

**GENERALITES
SUR LE RETARD DE CROISSANCE
INTRA-UTERINE (RCIU)**

I – DEFINITION ET IMPORTANCE DU RCIU

Différents indicateurs anthropomorphiques sont utilisés pour caractériser le le retard de croissance intra-utérine (RCIU), cependant la plupart des systèmes couramment utilisés font référence à des enfants dont le poids et la taille sont inférieurs au cinquième percentile selon les courbes de référence. La perte de 10% du poids chez un nourrisson est également un critère de diagnostic assez usité. Pour les courbes exprimées en moyenne \pm déviations standards (DS), la limite est de -2 DS ce qui équivaut au troisième percentile (ALBANESE et STANTHOPE, 1997 ; FAVREAU, 2002 ; ANDRINI,2003).

On distingue deux types de RCIU :

- Les RCIU **harmonieux** ou **symétriques**, dans lesquels la croissance de l'abdomen et de la tête sont atteintes dans les mêmes proportions ;
- Les RCIU **dysharmonieux** ou **asymétriques** dans lesquels la croissance de l'abdomen est retardée de façon disproportionnée par rapport à celle de la tête (FAVREAU, 2002 ; ANDRINI, 2003).

Le RCIU est une affection mondialement connue atteignant 5% des foetus humains (WHO, 1994) et contribue de façon significative à la morbidité et de la mortalité périnatale (BAKER, 1994 ; WLODEK et al., 2000).

Le RCIU a fait l'objet d'étude dans les pays en développement en général et en Afrique au Sud du Sahara en particulier où il a été décrit par plusieurs auteurs (LEKE et al., 1983 ; BENIE et al., 1990 ; GULTEKIN et al., 1990 ; WHARTON, 1990 ; TIETCHE et al., 1998). Par exemple, dans une étude réalisée à la Maternité principale de l'Hôpital Central de Yaoundé, LEKE et al. (1983) ont rapporté 12,4% de petit poids de naissance chez les nouveau-nés. Parmi ces nouveau-nés, 24% étaient atteints de RCIU. Ces mêmes auteurs précisent que 27% de la mortalité infantile dans cet établissement est liée au RCIU.

II – ETIOLOGIE DES RCIU

I.1. – RCIU HARMONIEUX

Le RCIU harmonieux peut être causé par une inhibition de la croissance durant le premier tiers de la gestation. Elle peut être aussi d'origine génétique (constitutionnelle, aberration chromosomique, délétion de gènes ...). De plus, des anomalies de type congénital, des infections utérines, malnutrition et sous-nutrition, le tabagisme, l'abus d'alcool et l'irradiation thérapeutique sont autant de causes impliquées dans cette affection (FAVREAU, 2002 ; ANDRINI, 2003).

I.2. – RCIU DYSHARMONIEUX

Le RCIU dysharmonieux est le plus souvent d'origine placentaire (insuffisance utéro - placentaire). Cette insuffisance utéro - placentaire est due à différentes causes telles :

- L'hypertension artérielle chronique ;
- L'insuffisance rénale chronique ;
- Les infarctus du placenta et l'insertion *praevia* ;
- Les hémoglobinopathies ;
- Les grossesses multiples ;
- L'altitude ;
- Le tabagisme et l'abus d'alcool.

Parmi toutes ces étiologies, l'hypertension artérielle gravidique est la plus fréquente et retrouvée dans environ 30% des cas. Pour cette étiologie, les mécanismes de l'altération de la croissance intra-utérine passent par une diminution du débit utéro-placentaire (FAVREAU, 2002 ; ANDRINI, 2003).

Dans 30% des cas de RCIU, aucune étiologie n'est retrouvée. Enfin, il faut noter que les somatomédines qui sont les principaux facteurs de la croissance sont exceptionnellement mis en cause dans le mécanisme d'un RCIU (FAVREAU, 2002).

D'après une étude réalisée au Cameroun par TIETCHE et al. (1998), il apparaît que de nombreux facteurs sociaux tels que : le revenu familial, le niveau d'étude, le statut marital et le nombre de consultations sont associés à la survenue du RCIU dans les pays en développement. Ainsi, les ménages ayant un revenu mensuel par personne inférieur à 25 000 F CFA, une mère âgée de moins de 20 ans, un niveau d'étude inférieur au premier cycle pour la mère, un nombre de consultations prénatales inférieures à 3 et le célibat sont autant de facteurs pré-disposants au RCIU.

