



Hôpitaux
Universitaires
Est Parisien

T E N O N

UPMC
SORBONNE UNIVERSITÉS

Le risque d'insuffisance rénale et d'hypertension
ont-t-ils quelque chose à voir avec le poids de
naissance ou le nombre de néphrons?

Jean-Jacques Boffa

Instituts
thématiques



Inserm



Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Déclaration des conflits d'intérêts

Professeur Jean-Jacques Boffa
Hôpital Tenon, AP-HP
SERVICE Néphrologie et Dialyses
Paris

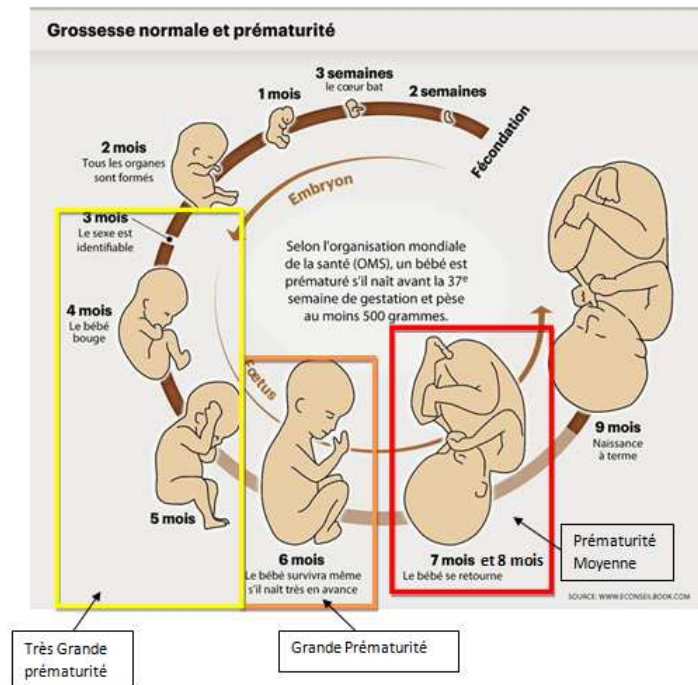
- *L'auteur déclare avoir participé à des interventions ponctuelles*
- *(essais cliniques, travaux scientifiques, activités de conseil, conférences, colloques) pour les entreprises: **Novartis, Amgen, Roche, MSD, Otsuka, Amicus.***

PLAN

- Associations entre le poids de naissance avec l'HTA et l'IRC?
- Mécanisme en cause: le capital néphronique
- Quelles sont les mesures pratiques et préventives?

Définitions: prématurité, poids de naissance

- **Prématurité**: toute naissance avant 37 de gestation et après 22 SA ou > 500 g.
- **Low birth weight (LBW)**, petit poids de naissance (PPN): < 2500 g à la naissance
- **Small for gestational age** = faible poids pour l'AG = < 10^e percentile quelle que soit l'origine
 - Fœtus constitutionnellement petits en bonne santé
 - Retard de croissance
- **Intra-uterin growth restriction /retardation (IUGR) = RCIU**
 - Un processus pathologique



Association poids de naissance et HTA ?

- Survenue d'une HTA chez des adultes nés prématurés avec un petit poids? Lien avec un RCIU?
- Méthodes
 - 72 bébés < 2000g (LBW) comparés 54 bébés de poids normal > 2000g
 - LBW subdivisé en poids approprié (n=30) et RCIU (n=42).
 - Inclusion 1973-75 suivi 1998-99. 61 contactés et consentent
 - Poids inconnu de l'investigateur.
 - Mesure PA, Glycémie à jeun, bilan lipidique
- Résultats

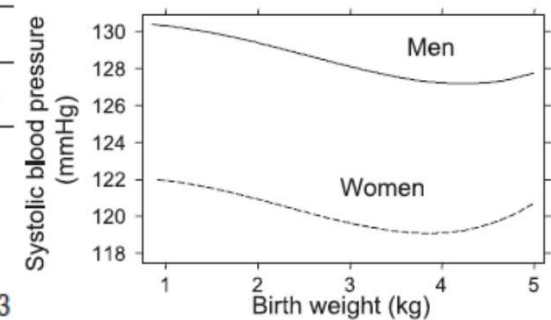
	Controls	All low birthweight	Low birthweight appropriate for gestational age	Low birthweight with IUGR
Characteristics				
Males	11	13	9	4
Females	16	21	10	11
Females taking oral contraceptives	4	4	2	2
Birthweight (kg)	3.13 (0.45)	1.68 (0.22)*	1.66 (0.22)	1.70 (0.22)
Gestational age at birth (weeks)	39.3 (1.90)	33.4 (2.3)*	31.9 (1.5)	35.2 (1.7)*
Weight at 44 weeks after mother's last menstrual period (kg)	3.92 (0.42)	3.71 (0.52)	3.97 (0.33)	3.36 (0.52)*
Age when studied (year)	24.0 (0.7)	24.3 (0.5)	24.4 (0.4)	24.3 (0.6)
Adult height (m)	1.68 (0.10)	1.67 (0.09)	1.70 (0.08)	1.63 (0.09)†
Adult weight (kg)	64.9 (11.1)	66.9 (12.7)	71.7 (13.4)	60.8 (8.7)*
Blood pressure (mm Hg)				
Adult systolic	115 (9)	122 (12)†	123 (9)	120 (14)
Adult diastolic	73 (7)	78 (7)	80 (7)	77 (6)

- Adultes nés prématurés avec un petit poids ont une PA et une glycémie plus élevées que les adultes nés à terme
- Pas de différence entre adultes avec ATCD de RCIU et ceux avec un poids approprié à l'âge de gestation.

Association Between Birth Weight and Blood Pressure Is Robust, Amplifies With Age, and May Be Underestimated

- Campagne de dépistage chez des employés d'un groupe anglais, n= 25 874, âgés de 17-64 ans.
- Résultats

Regression Model*	Birth Weight, kg		BMI, kg/m ²		Interaction Term†	
	β (95% CI)	P	β (95% CI)	P	β (95% CI)	P
Early	-0.8 (-1.1 to -0.5)	<0.001				
Later			1.1 (1.10, 1.1)	<0.001		
Combined	-1.1 (-1.3 to -0.8)	<0.001	1.1 (1.0 to 1.1)	<0.001		
Interaction	-3.2 (-5.0 to -1.3)	0.001	0.8 (0.5 to 1.0)	<0.001	0.08 (0.009 to 0.2)	0.03



- Association entre poids de naissance et PA chez l'adulte après ajustement âge et sexe $\pm$ BMI. Plus fort quand poids enregistré.
- Association inverse croissante avec l'âge
- Courbe en J

