extremely preterm infants. Pediatr Dev Pathol 2004; 7: 17-25
7. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG et al. Hyperfilatrtion in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. J Am Soc Nephrol 2001; 12: 1315-1325
8. Fogo AB. Glomerular hypertension, abnormal glomerualr growth and progression of renal disease. Kidney Int 2005; 57: S15-S21
9. Nwagwu MO, Cook A, Langley-Evans SC. Evidence of progressive deterioration of renal function in rats exposed to a maternal low-protein diet in utero. Br J Nutr. 2000; 83: 79-85
10. Merlet-Benichou C, Gilbert T, Muffat-Joly M et al. Intrauterine growth retardation leads to a permanent nephron deficit in the rat. Pediatr nephrol. 1994; 8: 175-180
11. Godfrey K, Robinson S, Barker DJ, Osmond C, Cox V. Maternal nutrition in early and late pregnancy in relation to placental and fetal growth. BMJ 1996;312:410-4.
12. Godfrey KM, Redman CW, Barker DJ, Osmond C. The effect of maternal anaemia and iron deficiency on the ratio of fetal weight to placental weight. Br J Obstet Gynaecol 1991;98:886-91
13. Wintour EM, Moritz KM, Johnson K, Ricardo S, Samuel CS, Dodic M. Reduced nephron number in adult sheep, hypertensive as a result of prenatal glucocorticoid treatment. J Physiol. 2003; 549: 929-935
14. Tendon-Franzin 1, Gouyon JB, Guignard JP. Et al. Long-term effects of in-utero exposure to cyclosporine A on renal function in the rabbit. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 2687-2693

15. Lelièvre Pégorier M, Vilar J, Ferrier ML, et al. Mild vitamin A deficiency leads to inborn nephron deficit in the rat. Kidney Int 1998; 54: 1455-1462
16. Ingelfinger JR. Pathogenesis of perinatal programming. Curr Opin Nephrol Hypertens 2004; 13: 459-464
17. Mao C, Wu J, Xiao D, Lv J, Ding Y, Xu Z, Zhang L. The effect of fetal and neonatal nicotine exposure on renal development of AT(1) and AT(2) receptors. Reprod Toxicol 2009;27:149-54.
18. Xiao D, Xu Z, Huang X, Longo LD, Yang S, Zhang L. Prenatal gender-related nicotine exposure increases blood pressure response to angiotensin II in adult offspring. Hypertension 2008;51:1239-47.
19. Luyckx VA, Brenner BM. The clinical importance of nephron mass. J Am Soc Nephrol 2010;21:898-910.
20. Langley-Evans SC. Intrauterine programming of hypertension by glucocorticoids. Life Sci. 1997; 60: 1213-1221
21. Barker DJP, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owen JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. Lancet 1993; 341: 938-941
22. Barker DJP, Osmond. Low birth weight and hypertension. BMJ 1988; 297: 134-135
23. Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. J Intern Med. 2007; 261: 412-417
24. Barker DJP. Fetal origins of coronary heart disease. BMJ 1995; 311: 171-175
25. Barker D. The midwife, the coincidence, and the hypothesis. BMJ 2003; 327: 1428-1430
26. Irving RJ, Belton NR, Elton RA, Walker BR. Adult cardiovascular risk factors in premature babies. Lancet. 2000; 355: 2135-2136
27. Drake AJ, Walker BR. The intergenerational effects of fetal programming: non-genomic mechanisms for the inheritance of low birth weight and cardiovascular risk. Journal of Endocrinology 2004; 180: 1-16
28. Hales CN, Ozanne SE. The dangerous road of catch-up growth. J Physiol. 2003; 547: 5-10
29. Langley-Evans SC, Welham SJ, Jackson AA. Fetal exposure to a maternal low protein diet impairs nephrogenesis and promotes hypertension in the rat. Life Sci. 1999; 64: 965-974
30. Zandi-Nejad K, Luyckx VA, Brenner BM. Adult hypertension and kidney disease: the role of fetal programming. Hypertension. 2006; 47: 502-508
31. Law CM, de Swiet M, Osmond C, Fayers PM, Barker DJ, Cruddas AM, Fall CH. Initiation of hypertension in utero and its amplification throughout life. BMJ. 1993; 306: 24-27
32. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Spiegelman D, Ascherio AL, Stampfer MJ. Birth weight and adult hypertension, diabetes mellitus, and obesity in US men. Circulation. 1996; 94: 3246-3250

33. Curhan GC, Chertow GM, Willett WC, Spiegelman D, Colditz GA, Manson JE, Speizer FE, Stampfer MJ. Birth weight and adult hypertension and obesity in women. Circulation. 1996; 94: 1310-1315
34. Law CM, Shiell AW, Newsome CA, Syddall HE, Shinebourne EA, Fayers PM, Martyn CN, de Swiet M. Fetal, infant, and childhood growth and adult blood pressure: a longitudinal study from birth to 22 years of age. Circulation. 2002; 105: 1088-1092
35. Rotteveel J, van Weissenbruch MM, Twisk JW, Delemarre-Van de Waal HA. Infant and childhood growth patterns, insulin sensitivity, and blood pressure in prematurely born young adults. Pediatrics. 2008; 122: 313-321
36. Keijzer-Veen MG, Finken MJ, Nauta J, Dekker FW, Hille ET, Frölich M, Wit JM, van der Heijden AJ; Dutch POPS-19 Collaborative Study Group. Is blood pressure increased 19 years after intrauterine growth restriction and preterm birth? A prospective follow-up study in The Netherlands. Pediatrics. 2005; 116: 725-731
37. Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Winter PD, Osmond C, Barker DJ. Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study. BMJ. 1999; 18 :427-431
38. Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. BMJ. 2001; 322: 949-953
39. Eriksson JG, Forsén TJ, Kajantie E, Osmond C, Barker DJ. Childhood growth and hypertension in later life. Hypertension. 2007; 49: 1415-1421
40. Strufaldi MW, Silva EM, Franco MC, Puccini RF. Blood pressure levels in childhood: probing the relative importance of birth weight and current size. Eur J Pediatr. 2009; 168: 619-624
41. Whincup P, Cook D, Papacosta O, Walker M. Birth weight and blood pressure: cross sectional and longitudinal relations in childhood. BMJ. 1995 Sep 23; 311: 773-776
42. Taylor SJ, Whincup PH, Cook DG, Papacosta O, Walker M. Size at birth and blood pressure: cross sectional study in 8-11 year old children. BMJ. 1997; 314:4 75-480
43. Skilton MR, Evans N, Griffiths KA, Harmer JA, Celermajer DS. Aortic wall thickness in newborns with intrauterine growth restriction. Lancet 2005;365:1484-6.
44. Ligi I, Grandvuillemin I, Andres V, Dignat-George F, Simeoni U. Low birth weight infants and the developmental programming of hypertension: a focus on vascular factors. Semin Perinatol 2010;34:188-92.
45. Painter RC, Roseboom TJ, van Montfrans GA, Bossuyt PM, Krediet RT, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. Microalbuminuria in adults after prenatal exposure to the Dutch famine. J Am Soc Nephrol. 2005; 16: 189-194
46. Hoy WE, Rees M, Kile E, Mathews JD, Wang Z. A new dimension to the Barker hypothesis: low birthweight and susceptibility to renal disease. Kidney Int. 1999; 56: 1072-1077

47. Yudkin JS, Martyn CN, Phillips DI, Gale CR. Associations of micro-albuminuria with intra-uterine growth retardation. Nephron. 2001; 89: 309-314
48. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Hallan S, Iversen BM. Low birth weight increases risk for end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol. 2008; 19: 151-157
49. Guignard JP. Nephron deficit: causes and late consequences. Arch Ped 2005; 12 :726-727
50. White SL, Perkovic V, Cass A, Chang CL, Poulter NR, Spector T, Haysom L, Craig JC, Salmi IA, Chadban SJ, Huxley RR. Is low birth weight an antecedent of CKD in later life? A systematic review of observational studies. Am J Kidney Dis 2009;54:248-61.
51. Keijzer-Veen MG, Kleinveld HA, Lequin MH, Dekker FW, Nauta J, de Rijke YB, van der Heijden BJ. Renal function and size at young adult age after intrauterine growth restriction and very premature birth. Am J Kidney Dis. 2007; 50: 542-551
52. Keijzer-Veen MG, Devos AS, Meradji M, Dekker FW, Nauta J, van der Heijden BJ. Reduced renal length and volume 20 years after very preterm birth. Pediatr Nephrol 2010;25:499-507.
53. Rakow A, Johansson S, Legnevall L, Sevastik R, Celsi G, Norman M, Vanpée M. Renal volume and function in school-age children born preterm or small for gestational age. Pediatr Nephrol. 2008; 23: 1309-1315
54. Bacchetta J, Harambat J, Dubourg L, Guy B, Liutkus A, Canterino I, Kassaï B, Putet G, Cochat P. Both extrauterine and intrauterine growth restriction impair renal function in children born very preterm. Kidney Int 2009;76:445-52.
55. Kist-van Holthe JE, van Zwieten PH, Schell-Feith EA, Zonderland HM, Holscher HC, Wolterbeek R, Veen S, Frolich M, van der Heijden BJ. Is nephrocalcinosis in preterm neonates harmful for long-term blood pressure and renal function? Pediatrics. 2007; 119: 468-475
56. Basioti M, Giapros V, Kostoula A, Cholevas V, Andronikou S. Growth Restriction at Birth and Kidney Function During Childhood. Am J Kidney Dis. 2009; 54: 850-858
57. Drougia A, Giapros V, Hotoura E, Papadopoulou F, Argyropoulou M, Andronikou S. The effects of gestational age and growth restriction on compensatory kidney growth. Nephrol Dial Transplant. 2009; 24: 142-148
58. Kent AL, Jyoti R, Robertson C, Gonsalves L, Meskell S, Shadbolt B, Falk MC. Does extreme prematurity affect kidney volume at term corrected age? J Matern Fetal Neonatal Med. 2009; 22: 435-438
59. Zidar N, Cavić MA, Kenda RB, Koselj M, Ferluga D. Effect of IUGR on the clinical course and prognosis of IgA Glomerulonephritis in children. Nephron 1998; 79: 28-32
60. Zidar N, Avgustin Cavic M, Kenda RB, Ferluga D. Unfavorable course of minimal change nephrotic syndrome in children with intrauterine growth retardation. Kidney Int 1998; 54: 1320-1323

61. Teeninga N, Schreuder MF, Bökenkamp A, Delemarre-van de Waal HA, van Wijk JA. Influence of low birth weight on minimal change nephrotic syndrome in children, including a meta-analysis. Nephrol Dial Transplant 2008;23:1615-20.
62. Plank C, Ostreicher I, Dittrich K, Waldherr R, Voigt M, Amann K, Rascher W, Dötsch J. Low birth weight, but not postnatal weight gain, aggravates the course of nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2007;22:1881-9.
63. Staessen JA, Wang J, Bianchi G, Birkenhager WH. Essential hypertension. Lancet 2003; 361: 1629-1641
64. Adelman RD. Obesity and renal disease. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2002;11(3):331-335
65. Chauveau P, Combe C, Rigalleau V, Vendrely B, Aparicio M. Restricted protein diet is associated with decrease in proteinuria: consequences on the progression of renal failure. J Ren Nutr. 2007; 17: 250-725
66. Varela-Moreiras G, Avila JM, Cuadrado C, del Pozo S, Ruiz E, Moreiras O. Evaluation of food consumption and dietary patterns in Spain by the Food Consumption Survey: updated information. Eur J Clin Nutr 2010;64 Suppl 3:S37-43.
67. Orth SR. Smoking—a renal risk factor. Nephron. 2000; 86: 12-26
68. Pinto-Sietsma SJ, Mulder J, Janssen WM, Hillege HL, de Zeeuw D, de Jong PE. Smoking is related to albuminuria and abnormal renal function in nondiabetic persons. Ann Intern Med. 2000; 133: 585-591
69. Regalado M, Yang S, Wesson DE. Cigarette smoking is associated with augmented progression of renal insufficiency in severe essential hypertension. Am J Kidney Dis. 2000; 35: 687-694
70. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Stamler J. End-stage renal disease in African-American and white men. 16-year MRFIT findings. JAMA. 1997; 277: 1293-1298
71. Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Bolla GB, Giannattasio C, Marabini M, Del Bo A, Mancia G. Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. Circulation. 1994; 90: 248-253
72. Sherman RC, Langley-Evans SC. Early administration of angiotensin-converting enzyme inhibitor captopril, prevents the develoment of hypertension programmed by intrauterine exposure to a maternal low-protein diet in the rat. Clin Sci (Lond). 1998; 94: 337-338
73. Ma LJ, Nakamura S, Whitsitt JS, Marcantoni C, Davidson JM, Fogo AB. Regression of sclerosis in aging by an angiotensin inhibition-induced decrease in PAI-1. Kidney Int 2000; 58: 2425-2436
74. Dworkin LD, Benstein JA, Parker M, Tolbert E, Feiner HD. Calcium antagonists and converting enzyme inhibitors reduce renal injury by different mechanisms. Kidney Int. 1993; 43: 808-814