III – DIAGNOSTIC DU RCIU

Le diagnostic du RCIU est au préalable basé sur la connaissance précise de l'âge gestationnel qui peut être accessible grâce à divers moyens tels :

- La date des dernières règles lorsque les cycles sont réguliers ;
- La courbe ménothermique ;
- La connaissance du jour du rapport fécondant (dans le cas d'une fécondation *in vitro* par exemple) ;
- L'échographie obstétricale précoce entre 8 et 12 semaines d'aménorrhée qui permet la datation de la grossesse à plus de 2 jours par la mesure de la distance crânio - caudale de l'embryon.

Le diagnostic clinique est insuffisant et repose sur la mesure régulière de la hauteur utérine à chaque consultation prénatale. Toute suspicion clinique doit être confirmée par l'échographie. L'échographie permet de surveiller la biométrie fœtale au cours du 2^e et 3^e trimestre qui est basée sur 3 paramètres essentiels :

- Le **diamètre abdominal transverse (DAT)** qui est le meilleur reflet de la nutrition fœtale et généralement le premier paramètre atteint ;
- La **longueur fémorale (LF)** qui est l'index de la taille fœtale ;

- Le **diamètre bipariétal (Bip)** qui est le témoin du développement cérébral.

A la naissance, le diagnostic du RCIU s'établit par le poids du nouveau-né qui est inférieur au cinquième percentile. Sur le plan clinique, le nouveau-né est maigre, avec la peau sèche, sans pannicule adipeux, agité et affamé (FAVREAU, 2002 ; ANDRINI, 2003).

IV – PRONOSTIC ET DEVENIR

Le pronostic et le devenir du RCIU dépendent de nombreux facteurs essentiels :

- La cause du RCIU ;
- La date du début du RCIU : les formes révélées avant 34 semaines sont de moins bon pronostic ;
- Le type de RCIU : les formes harmonieuses sont de moins bon pronostic que les formes dysharmonieuses ;
- La prématurité associée, le plus souvent liée à une décision d'extraction précoce.

Néanmoins, dans la majorité des cas, la croissance postnatale des RCIU va être marquée par un rattrapage de croissance liée à une vitesse de croissance staturo-pondérale plus importante que les nouveau-nés eutrophiques. Ce rattrapage survient dans la première année de vie. Cependant, environ un tiers des enfants RCIU va présenter à l'âge de 4 ans une taille et un poids inférieurs au 3^e percentile et constituera une partie des retards de croissance dits **idiopathiques** de l'enfant (ANDRINI, 2003).

V – LES MODELES ANIMAUX DE RCIU

L'existence, chez certaines espèces animales, de maladies similaires à celles des humains a clairement montré combien ces situations étaient inestimables tant sur le plan cognitif que pour l'élaboration de thérapeutiques. Devant l'intérêt des modèles animaux, la recherche des mutants, modèles animaux de maladies, a été très active. Ces modèles animaux ont permis d'importants progrès dans la connaissance et le traitement des maladies génétiques. C'est ainsi que de nombreux modèles de cancers, de maladies endocriniennes, des maladies cardiovasculaires et des maladies virales ont été développées.

Dans le cas du retard de croissance, différents modèles animaux ont été développés pour permettre principalement d'en expliquer les mécanismes physiopathologiques.

Dans la littérature, on distingue principalement deux types de modèles animaux de retard de croissance :

- Les modèles animaux de retard de croissance par restriction alimentaire. Ce type de modèle permet de comprendre et d'expliquer les dysnutritions et malnutritions notamment la malnutrition protéino - calorique ;
- Les modèles animaux de retard de croissance par restriction du flux sanguin (perturbations hémodynamiques) pendant la gestation. Ce type de modèle permet quant à lui de comprendre et d'expliquer les anomalies de la circulation materno-foetal. En effet, les nouveau-nés humains hypotrophiques sont pour la plupart issus de mères présentant des anomalies de la circulation utéro-placentaire.

V.1. – MODELES ANIMAUX DE RETARD DE CROISSANCE PAR RESTRICTION ALIMENTAIRE

Les modèles animaux de retard de croissance par restriction alimentaire diffèrent les uns des autres par le niveau quantitatif, la période et la durée de la restriction alimentaire. L'approche méthodologique habituellement retenue dans ce type de modèle est la réduction du niveau de consommation de l'aliment en quantité (RASMUSSEN, 1998 ; NDIAYE, 2003). Cependant, une réduction qualitative est utilisée dans certaines études (HORSKA et al., 1999 ; KIND et al., 1999 ; KWONG et al., 2000)

