

Gènes et retards de croissance intra-utérins

Pourquoi les habitants de Leningrad nés pendant le siège de leur ville en 1942 intéressent-ils autant les obstétriciens que les généticiens des populations ?

La ville a subi un siège de 900 jours pendant lequel la population fut sévèrement sous-alimentée (moins de 300 calories/jour). Depuis que J. Neel a fait l'hypothèse, en 1962, selon laquelle des gènes de résistance à la famine sont délétères dans une société opulente (hypothèse de l'économie ou *thrifty hypothesis* [1]), les problèmes à résoudre sont devenus plus moléculaires mais le pouvoir explicatif de l'hypothèse est intact. On sait qu'il existe une très forte corrélation entre le poids de naissance et la santé de l'adulte (diabète non insulino-dépendant, hypertension, obésité, hyperlipidémie) (*m/s* 1998, n° 8-9, p. 986) [2, 3] et cette forte corrélation peut s'expliquer par des facteurs génétiques ou non génétiques. En étudiant le devenir d'enfants dont la cause de l'hypotrophie est connue (la malnutrition dans l'étude des enfants nés pendant le siège de Leningrad [4]), il est possible de mesurer le poids respectif des gènes et de l'environnement.

Que deviennent les petits bébés ?

Les enfants dont le poids de naissance était de 2,5 kg et moins ont un risque de diabète non insulino-dépendant au cours de la vie adulte 18 fois plus élevé que ceux dont le poids était de 4,3 kg et plus [5]. La prévalence du syndrome de résistance à l'insuline connu comme syndrome X (intolérance au glucose, hypertension et hypertriglycéridé-

mie) passe de 30 % pour ceux dont le poids de naissance était de 2,5 kg ou moins, à 6 % pour ceux qui pesaient plus de 4,3 kg [6]. Il existe donc une très forte association entre croissance *in utero* et pathologie dégénérative de l'adulte. Mais quel sens a cette association ? La mise en évidence d'une association entre deux caractères ne signifie pas qu'il existe un lien causal entre les deux. Ainsi il existe une association statistiquement significative entre la couleur de la peau et la drépanocytose sans pour autant que l'une soit la cause de l'autre.

David Barker interprète cette association comme la preuve qu'une souffrance fœtale, traduite par un petit poids de naissance, a des conséquences tout au long de la vie, même 50 ans après. Les mêmes résultats pourraient tout aussi bien être interprétés comme un argument en faveur de facteurs génétiques communs au retard de croissance *in utero* et au diabète non insulino-dépendant. Le phénotype biochimique commun aux deux conditions pathologiques serait un phénotype de résistance à l'insuline (*m/s* 1998, n° 8-9, p. 986) (l'insuline et les IGF sont de très puissants facteurs de croissance fœtale).

C'est dans ce cadre scientifique que les études du type de celle de Leningrad (Saint-Petersbourg maintenant) sont intéressantes car elles permettent de trancher entre les deux interprétations : si une souffrance fœtale traduite par un petit poids de naissance prédispose au diabète indépendamment des gènes, alors nous devrions trouver plus de diabétiques chez les russes nés pendant le siège de Leningrad et âgés aujourd'hui de

plus de 50 ans que chez des témoins de la même région nés avant ou après la Seconde Guerre mondiale. Aucune différence n'ayant été retrouvée, l'hypothèse génétique en sort considérablement renforcée [1]. Ce résultat était un peu attendu car si une souffrance fœtale traduite par un retard de croissance intra-utérin pouvait entraîner une perturbation acquise du métabolisme indépendamment des gènes, il existerait une association entre des facteurs établis de retard de croissance (prééclampsie par exemple) et le diabète non insulino-dépendant, ce qui n'est pas connu. Des études semblables ont été conduites sur d'autres populations, par exemple sur les survivants de la famine de 1866-1868 en Finlande, qui ont donné les mêmes résultats [7].