75. Yamamoto E, Kataoka K, Dong YF, Nakamura T, Fukuda M, Nako H, Ogawa H, Kim-Mitsuyama S. Benidipine, a dihydropyridine L-type/T-type calcium channel blocker, affords additive benefits for prevention of cardiorenal injury in hypertensive rats. J Hypertens. 2010; 28: 1321-1329
76. Remuzzi A, Puntorieri S, Brugnetti B, Bertani T, Remuzzi G. Renoprotective effect of low iron diet and its consequence on glomerular hemodynamics. Kidney Int. 1991; 39: 647-652
77. Liao TD, Yang XP, D'Ambrosio M, Zhang Y, Rhaleb NE, Carretero OA. N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline attenuates renal injury and dysfunction in hypertensive rats with reduced renal mass: council for high blood pressure research. Hypertension. 2010; 55: 459-467
78. Abitbol CL, Bauer CR, Montané B, Chandar J, Duara S, Zilleruelo G. Long-term follow-up of extremely low birth weight infants with neonatal renal failure. Pediatr Nephrol. 2003; 18: 887-893

Table 1: Blood pressure and glomerular filtration rate according to birth weight

Author	Year	New information
Birth weight and later arterial hypertension		
Law CM et al.	1993	Increase in BP: 5.2 mmHg $CI_{95\%}$[1.8-8.6] for every kg decrease in BW, in 64-71 year old men and women. n=1231
Curhan GC et al.	1996	Increased risk to develop hypertension: OR=1.26 [1.11-1.44] in men aged 60 years if born with BW<2500 grams. n=22846, Health Professionals Follow-up Study
Curhan GC et al.	1996	Increased risk to develop hypertension: OR=1.43 [1.31-1.56] in women aged 25-55 years if BW<2500 grams. n=92940, Nurse health Study II
Rotteveel J et al.	2008	Increased BP in individuals born <32 weeks GA or < 1500 grams: BP 127/71 versus 118/65 in controls, at age 21. n=29 preterm AGA; n=28 preterm SGA; n=30 controls. POPS
Taylor SJ et al.	1997	Birth weight inversely related to systolic pressure in girls and boys aged 8 - 11 years: β=-1.48 mmHg/kg; $CI_{95\%}$[-2.20;-0.76]. n=1573
Strufaldi MW et al.	2009	Increased BP in children < 10 years old with BW < 2.9 kg in comparison to controls with BW> 2.9 kg: OR=5.0 [3.3-16.1]. n=739
Glomerular filtration rate in preterm born infants or SGA		
Guignard JP	2005	Renal failure in a 23 year old man born 29 weeks GA and SGA.
Keijzer-Veen MG et al.	2007	No difference in GFR amongst SGA and AGA at age 20. n=29 preterm AGA; n=23 preterm SGA; n=30 controls. POPS
Rakow A et al.	2008	No difference in estimated GFR in children aged 9-12 years, if n=39 preterms; n=29 term SGA; n=37 term AGA
Bachetta J et al.	2009	Lower inulin clearance at age 7.6±1.3 in children born < 30 weeks GA or BW < 1000 grams. n=50
Basioti M et al.	2009	Lower GFR in SGA at 5 years of age in comparison to controls with BW> 2500 grams. n=60 SGA; n=40 AGA

AGA: appropriate for gestational age; BP: blood pressure; GA: gestational age; GFR: glomerular filtration rate; POPS: Project On Premature and Small for Gestational age infants; SGA: small for gestational age

Table 2: Blood pressure according to birth weight and weight/height catch-up

Author	Year	New information
Eriksson JG et al.	1999	Risk factor of hypertension in adults: LBW + still small at age 2 and then rapidly catching-up to have a normal weight and height at age 11 n=2003 men and women ages 62
Eriksson JG et al.	2001	Two pathways increasing the risk of hypertension in adults: 1) LBW + rapid weight catch-up 2) LBW + persistent thinness in childhood n=4630 men born from 1934-1944
Law CM et al.	2002	Increased risk to develop hypertension at age 22 if LBW + accelerated weight gain + catch-up growth at age 5. n=346 Systolic BP increased by 1.3 mmHg [0.3-2.3] for every SD score decrease in birth weight and by 1.6 mmHg [0.6-2.7] for every SD score increase in early childhood weight gain.
Rotteveel J et al.	2008	Increased risk to develop hypertension at age 21, if i) increased height gain between 1 and 21 years; or ii) increased weight gain between 2 and 21 years n=29 preterm AGA; n=28 preterm SGA; n=30 controls. POPS
Keijzer-Veen MG et al.	2005	Increased BP at age 19 predicted by the current weight and height. n=422
Eriksson JG et al.	1999	Risk factor of hypertension in adults: LBW + BMI catch-up at age 7 HR for death from cardiovascular disease=14% [8-19] for each unit (kg/m^2) decrease in ponderal index at birth and by 22% [10-36] for each unit (kg/m^2) increase in body mass index at 11 years of age. n=3641

BP: blood pressure; HR: Hazard ratio; LBW: low birth weight; POPS: Project On Premature and Small for Gestational age infants; SD: standard deviation

La taille à 4 ans chez des enfants nés prématurés serait-elle prédictive d'un risque accru de glomérulosclérose ?

8. LA TAILLE À 4 ANS CHEZ DES ENFANTS NÉS PRÉMATURÉS SERAIT-ELLE PRÉDICTIVE D'UN RISQUE ACCRU DE GLOMÉRULOSCLÉROSE ?

La synthèse de la littérature présentée précédemment a permis de mettre en exergue les facteurs de l'environnement perinatal, néonatal et de la petite enfance qui peuvent avoir un impact sur la fonction rénale de jeunes enfants. Ces éléments permettent une étude exploratoire des déterminants de la fonction rénale d'enfants âgés de 4 ans nés grands et très grands prématurés.

8.1. Résumé

Nous avons mené une étude de cohorte prospective monocentrique, incluant des enfants âgés de 4 ans et ayant participé à l'étude IBUREIN. L'objectif de ce travail était de déterminer les facteurs de risque de l'environnement périnatal, néonatal et de la petite enfance sur la fonction rénale à 4 ans de ces enfants nés entre 27 et 31 SA.

Les enfants étaient convoqués à une date proche de leur quatrième anniversaire. Un examen clinique complet était réalisé associé à la mesure de la pression artérielle et à la mesure de marqueurs urinaires d'atteinte glomérulaire et tubulaire.

119 enfants âgés de quatre ans ont été inclus dans cette étude de suivi.

La pression artérielle était supérieure au 95ème percentile chez 12,5% des enfants. La pression artérielle systolique et diastolique était plus basse chez les enfants nés hypotrophes. Ces enfants étaient toujours significativement plus petits et plus maigres à quatre ans que les enfants nés avec un poids normal pour l'âge gestationnel.

Un niveau élevé de microalbuminurie était mesuré chez 14,4% des enfants.

6,8% des enfants avec une taille à quatre ans < -1 DS présentaient une microalbuminurie, et 19,3% de ceux de taille ≥ -1 DS, p=0,04. 5% des enfants avec un poids à quatre ans < p10 présentait un taux élevé de microalbuminurie, contre 16% des enfants ayant un poids ≥ p10, p=0,30. Le rapport bêta-2-microglobulinurie/créatininurie était significativement plus élevé chez les enfants ayant une pression artérielle systolique supérieure au p95 en comparaison avec les enfants normotendus (respectivement 20% versus 3%, p=0,03).

8.2. Introduction

La prématurité et le faible poids de naissance sont des facteurs de risque indépendants de glomérulosclérose. Dans la synthèse de la littérature présentée au chapitre précédent, les premiers signes d'atteinte rénale publiés étaient mesurés chez des enfants de cinq ans. Nous avons émis l'hypothèse que des premiers signes pourraient être dépistés plus précocement encore, permettant l'instauration plus rapide de mesures de prévention de la progression de la glomérulosclérose.

8.3. Matériel et Méthode

Facteurs étudiés et mode de recueil

Bien que tous les facteurs de l'environnement fœtal décrits comme ayant une incidence potentielle sur la néphrogénèse n'aient pu être recueillis, la force de cette étude de cohorte est que :

1) les facteurs périnatals et néonatals ont été recueillis de façon prospective ;

2) les mesures de fonction rénale ont été réalisées de façon longitudinale chez les mêmes enfants durant la période néonatale et dans la petite enfance.

Paramètres biologiques évalués

Les paramètres urinaires évalués ont été choisis pour leur caractère non invasif. Ils permettaient d'approcher la mesure du risque de sclérose glomérulaire par la microalbuminurie, et de l'atteinte tubulaire par la bêta-2-microglobulinurie.

Données manquantes

Afin de limiter le nombre de données manquantes par non réponse ou par perdus de vue, nous avons pris les mesures suivantes:

1. Etablissement de la liste des enfants à reconvoquer sur la base des enfants ayant participé à l'étude IBUREIN, inclus dans le centre investigateur principal de Nancy, et vivants à J28 (i.e. à la fin du suivi dans le cadre de l'étude IBUREIN). Le mode de sortie de ces enfants était vérifié dans la base PMSI de l'établissement, afin de vérifier qu'ils étaient vivants à la sortie de la Néonatologie de Nancy.
2. Envoi d'un courrier au domicile de l'enfant par une secrétaire médicale. Ce courrier, adressé aux parents, contenait une lettre d'information sur l'étude Suivirein et les résultats de l'étude Iburein, un courrier demandant de prendre un rendez-vous de consultation pour cette étude SuiviRein dans un délai qui était indiqué, et le formulaire de consentement éclairé. La secrétaire médicale formée à la recherche appelait les parents dans un délai de quinze jours s'ils n'avaient donné réponse au courrier. Des informations complémentaires leur étaient fournies si les parents en étaient demandeurs. Lorsque les parents le souhaitaient ou que la secrétaire médicale formée à la

recherche le demandait, l'investigateur appelait les parents pour leur présenter l'étude et répondre à leurs questions éventuelles.

3. Ouverture de plages de consultations les mercredi après-midis dans le cadre de cette étude afin de faciliter la venue de ces enfants sans interférer avec leur assiduité scolaire. L'investigateur aménageait d'autres plages de consultations à d'autres jours ou horaires selon la convenance des parents le cas échéant. Un forfait de trente euros pour remboursement des frais de transport était également proposé aux parents.
4. Gratification à type de jouet ou livre donnée à l'enfant en fin de consultation. Les parents recevaient à leur domicile un courrier personnalisé avec les résultats de l'examen clinique et des tests biologiques pratiqués.
5. Re-convocation de l'enfant en cas d'élévation anormale de la pression artérielle ou des paramètres biologiques mesurés au bilan urinaire, dans un délai dépendant de l'importance de ces anomalies, afin de compléter le bilan rénal, ou d'initier un traitement ou de le confier à un spécialiste si besoin

8.4. Résultats

Les résultats détaillés de ce travail de recherche sont présentés en 8.6, page 76.

La microalbuminurie était élevée chez 14,4% des enfants à quatre ans.

Les enfants avec une taille à quatre ans < -1DS avaient significativement moins souvent un taux élevé de microalbuminurie, en comparaison à ceux de taille ≥ -1DS.

8.5. Discussion

Les biais de mesure

Nous avons enregistré dans notre étude, de nombreux paramètres de l'environnement périnatal et néonatal. Cependant, nous n'avons pas d'information quant aux événements survenus entre J28 et 4 ans. L'interrogatoire réalisé auprès des parents lors de la consultation, et la lecture attentive du carnet de santé des enfants a permis de recueillir les informations médicales considérées comme significatives, mais elle ne peut permettre de recueillir les événements considérés, par parents et médecin traitant, comme d'ordre mineur, ou les automédications.

Nous voulions analyser l'effet à long terme de l'ibuprofène sur le rein. Cependant, à l'interrogatoire, plus de 90% des parents affirmaient donner en automédication des anti-inflammatoires non stéroïdiens à leur(s) enfant(s) en cas d'hyperthermie ou de virose. Il n'était donc plus possible de mesurer l'effet spécifique de l'ibuprofène administré en période néonatale sur la fonction rénale des enfants à quatre ans.

Les données manquantes

Données manquantes car non mesurées

Certaines données étaient manquantes car les mesures n'ont pu être réalisées sur les enfants venus en consultation dans le cadre de cette recherche.