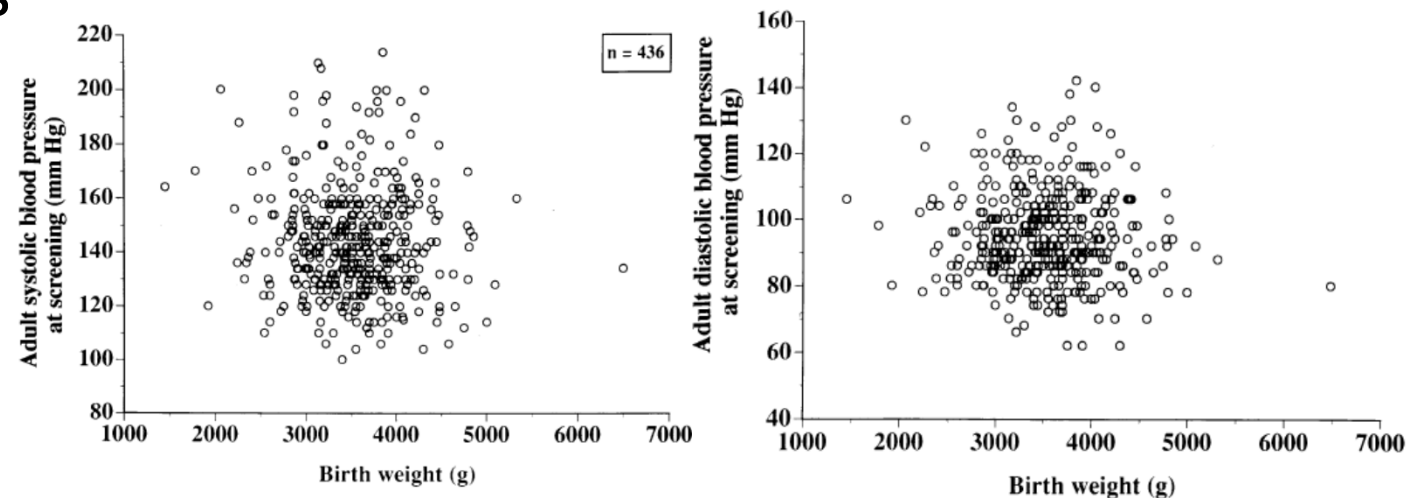
The Impact of Birth Weight and Gestational Age on Blood Pressure in Adult Life

A Population-Based Study of 49-Year-Old Men

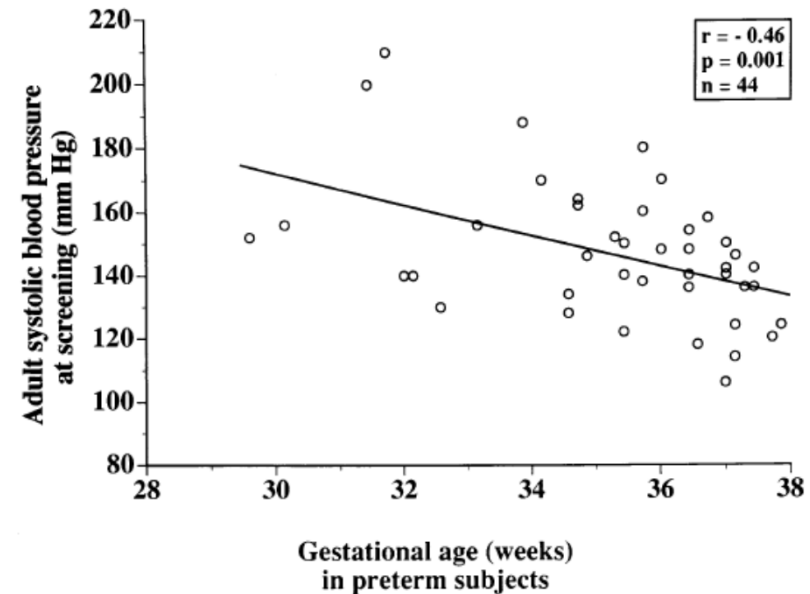
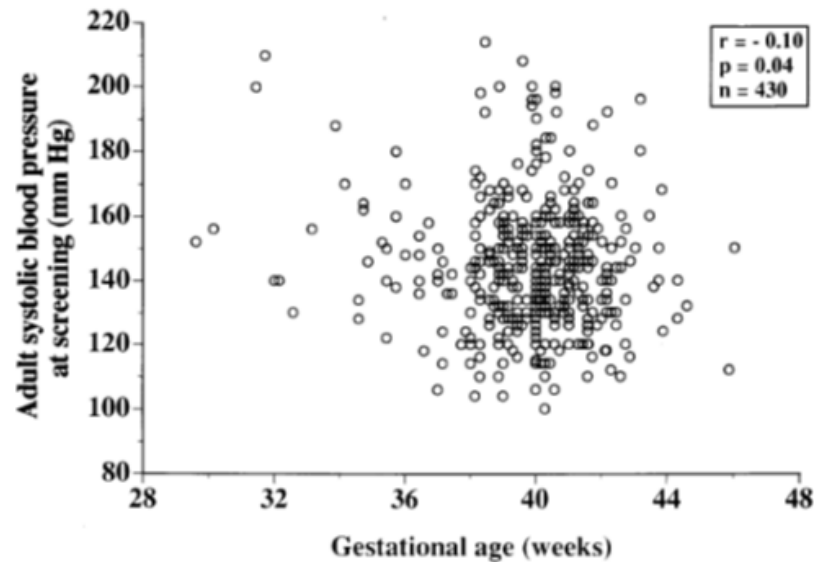
- Méthodes

- Dépistage de la PA chez les hommes âgés de 49 ans de Göteborg, Suède
- Poids & taille naissance, poids placenta. N= 430