« Quand les gros maigrissent, les maigres meurent »
(proverbe chinois)

Pour la génétique des populations, le diabète non insulino-dépendant est la conséquence malheureuse de la coexistence de gènes avantageux en cas de forte restriction calorique (famine) et d'un excès d'apport énergétique tel qu'on le connaît aujourd'hui dans nos sociétés [1, 8, 9]. Le problème que cherchait à résoudre J. Neel était de comprendre pourquoi la fréquence du diabète pouvait augmenter très rapidement dans une population donnée alors même qu'une analyse génétique du diabète montrait sa très forte hérédabilité. Comme il était difficile d'expliquer une rapide sélection positive pour des facteurs génétiques défavorables, J. Neel émit l'hypothèse que

les facteurs génétiques étaient très communs dans les populations étudiées et que l'augmentation rapide des traits pathologiques s'expliquait par des facteurs culturels liés à l'alimentation et au mode de vie. L'homme a été soumis pendant des millénaires à des conditions de vie très difficiles, avec des périodes de famines récurrentes. Les dernières grandes famines en Europe datent du XIX^e siècle (par exemple en Irlande de 1845 à 1849) et elles sévissent toujours sur la planète (plusieurs centaines de milliers de morts en 1984 au Soudan). La famine exerce une puissante sélection darwinienne de gènes permettant d'augmenter la survie en cas de malnutrition [10].

Un phénotype d'intolérance au glucose est fréquent dans des populations dont on sait qu'elles ont subi des famines (Inde, Afrique, Chine...) [11, 12] et les traits génétiques de résistance à l'insuline sont probablement répandus dans toutes les populations humaines. Sachant que le métabolisme de l'homme a été soumis à une sévère sélection darwinienne, comment interpréter la relation entre gènes avantageux en cas de famine et petit poids de naissance ?

Idiopathique = Génétique ?

La taille adulte est l'un des caractères anthropomorphiques dont l'héritabilité est la plus forte dans les pays occidentaux (au moins 90 %). En revanche, l'importance des gènes dans la croissance *in utero* est moins connue et beaucoup moins facile à étudier. Le poids de naissance étant corrélé à certains caractères des parents, il existe logiquement certains facteurs génétiques communs aux croissances fœtales et postnatales.

La liste des causes connues de retards de croissance intra-utérins (RCIU) est très longue. Parmi ces causes, on retrouve, par exemple, un environnement maternel pathologique, par infection ou anomalies placentaires. Les retards de croissance intra-utérins sont parfois un élément d'une maladie génétique connue; ce sont les très nombreux RCIU syndromiques: plusieurs centaines de syndromes génétiques sont associés à un retard de croissance intra-utérin.

Nous connaissons cependant mal l'importance relative des différentes causes de RCIU. On estime traditionnellement que 60 % des causes sont maternelles, 20 % placentaires et 20 % fœtales mais cette présentation est très arbitraire et peut être contestée.

Le terme RCIU idiopathique trahit notre ignorance et regroupe certainement une partie des prédispositions génétiques. En pratique, le clinicien cherche à faire la différence entre un fœtus qui est petit parce qu'il a des gènes de petit fœtus et un fœtus qui est petit parce qu'il souffre. Le retard de croissance est défini de manière statistique et le seuil de normalité est donné par un certain percentile. Si ce seuil est fixé à 3 %, un fœtus sur 30 sera considéré comme anormal alors que parmi ceux-ci beaucoup sont simplement physiologiquement petits. L'origine ethnique est importante: par exemple, plus de 5 % des enfants naissant à terme dans un pays occidental de parents d'origine indienne pèsent moins de 2,5 kg.

Quel est le poids des gènes dans la croissance fœtale ?

L'importance des gènes dans la récurrence du RCIU peut être indirectement estimée chez les mères qui ont changé de conjoint. Si le risque de RCIU est élevé, le changement de conjoint ne modifie pas ce risque alors qu'il l'augmente si ce risque était faible [13, 14]. Une analyse des facteurs génétiques déterminant la longueur de la gestation et le risque de RCIU au sein d'une population fortement consanguine met en évidence l'importance des gènes maternels pour la durée de la gestation et des gènes fœtaux pour la croissance *in utero* [15]. Le risque de récurrence d'enfants macrosomiques est, lui aussi, élevé et semble dépendre de moins de paramètres que les petits poids de naissance. Une étude récente montre, par exemple, qu'après exclusion du diabète chez la mère, la probabilité de récurrence d'un enfant de plus de 4,5 kg est de 22 % [14]. Rappelons que la récurrence d'un caractère au sein d'une fratrie sera attendue si ce caractère est génétiquement déterminé.

