

QUEL SUIVI RÉNAL POUR LES ENFANTS NÉS PRÉMATURÉS OU AVEC UN RETARD DE CROISSANCE À LA SORTIE DE LA NÉONATOLOGIE?

Aurélié De Mul, Paloma Parvex, Hassib Chehade, Alexandra Wilhelm-Bals, Marie Saint-Faust



Aurélié De Mul

Introduction

La prématurité (naissance avant 37 semaines d'aménorrhée) concerne de manière stable 5 à 10 pourcents des naissances. Les conséquences neuro-développementales à long terme de la prématurité et du retard de croissance intra-utérin (ce dernier pouvant conduire à une hypotrophie néonatale) sont au cœur du suivi des pédiatres en charge de ces nouveau-nés. Cependant, la morbidité cardio-vasculaire, le devenir rénal et ces conséquences à long terme, ne font pas l'objet à ce jour, d'un suivi de prise en charge défini.

En 1986, **Barker** émet l'hypothèse du concept de *programmation fœtale* («fetal programming») et décrit l'implication des conditions intra-utérines et périnatales sur le développement de pathologies à l'âge adulte.¹⁾ Dans ce contexte, un lien entre le risque d'évènement cardio-vasculaire ou du développement d'une obésité à l'âge adulte et un petit poids de naissance (poids < 2500g: prématurité et/ou RCIU) est évoqué. Sur ce même modèle, Brenner émet l'hypothèse que la prématurité ou le RCIU peuvent augmenter le risque à long terme de présenter une maladie rénale chronique (MRC).²⁾ En effet, en raison d'une **néphrogenèse incomplète**, les nouveau-nés prématurés ou avec un **petit poids de naissance** (PPN) présentent une **oligonephronie** (soit un nombre réduit de néphrons). Les néphrons restants **s'hypertrophient** de manière à assurer une **hyperfiltration glomérulaire compensatrice**. Quand ce mécanisme compensatoire est dépassé, des lésions glomérulaires peuvent survenir avec apparition d'une hypertension artérielle (HTA), d'une **protéinurie** pathologique puis d'une **glomérosclérose**, induisant finalement une **insuffisance rénale chronique** (IRC).

Par ailleurs, l'oligonephronie rend les nouveau-nés prématurés vulnérables aux complications périnatales (l'utilisation de **médicaments néphrotoxiques**, **l'asphyxie** néonatale, le **sepsis**, ou un **canal artériel** perméable) et à risque de développer une insuffisance rénale aiguë (IRA).³⁾