0,8% de mesures sur échantillon d'urine étaient manquantes, et 7,6% de données de pression artérielle. Les données manquantes étaient des paramètres non mesurés du fait de la peur présentée par les enfants. Le nombre de données manquantes par absence de mesure dépendait du clinicien examinant l'enfant. L'investigateur en charge de l'étude n'a pas eu de donnée manquante. Les praticiens opérant les consultations n'étaient pas choisis en fonction des caractéristiques des enfants, mais sur une base temporelle lors de la période d'absence de l'investigateur. Ainsi, les données manquantes par non mesure peuvent être considérées comme *Missing At Random* (MAR), puisqu'elles dépendaient de la peur de l'enfant et de sa date de naissance (conditionnant la date de visite), mais pas de la valeur éventuelle des paramètres (biochimie urinaire ou pression artérielle) dont la mesure était absente.

Données manquantes car les enfants sont perdus de vue

D'autres données étaient manquantes car certains enfants ont été perdus de vue.

La stratégie déployée pour limiter le nombre d'enfants perdus de vue à été décrite dans le paragraphe Matériel et Méthodes de ce chapitre, en 8.3. 43% des enfants étaient perdus de vue à 4 ans. Nous avons comparé les caractéristiques générales périnatales et néonatales des enfants inclus dans le suivi à celles du groupe des enfants perdus de vue et des enfants dont les parents avaient refusé l'inclusion dans cette étude de suivi. L'hypothèse nulle de non différence de ces caractéristiques néonatales entre enfants suivis et enfants perdus de vue (PDV) n'a pu être rejetée.

Ces données manquantes ne pouvaient être considérées comme *Missing Completely At Random* (MCAR). Dans ce cas en effet les données manquantes n'auraient été liées, ni à la mesure de la pression artérielle et des paramètres biologiques urinaires, ni aux caractéristiques néonatales de l'enfant. Cependant, nous ne pouvons pas affirmer que les données manquantes (DM) ne soient pas liées à certaine caractéristiques néonatales des enfants.

Les données manquantes n'étaient probablement pas *Missing Not At Random* (MNAR). En effet, la probabilité qu'une donnée de TA ou de rapport microalbuminurie/créatininurie soit manquante ne dépendait pas uniquement et directement de sa valeur. Les enfants étaient PDV soit parce que les parents avaient déménagé dans une région éloignée, soit parce que les parents n'avaient pas voulu maintenir de lien avec les services de santé de la Maternité. Dans le premier cas, il ne peut y avoir d'association entre les DM et la mesure de TA ou des paramètres biologiques urinaires.

Nous avons donc retenu l'hypothèse que ces données étaient MAR. Selon l'article de Garcia-Acosta S et al. [71], les méthodologies à privilégier en cas de données manquantes MAR sont : la méthode

déductive, la méthode du cold-deck, la méthode du maximum de vraisemblance ou pseudo-vraisemblance, et la méthode des imputations multiples.

Nous n'avons pu appliquer la méthode *déductive*, car elle ne se prête pas aux données manquantes biologiques quantitatives qui sont plurifactorielles et sujettes à une importante variabilité intra- et inter-sujet. La méthode du *cold-deck*, qui consiste à rechercher les informations manquantes dans des enquêtes ou études ayant sélectionné les mêmes individus n'était pas applicable ici. Seules les données auxologiques (poids, taille, périmètre crânien de naissance) auraient pu être recueillies par le biais des pédiatres ou médecins traitants de ces enfants, mais ces derniers avaient également perdu la trace de ces enfants et de leur famille.

La méthode des *imputations multiples* n'était pas non plus applicable puisque les DM avoisinaient les 50% [71]. Enfin, nous n'avons pu utiliser la méthode *du maximum de vraisemblance ou de la pseudo-vraisemblance*, car lorsque le rapport microalbuminurie / créatininurie était manquant, les variables explicatives possibles telles la taille et le poids actuels, l'hypertension artérielle (HTA) étaient également manquantes.

Ces méthodes ne sont qu'une solution alternative toujours moins précise que les données réelles, mais elles auraient permis de gagner en précision d'estimation de l'association des paramètres rénaux avec les variables explicatives. Il existe donc un biais de sélection potentiel dans notre étude, bien que nous ayons vérifié la non différence des caractéristiques néonatales générales.

8.6. Article

Vieux R, Hascoët JM, Franck P, Guillemin F. Is height in four year-old preterm-born infants predictive of an increased risk of glomerulosclerosis? *Manuscript in preparation*.

Complete manuscript title

Is normal height in four year-old children born preterm predictive of an increased risk of glomerulosclerosis?

Authors:

R Vieux[1,2,3,4] MD, JM Hascoët[1] MD, P Franck[5] MD, F Guillemin[2,3,4] MD PhD

Affiliations:

[1] Regional Maternity Ward, Neonatal Department, Nancy, France

[2] INSERM, CIC-EC CIE6, Nancy, France

[3] CHU Nancy, Clinical Epidemiology and Evaluation Department, Nancy, France

[4] Nancy University, EA 4360 Apemac, Nancy, France

[5] Regional Maternity Ward, Biology Department, Nancy, France

Corresponding author:

Rachel Vieux, MD

Neonatal Department, Maternité Régionale Universitaire

10 Rue du Docteur Heydenreich

54042 NANCY Cedex, France

Fax : +33 383 34 44 11

Tel : +33 383 34 43 77

e-mail : r.vieux@maternite.chu-nancy.fr

Running headline: Height in childhood and risk of glomerulosclerosis

ABSTRACT

Risk of glomerulosclerosis and early onset hypertension is increased in low birth weight infants. Perinatal programming and imprinting may have a long-term effect on renal function in preterm-born subjects.

The objective of the study was to determine risk factors of increased markers of glomerulosclerosis and high blood pressure in preterm-born children.

We conducted a longitudinal cohort study of children born at 27-31 weeks gestation. Blood pressure, microalbuminuria and beta-2-microglobulinuria levels were measured in the neonatal period and at age four years.

119 children were enrolled. At four, systolic blood pressure was >95th percentile in 15 (12.6%) children, and was lower in children born small for gestational age in comparison to those born appropriate for gestational age: 93 mmHg [87-112] versus 100 [78-125], p=0.03. SGA children were still significantly shorter and thinner at four than those born AGA. 17 (14.4%) four year-old children presented with microalbuminuria > 2mg/mmol. Children with a current height at age four < -1 SD had less often a high microalbuminuria level (6.8%) than children with a current height ≥ -1 SD (19.3%), p=0.04. In multivariate analysis, microalbuminuria level was significantly increased by 0.41±0.2 mg/mmol in preterm-born children with a normal height at age four, after adjustment on gestational age, gender, neonatal morbidity and intra-uterine growth restriction. Beta2microglobulinuria was significantly higher in children with a blood pressure BP >95th percentile as compared to normotensive children: 20% *vs.* 3%, p=0.005.

A normal height at age four could be associated with an increased risk of glomerulosclerosis in preterm-born children.

INTRODUCTION

Preterm birth, low-birth-weight (LBW) and systemic arterial hypertension are important public health concerns. In 2005, 9.6% births worldwide were estimated to be preterm (delivery before 37 weeks gestation) (1). Thirty million LBW babies (birth weight < 2500 grams, or < 5 lb 8 oz) are born annually, i.e. 23.8% of all births (2), and 25% of the world population suffers from hypertension (3).

In the last decades, hypertension was mostly associated with aging, diabetes, obesity and other coronary heart disease risk factors (4,5). However, in the next decades, the incidence of arterial hypertension might increase in LBW young adults. Indeed, as the risk of early onset hypertension has been significantly associated with LBW (6-9) and prematurity (10), these subjects may be screened earlier.

LBW induces a nephron deficit, and may decrease sodium excretion. It can hence trigger the onset of hypertension, in particular in a high salt diet environment (11). Therefore, preterm-born infants and LBW infants are at risk of early onset hypertension due to their oligonephropathy (low nephron number) (12), and to endothelial dysfunction (13). Yet they could also be at increased risk of hypertension because of their growth pattern in childhood (14-18). A rapid catch-up, increasing the pressure in the glomerular capillaries, could further grieve their renal function (17).

The risk of hypertension (19,20) and of decreased glomerular filtration rate (21,22) in young adults born preterm or small for gestational age (SGA, birth weight < 10^{th} percentile for gestational age) is now acknowledged. Several studies aimed to detect early signs of glomerulosclerosis in preterm-born children (23). Yet, how early these signs may be detected remains unclear. Indeed, younger children still need to be screened to start appropriate prevention measures early.

This study aimed to detect early signs of beginning glomerulosclerosis in preterm-born children aged four and followed longitudinally.

METHODS

This prospective longitudinal cohort study was performed in the University Hospital of Nancy, France. It was approved by the ethics committee (Comité de Protection des Personnes de Lorraine), and registered with the ClinicalTrials.gov registry (Number: NCT00817921).

Selection criteria

All preterm-born children included in the IBUREIN study (ClinicalTrials.gov registry, Number: NCT00217191) (24-26) in the investigator centre of Nancy, and still living at discharge, were invited to participate to this "SUIVIREIN" study.

Recruiting process

Close to their fourth birthday, an information letter including the global results from the IBUREIN study, and the consent form for this follow-up study were mailed to the last postal address recorded in the children's medical file. Parents were invited to phone back in order to make an appointment for a medical examination for their child. The medical research nurse called the parents' home or their mobile phone if they had not called within two weeks after the letter was sent. If the parents had moved, the general practitioner and/or the grandparents were reached so as to seek for the new postal address and phone number of the parents. If the parents had moved to another French region or abroad, or could not be found, the child was considered as lost to follow-up.

Medical exam

The children were examined by a senior pediatrician. The children were weighed on a balance with 100 grams precision. They were measured three times. The final height recorded was that measured at least twice. The medical file was scanned to seek for all illness possibly associated with kidney function. Parents were questioned for all medications either prescribed or auto-medicated.

Blood pressure measure

Blood pressure was measured three times after a five minutes rest, in seated children. The width of the cuff was 2/3 the arms length. The device used to measure BP was Colin Press Mate BP 8800p NIBP Blood Pressure Monitor (COLIN EUROPE, 92400 Courbevoie, France). Systolic, mean and diastolic blood pressure (BP) presented in the analysis are the mean of the three measures of BP in each child. Systemic hypertension was defined as systolic BP > p95 according to the reference values published by Andre JL et al. (27).

Kidney function evaluation

Children were invited to void their bladder in a urine pot. Urine was immediately sent to the lab for biochemical examination. Microalbuminuria level (microalbuminuria / urine creatinine, mg/mmol), and beta2microglobulinuria level (mg/mol) were measured. High microalbuminuria was defined as microalbuminuria level above 2 mg/mmol (17.7 mg/g urine creatinine), and high beta-2-microglobulinuria level as > 40.7 mg/mol (28).

Neonatal variables recorded in the IBUREIN study

Variables recorded during the neonatal period were: gestational age, birth weight, gender, antenatal drugs prescribed to the mothers, all drugs and feeding prescribed to the infants from day 0 to day 28, all medical events occurring during the fist month of life. Urine output was recorded daily and blood pressure and renal glomerular and tubular function were measured weekly for one month.

Statistical analysis

Categorical variables were analyzed using Chi-2 tests or Fischer exact tests when required. Continuous variables were analyzed using Student t tests or ranked sum tests when required.

Multivariate analysis of factors associated with microalbuminuria level in four year-old preterm-born children was performed with a multivariate linear regression model. This analysis was performed blockwise. The birth characteristics were entered in the model in block 1, then the neonatal characteristics in block 2, finally the general characteristics at age four in the third block, if significance level was < 0.20 in bivariate analysis.

Statistical significance was determined for $p < 0.05$. All analyses were performed using SAS statistical software, version 9.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

RESULTS

Population

224 neonates were included in Nancy University Maternity Ward during the initial 'IBUREIN' study period. Nine (0.9%) infants died before day 28, and 7 (3.1%) before discharge. 208 children were still alive at the time of the 'SUIVIREIN' study. These children were born (mean±SD) at 29.1±1.4 weeks gestation, weighing 1216.6±317.8 grams.

The follow-up study began mid November 2008. 22 (18.8%) children were older than four, when the follow-up study started. 186 children were eligible for this study. The flow chart of this SUIVIREIN study is presented in Figure 1.

The neonatal characteristics of the children included in the study and those lost to follow-up were globally not significantly different, as presented in Table 1. The children included in this SUIVIREIN study had more often benefited from an antenatal steroid therapy than those lost to follow-up (respectively 68.9% vs. 54.4%, p=0.03) with significantly less bronchopulmonary dysplasia (26.9% vs. 41.6%, p=0.02).

Medical examination – general health status

119 children underwent the specific medical examination for this SUIVIREIN study. They were 4.1 ± 0.1 years old at this medical exam.

Boys measured (median [range]) 102 cm [89-110], and girls 100 [92-109]. Boys weighed 16.4 kg [10.6-20.4], and girls 15.2 [9.9-22.0]. Head circumference was 50.3 cm [46.0-54.0] in boys and 49.0 [45.0-53.7] in girls.