L'analyse des données est particulièrement difficile. La première difficulté vient de l'importance du rang de naissance sur le poids à terme. Considérant les méioses comme des événements indépendants, on ne prend pas habituellement en considération le rang de naissance dans une analyse génétique. Dans le cas de la croissance fœtale, le rang de naissance doit être pris en compte, tant pour les grossesses normales que pour les grossesses pathologiques. Les premiers-nés pèsent 100-150 g de moins que les suivants et le risque de RCIU plus élevé lors des premières grossesses. Cet effet est en partie la conséquence d'une meilleure placentation au cours des grossesses successives. Cet effet placentaire est à rapprocher de l'importance de la parité sur la prééclampsie qui survient surtout lors de la première gestation (*m/s 1995, n° 1, p. 130*).

Il faut considérer non seulement le rang de naissance mais aussi l'intervalle entre deux naissances car un intervalle court (moins de six mois) entre deux gestations augmente aussi le risque de RCIU.

Pourquoi naît-on petit ?

L'étude des jumeaux est un exceptionnel moyen de mesurer l'importance relative des gènes et de l'environnement. En effet, les jumeaux monozygotes sont des clones naturels car ils ont les mêmes gènes, alors que les jumeaux dizygotes n'ont que la moitié de leurs gènes en commun comme deux frères ou deux sœurs. Un caractère qui dépend de la combinaison de plusieurs gènes peut ne pas apparaître génétiquement déterminé s'il est étudié au sein d'une fratrie car la proportion d'enfants ayant ce caractère ne sera pas 1/2 ou 1/4 comme on l'observe dans les transmissions monogéniques simples. Deux jumeaux monozygotes doivent, en revanche, être concordants si le caractère est génétiquement déterminé.

L'analyse de la croissance des jumeaux est particulièrement difficile pour notre propos car les grossesses gémellaires sont, en elles-mêmes, une cause majeure de RCIU. Il faut alors comparer les jumeaux

monozygotes aux jumeaux dizygotes. Mais seuls 30 % des jumeaux monozygotes ont des placentas distincts et sont directement comparables aux jumeaux dizygotes. Il existe enfin une très forte prédisposition héréditaire pour donner naissance à des jumeaux dizygotes alors que la fréquence des grossesses gémellaires monozygotes ne dépend pas des gènes maternels, ce qui peut introduire un biais statistique puisque l'origine de cette prédisposition héréditaire à la grossesse gémellaire dizygote est hormonale.

Alors que la production d'insuline paraît dépendre de l'environnement maternel commun, la production d'IGF1 apparaît, au contraire, essentiellement déterminée par les gènes de chaque fœtus. Le facteur de croissance *insulin-like* IGF1 étant probablement un important facteur de croissance fœtal, une part importante de cette croissance apparaît donc déterminée génétiquement. L'étude de la variabilité de la croissance des jumeaux montre que les jumeaux monozygotes sont plus proches l'un de l'autre que les jumeaux dizygotes, alors même que la possibilité de transfusion entre jumeaux parta-

geant un placenta commun devrait accentuer les différences de croissance des jumeaux monozygotes.

L'hypothèse d'un génotype de résistance à l'insuline a été renforcée par de surprenantes études métaboliques : l'étude du métabolisme d'enfants de 7 ans de petite taille en fonction de leur poids de naissance montre que le groupe de petit poids de naissance diffère du groupe témoin dans plusieurs paramètres de réponse à l'insuline. Dans ce travail le pic d'insuline culmine en moyenne à 445 mU/mL dans le premier groupe alors qu'il est à 174 mU/mL chez les témoins ($p = 0,005$) [16]. Lorsque le RCIU a une cause non génétique bien identifiée, on ne retrouve pas de signes de résistance à l'insuline.