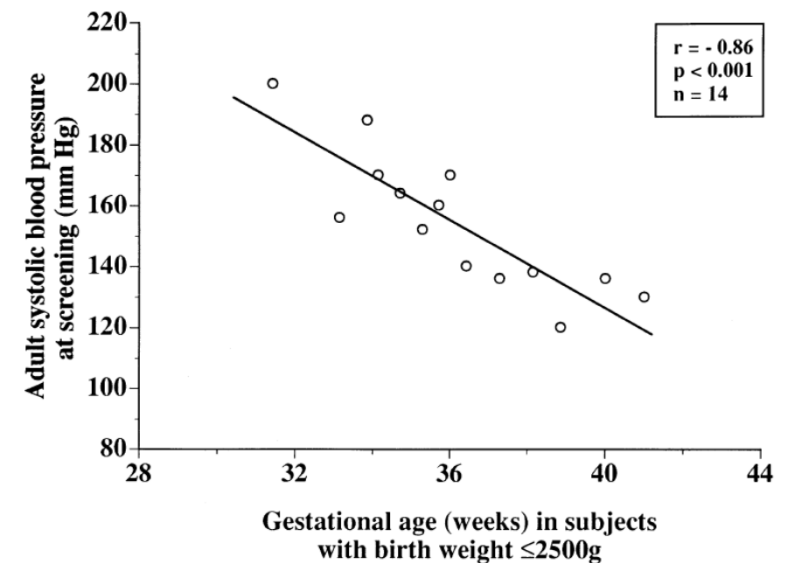
- Résultats



- Pas de corrélation du poids de naissance avec SBP et DBP des adultes



- Corrélation inverse entre âge gestationnel et SBP, indépendant du poids de naissance.
- Chez prématurés ++, non présente chez adultes nés à terme ou post-terme
- Parmi PPN (≤ 2500 g), corrélation inverse avec PAS adulte ($r = -0.86$, $p < 0.001$)



Siewert-Della A. AJH 1998

- Auckland steroid trial (*Dalziel SR. Intern J Epidemiol* 2007)
 - 1969-74. Prospective, randomisée betaméthasone contre placebo, accouchement prématuré 24 à 36 SA.
- Etude de suivi à 30 ans
 - 2002-03. Mesure PA + Biologie. Pré-terme < 37 SA. N=988
 - **Contribution indépendante de l'âge gestationnel, et de la croissance fœtale sur la survenue de facteurs de risque CV à l'âge de 30 ans?**
- Résultats

Outcome	Effect of gestational age (increase of 1 week) ^a		Effect of pre-term birth (change if pre-term) ^a		Effect of birth weight (increase of 1 kg)		Effect of birth weight z-score (increase of 1 SD)	
	$\beta \pm SE$	P	$\beta \pm SE$	P	$\beta \pm SE$	P	$\beta \pm SE$	P
Blood pressure								
Systolic, (mmHg)	-0.5 $\pm$ 0.2	0.006	3.5 $\pm$ 1.3	0.009	-1.0 $\pm$ 0.8	0.22	1.1 $\pm$ 0.7	0.10
Adjusted ^{b,c}	-0.4 $\pm$ 0.2	0.015	3.3 $\pm$ 1.2	0.004	-1.6 $\pm$ 0.1	0.03	0.3 $\pm$ 0.6	0.66

- Δ g d'HTA déjà porté: 20% prématurés vs 10% nés à terme, RR 2,1 (CI 1.2-3.6); p=0,01
- Âge gestationnel et prématurité sont associés à PAS plus élevée à 30 ans.
- Poids de naissance n'est plus associé à la PAS après ajustement pour prématurité

Risque d'HTA augmente chez les hommes jeunes avec la prématurité

• Méthodes

- 329 495 hommes nés entre 1973-81 revus pour service militaire entre 1993-2001 en Suède. Données anthropométriques de la naissance dans le registre de naissance
- Âge gestationnel: extrême (24-28SA), grave 29-32SA, modéré 33-36SA, terme 37-41, post terme 42-43SA
- Poids de naissance pour l'AG, selon courbe nationale de ref: SGA, AGA, LGA ($\pm 2SD$)

• Résultats

TABLE 1. Characteristics of Men Conscripted for Military Service (n=329 495)

	GA, wk				
	24–28 (n=162)	29–32 (n=1370)	33–36 (n=12 660)	37–41 (n=275 895)	42–43 (n=39 408)
At birth					
Birth weight, g	1192 (270)	1825 (426)	2745 (507)	3590 (484)	3815 (479)
At conscription					
Age, y	18.2 (0.4)	18.2 (0.4)	18.2 (0.4)	18.2 (0.4)	18.2 (0.4)
BMI, kg/m ²	22.1 (3.2)	22.1 (3.1)	22.3 (3.3)	22.3 (3.2)	22.4 (3.3)
SBP, mm Hg	132 (13)	131 (12)	130 (11)	129 (11)	128 (11)
DBP, mm Hg	67 (11)	67 (10)	67 (10)	67 (10)	67 (10)

- La PAS augmente avec la baisse du poids de naissance et la durée de gestation

Johansson S. Circulation 2005

		HBP		ORs (95% CIs)		
	No. of Men	No.	%	Crude	Adjusted, Model 1*	Adjusted, Model 2†
High BP						
GA, wk						
24–28	162	51	31.5	1.81 (1.30–2.52)	1.88 (1.33–2.68)	1.93 (1.34–2.76)
29–32	1370	365	26.6	1.44 (1.27–1.62)	1.45 (1.28–1.64)	1.48 (1.30–1.68)
33–36	12 660	2975	23.5	1.21 (1.16–1.26)	1.24 (1.19–1.30)	1.25 (1.20–1.31)
37–41‡	275 895	55 683	20.2	1.00	1.00	1.00
42–43	39 408	7381	18.7	0.91 (0.89–0.94)	0.90 (0.88–0.93)	0.90 (0.87–0.92)
Birth weight for GA						
SGA	11 926	2565	21.5	1.09 (1.04–1.14)	1.10 (1.05–1.15)	1.12 (1.07–1.18)
AGA‡	308 653	62 180	20.2	1.00	1.00	1.00
LGA	8916	1710	19.2	0.94 (0.89–0.99)	0.90 (0.85–0.95)	0.86 (0.81–0.91)

- La prématurité est un FDR de survenue d'HTA. Le risque croît avec la prématurité
- 20-30% des hommes prématurés sont hypertendus.
- Le PPN pour l'AG augmente le risque d'HTA de 10% par rapport au poids approprié à la naissance.

Unravelling the fetal origins hypothesis: is there really an inverse association between birthweight and subsequent blood pressure?

- Une association plus faible avec la taille croissante de l'échantillon des études
- Biais de publication
- Ajustement inapproprié notamment au poids actuel
- Erreur dans le poids de naissance (registre versus rappel)
- Facteurs confondant supplémentaires: sexe, taille, statut socio-économique, PA des parents, race, consommation d'alcool...
- Des résultats contradictoires pour grossesse gémellaire.

Salt Sensitivity of Children With Low Birth Weight

- Méthodes

- 50 enfants âgés de 7 à 15 ans
- dont 25, avec PPN (à terme ou prématuré)
- Dont 15, poids normal, à terme
- Evaluation sensibilité au sel:
 $\Delta\text{PAM} \geq 3 \text{ mm Hg}$ sur MAPA après régime enrichi en sel.