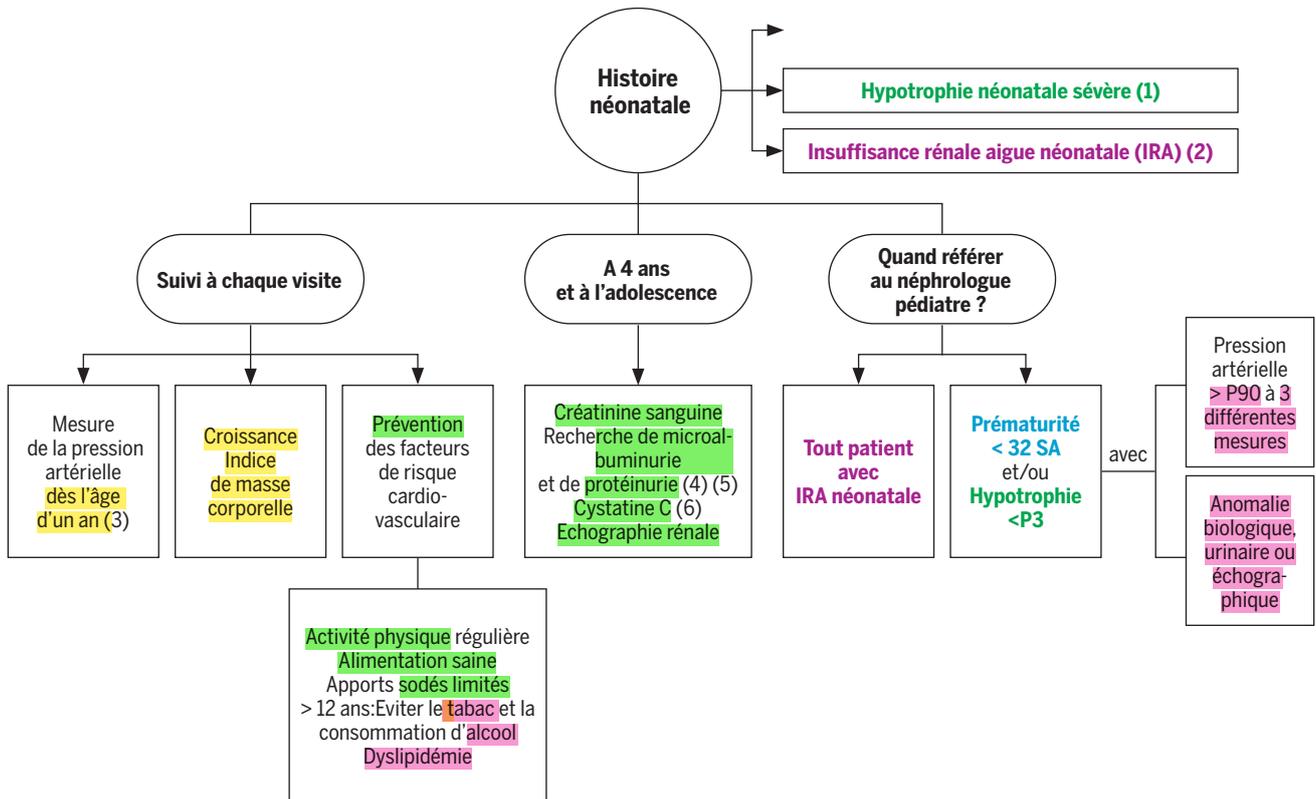
Un nombre croissant de données de la littérature suggèrent un **impact à long terme** de la prématurité et du RCIU dans la survenue d'une HTA, dans la majoration du risque cardio-vasculaire, dans le risque de MRC et les conséquences d'un épisode d'IRA néonatale. Cette revue décrit l'état des connaissances des atteintes rénales chez ces enfants.

Aucun consensus n'a été clairement établi pour le suivi de ces patients sur le plan rénal. Les propositions de l'Unité Romande de néphrologie pédiatrique, adaptées des références²⁻⁴⁾ sont disponibles dans la *Figure 1*.

Hypertension artérielle

Un risque accru d'HTA est retrouvé chez les enfants et les adultes nés prématurément ou avec un RCIU. L'oligonephronie et le développement progressif d'une glomérosclérose, **l'augmentation de la sensibilité au sel**, **l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone**, une augmentation de la **rigidité artérielle**, et la **dysfonction endothéliale**, participent à ce risque.¹⁾ Une méta-analyse réalisée en 2019, a révélé que les jeunes adultes nés prématurément avaient une pression artérielle (PA) moyenne systolique significativement supérieure de 4,2 mmHg et une PA moyenne diastolique significativement supérieure de 2,3 mmHg par rapport au groupe contrôle.⁵⁾ Une méta-analyse récente rapporte des résultats similaires chez des adultes nés avec un très PPN (poids < 1500g).⁶⁾ Dès l'âge scolaire, les enfants nés prématurément présentent des PA diastoliques plus élevées et une perte de la variation nyctémérale de la PA (perte du «*dipping*» nocturne, soit la diminution de plus de 10% de la PA pendant la nuit) lors d'enregistrement de la tension artérielle sur 24 heures.⁷⁾ Selon le phénomène de «*tracking*», une HTA pendant l'enfance est corrélée au risque d'HTA à l'âge adulte. Par ailleurs, une légère augmentation de la PA est associée à un risque cardio-vasculaire accru et double le risque d'accident vasculaire cérébral. Il est donc primordial de dépister précocement les patients à risque afin d'éviter une atteinte des organes cibles. La société américaine de pédiatrie et la société européenne d'hypertension recommandent de mesurer la PA chez les enfants en **bonne santé à partir de 3 ans et avant en cas de naissance prématurée à moins de 32 semaines d'aménorrhées (SA) ou de RCIU et cela de manière répétée**, à chaque visite médicale selon des modalités de mesure précises explicitées dans les recommandations citées.^{8, 9)} A noter que les pédiatres en milieu ambulatoire ne disposent généralement pas d'appareils adaptés permettant la mesure de la PA chez l'enfant de moins de 3 ans. Par ailleurs, la compliance à cet âge est souvent difficile à obtenir, limitant la mise en place pratique de telles recommandations.