21 children (17.6%) were lighter than p10. 59 (49.6%) children were shorter than -1 SD at four. There was no gender difference. Body mass index (BMI) was 15.3±1.4, and six infants (6.2%) were obese.

Blood pressure

Blood pressure was measured in 110 children. Systolic and diastolic blood pressure was: 99.5 mmHg [77.7-125.0] and 55.7 [39.3-78.7]. BP was too high (> p95) in 15 (12.6%) children.

Systolic BP was lower in children born small for gestational age (SGA) in comparison to those born appropriate for gestational age (AGA), respectively 93 mmHg [87-112] versus 100 [78-125], p=0.03. SGA children were still significantly shorter and thinner at four than those born AGA, respectively for height: 97 cm [89-105] vs. 102 [92-111], p=0.008; and for weight: 13.7 kg [9.9-19.4] *vs.* 16.2 [11.1-20.4], p=0.006. Systolic blood pressure was 102.3 [85.3-111.0] in obese children (n=5) *versus* 99.0 [77.7-125.0] in non-obese children (n=104), p=0.35. There was no correlation between systolic BP and BMI (R=0.08, p=0.41). More details on blood pressure are presented in Table 2.

Urine biomarkers

Urine was collected in 118 children. Microalbuminuria level was (median [range]) 0.8 mg/mmol [0.0-7.6], and beta-2-microglobulinuria level: 12.5 mg/mol [0.1-270.3]. High microalbuminuria level was measured in 17 (14.4%) children, and high beta-2-microglobulinuria level was measured in 6 (5.1%) children. High microalbuminuria or urine beta-2-microglobulinuria levels were similar in boys and girls: 17.2% in boys *vs.* 22.2% in girls, p=0.49.

Microalbuminuria was higher during the neonatal period, than at age four years (Figure 2). No correlation could be established between its value in the first month of life, and later at four. Correlation between microalbuminuria level at four and: microalbuminuria on day 7 was: r=-0.14, p=0.45; and on day 28: r=-0.03, p=0.90.

High microalbuminuria level was present in 26% children having presented with significant neonatal morbidity (patent ductus arteriosus requiring medical treatment, intraventricular haemorrhage or necrotising enterocolitis or bronchopulmonary dysplasia), and 12% in the other children, p=0.07. The risk of high microalbuminuria level was increased three fold in children having presented with severe neonatal hypotension in comparison to children not treated for hypotension during the first month of life: 29.2% *vs.* 10.6%, p=0.02. In these four year-old children with neonatal hypotension, microalbuminuria level was 0.98 [0.0-4.3] *vs.* 0.80 [0.0-7.6], p=0.03. Microalbuminuria at four was not correlated to the protein intakes (Figure 3) or caloric intakes (data not shown) during the neonatal period.

Eleven (19.3%) four year-old children with a current height ≥ -1 SD had a high microalbuminuria level versus four (6.8%) with a current height < -1 SD, p=0.04.

In intra-uterine growth restricted (IUGR < p10) children, 4.2% with a current height at age four < -1 SD had high microalbuminurie level *versus* 37.5% of those with a height ≥ -1 SD, p=0.01. In not IUGR children this difference was respectively: 8.6% *vs.* 16.3%, p=0.30.

Microalbuminuria level was high in 4.8% children with a current weight < p10 and 15.6% in children with a current weight ≥ p10, p=0.17. Urine beta2microglobulin level was higher in children with a BP > p95 at four compared to normotensive children, respectively 20% *vs.* 3%, p=0.03.Detailed results are presented in Table 3.

Multiple linear regression analysis determined that height ≥ -1 SD at four and female gender were associated with a significant increase in microalbuminuria, respectively by 0.5±0.2 mg/mmol, and 0.4±0.2, after adjustment on gestational age, IUGR and neonatal morbidity (Table 4). These results were unchanged after adjustment on BMI. As weight at age four was not associated with a high level of microalbuminuria in bivariate analysis (and p>0.20), the multiple linear regression model was not adjusted on the children's weight.

DISCUSSION

These preterm-born four year-old children were 11% to be lighter than the third percentile. 49,6% shorter than -1DS, and 6% were obese at the time of this study. 14.4% of the four year-old preterm-born children had high microalbuminuria levels. This is a higher incidence than expected in a general population of young children (29).

In our study, height at age four ≥ -1 SD was a significant risk factor of high microalbuminuria, even after adjustment on neonatal characteristics. It is hence important to stress that microalbuminuria level - marker of glomerular sclerosis (30-33) - was significantly increased in preterm-born infants reaching a normal height at four years of age.

A study evaluating 40 extremely low-birth-weight (ELBW) children aged 6.1 to 12.4 years, did not show a difference in microalbuminuria in comparison to 43 healthy controls born AGA. Yet 12.5% of these ELBW children did have microalbuminuria values above the upper limit (34). These preterm-born children were significantly shorter and thinner than the control subjects. These results are consistent with those of our study. Another study analyzing 38 preterm-born children aged 6.3 to 8.2 years of age, measured an incidence of pathological microalbuminuria (urine microalbumin level > 20mg/g) of 8.3% (23). This is less than in our study, yet still higher than in a general population of six to eight year-old children.

A study performed on 69 preterm-born children aged 5.7±1.4 years, measured significantly higher urinary alpha1-microglobulin excretion in ELBW children than in VLBW children (35). We did not find such results, but that may be due to a lack of statistical power.

We determined that preterm-born children with a height > -1 SD at age 4 were at increased risk of preliminary signs of glomerulosclerosis. Other studies stated that subjects born LBW and presenting an initial failure to catch-up until age two, and thereafter rapidly putting on weight were at increased risk of hypertension onset (17,36). Our results are consistent with the hypothesis that LBW is not the sole factor triggering the onset of hypertension later in life. Indeed, the initial growth pattern in young children seems to weigh on the programming induced by the perinatal environment.

This high level of pathological microalbuminuria points out that preterm-born children could be at increased risk of early glomerulosclerosis because of their preterm birth. Yet, physicians often assume that the highest risk of glomerulosclerosis lies in the most growth-retarded infants. This study emphasizes that a normal height in young childhood in preterm-born children, could be an independent risk factor of microalbuminuria, later triggering glomerulosclerosis onset. The message could hence be: do not release caution too early in the monitoring of the renal function in preterm-born young children who caught-up height. Moreover, the absence of correlation between initial microalbuminuria in the neonatal period and its value later in childhood does not allow to focus the

monitoring on an increased risk group as this latter cannot be determined. Hence, a careful screening of all preterm-born children is required.

Strength of this study is that this prospective longitudinal cohort had an evaluation of renal function of these preterm-born children since the neonatal period. This enabled us to analyze the evolution of the renal function from the initial neonatal period through further childhood. Furthermore, the medical exam was standardized and performed by a senior trained pediatrician, and there was a unique lab measuring the tubular parameters required for this study. There should hence be no differential measurement bias.

186 children were eligible to be included in this study. 119 were analyzed at age four. Many children were lost to follow-up. Some because their parents had moved away from the region and some because their parents did not feel the importance of a renal screening of their preterm-born children, once the neonatal period was passed. However, the comparison of the neonatal general characteristics of the children analyzed and those lost to follow-up suggested that there was no differential loss to follow-up in the important neonatal characteristics in our study population.

Finally, microalbuminuria level and urine beta2microglobulin level is not a complete evaluation of renal function, yet microalbuminuria does reflect possible risk of glomerulosclerosis onset. Moreover, this non-invasive and quite cheap biochemical measure may be spread in a general renal screening of preterm-born children.

CONCLUSION – PERSPECTIVE

The growth pattern in early childhood in preterm-born children could be an indicator of the risk of glomerulosclerosis and later onset hypertension. In this study, preterm-born children with a normal height at age four were at increased risk of microalbuminuria than preterm-born children still small at four.

Disclosure

We have no conflict of interest to disclose.

References

1. Beck S, Wojdyla D, Say L, *et al.* The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. Bull 31 World Health Organ 2010; 88: 31-38.
2. Denmark, WHO Regional Office For Europe/Regional Office for UNICEF, 2001.
3. Staessen JA, Wang J, Bianchi G, *et al.* Essential hypertension. Lancet 2003; 361: 1629-1641.
4. de Simone G, Devereux RB, Chinali M, *et al*, for the Strong Heart Study Investigators. Risk Factors for Arterial Hypertension in Adults With Initial Optimal Blood Pressure. Hypertension 2006; 47: 162-167.
5. Staessen JA, Richart T, Verdecchia P. Reducing blood pressure in people of different ages. BMJ 2008; 336: 1080-1081.
6. Barker DJP, Osmond. Low birth weight and hypertension. BMJ 1988; 297: 134-1345.
7. Law CM, de Swiet M, Osmond C, *et al.* Initiation of hypertension in utero and its amplification throughout life. BMJ 1993; 306: 24-27.
8. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, *et al.* Birth weight and adult hypertension, diabetes mellitus, and obesity in US men. Circulation 1996; 94: 3246-3250.
9. Curhan GC, Chertow GM, Willett WC, *et al.* Birth weight and adult hypertension and obesity in women. Circulation. 1996; 94: 1310-1315.
10. Irving RJ, Belton NR, Elton RA, *et al.* Adult cardiovascular risk factors in premature babies. Lancet 2000; 355: 2135-2136.
11. Brenner BM, Garcia DL, Anderson S. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more of the other? Am J Hypertens. 1988;V1:V335-347.
12. Keller G, Zimmer G, Mall G, *et al.* Nephron number in patients with primary hypertension. N Engl J Med 2003; 348: 101-108.
13. Ligi I, Grandvuillemin I, Andres V, *et al.* Low Birth Weight Infants and the Developmental Programming of Hypertension: A Focus on Vascular Factors. Seminars in perinatology 2010; 34: 188-192.
14. Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, *et al.* Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study. BMJ. 1999; 318: 427-431.
15. Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, *et al.* Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. BMJ. 2001; 322: 949-953.
16. Law CM, Shiell AW, Newsome CA, *et al.* Fetal, infant, and childhood growth and adult blood pressure: a longitudinal study from birth to 22 years of age. Circulation. 2002; 105: 1088-1092.
17. Rotteveel J, van Weissenbruch MM, Twisk JW, *et al.* Infant and childhood growth patterns, insulin sensitivity, and blood pressure in prematurely born young adults. Pediatrics. 2008; 122: 313-321.

18. Simeoni U, Ligi I, Buffat C, *et al.* Adverse consequences of accelerated neonatal growth: cardiovascular and renal issues. Pediatr Nephrol. 2010 Oct 12. [Epub ahead of print]
19. Whincup P, Cook D, Papacosta O, *et al.* Birth weight and blood pressure: cross sectional and longitudinal relations in childhood. BMJ 1995; 311: 773-776.
20. Taylor SJ, Whincup PH, Cook DG, *et al.* Size at birth and blood pressure: cross sectional study in 8-11 year old children. BMJ 1997; 314: 475-480.
21. Basioti M, Giapros V, Kostoula A, *et al.* Growth Restriction at Birth and Kidney Function During Childhood. Am J Kidney Dis 2009; 54: 50-58.
22. Drougia A, Giapros V, Hotoura E, *et al.* The effects of gestational age and growth restriction on compensatory kidney growth. Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 142-148.
23. Iacobelli S, Loprieno S, Bonsante F, *et al.* Renal function in early childhood in very low birthweight infants. Am J Perinatol. 2007; 24: 587-592.
24. Vieux R, Hascoet JM, Merdariu D, *et al.* Glomerular Filtration Rate Reference Values in Very Preterm Infants. Pediatrics 2010; 125: e1186-1192.
25. Vieux R, Desandes R, Boubred F, *et al.* Ibuprofen in very preterm infants impairs renal function for the first month of life. Pediatr Nephrol. 2010; 25: 267-274.
26. Vieux R, Fresson J, Guillemin F, *et al.* Perinatal drug exposure and renal function in very preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2010 Dec 20. [Epub ahead of print]
27. André JL, Deschamps JP, Guéguen R, *et al.* Blood pressure in children and adolescents. Influence of methods of measurement -- Distribution of frequent values. Arch Mal Coeur Vaiss. 1981; 74 Spec No:3-13.
28. European Society for Paediatric Nephrology. ESPN Handbook. Medcom, Lyon 2002
29. Bonnet F, Marre M, Halimi JM, *et al.*; DESIR Study Group. Waist circumference and the metabolic syndrome predict the development of elevated albuminuria in non-diabetic subjects: the DESIR Study. J Hypertens 2006; 24: 1157-1163.
30. Mogensen CE. Prediction of clinical diabetic nephropathy in IDDM patients. Alternatives to microalbuminuria. Diabetes 1990; 39: 761-767.
31. Shimamura T, Morrison AB. A progressive glomerulosclerosis occurring in partial five-sixths nephrectomized rats. Am J Pathol 1975; 79: 95-106.
32. Celsi G, Bohman S-O, Aperia A. Development of focal glomerulosclerosis after unilateral nephrectomy in infant rats. Pediatr Nephrol 1987; 1: 290-296.
33. Novick AC, Gephardt G, Guz B, *et al.* Long-term follow-up after partial removal of a solitary kidney. N Engl J Med 1991; 325: 1058-1062.
34. Rodríguez-Soriano J, Aguirre M, Oliveros R, *et al.* Long-term renal follow-up of extremely low birth weight infants. Pediatr Nephrol 2005; 20: 579-584.