V.1.1. Réduction du niveau de consommation de l'aliment en quantité

Dans cette approche de la restriction alimentaire, le taux de réduction de l'aliment varie d'une étude à l'autre. La restriction alimentaire sera dite modérée si le taux de réduction de la quantité d'aliment se situe entre 10% et 40% de la quantité du régime normal (CHEUNG et al., 1997 ; COMBES et al., 1997 ; HOLLOSZY, 1997 ; OVERTON et al., 1997 ; HAN et al., 1998 ; SOHLSTROM et al., 1998 ; RASMUSSEN, 1998 ; EIAM-ONG et SABATINI, 1999 ; FISCHER et al., 2000 ; HAWKINS et al., 2000 ; KATSUMATA, 2000 ; MERCER et al., 2001 ; EVEN et al., 2001 ; TEMPLE et al., 2002). La restriction alimentaire sera traitée de sévère au-delà d'une réduction de 50% de la quantité du régime normal (ALVAREZ et al., 1997 ; RASMUSSEN, 1998 ; MILLER et al., 2000).

Les principales espèces animales qui sont utilisées dans ce type de modèle sont les rongeurs en général et le rat en particulier (CHEUNG et al., 1997 ; HOLLOSZY, 1997 ; OVERTON et al., 1997 ; HAN et al., 1998 ; RASMUSSEN, 1998 ; EIAM-ONG et SABATINI, 1999 ; FISCHER et al., 2000 ; EVEN et al., 2001 ; TEMPLE et al., 2002 ; NDIAYE, 2003). Cependant, le mouton (HAWKINS et al., 2000) et le porc (COMBES et al., 1997 ; KATSUMATA, 2000) sont également utilisés.

La restriction alimentaire est appliquée soit aux femelles reproductrices (OVERTON et al., 1997 ; RASMUSSEN, 1998 ; MILLER et al., 2000), soit à leur progéniture (ALVAREZ et al., 1997 ; FIOROTTO et al., 2000).

Sur la progéniture, c'est généralement le modèle de restriction alimentaire par la méthode d'élargissement de la portée sous la mère qui est utilisée (ENGELBREGT et

al., 2000 ; 2001 ; NDIAYE, 2003). Par exemple, un modèle de rats hypotrophiques par restriction alimentaire postnatale qui a consisté en un élargissement de la portée sous la mère d'environ 20 ratons a été réalisé par NDIAYE (2003) au laboratoire d'Anatomie – Histologie – Embryologie de l'E.I.S.M.V. de Dakar.

Dans certains cas, la restriction alimentaire est appliquée aux mâles dans le cadre d'étude sur les potentialités reproductrices et la gériatrie (HOLLOSZY, 1997 ; EIAM-ONG et SABATINI, 1999).

Les périodes pendant lesquelles la restriction alimentaire est généralement imposée aux animaux correspondent à la gestation (restriction alimentaire chronique) et pendant la lactation (restriction alimentaire aiguë) (RASMUSSEN, 1998). La restriction alimentaire chronique est un modèle dans lequel le régime alimentaire fourni à une femelle gestante est quantitativement insuffisant. Ce type de modèle reflète les conditions de vie de nombreuses femmes en grossesse dans les pays en développement. La restriction aiguë est un modèle dans lequel un régime alimentaire inadéquat est imposé à une femelle en cours de lactation (RASMUSSEN, 1998).

V.1.2. Réduction du niveau de consommation de l'aliment en qualité

Dans cette approche de la restriction alimentaire, le régime alimentaire est appauvri en un ou plusieurs éléments nutritifs. Par exemple, la réduction peut intéresser le type et la teneur en protéines, le niveau de protéines brutes (KWONG et al., 2000), le niveau énergétique de l'aliment (HORSKA et al., 1999 ; KIND et al., 1999).

V.2. – MODELES ANIMAUX DE RETARD DE CROISSANCE PAR RESTRICTION DU FLUX SANGUIN UTERIN

Les modèles animaux de retard de croissance par restriction du flux sanguin utérin permettent de comprendre les mécanismes physiopathologiques du retard de croissance intra-utérine (ROUX et al., 1981).

En effet, les nouveaux-nés hypotrophiques chez l'homme sont souvent issus de mère présentant des anomalies de la circulation materno - foétale.

Deux types de modèles animaux sont généralement utilisés dans le retard de croissance par restriction du flux sanguin :

- Le modèle basé sur le principe de la ligature des vaisseaux irriguant l'utérus (artère et veine utérines) dans le dernier tiers de la gestation chez la ratte ;
- Le modèle qui consiste en une embolisation de la vascularisation ombilico-placentaire chez la brebis.

V.2.1. - Ligature des vaisseaux utérins

Plusieurs variantes sont décrites dans ce type de modèle dont la plus usitée est la méthode de WIGGLESWORTH (1964).

