

Synthèse publiable du rapport final

Titre du projet	Cinétique de croissance précoce : déterminants et liens avec la santé ultérieure dans les cohortes de naissance EDEN et Elfe (EarlyGrowth)
Coordonnateur scientifique du projet	HEUDE Barbara ORCHaD Inserm UMR 1153 - Centre de Recherche Epidémiologie et Statistique Sorbonne Paris Cité, Equipe 6 "Origine précoce du développement et de la santé de l'enfant" Université Paris Descartes
Référence de l'appel à projets (année)	« Général » volet Prévention (2016)

Le projet EarlyGrowth était coordonné par B Heude de l'équipe EAROH du CRESS (Inserm UMR1153) en partenariat avec J Beltrand, endocrinologue pédiatre de l'hôpital Universitaire Necker Enfants Malades (Inserm U1016, Institut Cochin).

Contexte et objectifs

Une augmentation de la prévalence de l'obésité a été observée depuis les années 1980, chez l'adulte comme chez l'enfant. Elle s'est accompagnée d'une augmentation des disparités sociales vis-à-vis du risque de surpoids et d'obésité, mais si ce gradient social est aujourd'hui largement reconnu, son âge d'apparition dans l'enfance n'a pas encore été clairement établi. Une croissance rapide dans les tout premiers mois de vie pourrait jouer un rôle majeur vis-à-vis du développement ultérieur du surpoids et de l'obésité indépendamment de la croissance plus tardive, et également constituer un facteur de risque de maladies chroniques telles que le diabète de type 2, l'hypertension artérielle ou l'insuffisance rénale chronique. Plusieurs facteurs sont fortement suspectés d'être associés à la croissance post natale précoce, sans que la période d'effet soit clairement déterminée, comme le niveau d'instruction des parents, leur propre niveau de corpulence, le tabagisme maternel pendant la grossesse et l'alimentation lactée des premiers mois. La question de l'existence d'un profil de croissance optimal au cours des premiers mois se pose actuellement, en particulier au sein de populations vulnérables telles que les enfants nés avec une prématurité modérée ou petits pour l'âge gestationnel nés à terme. En effet, ces nourrissons bénéficient généralement d'une prise en charge visant à favoriser une croissance précoce rapide, dans le but de préserver le neuro-développement ultérieur, mais ces pratiques reposent sur de minces évidences scientifiques.

Dans ce contexte, le projet EarlyGrowth avait pour objectifs d'étudier les déterminants sociaux, prénataux et nutritionnels précoces des variations de cinétique de croissance au cours de la première année de vie, ainsi que les liens entre ces variations et le neuro-développement de l'enfant.

Méthodologie

Le projet EarlyGrowth repose sur le recueil longitudinal d'informations au sein des cohortes de naissance EDEN et Elfe, pour lesquelles un grand nombre de données étaient disponibles, et d'autres en cours en cours de collecte dans le cadre du suivi des cohortes. Trois axes de recherche interconnectés ont été développés. Le premier visait à décrire et modéliser la croissance des enfants des deux cohortes après avoir mené à bien l'apurement nécessaire des données (Axe 1). Certains déterminants majeurs de la cinétique de croissance des premiers mois de vie, tels que les facteurs socio-économiques, comportementaux maternels pendant la grossesse, ou l'alimentation des quatre premiers mois, ont été étudiés au sein de l'Axe 2. Enfin, l'Axe 3 s'est attaché à analyser les liens entre les caractéristiques de croissance postnatale précoce et le neuro-développement des enfants.

Principaux résultats obtenus

[Axe 1 : Apurement des données de croissance, description et modélisation dans EDEN et Elfe](#)

Un préliminaire indispensable à la description de la croissance et à sa modélisation est l'apurement du nombre important de données collectées. Nous avons développé un algorithme de repérage et de traitement des valeurs de poids et de taille aberrantes, prenant en compte la trajectoire individuelle des enfants. Des indicateurs de croissance simples (ex : z-scores de poids de naissance) ont été générés et l'ensemble de ces données ont été mises à disposition des investigateurs Elfe (<https://pandora.vif.inserm.fr/public/?pagehtml&id=6>). De plus, à l'issu d'un

travail de recherche méthodologique pour choisir les modèles les plus appropriés, nous avons modélisé la croissance du poids et de la taille des enfants à terme et prématurés modérés dans la cohorte Elfe en utilisant le modèle de Jenss. De même, à l'issue d'un travail méthodologique sur la modélisation de l'IMC, nous avons appliqué des modèles mixtes polynômiaux de degré 3 sur les deux périodes d'âge d'intérêt, 1 à 24 mois et 18 mois à 11 ans pour modéliser le pic et le rebond d'adiposité, respectivement. Les indicateurs relatifs à la croissance du poids et de la taille dans Elfe et à la cinétique d'évolution de l'IMC des enfants EDEN ont été mis à disposition des investigateurs des deux cohortes, et utilisés pour les axes suivants du projet.