35. Zaffanello M, Brugnara M, Bruno C, *et al.* Renal function and volume of infants born with a very low birth-weight: a preliminary cross-sectional study. Acta Paediatr. 2010; 99: 1192-1198.
36. Eriksson JG, Forsén TJ, Kajantie E, *et al.* Childhood growth and hypertension in later life. Hypertension. 2007; 49: 1415-1421.

Table 1: Neonatal characteristics of the children included in this study and those lost to follow-up

		Follow-up at 4 years		
		Yes (n=119)	**No** (n=89)	**p**
Gender	*Male*	65 (54.6%)	49 (55.1%)	0.95
Gestational age	*<29wks*	43 (36.1%)	38 (42.7%)	0.34
Antenatal steroids	*Yes*	82 (68.9%)	49 (54.4%)	**0.03**
Single pregnancy	*Yes*	76 (63.9%)	58 (67.8%)	0.84
Intra-uterine growth restriction < p3	*Yes*	13 (10.9%)	8 (8.9%)	0.63
Intra-uterine growth restriction < p10	*Yes*	32 (26.9%)	15 (16.7%)	0.08
Hyaline membrane disease	*Yes*	67 (56.8%)	51 (56.7%)	0.99
Patent ductus arteriosus	*Yes*	28 (23.5%)	18 (20.7%)	0.63
Bronchopulmonary dysplasia	*Yes*	32 (26.9%)	37 (41.6%)	**0.02**
Intraventricular Haemorrhage	*Yes*	21 (17.7%)	20 (23.0%)	0.34
Necrotising enterocolitis	*Yes*	12 (10.1%)	9 (10.3%)	0.95

n=89: n=67 lost to follow-up and n=22 not eligible because older than four at the beginning of the study period.

Table 2: Blood pressure in four year-old premature-born children according to their general medical characteristics

		Systolic Blood Pressure			p	Diastolic Blood Pressure			p
		N	Median	[Min-Max]		N	Median	[Min-Max]	
Gender	Boy	59	98.3	[77.7-125.0]	0.41	59	55.2	[39.3-78.7]	0.13
	Girl	51	100.0	[83.0-124.0]		51	57.0	[43.3-76.7]	
IUGR	<p3	12	92.7	[87.5-112.3]	**0.03**	12	54.7	[40.0-61.7]	0.20
	≥p3	98	99.7	[77.7-125.0]		98	55.7	[39.3-78.7]	
IUGR	<p10	30	96.3	[84.3-120.7]	0.21	30	54.2	[39.3-75.0]	**0.007**
	≥p10	80	99.7	[77.7-125.0]		80	57.0	[47.3-78.7]	
Obese	Yes	5	102.3	[85.3-111.0]	0.35	5	55.7	[50.7-71.0]	0.46
	No	104	99.0	[77.7-125.0]		104	55.3	[39.3-78.7]	
Small	<p10	19	94.7	[84.36-12.3]	**0.009**	19	53.3	[40.0-61.0]	**0.0002**
	≥p10	92	99.7	[77.7-125.0]		92	57.3	[39.3-78.7]	

Table 3: Abnormal urine microalbumin and beta2microglobulin levels in four year-old children

		Abnormal tubular value			High microalbuminuria			High beta2microglobulinuria level		
		N	**%**	**p**	**N**	**%**	**p**	**N**	**%**	**p**
IUGR	<p10	5	15.6%	0.52	4	12.5%	0.72	1	3.1%	0.86
	≥p10	18	20.9%		13	15.1%		5	5.8%	
Neonatal	Yes	17	25.8%	0.07	13	19.7%	0.08	4	6.0%	0.62
morbidity	No	6	12.0%		4	8.0%		2	4.0%	
Neonatal	Yes	7	29.2%	0.18	7	29.2%	**0.02**	0	0.0%	0.34
hypotension	No	16	17.0%		10	10.6%		6	6.4%	
Neonatal	Yes	10	25.0%	0.28	6	15.0%	0.89	4	10.0%	0.08
speticemia	No	13	16.7%		11	14.1%		2	2.6%	
Weight	<p10	1	4.8%	0.12	1	4.8%	0.30	0	0.0%	0.59
at age four	≥p10	21	21.91%		15	15.6%		6	6.2%	
Height	<-1SD	5	8.5%	**0.006**	4	6.8%	**0.04**	1	1.7%	0.09
at age four	≥-1SD	16	28.1%		11	19.3%		5	8.8%	
HTA	Yes	5	33.3%	0.15	2	13.3%	0.67	3	20.0%	**0.03**
at age four	No	18	17.5%		15	14.6%		3	2.9%	
Obese	Yes	2	33.3%	0.30	2	33.3%	0.17	0	0.0%	1.0
at age four	No	19	17.3%		13	11.8%		6	5.4%	

p3: third percentile; p10: tenth percentile; DS: Standard deviation

Table 4: Microalbuminuria level in four year-old preterm-born children according to neonatal and current medical characteristics

		Microalbuminuria	
		β±SD	**p**
Block 1: Birth characteristics			
Intercept		3.0±2.2	0.18
Gestational age		-0.08±0.1	0.22
Gender	*Male*	-0.52±0.2	**0.009**
IUGR	*Yes*	0.03±0.3	0.91
Block 2: Birth and neonatal characteristics			
Intercept		1.61±2.4	0.50
Gestational age		-0.03±0.1	0.72
Gender	*Male*	-0.60±0.2	**0.004**
IUGR	*Yes*	-0.01±0.3	0.97
Neonatal morbidity	*Yes*	0.33±0.2	0.14
Block 3: Birth, neonatal, and general characteristics at age four years			
Intercept		0.43±2.4	0.85
Gestational age		0.003±0.1	0.97
Gender	*Male*	-0.56±0.2	**0.007**
IUGR	*Yes*	0.11±0.3	0.73
Neonatal morbidity	*Yes*	0.38±0.2	0.09
Height at age four	***≥ -1 SD***	0.41±0.2	**0.04**

IUGR: intra-uterine growth restriction in weight and height; SD: standard deviation

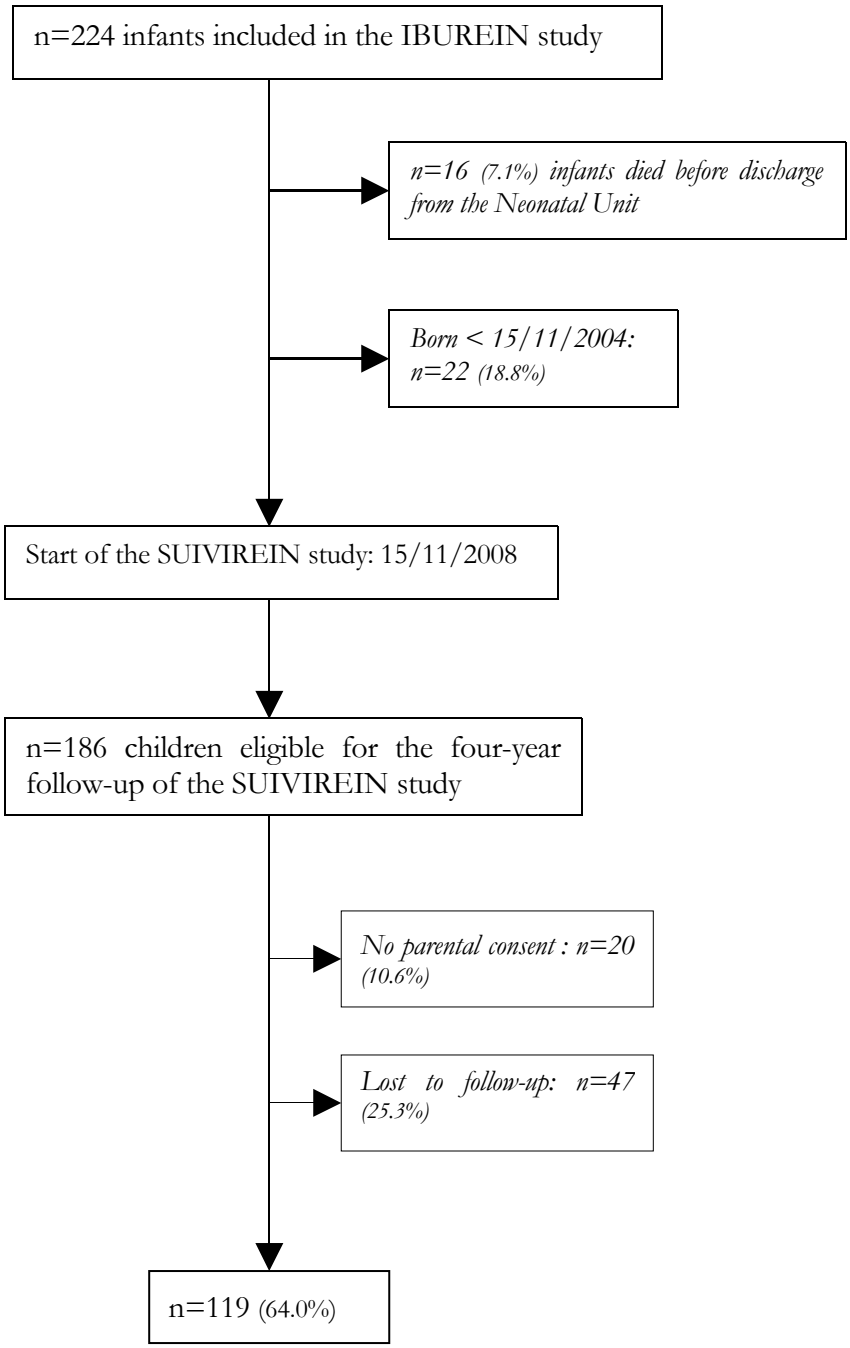

Figure 1: Flow chart of the SUIVIREIN study

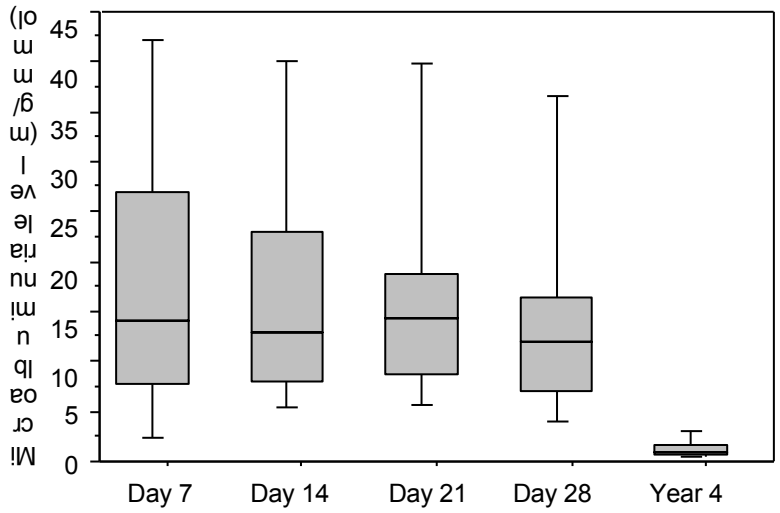

Figure 2: Microalbuminuria level in the neonatal period and at four years

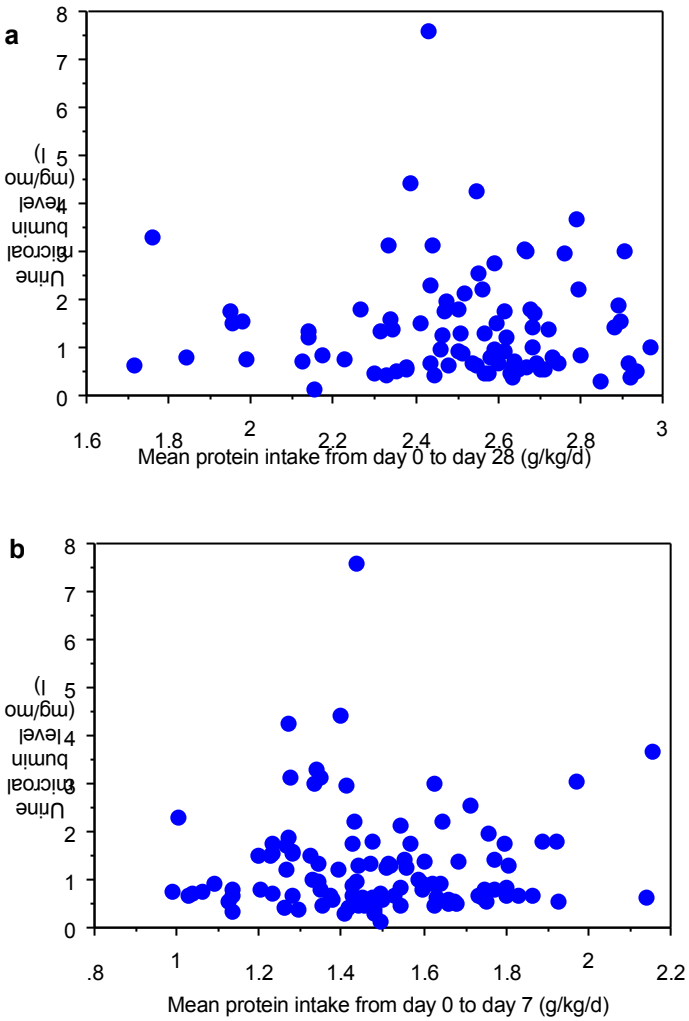

Figure 3: Scatter box of urine microalbumin level and protein intakes in the neonatal period. **a)** mean protein intakes from day 0 to day 28; **b)** mean protein intakes from day 0 to day 7