De l'utilité d'être petit

Il est raisonnable de penser qu'il puisse être avantageux d'avoir un petit poids de naissance en cas de restriction calorique, car si la mortalité augmente lorsque le poids de naissance diminue, en cas de famine il peut être avantageux d'économiser l'énergie. Le métabolisme de base des mammifères

varie selon la masse corporelle et il est bien connu que la production de chaleur (en joules par jour) varie en fonction de la puissance $3/4$ du poids du corps, de la souris (quelques dizaines de grammes) à l'éléphant (plusieurs tonnes) (figure 1). Un nouveau-né de 4,3 kg a un métabolisme basal 50 % plus élevé qu'un nouveau-né de 2,5 kg [$(4,3/2,5)^{0,75} = 1,5$]. La croissance fœtale n'est pas le seul trait adapté aux périodes de malnutrition : la fertilité baisse fortement en cas de malnutrition prolongée, cette baisse réversible de fertilité ayant un rôle adaptatif facile à comprendre [17, 18].

L'importance des gènes dans la croissance fœtale est l'un des plus difficiles problèmes de génétique car le métabolisme du fœtus est déterminé par deux génotypes : le sien propre et celui de sa mère avec laquelle il partage la moitié de ses gènes. L'influence des gènes de la mère se fera sentir par le contrôle des nutriments qui parviennent au fœtus à travers le placenta. Si les facteurs génétiques déterminant la variabilité de la croissance sont anciens – et tout porte à croire que c'est le cas puisque la sélection liée à la malnutrition s'exerce depuis des millénaires – ces facteurs sont *a priori* nombreux et de faible amplitude. Il sera très difficile d'identifier les bases moléculaires des variations génétiques responsables de cette variabilité et, lorsque cela sera fait, il n'est pas sûr que l'analyse de ces variants ait un intérêt pour le praticien [19]. Les caractères phénotypiques de résistance à l'insuline devraient être plus utiles pour distinguer un fœtus qui est petit parce qu'il est physiologiquement petit d'un fœtus qui est petit parce qu'il souffre ■

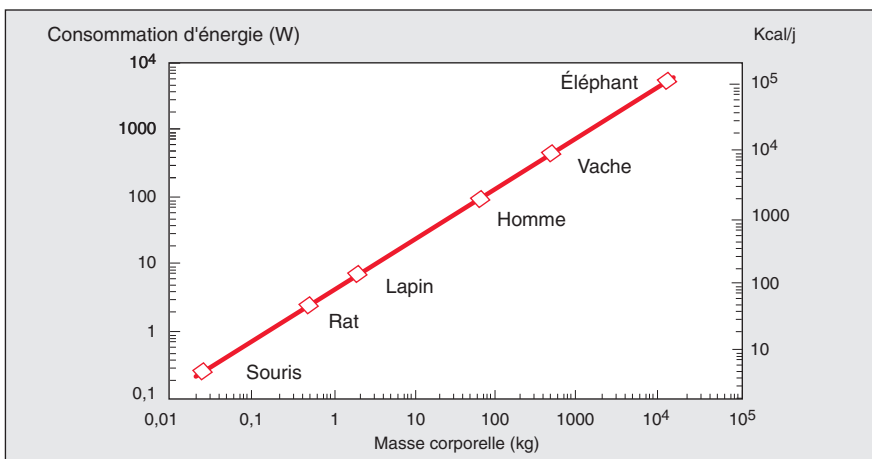


Figure 1. **Énergie utilisée par un mammifère en fonction de son poids.** La relation entre masse corporelle (en kg) et consommation d'énergie (échelle de gauche en joules/seconde, échelle de droite en kcal/jour) est bien connue. À la naissance, la consommation basale d'oxygène de l'enfant passe, en 36 heures, de 3,5 ml/min/kg (celle de la mère) à 7 ml/min/kg (la consommation d'un organisme de 3 kg). Un nouveau-né de 2,5 kg ayant besoin de la moitié de l'énergie nécessaire à un nouveau-né de 4,3 kg, le poids de naissance est plus bas dans les populations soumises à de fortes restrictions caloriques. Cette adaptation est génétiquement déterminée.