- Résultats

- PPN: PA plus élevée, DFGe plus bas que enfant nés à terme avec poids normal

Characteristics	Birth Weight <2.5 kg (LBW)	Birth Weight >2.5 kg Born at Term
No.	35	15
Female, n (%)	15 (43)	6 (40)
Age, y	11.4±0.4	11.2±0.4
Puberty stage >2 (Tanner), n (%)	11 (31)	4 (27)
Birth weight, g	1852±97	3284±139
Gestational age, wk	35±1	40±0.2
Height, cm	145.2±2.1	149.1±2.6
Age-adjusted SDS	-0.29±0.17*	0.59±0.25*
Short stature, n (%)	2 (6)	0 (0)
Weight, kg	39.9±2.3	40.0±2.3
Age-adjusted SDS	-0.16±0.21	0.23±0.20
Body mass index, kg/m ²	18.4±0.7	17.7±0.5
Age-adjusted SDS	-0.12±0.23	0.01±0.19
Obesity, n (%)	4 (11)	0 (0)
Underweight, n (%)	4 (11)	0 (0)
Office systolic BP, mm Hg	109.5±2.2	104.1±1.8
Age- and height-adjusted z score	0.61±0.18*	-0.06±0.17*
≥95th percentile, n (%)	7 (20)	0 (0)
Office diastolic BP, mm Hg	59.7±1.1	62.5±1.7
Age- and height-adjusted z score	-0.02±0.10	0.17±0.15
≥95th percentile, n (%)	1 (3)	0 (0)
Heart rate, bpm	76.8±2.2	74.0±2.1
GFR, mL/min per 1.73 m ²	103.2±1.5*	109.0±2.5*

- Sensibilité au sel chez 24 enfants ?

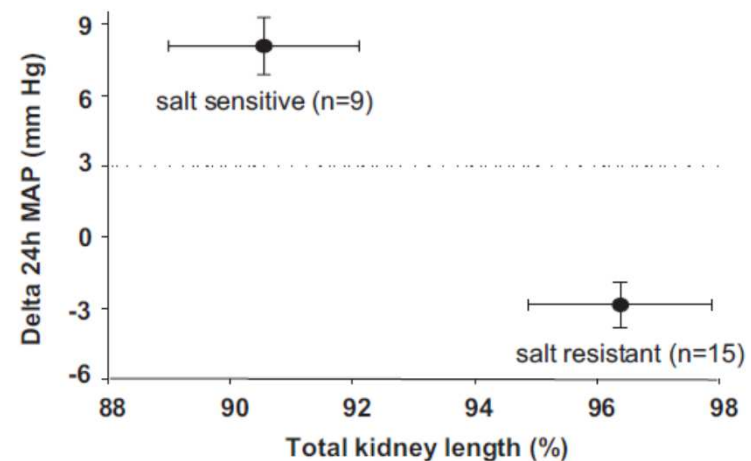
- Résultats

- Forte prévalence sensibilité au sel
37% des PPN, 47% des SGA (8/17)
- Les enfants sensibles au sel ont
des reins plus petits, $p = 0,02$

Simonetti G. HTA 2008

Table 2. Salt Responsiveness of Children Born With LBW

Characteristics	Salt Sensitive	Salt Resistant
No. (%)	9 (37)	15 (63)
Female, n (%)	4 (44)	5 (33)
Age, y	10.5±0.6	11.8±0.6
Puberty stage >2 (Tanner), n (%)	2 (22)	5 (33)
Δ 24-h mean arterial pressure, mm Hg	+8.1±1.2*	-2.9±1.0*
Δ Na/crea urine, mmol/mmol	15.8±3.8	14.9±2.8
SGA, n (%)	8 (89)	9 (60)
AGA-preterm, n (%)	1 (11)	6 (40)
Birth weight, g	1971±222	1763±128



Low Birth Weight Increases Risk for End-Stage Renal Disease

Lien entre variables de naissance et survenue d'IRCT?

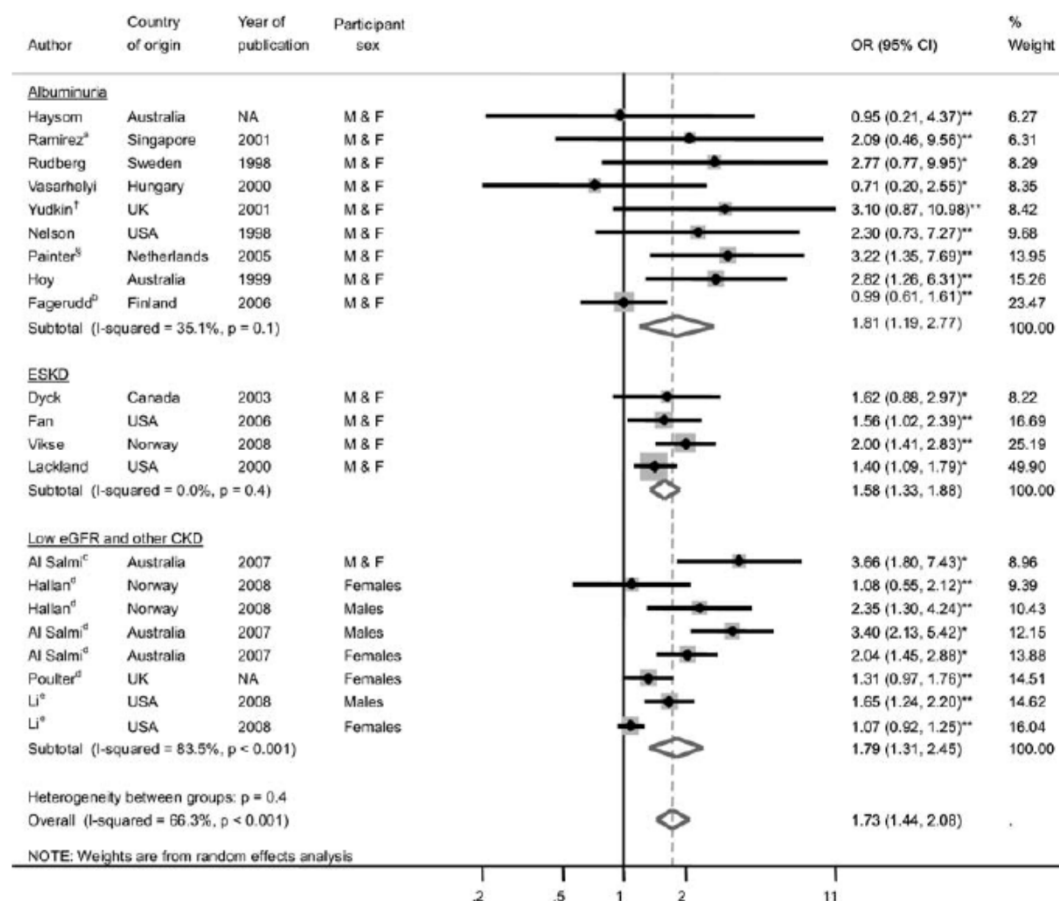
- Méthodes:
 - Registre national de naissance (1967-04) et maladie rénale terminale (1980-05), Norvège. N= 2.1 M d'habitants
- Résultats