Discussion générale

9. Discussion générale

Résultats importants des travaux présentés

Afin de fournir un outil de classification pour la recherche clinique de nouveau-nés grands et très grands prématurés en fonction de leur clairance glomérulaire, nous avons établi des normes de DFG pour les nouveau-nés prématurés de 27 à 31 SA révolues. Ces normes sont présentées sous forme de valeurs hebdomadaires jusque J28. Ces valeurs de référence rendent compte de la cinétique de progression de la clairance glomérulaire qui est fonction du degré de maturation glomérulaire de ces nouveau-nés, degré de maturation qui peut être approché par l'âge gestationnel et l'âge post-conceptionnel. La validité interne de ces valeurs de référence a été testée par une méthode de ré-échantillonnage multiple. Sa validité externe sera, elle, à évaluer au cours de son utilisation pratique.

L'établissement de ces valeurs de référence a permis de quantifier le poids respectif - sur le débit de filtration glomérulaire - des facteurs de risque de chute de la clairance glomérulaire authentifiés dans notre population. Ces facteurs de risque étaient un âge gestationnel bas, avec une perte de -2,9±0,3 mL/min/1,73 m² de clairance de la créatinine par SA en moins ($p<10^{-4}$), et l'administration d'ibuprofène pour fermeture d'un canal artériel persistant. La chute de clairance était alors de -2,6 ±0,9 (p=0,004). Ces facteurs de risque ont été étudiés dans deux des travaux présentés dans cette thèse. Nous avons mis en évidence que l'administration d'ibuprofène pour fermeture d'un canal artériel persistant chez ces nouveau-nés prématurés était associée à une baisse du débit de filtration glomérulaire de 27% à J7 et que cette réduction du DFG persistait jusque J28. De même, la fraction d'excrétion du sodium, la microalbuminurie et l'alpha-1-microglobulinurie étaient significativement augmentés chez les nouveau-nés traités par ibuprofène. La perturbation de la fonction tubulaire persistait, elle aussi, jusque J28.

Sous réserve de l'exhaustivité de nos données anténatales, l'ibuprofène était le traitement le plus fortement associé à un DFG inférieur à la médiane pour l'AG à J7, en comparaison de tous les médicaments reçus au cours de la vie fœtale, et des médicaments prescrits au cours de la première semaine de vie. La balance bénéfice / risque de ce traitement serait donc fortement implémentée par des données de perturbations rénales postérieures à J28 éventuelles. Leur existence serait un argument pour la recherche d'une solution alternative à ce traitement le cas échéant. Cependant, vu l'importante automédication en France, notamment avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens très largement administrés aux enfants au sein des familles comme traitement antipyrétique ou au cours de viroses pseudo-grippales, l'analyse de l'effet de l'ibuprofène prescrit en période néonatale sur la fonction rénale dans la petite enfance d'enfants nés prématurément n'est pas possible.

La fonction rénale des enfants nés grands et très grands prématurés peut porter, à l'âge adulte, des stigmates du faible poids de naissance et de l'immaturité constitutive, à la naissance, de ses organes

notamment de son système vasculaire. La synthèse de la littérature présentée dans ce travail de thèse apporte des arguments pour un effet rénal plus précoce encore, diagnostiqué, dans les articles publiés, dès la petite enfance, aux environs de cinq ans. Diagnostiquer au plus tôt les premiers signes de glomérulosclérose débutante aurait un intérêt tout à la fois clinique et épidémiologique. En effet, un diagnostic précoce permettrait, sur le plan clinique, d'instaurer une surveillance adaptée de ces enfants nés grands prématurés, et d'instaurer des mesures préventives et des traitements le cas échéant, afin de freiner la progression de cette glomérulosclérose, retardant d'autant l'installation d'une hypertension artérielle avérée. La reconnaissance d'un sous-échantillon d'enfants prématurés plus à risque de développer une glomérulosclérose permettrait de cibler des mesures préventives, réduisant ainsi l'incidence de l'hypertension artérielle dans cette jeune population.

Le dernier travail présenté dans cette thèse fait état de l'importance de la croissance en sus des données auxologiques de naissance dans l'élévation de la microalbuminurie, qui peut être marqueur d'un risque accru de sclérose glomérulaire. Une taille ≥ -1 DS dans la petite enfance pourrait accélérer l'apparition d'une microalbuminurie pathologique. Signe pour les pédiatres d'un bon rétablissement en santé quand un nouveau-né hypotrophe « croise les lignes » des courbes de croissance au cours des premiers mois ou années de vie, cela pourrait plus sournoisement grever son pronostic rénal et sa pression artérielle pour les années futures.

Vu également le risque de développer une hypertension artérielle chez les sujets de faible poids de naissance, une surveillance rénale annuelle systématique devrait s'adresser à tous les anciens grands et très grands prématurés, avec une attention particulière, non seulement aux enfants nés avec les plus faibles poids de naissance et dont le retard de croissance persiste au cours de la petite enfance, mais également à ceux qui rattrapent une croissance staturale normale avant quatre ans.

Hypothèses soulevées par ces résultats

Si le travail sur l'élaboration de valeurs de référence de DFG confirme l'immaturité intrinsèque de la clairance glomérulaire chez le nouveau-né, notamment prématuré, les travaux sur l'ibuprofène et les médicaments néphrotoxiques ont mis en exergue l'importance de l'impact des facteurs thérapeutiques sur cette maturation.

Nos résultats mettent en évidence l'importance du moment de l'administration de ces médicaments aux nouveau-nés. La présence des effets indésirables et leur amplitude semble en effet dépendante du temps d'administration. Ceci est particulièrement manifeste pour les antibiotiques dont le rôle néphrotoxique a été publié. Ces médicaments n'avaient cependant pas d'effet délétère en comparaison avec l'ibuprofène chez les nouveau-nés prématurés de notre population lorsqu'ils étaient prescrits au cours de la première semaine de vie. Afin d'avoir une idée de l'impact des traitements prescrits sur la fonction rénale des nouveau-nés grands et très grands prématurés, il faudrait non seulement tenir compte de leur nature, mais aussi de leur moment de prescription.

La fonction rénale étant un élément en constante maturation et soumise à des forces vaso-actives dont l'équilibre précaire peut être mis à mal par des facteurs de morbidité dont la survenue est imprévisible, la durée des effets indésirables de l'ibuprofène était à craindre, et a été confirmée par nos travaux. Nous déplorons qu'il ne soit possible de mesurer la durée de cet effet indésirable dans la petite enfance. En effet, l'automédication par anti-inflammatoires non stéroïdiens est très importante en France, et les analyses de l'effet à long terme de l'ibuprofène administré en période néonatale risqueraient d'être fortement biaisées du fait de l'adjonction ultérieure d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, à des posologies, moment d'administration, et durées variables.
Ce qui ressort néanmoins de façon importante de ces travaux est la « marque » des facteurs périnatals, dont l'effet ne s'estompe pas à l'arrêt de l'administration de certaines thérapeutiques. Ceci devrait être mis en relation avec les phénomènes d' « *imprinting* » décrits en introduction [34]. Cette marque pourrait en effet accélérer les manifestations morbides de l' « *imprinting* » rénal de la période périnatale.

Une tension artérielle plus élevée à l'âge adulte chez les sujets nés avec un faible poids de naissance a été décrite. Dans notre population en revanche, la TA systolique dans la petite enfance était plus basse quantitativement chez les grands prématurés nés hypotrophes en comparaison aux sujets des mêmes âges gestationnels nés eutrophes. Cependant la tension artérielle des enfants est dépendante de leur taille, et les enfants nés hypotrophes étaient le plus souvent toujours plus petits à quatre ans que ceux nés eutrophes.
Néanmoins à quatre ans, la proportion d'enfants nés prématurés et présentant une TA systolique supérieure au 95ème percentile n'était pas différente chez les sujets nés eutrophes et chez les hypotrophes. Il faut cependant rester vigilant avant de conclure que les données auxologiques de naissance n'influencent pas la tension artérielle ou la fonction rénale au sein d'une population de sujets nés grands et très grands prématurés. Des phénomènes infracliniques, non repérables avec nos instruments de mesure pourraient déjà sévir sans qu'il soit possible de les mesurer. La symptomatologie clinique pourrait ne survenir que de nombreuses années plus tard.
Il me semble que la théorie de l' « *imprinting* » donne un éclairage juste sur nos résultats, notamment ceux de la valeur significativement plus élevée de microalbuminurie chez les enfants nés prématurés et présentant une taille à 4 ans > -1 DS. L'expression phénotypique de cet « imprinting » marquée dès la période périnatale pourrait ne s'exprimer que sous l'influence de certains facteurs de risque de survenue ultérieure qui feraient basculer un capital néphronique réduit vers une expression pathologique de sclérose glomérulaire. Un exemple explicite en est l'hypothèse de Brenner BM [35] qui imputait à un régime trop riche en sel à l'âge adulte, la survenue d'une hypertension artérielle chez des sujets nés avec un faible poids de naissance.

C'est le champ de ces facteurs de risque ultérieurs qui reste très large. Le facteur déclencheur, qui risque de faire basculer l'expression phénotypique d'une normalité apparente vers le pathologique patent, pourrait ne pas être un facteur reconnu comme facteur de risque, mais un facteur qui ressemble à une « normalité clinique », comme une croissance staturale optimale (selon les courbes de croissance). L'esquisse de cet élément nouveau avait été posée par des articles de la littérature publiés depuis le début de notre travail de thèse [29,34], et confirmé par l'évaluation de la fonction rénale à quatre ans dans notre population.

De plus si les éléments les plus facilement détectables de ce basculement de la fragilité vers le pathologique se mesurent plus directement à l'âge adulte que dans l'enfance, il est impératif de détecter dès la petite enfance ces facteurs de risque de bascule faisant exprimer l'empreinte, afin de déterminer, dès la période néonatale ou dans la petite enfance, une sous-population à risque chez qui la fréquence du suivi sera adaptée à ces connaissances. La prise en charge s'orienterait alors prévenir les conséquences ultérieures néfastes chez les sujets porteurs de facteurs de risque déterminés.

Limites

Le travail présenté met également en évidence les limites inhérentes à la recherche clinique réalisée auprès d'une population fragile, et celles du suivi au long cours d'un échantillon d'enfant étroitement lié à l'adhésion de leurs parents.

Afin d'éviter tout biais de sélection, notamment pour la détermination des normes de DFG, nous n'avons pas exclu les enfants porteurs de facteurs de risque d'altération de la fonction glomérulo-tubulaire. Le caractère relativement hétérogène des individus inclus permet sans doute une meilleure représentativité de la population d'étude.

En période néonatale tout d'abord, un biais d'indication potentiel est présent dès lors que l'on veut étudier l'effet de médicaments, et qu'il n'est pas possible de réaliser une étude avec allocation randomisée du traitement à l'étude. C'est le cas pour nos travaux évaluant l'effet de l'ibuprofène sur la fonction rénale de nouveau-nés grands et très grands prématurés. L'appariement réalisé sur des facteurs de risque connus d'altération de la fonction rénale, et le traitement précédant l'apparition des troubles hémodynamiques consécutifs à la persistance du canal artériel, diminuent l'effet de ce biais d'indication sans pour autant le neutraliser. Les résultats obtenus décrivent donc une association significative entre cet inhibiteur des cyclo-oxygénases et une baisse du DFG, sans préjuger de la causalité de cette relation, puisque d'autres facteurs de baisse de DFG sont sans doute impliqués. Une autre approche aurait consisté à utiliser des scores de propension pour diminuer l'effet du biais d'indication dans l'estimation de l'association entre le traitement et le paramètre évalué. Cependant, la question de recherche étant celle de connaître l'effet de l'ibuprofène sur les enfants effectivement traités en comparaison aux enfants non traités (qu'ils

aient ou non des facteurs de risque de traitement), l'approche par appariement sur critères cliniques semblait la plus adéquate. Néanmoins, cette approche méthodologique pourrait neutraliser les facteurs de confusion de façon moindre que l'ajustement ou l'appariement sur un score de propension.