Axe 2 : Etude des facteurs de variations de cinétique de croissance précoce

Inégalités sociales de croissance et facteurs médiateurs

Nous avons montré que des inégalités sociales de corpulence émergeaient très précocement dans l'enfance dans nos deux cohortes françaises. Dans EDEN comme dans Elfe, ces inégalités semblaient être le résultat de relations complexes entre les inégalités sociales du poids et de la taille dès l'âge de 1 mois. Il apparaissait donc nécessaire d'identifier les facteurs de risques précoces et modifiables impliqués dans l'émergence de ce gradient social. Nous avons conduit pour cela des analyses de médiation en examinant des facteurs modifiables candidats, et montré que l'alimentation maternelle et les symptômes dépressifs ne médiaient pas l'association positive entre le niveau d'instruction maternel et le poids et la taille à la naissance, contrairement à l'IMC pré-gestationnel et au tabac pendant la grossesse. Ces deux derniers facteurs agissaient toutefois de façon opposée, masquant ainsi à quel point la croissance prénatale était socialement différenciée. Concernant la croissance post-natale, nous avons montré à partir des données de la cohorte Elfe que le tabac pendant la grossesse et la durée d'allaitement prédominant étaient des médiateurs de l'association entre le niveau d'études maternel et la vitesse de croissance du poids à 3 mois. Ces deux derniers expliquaient environ 50% de cette relation.

Rôle de facteurs biologiques

La leptine dans le sang du cordon est un marqueur biologique néonatal de la composition corporelle du nourrisson et a été associée à la croissance postnatale chez les nouveau-nés ayant présenté un retard de croissance intra-utérin. Nous avons tout d'abord étudié les déterminants prénataux du taux de leptine dans le sang de cordon et plus particulièrement de la variabilité de la leptine non expliquée par la masse corporelle et les plis cutanés dans la cohorte EDEN. Nous avons montré qu'une croissance fœtale restreinte en milieu de grossesse était associée négativement à cet indicateur, qui est le reflet de la leptine sécrétée par le placenta et pourrait être considéré comme un marqueur de souffrance fœtale. Nous avons par ailleurs étudié le rôle médiateur potentiel de la leptine dans le sang du cordon dans la relation entre la croissance fœtale et la croissance postnatale précoce. Nous avons montré que la leptine semblait jouer un rôle modeste dans le rattrapage postnatal précoce de poids.

Rôle de l'alimentation précoce

Au cours de la première année de vie, période la plus active en termes de croissance, tous les besoins nutritionnels doivent être comblés pour un développement optimal. Les protéines sont cruciales au cours de cette période, mais un apport trop élevé pourrait engendrer une croissance excessive dans les premiers mois. L'objectif spécifique de ce travail était d'examiner l'influence de la teneur en protéines des préparations infantiles sur la croissance précoce des enfants au sein de la cohorte Elfe. Tout d'abord, ces travaux ont confirmé que les nourrissons exclusivement allaités avaient une taille et un poids en moyenne inférieurs à ceux des nourrissons nourris aux préparations infantiles à tout âge. À 6 mois, par rapport au groupe à teneur en protéines intermédiaire (2,1 à 2,5 g / 100 kcal), les nourrissons recevant une teneur en protéines très élevée

(> 2,8 g / 100 kcal) avaient un IMC plus élevé et ceux du groupe à très faible teneur en protéines (<2,0 g / 100 kcal) avaient un IMC plus faible. Nos résultats ont donc permis de révéler une association positive, en conditions réelles d'utilisation, entre les teneurs en protéines des préparations pour nourrissons encore sur le marché et la croissance du poids, de la taille et de l'IMC de 6 à 18 mois.

Axe 3 : croissance précoce et neuro-développement de l'enfant

L'objectif général de cet axe était de mieux identifier si les conséquences délétères sur le plan cardio-métabolique d'une croissance postnatale rapide, telles qu'identifiées précédemment, s'établissent au bénéfice d'un meilleur neuro-développement. Nous avons tout d'abord mené une revue systématique de la littérature, qui suggérait l'existence d'une association positive entre la croissance postnatale avant 3 ans et le neuro-développement ultérieur, chez les enfants nés prématurés modérés et petits pour l'âge gestationnel à terme. Toutefois cette conclusion reposait sur un niveau de preuve était relativement faible. Au-delà de ce résultat, ce travail a permis de montrer la nécessité de conduire des études futures afin d'analyser de façon plus précise les périodes critiques et la forme de la relation entre croissance et neuro-développement ultérieur. Nous avons exploré ces deux aspects chez les enfants nés à terme au sein de la cohorte ELFE. Chez tous les enfants, la croissance staturale était associée à un meilleur développement général à 1 an et à un meilleur développement du langage à 2 ans. Fait intéressant, la taille des effets, bien que modeste, était généralement plus forte chez les nourrissons nés petits pour l'âge gestationnel (PAG) en comparaison des autres nourrissons. Chez les enfants nés PAG, le gain de corpulence et de périmètre crânien durant les trois premiers mois de vie était associé à un meilleur neuro-développement à 1 et 2 ans. La relation présentait une forme de plateau pour les valeurs élevées de croissance de ces paramètres. Ces résultats suggèrent qu'une nutrition postnatale sous-optimale chez les enfants nés PAG serait délétère vis-à-vis du neuro-développement de l'enfant, mais qu'une sur-nutrition ne présenterait pas de bénéfice additionnel. Dans l'ensemble, ces résultats confirment nos hypothèses en soulignant l'importance de la re-nutrition postnatale chez les enfants nés PAG, jusqu'à un certain seuil qu'il resterait à déterminer plus précisément dans une perspective d'application clinique de ces résultats. Les mécanismes sous-tendant ces relations mériteraient d'être plus explorés.