Correspondance:
aureliedemul@gmail.com



Références et normes:

- (1) Poids de naissance inférieur au 3^e percentile
- (2) Définition de l'insuffisance rénale aiguë néonatale Jetton JG et al, AWAKEN study Lancet Child Adolesc Health. 2017 Nov; 1(3): 184-94.
- (3) Courbes de pression artérielle selon l'âge et modalités de mesure chez l'enfant: Flynn JT et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics. 2017 Sep 1; 140(3): e20171904.
- (4) Microalbuminurie: rapport albumine sur créatinine: < 2 ans : < 5 g/mol; > 2 ans: < 2.5 g/mol
- (5) Protéinurie: rapport protéine sur créatinine: < 2 ans: < 50 g/mol; > 2 ans: < 20 g/mol
- (6) Cystatine C: Prématurés: 1.34-2.57 mg/l; nouveau-nés: 1.34-2.23 mg/l; 8 jours-1 an: 0.75-1.87 mg/l; 1-3ans: 0.68-1.6mg/l; 3-16 ans: 0.51-1.31 mg/l

Figure 1: Proposition de suivi ambulatoire sur le plan rénal à la sortie de néonatalogie adapté selon les références 2-4

Risque cardio-vasculaire et nutrition post-natale

Les adultes nés prématurément présentent un **risque deux à trois fois plus élevé de maladie cardio-vasculaire de type accident vasculaire cérébral ou cardiopathie ischémique**.¹⁰⁾ On retrouve plus fréquemment dans cette population, ainsi qu'en cas de RCIU, des composants du syndrome métabolique tels que l'intolérance glucidique, l'obésité, la diminution du HDL-cholestérol, l'augmentation du cholestérol total ou l'hypertriglycéridémie.⁴⁾ Plusieurs altérations de la micro- ou de la macro-vascularisation sont observées telles qu'une majoration de l'épaisseur de l'intima-média, une augmentation de la rigidité artérielle, un dysfonctionnement endothélial ou une raréfaction des lits capillaires ainsi qu'un remodelage au niveau des ventricules cardiaques.¹⁾

Le rattrapage de croissance ou **«catch up growth»** (rattrapage par croisement rapide des percentiles sur la courbe pondérale) pourrait être associé à un risque d'obésité, de **syndrome métabolique** et d'hypertension chez les enfants nés prématurément ou avec RCIU.¹⁾ Néanmoins, chez ces mêmes patients, il

convient aussi de lutter, par une optimisation de la nutrition, contre le développement d'un retard de croissance extra-utérin qui pourrait impacter le développement neurologique.

La stratégie de nutrition optimale n'est pas encore déterminée et devrait faire l'objet d'études supplémentaires. La lutte contre la dénutrition maternelle en période pré-conceptionnelle ainsi que la promotion de l'allaitement maternel doivent être encouragés. La croissance staturo-pondérale doit être particulièrement suivie à l'aide des courbes appropriées à chaque visite. Dans tous les cas, il convient de promouvoir les habitudes de vie saine dès le plus jeune âge telles qu'une activité physique régulière et plus tard, lutter contre le tabagisme, l'obésité, le diabète et les autres facteurs de risque cardio-vasculaire.

Maladie rénale chronique

Un risque accru de MRC (**microalbuminurie**, IRC avec **diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG)**, **volume rénal diminué à l'échographie rénale**) est retrouvé en cas de naissance prématurée ou de RCIU. Dans une cohorte publiée en 2019, incluant plus de 4