Ces biais d'indication s'appliquent également à nos travaux relatifs à l'effet rénal des traitements prescrits aux mères en anténatal ou aux nouveau-nés prématurés au cours de la première semaine de vie, où l'approche était davantage observationnelle, évaluant l'effet des traitements prescrits sans tenir compte des indications. Seule a été étudiée la comparabilité des facteurs médicaux généraux néonatals, afin de vérifier que les deux groupes étudiés ('High GFR' et 'Low GFR') ne différaient pas sur des facteurs déterminant la fonction rénale à J7.

L'étude SUIVIREIN met également en lumière le nombre conséquent de biais de confusion potentiels lorsque l'on veut étudier l'effet de facteurs éloignés dans le temps sur la survenue d'un événement de santé à un temps t_i. C'est le cas pour la détermination des facteurs pronostiques d'une microalbuminurie élevée à l'âge de quatre ans chez des enfants nés prématurés. De nombreux facteurs peuvent être ignorés, et pourtant associés à la variable à expliquer et à d'éventuels facteurs de risque. De plus il n'est pas aisé de choisir sur quels facteurs il convient d'ajuster les modèles multivariés quand des facteurs sont très fortement corrélés, tout en mesurant des dimensions légèrement différentes, comme le poids et la taille à quatre ans par exemple. Il faudra alors faire le choix entre les conséquences d'un sur-ajustement ou celles d'une perte d'information. Dans le travail relatif à l'étude SUIVIREIN, nous avons décidé d'adopter une démarche davantage pragmatique qu'explicative.

Les théories de l' « *imprinting* » et du *« thrifty phenotype »* mettent en exergue l'importance du suivi au long cours des individus ayant présenté des éléments pathologiques au cours de la période périnatale. Cependant l'évaluation au long cours des effets de ces facteurs périnatals est difficile en population humaine, du fait du temps d'apparition des premiers symptômes cliniques qui requière de suivre au long cours une large population chez laquelle seuls certains individus présenteront la pathologie décrite. Cela implique des coûts non négligeables du fait du temps de suivi requis et de l'effectif de la cohorte. Parvenir à impliquer les parents des individus dans le suivi, afin de limiter le nombre de perdus de vue, est également chronophage dans une population d'enfants a priori asymptomatique dont les parents ne se sentent pas spécialement concernés par la survenue non immédiate des événements de santé morbides. La population française semble moins attachée que d'autres – notamment dans les pays scandinaves – à la recherche épidémiologique et au suivi clinique proposé. L'observance aux rendez-vous de suivi fixés est relativement faible dans la population générale, tandis qu'elle est bonne chez les sujets inquiets de leur santé, ce qui biaise les résultats du fait de la moindre représentativité de l'échantillon d'étude.

Lorsque la cohorte d'enfants à suivre est issue d'une population d'enfants anciens grands et très grands prématurés, il faut tenir compte de difficultés supplémentaires. Des facteurs d'ordre psychologiques peuvent venir influencer la décision des parents relative à l'inclusion de leur enfant dans une étude de suivi. Les études de suivi peuvent en effet être considérées comme des rappels de la période néonatale vécue comme un événement traumatisant par les parents du fait de la naissance prématurée de leur enfant, événement traumatisant dont ils craignent l'émergence de souvenirs négatifs en participant à l'étude de suivi. D'autres considèrent que la prématurité est un événement de santé touchant la seule période néonatale, et refusent de considérer les conséquences au long cours de cette extraction prématurée du milieu endo-utérin. Le caractère non immédiatement patent des conséquences décrites les conforte dans un oubli de ce risque.

Puisque le temps de survenue des effets de l'« *imprinting* » reste à déterminer dans la population pédiatrique née prématurée, tout comme restent à évaluer les facteurs de l'enfance qui marqueront l'émergence des premiers symptômes, un suivi régulier avec enregistrement des facteurs déclencheurs potentiels est nécessaire. L'importance des perdus de vue vient entacher ce suivi. Cependant, dans ce contexte, seul un recueil prospectif des données permettra une analyse épidémiologique complète de tous les facteurs de risque - dans la petite enfance - d'installation précoce de la symptomatologie de l' « *imprinting* ».

Une solution pour limiter les perdus de vue serait simple en théorie, mais l'organisation actuelle des soins sur l'hexagone la rend quasi utopique. En effet, s'il existait un numéro unique d'identifiant patient pour tous les hôpitaux français, et si les actions des différentes centres référents de néonatologie étaient coordonnées, une information claire aux parents d'enfants nés prématurés au cours de l'hospitalisation initiale en néonatologie, i.e. à un temps où la santé de leur enfant est un souci important, permettrait sans doute un meilleur suivi ultérieur, quelque soit le lieu de ce suivi après un déménagement potentiel. Vu la situation actuelle, l'implication des parents par les néonatologues et les relances téléphoniques ou par courrier sont les seuls outils disponibles pour obtenir un suivi optimal.

Tant que le suivi des cohortes ne sera pas optimal, la question de la généralisation des résultats de tels travaux de recherche clinique se posera. Dans nos travaux, le profil des perdus de vue est polymorphe, et les enfants non suivis peuvent aussi bien être atteints de séquelles lourdes de leur prématurité, comme ils peuvent être en parfaite santé. Dans ce contexte il est difficile d'évaluer si les résultats sur- ou sous-estiment l'effet de la prématurité sur la fonction rénale ultérieure de ces enfants. Cependant, les messages – clés de ces travaux nous semblent être généralisables aux autres grands et très grands prématurés de l'hexagone, si les protocoles de soins en néonatologie sont semblables. Il faudra néanmoins garder en mémoire que la recherche clinique évalue des associations entre plusieurs facteurs sur un plan populationnel. Cependant, sur un plan individuel, ces associations, toutes significatives statistiquement et cliniquement qu'elles soient, ne s'appliquent

pas systématiquement à chaque individu. Il faut garder cela en mémoire lors de la transposition de résultats de la recherche clinique ou épidémiologique à la pratique clinique.

Conclusion - perspectives

10. Conclusion - Perspectives

Au terme de ce travail, nous pourrions résumer les messages-clés issus de nos travaux de recherche comme suit :

1. Des références de DFG au cours du premier mois de vie chez les grands et très grands prématurés sont disponibles pour la recherche clinique en néonatologie.
2. De tous les médicaments autorisés et prescrits en anténatal ou au cours de la première semaine de vie, l'ibuprofène est le médicament le plus associé à une altération de la fonction glomérulaire et tubulaire au cours du premier mois de vie. Malheureusement, la large utilisation de ce traitement chez le jeune enfant, notamment en auto-médication, ne permet pas d'évaluer son retentissement éventuel à long terme.
3. Les facteurs de risque de glomérulosclérose et d'hypertension chez les sujets nés grands prématurés ne reposent pas uniquement sur les données auxologiques de naissance. La croissance staturale dans la petite enfance a un impact significatif sur la microalbuminurie dès l'âge de quatre ans.

Au vu des résultats obtenus, il reste à compléter la recherche de l'effet de l'environnement sur la fonction rénale des enfants nés prématurément. Dans l'étude SuiviRein, une évaluation de la fonction rénale, avec mesure de la clairance glomérulaire est prévue à cinq ans.
A cinq ans, nous recueillerons les données concernant :

1) les critères sociaux généraux : code postal de la ville de domiciliation de la mère au moment de l'accouchement, catégorie socioprofessionnelle de la mère
2) l'environnement périnatal : tabagisme, consommation d'alcool au cours de la grossesse, poids et indice de masse corporelle des mères en début de grossesse.

Enfin, des axes de recherche ultérieurs peuvent être motivés par ce travail, tels :

1. la confirmation du maintien au-delà de 4 ans de l'effet de la croissance staturale sur la microalbuminurie
2. l'évaluation de l'effet de l'alimentation dans l'enfance à l'aide d'enquêtes diététiques détaillées pouvant être réalisées à une fréquence annuelle
3. la mesure de l'effet des IEC prescrits en fin de période néonatale chez les enfants de très petit poids de naissance pour retarder l'apparition d'une glomérulosclérose et par conséquent retarder l'apparition d'une hypertension artérielle.

La prévention de l'hypertension artérielle et de la pathologie rénale à l'âge adulte n'est sans doute pas une priorité unique chez ces individus nés avant terme et de faible poids de naissance. Leur devenir psycho-cognitif est sans doute d'un impact plus grand en santé publique. Cependant, l'hypertension artérielle touchant 25% de la population occidentale, et ses conséquences vasculaires étant source de consommation de soins élevée, la prévention de telles complications, et le prolongement de la durée de vie sans séquelle hypertensive et rénale, restent donc à envisager chez les sujets nés prématurés, non seulement sur un plan de l'amélioration de la santé individuelle, mais également du moindre coût ultérieur de la santé de ces individus nés avec de très faibles poids de naissance.

Production scientifique

11. PRODUCTION SCIENTIFIQUE (au 1er janvier 2011)

11.1. Articles scientifiques référencés PubMed

- **Vieux R**, Hascoet JM, Merdariu D, Fresson J, Guillemin F. Glomerular Filtration Rate Reference Values in Very Preterm Infants. **Pediatrics 2010**;125:e1186-92.
- **Vieux R**, Desandes R, Boubred F, Semama D, Guillemin F, Buchweiller MC, Fresson J, Hascoet JM. Ibuprofen in very preterm infants impairs renal function for the first month of life. **Pediatr Nephrol 2010**;25:267-74.
- **Vieux R**, Fresson J, Guillemin F, Hascoet JM. Perinatal drug exposure and renal function in very preterm infants. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2010**. doi:10.1136/adc.2009.197699
- **Vieux R**, Hascoët JM. Nephron reduction and low birth weight: a concern not only for the Paediatrician. **Nephrol Dial Transplant 2011**; *in press.*

11.2. Communications en congrès scientifiques

- **Vieux R**, Valdes-Steinmann V, Haddad F, Giniger R, Semama D, Fresson J, Hascoet JM. Ibuprofen treatment for patent ductus arteriosus is associated with renal function impairment at one week of life in very low birth weight infants. International Pediatric Nephrology Association, Prague, 08/2007.
- **Vieux R**, Jellimann JM, Hamon I, Buchweiller MC, Fresson J, Boubred F, Semama D, Guillemin F, Hascoët JM. Renal function maturation during the first month of life in very low birth weight infants treated by Ibuprofen for patent ductus arteriosus. Society of Pediatric Research, Totonto, 05/2007.
- **Vieux R**, Desandes R, Giniger RJ, Semama D, Fresson J, Guillemin F, Hascoet JM. Effect of Ibuprofen on renal function in very low birth weight infants treated for patent ductus arteriosus. European Society for Pediatric Research, Sienne, Italie, 10/2007.
- **Vieux R**, Fresson J, Guillemin F, Hascoët JM. Perinatal drug exposure and renal function in very preterm infants. European Society for Pediatric Research, Copenhague, Denmark, 10/2010.

Références

12. RÉFÉRENCES

1. Gallini F, Maggio L, Romagnoli C, Marrocco G, Tortorolo G. Progression of renal function in preterm neonates with gestational age ≤ 32 weeks. Pediatr Nephrol 2000;15:119-124.
2. Aperia A, Broberger O, Elinder G, Herin P, Zetterström R. Postnatal development of renal function in pre-term and full-term infants. Acta Paediatr Scand 1981;70:183-187.
3. Guignard JP. Renal function in the newborn infant. Pediatr Clin North Am 1982;29,777-790.
4. Bueava A, Guignard JP. Renal function in preterm infants. Pediatr Res 1994;36,572-577.
5. Gallini F, Maggio L, Romagnoli C, Marrocco G, Tortorolo G. Progression of renal function in preterm neonates with gestational age ≤ 32 weeks. Pediatr Nephrol 2000;15,119-124.
6. Chamaa NS, Mosig D, Drukker A, Guignard JP. The renal hemodynamic effects of ibuprofen in the newborn rabbit. Pediatr Res 2000;48:600-605.
7. Drukker A, Guignard JP. Ibuprofen-lysine for closure of patent ductus arteriosus. Acta Paediatr 2001;90:465-466.
8. Drukker A, Guignard JP. Renal aspects of the term and preterm infant: a selective update. Curr Opin Pediatr 2002;14:175-182.
9. Guignard JP. The adverse renal effects of prostaglandin-synthesis inhibitors in the newborn rabbit. Semin Perinatol 2002;26:398-405.
10. Prevot A, Mosig D, Martini S, Grignard JP. Nimesulide, a cyclooxygenase-2 preferential inhibitor, impairs renal function in the newborn rabbit. Pediatr Res 2004;55:254-260.
11. Allegaert K, Vanhole C, de Hoon J, et al. Nonselective cyclo-oxygenase inhibitors and glomerular filtration rate in preterm neonates. Pediatr Nephrol 2005;20:1557-1561.
12. Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2008:23:CD003481.
13. Vieux R, Desandes R, Boubred F, Semama D, Guillemin F, Buchweiller MC, Fresson J, Hascoet JM. Ibuprofen in very preterm infants impairs renal function for the first month of life. Pediatr Nephrol 2010;25:267-274.
14. Tugay S, Bircan Z, Caglayan C, Arisoy AE, Gokalp AS. Acute effects of gentamicin on glomerular and tubular functions in preterm neonates. Pediatr Nephrol 2006;21:1389-1392.
15. Anderson BJ, Allegaert K, Van der Anker JN, Cossey V, Holford NH. Vancomycin pharmacokinetics in preterm neonates and the prediction of adult clearance. Br J Clin Pharmacol 2007;63:75-84.
16. Brenna S, Thonney Viani M, Drukker A, Guignard JP. Effect of magnesium sulfate on kidney function in the newborn rabbit. Biol Neonate 1998;74:451-456.