Parameter	Unadjusted									Adjusted ^a			
	All			Men			Women			Men		Women	
	<i>n</i>	RR ^b	<i>P</i>	<i>n</i>	RR	<i>P</i>	<i>n</i>	RR	<i>P</i>	RR	<i>P</i>	RR	<i>P</i>
Birth weight													
<10th percentile	81	1.7 (1.4 to 2.2)	<0.001	46	1.7 (1.2 to 2.3)	0.001	35	1.9 (1.3 to 2.7)	<0.001	1.8 (1.3 to 2.4)	<0.001	1.8 (1.2 to 2.7)	0.002!
10 to 90th percentile	402	1.0		242	1.0		160	1.0					
≥90th percentile	39	0.86 (0.62 to 1.2)	0.4	22	0.81 (0.52 to 1.3)	0.3	17	0.95 (0.58 to 1.6)	0.9	0.79 (0.51 to 1.2)	0.3	0.96 (0.58 to 1.6)	0.9
Birth weight for gestational age													
<10th percentile	81	1.5 (1.2 to 1.9)	0.002	50	1.6 (1.1 to 2.1)	0.005	31	1.4 (0.92 to 2.0)	0.1	1.6 (1.1 to 2.1)	0.006	1.3 (0.89 to 1.9)	0.2
10 to 90th percentile	369	1.0		216	1.0		152	1.0		1.0		1.0	
≥90th percentile	38	0.94 (0.67 to 1.3)	0.7	21	0.88 (0.56 to 1.4)	0.6	17	1.0 (0.62 to 1.7)	0.9	0.87 (0.55 to 1.4)	0.5	1.0 (0.62 to 1.7)	0.9

- RR d'IRCT qd PN <10th percentile: 1.7 (IC 1.4-2.2; p<0.001)
- RR d'IRCT qd Poids pour l'âge gestationnel <10th percentile: 1.5 (IC1.2-1.9; p=0.002)

Meta-analyse des études observationnelles: lien poids naissance et MRC (albuminurie, IRCT, DFG<60) ?

- 31 cohortes



- OR d'IRC qd PPN: 1.73 (95% CI 1.44-2.08); OR d'AlbU qd PPN: 1.81 (95% CI 1.19-2.77); OR d'IRCT qd PPN : 1.58 (95% CI 1.33-1.88)

Croissance prénatale et MRC chez l'adulte âgé: étude longitudinale d'HELSINKI

- Registres 2 maternités d'Helsinki avec registre de sortie d'hospitalisation (Hospit, ou décès par IRC)
- Méthodes
 - Données anthropométriques à la naissance de 1924-44 à 1969-93; suivi de 86 ans. N= 20 431. MRC selon des codes.
- Résultats

Table 2. Association of Neonatal Measurements and Chronic Kidney Disease

Neonatal Measurement ^a	Men and Women		Men		Women		P for Interaction
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P	
Birth weight	0.82 (0.74-0.91)	<0.001	0.73 (0.64-0.83)	<0.001	0.99 (0.84-1.16)	0.9	0.004
Birth length	0.88 (0.79-0.97)	0.01	0.81 (0.71-0.93)	0.002	0.99 (0.84-1.17)	0.9	0.07
Head circumference	0.93 (0.84-1.03)	0.2	0.91 (0.80-1.05)	0.2	0.95 (0.81-1.12)	0.6	0.7
Ponderal index	0.86 (0.77-0.95)	0.003	0.78 (0.68-0.89)	<0.001	0.99 (0.84-1.17)	0.9	0.02
Gestational age	0.99 (0.89-1.10)	0.8	0.95 (0.83-1.09)	0.4	1.05 (0.89-1.24)	0.6	0.4
Placental weight	0.86 (0.78-0.95)	0.004	0.78 (0.69-0.90)	<0.001	1.00 (0.85-1.17)	0.9	0.03

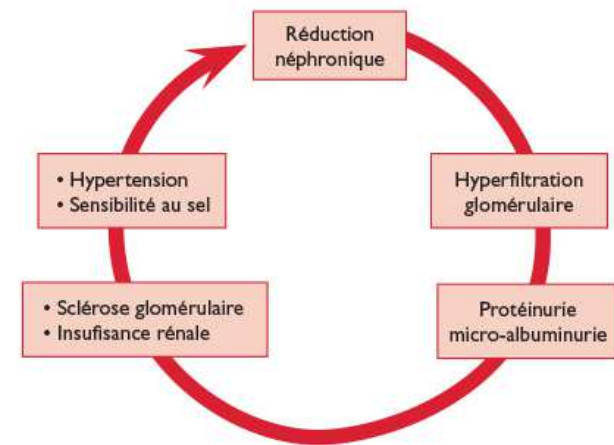
- HR de d'IRC 0,82 (95% IC 0.74-0.91; p<0.001) avec l'augmentation du PN
- Association IRC avec index pondéral, poids placenta, taille

Eriksson JG. AJKD 2017

Mécanismes de l'HTA et la MRC liés à la prématurité, au petit poids de naissance?

- Hypothèse de Brenner

- Développement rénal tardif, 34-36 SA, 60% dernier trimestre (*Hinchiffe SA. Lab Invest 1991*), Croissance des néphrons après la naissance.
- Capital néphronique réduit: développement d'une oligoméganéphronie
- Prématurité: réduction du capital néphronique, hyperfiltration, glomérulomégalie, apparition d'HSF et la MRC