Impacts potentiels de ces résultats

Des outils d'évaluation de la dynamique de croissance mis à dispositions des investigateurs des cohortes EDEN et Elfe

L'axe 1 nous a permis d'élaborer un ensemble d'indicateurs de croissance dans EDEN et Elfe qui constituent des outils essentiels à l'étude de ce phénotype, comme nous l'avons fait dans les axes 2 et 3, mais qui pourront aussi être exploités pour de nombreux travaux ultérieurs par l'ensemble investigateurs des deux cohortes qui le souhaitent. De nombreux travaux reposant sur ces indicateurs sont en cours.

Intervenir très précocement pour réduire les inégalités sociales de santé

Ce projet a également permis d'apporter de nouveaux arguments suggérant que les inégalités de croissance de la taille et du poids, qui amènent aux inégalités de croissance du surpoids, s'établissent extrêmement tôt dans la vie des individus. Nous avons montré que l'IMC pré-gestationnel et la consommation de tabac pendant la grossesse expliquaient en grande partie la relation entre le niveau d'études maternel (utilisé comme proxy de la position socio-économique) et le poids et la taille de naissance (croissance prénatale). De plus, la consommation de tabac pendant la grossesse et la durée d'allaitement médiaient de façon importante l'association entre le niveau d'études maternel et la vitesse de croissance du poids à 3 mois (croissance postnatale).

Bien que ces résultats originaux méritent d'être répliqués dans des échantillons socialement plus diversifiés, ils suggèrent que promouvoir un poids pré-gestationnel sain, prévenir le tabagisme pendant la grossesse et promouvoir un allaitement long constituent des axes pertinents à inscrire dans des interventions de santé publique visant à combattre les inégalités sociales de croissance foetale et ainsi contribuer à réduire la transmission intergénérationnelle des inégalités socio-économiques de santé. Les résultats de l'étude interventionnelle ECAIL, coordonnée par Sandrine Lioret dans notre équipe permettra d'apporter des éléments de réponse quant aux actions de santé possible possibles, notamment auprès des familles en situation de vulnérabilité sociale.

Vers une meilleure connaissance des facteurs associés à une croissance précoce rapide

Ce projet a apporté des connaissances nouvelles notamment quant au rôle de la leptine dans le sang de cordon, ou les apports en protéines via les formules infantiles. D'autres travaux doivent encore être menés pour d'une part mieux comprendre la physiologie de la croissance précoce, notamment chez les enfants nés PAG, et les liens avec la santé ultérieure, cardiométabolique, ou neuro-développementale ; mais également sur les facteurs de risque modifiables impliqués dans le phénomène de rattrapage pondéral excessif.

Vers de meilleurs pratiques cliniques de suivi de la croissance des premiers mois de vie

Les résultats obtenus chez les enfants nés PAG à terme sur le lien entre profils de croissance et neuro-développement sont en faveur d'une modération de la promotion pondérale des premiers mois de vie compte tenu des risques cardiovasculaires potentiels. Dans un but de prévention du risque cardiovasculaire à long terme, l'élaboration de recommandations visant à accompagner la croissance des premières années de vie des enfants nés PAG à terme et issus de la population générale est nécessaire. La construction de futurs outils de surveillance de la croissance sur la base d'études de qualité permettrait de structurer ces recommandations. Des seuils maximaux de gain de corpulence fixés à différents âges pourraient être un exemple utile. Grâce à ces outils, les médecins assureraient une surveillance guidée et rapprochée et prodigueraient précocement des conseils nutritionnels adaptés et généraux.

Conclusion générale

La recherche sur les origines développementales de la santé (DOHaD) offre une opportunité de prévention unique : une intervention ciblée sur les déterminants de la santé dès la petite enfance, voire dès la grossesse, peut éviter ou atténuer des pathologies survenant à l'âge adulte et également contribuer à réduire la construction des inégalités sociales qui opère dès la vie intra-utérine.