V.2.1.1 – Ligature unilatérale des vaisseaux utérins (Méthode de WIGGLESWORTH, 1964)

La méthode de WIGGLESWORTH (1964) consiste à ligaturer au 17^e jour de la gestation chez la ratte, l'artère et la veine utérines d'une des cornes gravides (ROUX et al., 1981 ; HUIZINGA et al., 2000 ; ENGELBREGT et al., 2000 ; 2001). Sous ces conditions sont considérés comme RCIU ou hypotrophiques, tout animal présentant une réduction de poids supérieure ou égale à 30% par rapport au témoin du même âge (ROUX et al., 1981). Cette valeur représente le double de la déviation standard du poids moyen des animaux (HUIZINGA et al., 2000 ; ENGELBREGT et al., 2000 ; 2001).

V.2.1.2 – Ligature bilatérale de l'artère utérine

Cette méthode consiste en une ligature bilatérale de l'artère utérine au 19^e jour de gestation chez la ratte (OGATA et al., 1986 ; SIMMONS et al., 1991 ; 2001 ; STOFFERS et al., 2003). Dans ce modèle, le flux sanguin qui arrive au fœtus n'est pas supprimé, mais réduit dans les mêmes proportions que ce qui est observé dans les grossesses compliquées d'une insuffisance utéro-placentaire chez l'homme.

L'insuffisance utéro-placentaire entraîne un retard de croissance chez les fœtus de rats. De plus, les rats RCIU ont un profil métabolique similaire à celui des fœtus RCIU humains. En effet, les rats RCIU dans ce modèle présentent des taux de glucose, d'insuline, IGF-1, d'acides aminés et d'oxygène diminués comparé aux témoins (OGATA et al., 1986 ; UNTERMAN et al., 1990 ; SIMMONS et al., 1991 ; STOFFERS et al., 2003).

La caractéristique principale de ce modèle de rat RCIU est sa capacité à induire un diabète chez les rats adultes (entre 15 et 26 semaines d'âge) comparable au diabète de type 2 des humains (SIMMONS et al., 2001). A cause, des fortes similarités avec le retard de croissance intra-utérine chez l'homme, ce modèle de rat RCIU est un matériel expérimental très convenable pour l'étude de l'impact de l'insuffisance utéro-placentaire sur l'évolution du diabète de type 2 (SIMMONS et al., 2003).

V.2.2. - Embolisation des vaisseaux ombilico-placentaires

Le mouton est l'autre espèce à part le rat qui est utilisé comme modèle animal de RCIU. Dans cette espèce, les animaux hypotrophiques sont principalement obtenus grâce à la technique d'embolisation ombilico-placentaire à l'aide de microsphères (CREASY et al., 1972 ; CLAPP et al., 1981 ; GAGNON et al., 1994 ; COCK et HARDING, 1997 ; MUROTSUKI et al., 1997 ; LOUEY et al., 2000). Le mouton est un modèle animal de choix pour les études des processus physiologiques chez le fœtus. Ainsi, la plupart des connaissances acquises à ce sujet proviennent des expérimentations réalisées dans cette espèce (HANSON, 2002). De plus, le mouton présente des aspects de l'ontogenèse comparable à celui l'homme ce qui en fait un modèle approprié pour l'étude des mécanismes physiopathologiques de nombreuses maladies systémiques de l'homme. Ce modèle animal est le plus souvent utilisé pour comprendre le rôle de l'insuffisance utéro - placentaire dans l'établissement de l'hypertension artérielle chez l'adulte (HANSON, 2002).

Le modèle d'embolisation des vaisseaux ombilico - placentaires présente un inconvénient majeur lié au fait que cette technique entraîne irrémédiablement une nécrose des tissus placentaires. La nécrose tissulaire participant à la réduction du flux sanguin utéro - placentaire, ce modèle n'est donc pas très spécifique de la restriction du flux sanguin materno - fœtal. Pour y remédier, LANG et al (2000) ont développés une autre technique chez le mouton dans laquelle la réduction de la perfusion sanguine utéro - placentaire est uniforme et générale sans nécrose placentaire associée. Cette technique consiste en l'utilisation d'un appareillage externe permettant l'occlusion des artères iliaques internes.

En conclusion, on constate que ces animaux mal nourris *in utero* (soit par clampage vasculaire, soit par carence totale ou sélective chez la femelle gestante)

fournissent un excellent modèle expérimental pour l'étude du développement. De plus, ce type d'étude contribue à enrichir en données la physiologie et la pathologie comparées.