RÉFÉRENCES

1. Neel J. Diabetes mellitus: a « thrifty » genotype rendered detrimental by « progress »? *Am J Hum Genet* 1962; 14: 353-62.
2. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989; 2: 577-80.
3. Phillips DI, Barker DJ, Hales CN, Hirst S, Osmond C. Thinness at birth and insulin resistance in adult life. *Diabetologia* 1994; 37: 150-4.

RÉFÉRENCES

4. Stanner SA, Bulmer K, Andres C, Lantseva OE, Borodina V, Poteen VV, Yudkin JS. Does malnutrition *in utero* determine diabetes and coronary heart disease in adulthood? Results from the Leningrad siege study, a cross sectional study. *Br Med J* 1997; 315: 1342-8.
5. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993; 36: 62-7.
6. Phillips DI. Insulin resistance as a programmed response to fetal undernutrition. *Diabetologia* 1996; 39: 1119-22.
7. Kannisto V, Christensen K, Vaupel JW. No increased mortality in later life for cohorts born during famine. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 987-94.
8. Robinson S, Johnston DG. Advantage of diabetes? *Nature* 1995; 375: 640.
9. Groop, LC, Tuomi T. Non-insulin-dependent diabetes mellitus – a collision between thrifty genes and an affluent society. *Ann Med* 1997; 29: 37-53.
10. Scrimshaw NS. The phenomenon of famine. *Annu Rev Nutr* 1987; 7: 1-21.
11. Elbagir MN, Eltom MA, Elmahadi EM, Kadam IM, Berne C. A population-based study of the prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in adults in northern Sudan. *Diabetes Care* 1996; 19: 1126-8.
12. Fall CH, Stein CE, Kumaran K, Cox V, Osmond C, Barker DJ, Hales CN. Size at birth, maternal weight, and type 2 diabetes in South India. *Diabet Med* 1998; 15: 220-7.
13. Krulewitch CJ, Herman AA, Yu KF, Johnson YR. Does changing paternity contribute to the risk of intrauterine growth retardation? *Paediatr Perinat Epidemiol* 1997; 1: 41-7.
14. Davis R, Woelk G, Mueller BA, Daling J. The role of previous birthweight on risk for macrosomia in a subsequent birth. *Epidemiology* 1995; 6: 607-11.
15. Khoury MJ, Cohen BH. Genetic heterogeneity of prematurity and intrauterine growth retardation: clues from the Old Order Amish. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 400-10.
16. Hofman PL, Cutfield WS, Robinson EM, Bergman RN, Menon RK, Sperling MA, Gluckman PD. Insulin resistance in short children with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 402-6.
17. Wade GN, Schneider JE, Li HV. Control of fertility by metabolic cues. *Am J Physiol* 1996; 270: E1-19.
18. Hoyenga KB, Hoyenga KT. Gender and energy balance: sex differences in adaptations for feast and famine. *Physiol Behav* 1982; 28: 545-63.
19. McCarthy M. Weighing in on diabetes risk. *Nat Genet* 1998; 19: 209-10.

Gilles Grangé

Chef de clinique, Hôpital Cochin-Maternité de Port-Royal, 123, boulevard de Port-Royal, 75014 Paris, France

Jean-Michel Dupont

Assistant hospitalo-universitaire, Hôpital Cochin-Maternité de Port-Royal, 123, boulevard de Port-Royal, 75014 Paris, France

Marc Jeanpierre

Maître de conférences, praticien hospitalier, Hôpital Cochin-Maternité de Port-Royal, Service de génétique moléculaire, 123, boulevard de Port-Royal, 75014 Paris, France et Inserm U. 129, CHU Cochin, 24, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75674 Paris Cedex 14, France.

TIRÉS À PART

M. Jeanpierre.