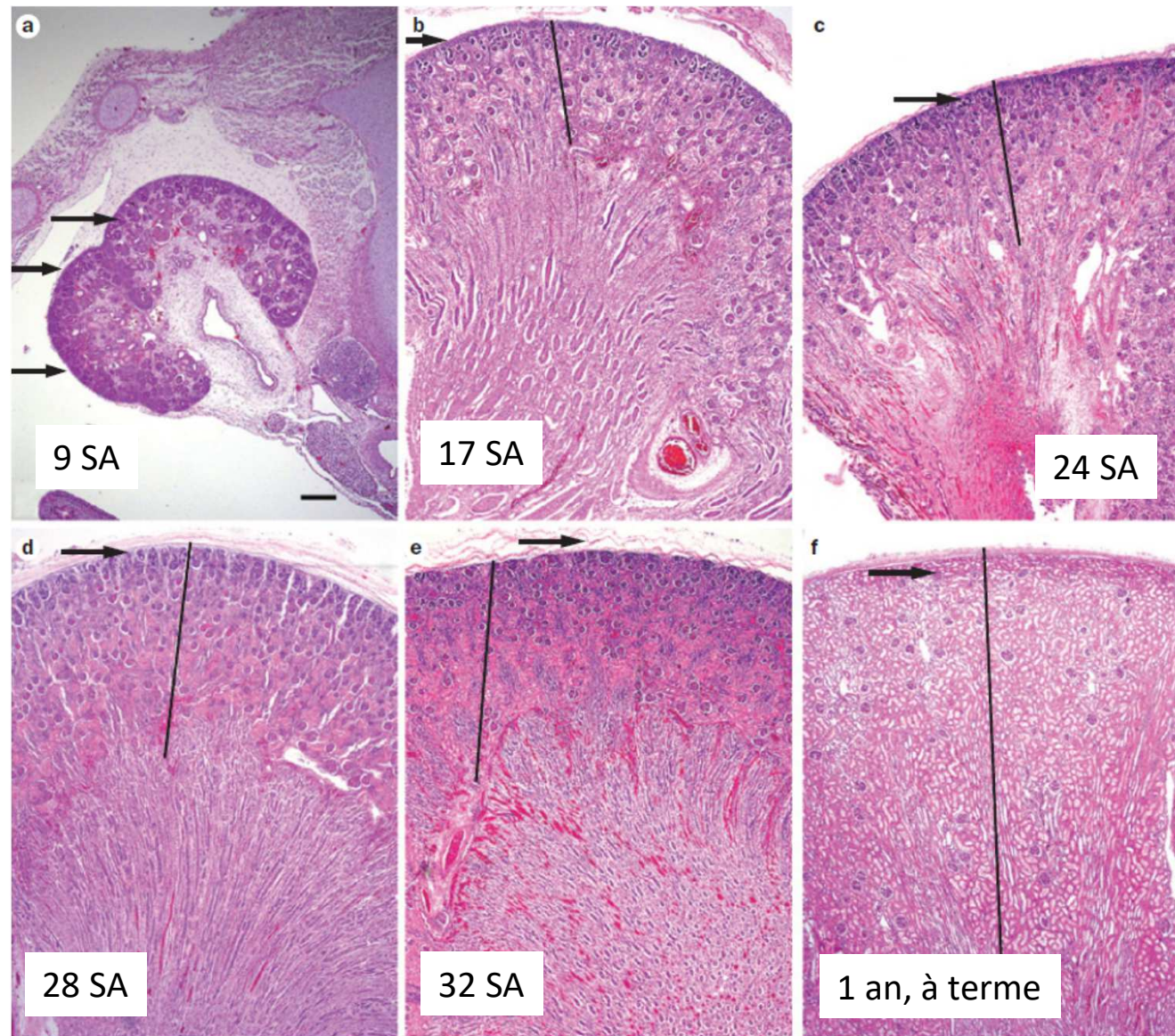
- Anomalies du développement vasculaire

- Dysfonction vasculaire (réduction de la densité vasculaire, épaississement de la paroi, altération réactivité vasculaire)

- Stimulation neuro-endocrine

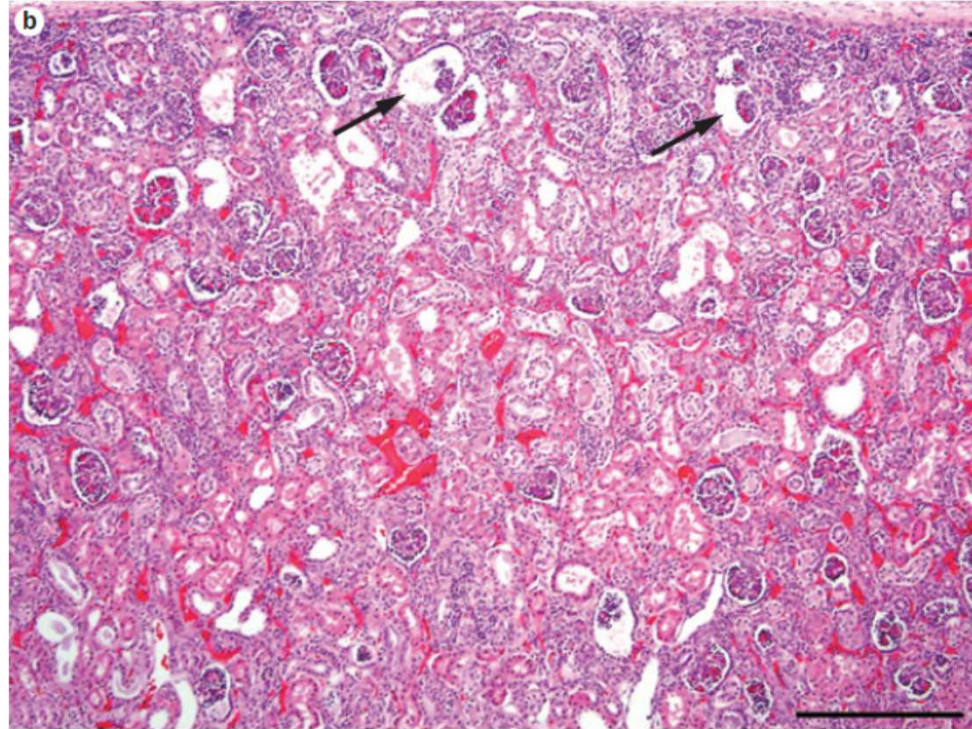
- Activation du système rénine-angiotensine
- Activation accrue de l'axe corticotrope

Développement rénal est tardif au cours de la gestation



Abitbol C. Nat Rev Nephrol 2012; Rodriguez MM. Pediatr Dev Pathol 2004

- Anomalies du développement glomérulaire
 - Glomérules kystiques



- Anomalies de développement tubulaires
 - Peu connues mais la prématurité favorise les lithiases, voire la néphrocalcinose (*Schell-Feith EA. Pediatr Nephrol 2010*)
 - Protéinurie nonalbuminique prédominante en période néonatale (*Schaeffer F. CJSN 2009*)

Relation entre le poids de naissance avec le nombre et la taille des glomérules ?