17. Toth-Heyn P, Drukker A, Guignard JP. The stressed neonatal kidney: from pathophysiology to clinical management of neonatal vasomotor nephropathy. Pediatr Nephrol 2000;14:227-239.
18. Giapros V, Papadimitriou P, Challa A, Andronikou S. The effect of intrauterine growth retardation on renal function in the first two months of life. Nephrol Dial Transplant 2007;22:96-103.
19. Allegaert K, Anderson BJ, van des anker JN, Vanhaesebrouck S, de Zegher F. Renal drug clearance in preterm neonates: relation to prenatal growth. Ther Drug Monit 2007;29:284-291.
20. Martini S, Guignard JP. Diagnosis and management of urinary tract dilatations detected in utero. Rev Med Suisse Romande 2002;122:619-624.
21. Barker DJP, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owen JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. Lancet 1993;341:938-941.
22. Barker DJP. Fetal origins of coronary heart disease. BMJ 1995;311:171-175.
23. Barker D. The midwife, the coincidence, and the hypothesis. BMJ 2003;327:1428-1430.
24. Barker DJP. Mothers, babies and disease in later life. London: BMJ Publishing group, 1994.
25. Law CM, de Swiet M, Osmond C, Fayers PM, Barker DJ, Cruddas AM, Fall CH. Initiation of hypertension in utero and its amplification throughout life. BMJ 1993;306:24-27.
26. Law CM, Shiell AW, Newsome CA, Syddall HE, Shinebourne EA, Fayers PM, Martyn CN, de Swiet M. Fetal, infant, and childhood growth and adult blood pressure: a longitudinal study from birth to 22 years of age. Circulation 2002;105:1088-1092.
27. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Spiegelman D, Ascherio AL, Stampfer MJ. Birth weight and adult hypertension, diabetes mellitus, and obesity in US men. Circulation 1996;94:3246-3250.
28. Curhan GC, Chertow GM, Willett WC, Spiegelman D, Colditz GA, Manson JE, Speizer FE, Stampfer MJ. Birth weight and adult hypertension and obesity in women. Circulation 1996;94:1310-1315.
29. Rotteveel J, van Weissenbruch MM, Twisk JW, Delemarre-Van de Waal HA. Infant and childhood growth patterns, insulin sensitivity, and blood pressure in prematurely born young adults. Pediatrics 2008;122:313-321.
30. Keijzer-Veen MG, Finken MJ, Nauta J, Dekker FW, Hille ET, Frölich M, Wit JM, van der Heijden AJ; Dutch POPS-19 Collaborative Study Group. Is blood pressure increased 19 years after intrauterine growth restriction and preterm birth? A prospective follow-up study in The Netherlands. Pediatrics 2005;116:725-731.
31. Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Winter PD, Osmond C, Barker DJ. Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study. BMJ 1999;318:427-431.

32. Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. BMJ 2001;322:949-953.
33. Ness RB, Catov J. Invited commentary: Timing and types of cardiovascular risk factors in relation to offspring birth weight. Am J Epidemiol 2007;166:1365-1367.
34. Barker DJ, Osmond C, Kajantie E, Eriksson JG. Growth and chronic disease: findings in the Helsinki Birth Cohort. Ann Hum Biol 2009;36:445-458.
35. Brenner BM, Garcia DL, Anderson S. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more of the other? Am J Hypertens 1988;1:335-347.
36. Hales CN, Ozanne SE. The dangerous road of catch-up growth. J Physiol 2003;547:5-10.
37. Langley-Evans SC, Welham SJ, Jackson AA. Fetal exposure to a maternal low protein diet impairs nephrogenesis and promotes hypertension in the rat. Life Sci 1999;64:965-974.
38. Law CM, de Swiet M, Osmond C, Fayers PM, Barker DJ, Cruddas AM, Fall CH. Initiation of hypertension in utero and its amplification throughout life. BMJ 1993;306:24-27.
39. Strufaldi MW, Silva EM, Franco MC, Puccini RF. Blood pressure levels in childhood: probing the relative importance of birth weight and current size. Eur J Pediatr 2009;168:619-624.
40. Eriksson JG, Forsén TJ, Kajantie E, Osmond C, Barker DJ. Childhood growth and hypertension in later life. Hypertension 2007;49:1415-1421.
41. Gouyon JB, Guignard JP. Management of acute renal failure in newborns. Pediatr Nephrol 2000;14:1037-1044.
42. Marwaha RK, Chopra S, Gopalakrishnan S, Sharma B, Kanwar RS, Sastry A, Singh S. Establishment of reference range for thyroid hormones in normal pregnant Indian women. BJOG 2008;115:602-606.
43. Sokoll LJ, Russell RM, Sadowski JA, Morrow FD. Establishment of creatinine clearance reference values for older women. Clin Chem 1994;40:2276-2281.
44. Pratima K. Singh, Curtis A. Parvin and Ann M. Gronowski. Establishment of Reference Intervals for Markers of Fetal Thyroid Status in Amniotic Fluid. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism Vol. 88, No. 9 4175-4179.
45. Endert E, van Rooden M, Fliers E, Prummel MF, Wiersinga WM. Establishment of reference values for endocrine tests--part V: acromegaly. Neth J Med 2006;64:230-235.
46. Kurmanavicius J, Streicher A, Wright EM, Wisser J, Müller R, Royston P, Huch R, Huch A, Zimmermann R. Reference values of fetal peak systolic blood flow velocity in the middle cerebral artery at 19-40 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 2001;17:50-53.
47. Gonzálbez J, Villabona C, Ramón J, Navarro MA, Giménez O, Ricart W, Soler J. Establishment of reference values for standard dose short synacthen test (250 microgram), low dose short synacthen test (1 microgram) and insulin tolerance test for assessment of the

hypothalamo-pituitary-adrenal axis in normal subjects. Clin Endocrinol (Oxf) 2000;53:199-204.

48. Luttrell B, Watters S. Computerized method for validating laboratory reference ranges for triiodothyronine and thyroxin immunoassays. Clin Chem 1991;37:438-442.
49. Keppel K, Pamuk E, Lynch J, Carter-Pokras O, Kim Insun, Mays V, Pearcy J, Schoenbach V, Weissman JS. Methodological issues in measuring health disparities. Vital Health Stat 2. 2005;141:1-16.
50. Reller MD, Ziegler ML, Rice MJ, Solin RC, McDonald RW. Duration of ductal shunting in healthy preterm infants: An echocardiographic color flow Doppler study. J Pediatr 1988;112:441-446.
51. Danilowicz D, Rudolph AM, Hoffman JIE. Delayed closure of the ductus arteriosus in premature infants. Pediatrics 1966;37:74-78.
52. Krovetz LJ, Rowe RD. Patent ductus, prematurity and pulmonary disease. N Engl J Med 1972;287:513-514.
53. Brown ER. Increased risk of bronchopulmonary dysplasia in infants with patent ductus arteriosus. J Pediatr 1979;95:865-866.
54. Knight D. B. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials. Semin Neonatal 2001;6:63-73.
55. Gay JH, Daily WP, Meyer BH, Trump DS, Cloud DT, Molthan ME. Ligation of the patent ductus arteriosus in premature infants: Report of 45 cases. J Pediatr Sur 1973;8:677-683.
56. Friedman WF, Hirschklau MJ, Printz MP, Pitlick PT, Kirkpatrick SE. Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in the premature infant. N Engl J Med 1976;295:526-529.
57. Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NH. Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. N Engl J Med 1976;295:530-533.
58. Sonesson SE, Lundell BP, Herin P. Changes in intracranial arterial blood flow velocities during surgical ligation of the patent ductus arteriosus. Acta Pediatr Scand 1986;75:36-42.
59. Cifluentes R, Olley P, Balfe W, Radde I, Soldin S. Indomethacin and renal function in premature infants with persistent patent ductus arteriosus. J Pediatr 1979;95:583-587.
60. Seyberth H, Rascher W, Hackenthal R, Wille L. Effect of prolonged Indomethacin therapy on renal function and selected vasoactive hormones in very-low-birth-weight infants with symptomatic patent ductus arteriosus. J Pediatr 1983;103:979-984.
61. Van Overmeire B, Follens I, Hartmann S, Creten W, Van Acker KJ. Treatment of patent ductus arteriosus with Ibuprofen. Arch Dis Child 1997;76:F179-F184.
62. Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, Van de Broek H, Weyler J, De groote K, Langhendries JP. A comparison of Ibuprofen and Indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. N Engl J Med 2000;343:674-681.

63. Pezzati M, Vangi V, Biagiotti R, Bertini G, Cianciulli D, Rubaltelli R. Effects of Indomethacin and Ibuprofen on mesenteric and renal blood flow in preterm infants with patent ductus arteriosus. J Pediatr 1999;135:733-738.
64. Van Overmeire B, Follens I, Hartmann S, Creten W.L, Van Acker K. J. Treatment of patent ductus arteriosus with ibuprofen. Arch Dis Child Featl Neonatal Ed 1997;76:179-184.
65. Chamaa N, Mosig D, Drukker A, Guignard JP. The renal hemodynamic effects of Ibuprofen in the newborn rabbit. Pediatr Res 2000;48:600-605.
66. Wolfinger RD, Chang M. Comparing the SAS GLM and MIXED procedures for repeated measures. SAS Institute Inc., Cary. 1995.
67. Wolfinger RD. Covariance structure selection in general mixed models. Communications in Statistics, Simulation and Computation 1993;22:1079-1106.
68. Comité des Médicaments à Usage Humain. Rapport Européen d'Evaluation (EPAR). http://www.emea.eu.int/humandocs/PDF/EPAR/pedea/064204fr1.pdf
69. http://www.legifrance.gouv.fr/WAspad/UnArticleDeCode?commun=CSANPU&art=L1121-1
70. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, Hall K, Ray WA. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. N Engl J Med 2006;354:2443-2451.
71. Garcia-Acosta S, Clavel-Chapelon F. Gestion des données manquantes, aberrantes et incohérentes dans l'étude de cohorte E3N. RESP 1999;47:515-523.
72. RJA Little, DB Rubin. Statistical Analysis With Missing Data. New York, NY:John Wiley & Sons, 1987.

ANNEXES

13. ANNEXES

Annexe 1 :

Accord du CCPPRB, n° 04-04-11

Annexe 2 :

Clinical Risk Index for Babies

◆ Poids de naissance *(g)*	
> 1350	0
851 – 1350	1
701 – 850	4
≤ 700	7
◆ Age gestationnel *(SA)*	
> 24	0
≤ 24	1
◆ Malformations congénitales	
0	0
non potentiellement létale	1
potentiellement létale	3
◆ B E max ≤ H12	
> - 7	0
- 7 ⇨ - 9.9	1
- 10 ⇨ - 14.9	2
≤ - 15	3
◆ FiO_2 min ⇨ SaO_2 : 88 – 95 % ≤ H12 ou PaO_2 : 50 – 75 *torr ou mmHg*	
≤ 0.40	0
0.41 – 0.60	2
0.61 – 0.90	3
0.91 – 1	4
◆ FiO_2 max ⇨ SaO_2 : 88 – 95 % ≤ H12 ou PaO_2 : 50 – 75 *torr ou mmHg*	
≤ 0.40	0
0.41 – 0.80	1
0.81 – 0.90	3
0.91 – 1	5

Annexe 3 :

Autorisation de l'AFSSAPS, n° 65-0038

Annexe 4 :

PHRC National pour l'année 2004

Annexe 5 :

Accord du CPP pour l'étude SuiviRein