millions de naissances (1973-2014), le risque d'IRC à l'âge adulte est 2 à 3 fois plus élevé en cas de naissance prématurée et extrêmement prématurée (avant 28 SA).⁴⁾ Dans une étude portant sur 5352 adolescents, en cas de PPN, on retrouve une augmentation significative du risque d'IRC.¹¹⁾ Chez l'enfant en âge scolaire né avec un PPN, des valeurs de cystatine C significativement plus élevées sont également décrites.¹²⁾ Les volumes rénaux, mesurés en échographie rénale à l'âge adulte, sont significativement réduits chez les adultes nés avec un PPN. Ce volume rénal pourrait être considéré comme corrélé au nombre réduit de néphrons.⁷⁾ La présence d'une microalbuminurie est un facteur reconnu responsable de la progression de la MRC. Or, le risque de présenter cette microalbuminurie est augmenté de 80 % en cas de PPN.¹³⁾ En cas de dépistage d'une microalbuminurie, l'introduction progressive d'un inhibiteur du système rénine-angiotensine par le néphrologue pédiatrique permet de ralentir la progression de l'IRC.

Même s'il existe de plus en plus de données liant les naissances prématurées ou le RCIU à un risque de MRC, il n'existe pas de consensus sur l'optimisation du calendrier de suivi sur le plan rénal. Nous avons résumé dans la *figure 1* les principales propositions disponibles dans la littérature actuelle.

Insuffisance rénale aiguë

L'IRA néonatale est fréquente. L'étude «Acute Kidney Injury Epidemiology in Neonates» (AWAKEN), incluant 4273 nouveau-nés, rapporte une incidence d'IRA de 29,9% selon la définition néonatale du Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO néonatal basé sur les variations de la créatininémie basale et/ou sur une diminution de la diurèse).^{14,15)} Auparavant, l'IRA était considérée comme une atteinte réversible après normalisation subséquente de la créatininémie. En réalité, des voies de signalisation (comme la voie de TGFβ) sont activées, favorisant le développement d'une fibrose rénale progressive lors des processus de réparation cellulaire. Les données sur le devenir après IRA en néonatalogie sont principalement basées sur des études observationnelles.¹⁶⁾ Un DFG inférieur à 60 ml/min/1,73 m² est décrit chez 20% des enfants en âge scolaire après une IRA néonatale. L'étude «Follow-up of Acute Kidney Injury in Neonates During Childhood Years» (FANCY), étude contrôlée portant sur 54 patients, montre que l'IRA est associée à un risque 4,5 fois plus élevé d'atteinte rénale chronique à l'âge scolaire.¹⁷⁾ D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats. Cependant, l'IRA doit être considérée comme une seconde agression dans le contexte néonatal et ces patients doivent bénéficier d'un suivi spécifique en tant que sous-groupe vulnérable et à risque d'IRC plus élevé.

Perspectives

Il convient de sensibiliser les différents intervenants du corps médical (pédiatre traitant, néonatalogue, médecin généraliste adulte) aux données de la littérature explicitées ci-dessus et cela afin de permettre la mise en place de mesures du suivi simple et de promotion d'habitudes de vie saine, intégrés à la prise en

charge préexistante afin de ne pas multiplier les rendez-vous médicaux. Néanmoins durant la petite enfance, il convient de ne pas accroître l'anxiété parentale en associant la notion de prématurité avec un devenir systématique et irréversible vers un futur adulte «malade».

Conclusion

Par le biais du concept de programmation fœtale, les données de la littérature suggèrent une augmentation à long terme du risque d'hypertension artérielle, du risque cardio-vasculaire et de dysfonction rénale chronique chez les patients nés prématurément, avec RCIU ou ayant présenté un épisode d'IRA néonatale. En milieu ambulatoire, l'accent devrait être mis sur la promotion des habitudes de vie saine, le suivi régulier et précoce de la PA ainsi que de la croissance staturale-pondérale. A noter, qu'aucun consensus n'a été clairement établi pour le suivi de ces patients sur le plan rénal et de la PA. Les limitations des ressources techniques et du personnel, ainsi que la compliance difficile à obtenir chez le petit enfant, limiteront potentiellement la mise en place pratique de recommandations pour un suivi précoce. Des futures études démontrant le bénéfice à long terme de telles mesures de dépistage et d'éventuels traitements, permettront d'établir des recommandations officielles concernant la prise en charge de ces enfants.