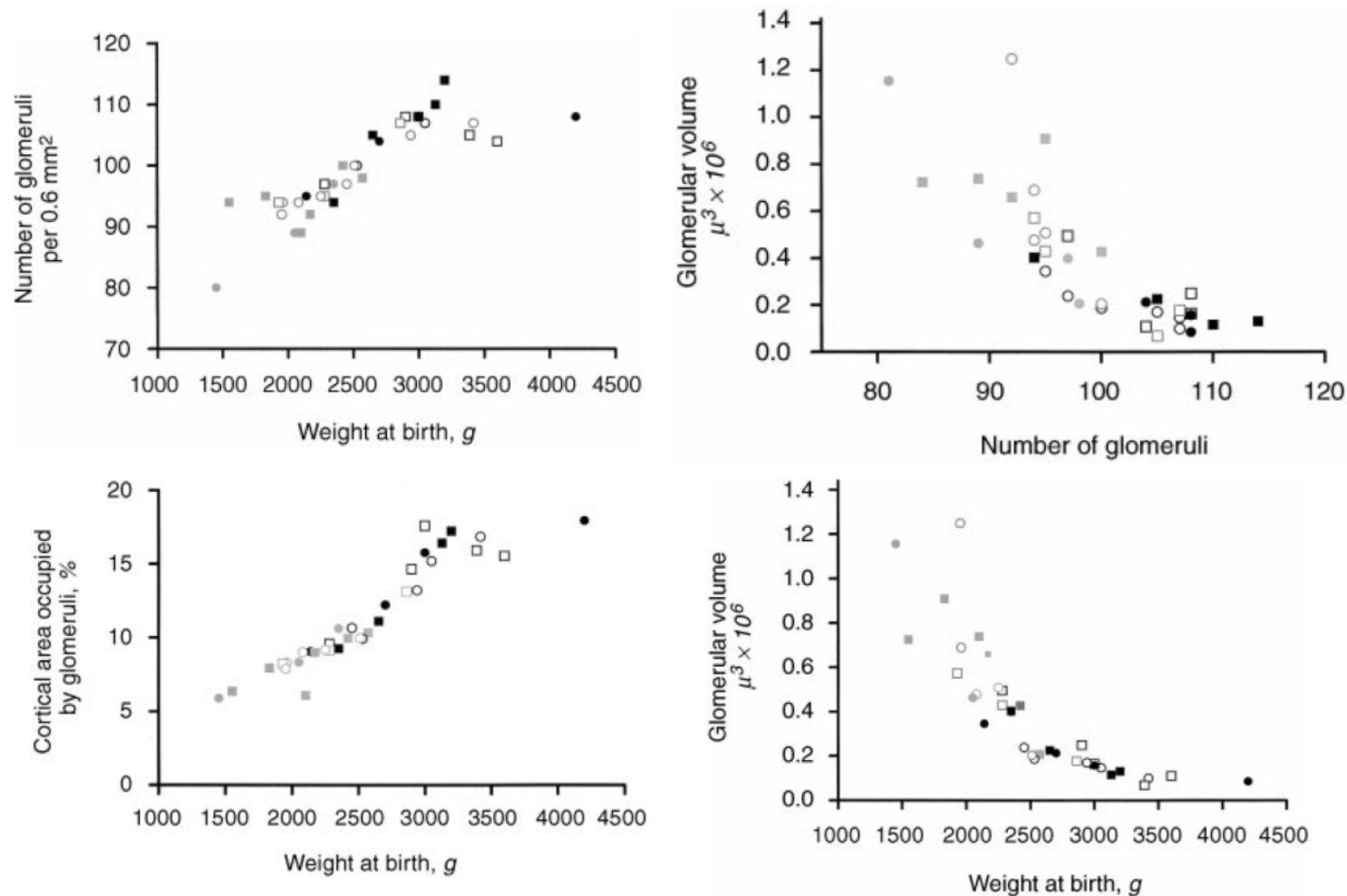
- Etude de 35 enfants décédés en période néonatale
 - Analyse autopsique, morphométrique informatisée: nombre, diamètre, volume glom/surface de cortex rénal
 - Objectif: lien entre PN et nombre et taille des néphrons?

- Résultats

	LBW (<i>N</i> = 18)	NBW (<i>N</i> = 17)
<i>Gestational age weeks</i>	37.0 ± 1.05 ^a	38.9 ± 1.29
<i>Sex males/females</i>	9/9	8/9
<i>Race black/white</i>	10/8	7/10
<i>Causes of death</i>		
Hyaline membrane	9	6
Neonatal sepsis	5	5
Hypoxia	4	5
Brain hemorrhage	0	1
<i>Glomerular number</i>	92.9 ± 4.85 ^a	105.8 ± 3.91
<i>Glomerular volume $\mu^3 \times 10^{-3}$</i>	529.1 ± 187.6 ^a	158.0 ± 49.89
<i>Area occupied by glomeruli %</i>	8.59 ± 1.38 ^a	14.3 ± 2.75

- HTA chez 38% mères d'enfant avec PPN vs 6%, $P < 0.05$
- Tabac 26% mères d'enfant avec PPN vs 6%, $p < 0.02$

Manalich R. KI 2000



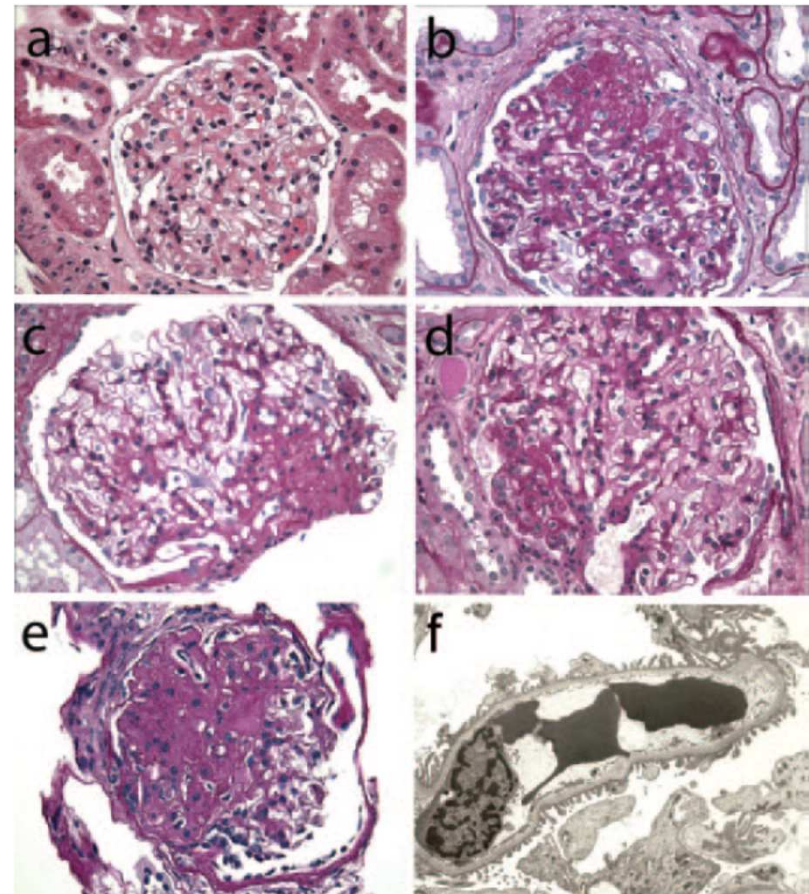
- Corrélation significative entre PN avec le nombre de glomérule, avec le % de surface corticale occupée/glom
- Corrélation négative entre le nombre de glom avec le volume glomérulaire
- Corrélation négative entre le PN avec le volume glomérulaire