Références

- 1) Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*. 1989;2:577-80.
- 2) Brenner BM, Charlton J, Luyckx V, Manfellotto D, Perico N, Remuzzi G et al (2017) The Impact of Kidney Development on the Life Course: A Consensus Document for Action. *Nephron Clin Pract.*; 136(1):3-49.
- 3) Carmody JB, Charlton JR. (2013) Short-term gestation, long-term risk: prematurity and chronic kidney disease. *Pediatrics*; 131(6):1168-79.
- 4) Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sundquist K (2019) Preterm birth and risk of chronic kidney disease from childhood into mid-adulthood: national cohort study. *BMJ*; 365:11346.
- 5) Markopoulou P, Papanikolaou E, Analytis A, Zoumakis E, Siahaniidou T (2019) Preterm Birth as a Risk Factor for Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease in Adult Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Pediatrics*; 210:69-80.e5. h
- 6) Hovi P, Vohr B, Ment LR., Doyle LW., McGarvey L, Morrison K M. et al APIC Adults Born Preterm International Collaboration (2016) Blood Pressure in Young Adults Born at Very Low Birth Weight. *68(4):880-7.*
- 7) Rakow A, Laestadius Å, Liliemark U, Backheden M, Legnevall L, Kaiser S et al (2019) Kidney volume, kidney function, and ambulatory blood pressure in children born extremely preterm with and without nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol.*; 34(10):1765-1776.
- 8) Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR et al.(2017) Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*; 140(3):e20171904.
- 9) Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A et al (2016) 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens.*; 34(10):1887-920.
- 10) Ueda P, Cnattingius S, Stephansson O, Ingelsson E, Ludvigsson JF, Bonamy A-KE (2014) Cerebrovascular and ischemic heart disease in young adults born preterm: a population-based Swedish cohort study. *Eur J Epidemiol.*; 29(4):253-60.
- 11) Khalsa DDK, Beydoun HA, Carmody JB. (2016) Prevalence of chronic kidney disease risk factors among low birth weight adolescents. *Pediatr Nephrol.*; 31(9):1509-16.

Formation continue

- 12) Park B, Lee JW, Kim HS, Park EA, Cho SJ, Park H (2019) Effects of Prenatal Growth Status on Subsequent Childhood Renal Function Related to High Blood Pressure. *J Korean Med Sci.*; 34(25):e174.
- 13) Keijzer-Veen MG, Schrevel M, Finken MJ, Dekker FW, Nauta J, Hille ETM et al; Dutch POPS-19 Collaborative Study Group (2005) Microalbuminuria and Lower Glomerular Filtration Rate at Young Adult Age in Subjects Born Very Premature and after Intrauterine Growth Retardation. *JASN.*; 16(9):2762-8.
- 14) Jetton JG, Boohaker LJ, Sethi SK, Wazir S, Rohatgi S, Soranno DE et al (2017) Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury (AWAKEN): a multicentre, multinational, observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.*; 1(3):184-94.
- 15) Zappitelli M, Ambalavanan M, Askenazi DJ, Moxey-Mims MM et al (2017) Developing a neonatal acute kidney injury research definition: a report from the NIDDK neonatal AKI workshop. *Pediatr Res.* Oct;82(4):569-573.
- 16) Selewski DT, Hyatt DM, Bennett KM, Charlton JR (2018) Is acute kidney injury a harbinger for chronic kidney disease? *Curr Opin Pediatr.*; 30(2):236-40.
- 17) Harer MW, Pope CF, Conaway MR, Charlton JR (2017) Follow-up of Acute kidney injury in Neonates during Childhood Years (FANCY): a prospective cohort study. *Pediatr Nephrol Jun*;32(6):1067-1076.

Auteurs

Aurélie De Mul, Unité Romande de néphrologie pédiatrique, Hôpitaux universitaires de Genève
Paloma Parvex, Unité romande de néphrologie pédiatrique, Hôpitaux universitaires de Genève
Hassib Chehade, Unité romande de néphrologie pédiatrique, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois et Université de Lausanne
Alexandra Wilhelm-Bals, Unité romande de néphrologie pédiatrique, Hôpitaux universitaires de Genève
Marie Saint-Faust, Néonatalogie, Hôpitaux universitaires de Genève

Les auteurs n'ont déclaré aucun lien financier ou personnel en rapport avec cet article.