Le petit poids de naissance prédispose aux lésions d'HSF

6 observations avec ATCD de prématurité et PPN, sans cause d'HSF secondaires

- 2F et 4H, âgés de 32 ans, PN 1054 g, prématurés 22-30 SA, sans cause d'HSF
- Clinique: Protéinurie de 3.3g/j sans syndrome néphrotique
- PBR: Glomerulosclérose 21%, HSF 8%, HSF périhilaire, hypertrophie glom, $\odot$: 237 μ m vs 168 μ m, $p < 0.001$
- Effacement modéré des pieds des pédicelles

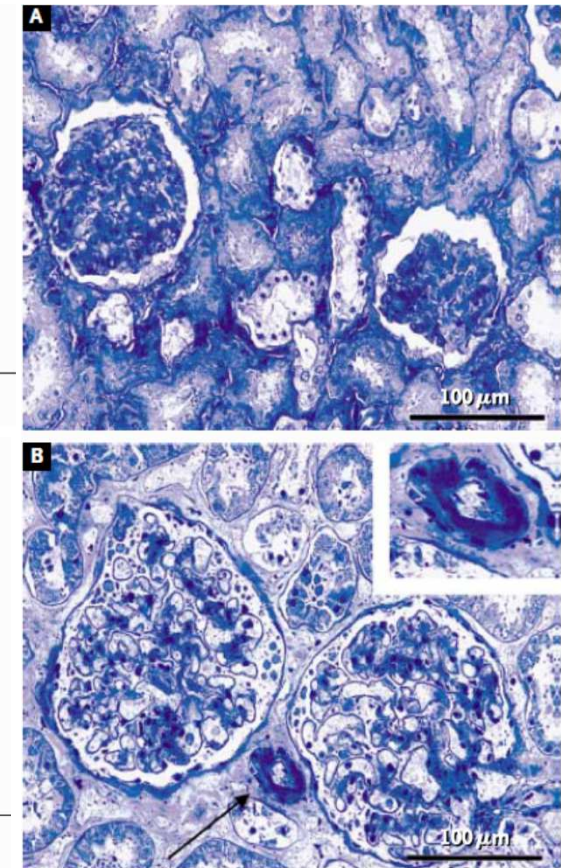
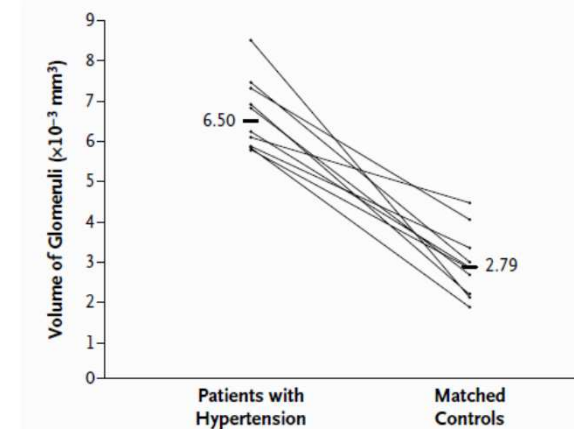
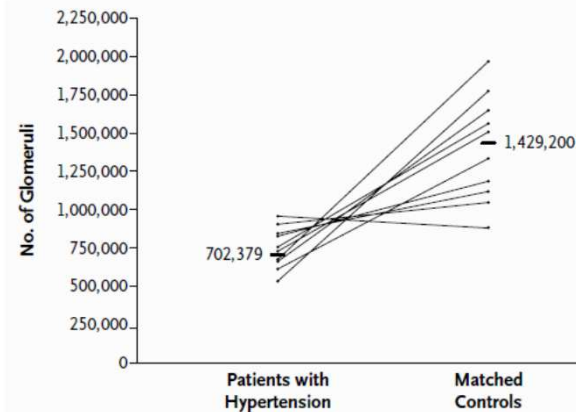
Hodgin JB. CJASN 2009



Lien entre nombre de néphrons et l'HTA

Etude autopsique de 20 patients décédés d'AVP dont 10 hypertendus et 10 normotendus, parfaitement superposables.

- Nombre de glomérules et volume glomérulaire ?
- Résultats
 - Nombre de glomérules intacts est significativement réduit de 47% chez hypertendus
 - Le volume glomérulaire est significativement plus élevé de 133 %
 - Le % de glomérules scléreux et les lésions d'artériosclérose sont plus fréquent



Un plan d'action par « Low Birth Weight and Nephron number Working Group »

- 2008: mise en place par l'OMS d'un plan d'action 2013-20 pour la prévention et le contrôle des maladies non transmissibles.
- *DOHad, Developmental Origins of Health and Diseases*
- Prévention de l'HTA et des MRC
 - Actions anté-natales: amélioration la santé maternelle
 - Suivi régulier des nouveaux-nés à risque (prémat, PPN, pré-éclampsie, diabète)
 - Suivi PA, dépister une albuminurie, autres FDR CV, obésité, diabète
 - Dépister l'IR, anomalie rénale par US, suivi spécialisé
 - Âge adulte: PA, IMC, BU, glycémie
 - Suivi rapproché des grossesses de femmes nées prématurément, et/ou PPN
 - Eviter la prise de poids rapide, prévention obésité
 - Prudence au don d'organe qd HTA, PU, BMI > 25 kg/m².

CONCLUSION

- Le risque d'insuffisance rénale et d'hypertension ont-t-ils quelque chose à voir avec le poids de naissance ou le nombre de néphrons? Oui
- Le petit poids de naissance et la prématurité augmentent le risque d'HTA et MRC à l'âge adulte
- Impliquent l'oligonéphronie liée au développement tardif des reins
- Ces complications s'inscrivent dans le concept d'une origine développementale de la santé et des maladies
- La prévention repose sur la connaissance, le dépistage, leur enregistrement et le suivi régulier et durable
- Demain, faire la preuve de l'efficacité de mesure de néphroprotection, identifier des nouveaux marqueurs de susceptibilité...