



# SUIVI et prise en charge des enfants nés petits pour l'âge gestationnel: aspects endocrinologiques et métaboliques

Rev Med Suisse 2014; 10: 424-9

**E. Elowe-Gruau**  
**F. Phan-Hug**  
**S. Stoppa-Vaucher**  
**N. Pitteloud**  
**M. Hauschild**

Drs Eglantine Elowe-Gruau,  
 Franziska Phan-Hug,  
 Sophie Stoppa-Vaucher,  
 Nelly Pitteloud et Michael Hauschild  
 Division d'endocrinologie,  
 diabétologie et obésité pédiatrique  
 Département médico-chirurgical  
 de pédiatrie  
 CHUV, 1011 Lausanne  
 michael.hauschild@chuv.ch

## Follow-up and management of children born small for gestational age endocrine and metabolic aspects

Children born premature and/or small for gestational age (SGA) are at risk of growth and metabolic abnormalities. Catch-up growth occurs usually before the age of 2. In the absence of sufficient catch up growth, growth hormone (GH) treatment should be evaluated under certain conditions. Children who were born premature and/or SGA are at higher risk of insulin resistance and metabolic abnormalities, especially in case of excessive weight gain during the first months of life. Puberty in these children occurs normally or slightly advanced, with no effect on gonadic function or fertility. Each step of the development of premature and/or SGA children present specific risks, which the pediatrician has to follow. If necessary, the pediatric endocrinologist will initiate a specific management.

Les enfants nés préterme et/ou petits pour l'âge gestationnel (SGA) sont à risque de présenter des anomalies de la croissance et métaboliques. La croissance de rattrapage a lieu en général avant deux ans. Sans rattrapage à quatre ans, un traitement par hormone de croissance (GH) pourra être initié sous certaines conditions. Les enfants nés préterme et/ou SGA, surtout en cas de prise pondérale excessive dans les premiers mois de vie, sont à risque de présenter une résistance à l'insuline et des anomalies métaboliques. La puberté de ces enfants se déclenche avec un timing normal ou légèrement avancé, sans effet sur la fonction gonadique ou la fertilité. Chaque période de la vie de l'enfant né préterme et/ou SGA présente des risques endocriniens et métaboliques spécifiques, que le pédiatre devra dépister. L'endocrinologue pédiatre pourra alors entreprendre une prise en charge spécifique.

## INTRODUCTION

Le terme «petit pour l'âge gestationnel» (SGA) désigne un nouveau-né dont la taille et/ou le poids de naissance est inférieur ou égal à -2 déviations standards (DS) pour l'âge gestationnel dans la population de référence. En Suisse, l'utilisation des tables de références, selon Voigt et coll.,<sup>1</sup> pour la croissance d'après l'âge gestationnel est recommandée. Un enfant naît petit pour l'âge gestationnel au terme d'une grossesse marquée par un retard de croissance intra-utérin (RCIU) dont les causes peuvent être diverses; celles-ci sont résumées dans le **tableau 1**. On estime qu'en Suisse 2300 enfants naissent SGA chaque année.

Un nouveau-né est dit préterme ou prématuré lorsqu'il naît avant 37 semaines de gestation révolues. Il peut parfois également être petit pour l'âge gestationnel, ce qui est une notion importante car les pronostics de croissance et métabolique seront alors différents.

Les enfants nés préterme et ceux nés SGA ont une mortalité et une morbidité néonatales augmentées (infections, hypoglycémie...) et ont, à long terme, un risque relatif augmenté de présenter un retard de croissance, un syndrome métabolique et des anomalies neurologiques. Nous traiterons ici spécifiquement du devenir endocrinien et métabolique de ces enfants.

## DIFFÉRENTS TYPES DE RCIU

On distingue deux types de RCIU:

- Les RCIU harmonieux, qui surviennent précocement durant la grossesse et qui touchent tous les paramètres (périmètre crânien, poids, taille). Ils font craindre une anomalie génétique.
- Les RCIU dysharmonieux, qui surviennent plus tardivement, touchent le poids et la taille mais respectent le périmètre crânien. Ils sont le plus souvent d'origine vasculaire ou placentaire.



**Tableau 1. Etiologie des retards de croissance intra-utérins**

EBV: virus d'Epstein-Barr; CMV: cytomégalovirus.

Causes maternelles	Causes fœtales	Causes placentaires
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pathologie chronique: maladie cardiovasculaire, hypertension artérielle, thrombophilie, pathologie dysimmunitaire</li> <li>• Toxiques: tabac, alcool, drogues</li> <li>• Primiparité</li> <li>• Malformation utérine</li> <li>• Petite taille (&lt; 1 m 50)</li> <li>• Age &lt; 20 ans ou &gt; 40 ans</li> <li>• Déficit nutritionnel</li> <li>• Obésité maternelle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infections: rubéole, toxoplasmose, syphilis, parvovirus, VIH, herpès, varicelle, EBV, CMV</li> <li>• Anomalies caryotypiques: trisomie 21, trisomie 13, trisomie 18, monosomie X (Turner)</li> <li>• Anomalies génétiques (Silver-Russel...)</li> <li>• Grossesse multiple</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anomalie structurelle</li> <li>• Anomalie de vascularisation ou d'insertion placentaire</li> </ul>

Les principales causes de RCIU sont résumées dans le **tableau 1**.

## CONSÉQUENCES ENDOCRINIENNES ET MÉTABOLIQUES CHEZ LES ENFANTS NÉS SGA

Les enfants nés SGA ont un risque augmenté de présenter des anomalies de la croissance et du métabolisme qu'il sera important de dépister et, le cas échéant, de prendre en charge. Ces anomalies sont résumées dans le **tableau 2**.<sup>2</sup> Certaines pathologies spécifiques à l'origine du RCIU lors de la grossesse peuvent représenter, à elles seules, un facteur de risque de survenue d'anomalies endocriniennes ou du métabolisme; c'est le cas par exemple de l'obésité maternelle.

## RETARD DE CROISSANCE INTRA-UTÉRIN ET CROISSANCE

### Croissance de rattrapage

Pour les enfants nés SGA, la croissance de rattrapage désigne un processus postnatal spontané pendant lequel la vitesse de croissance staturale (en centimètres par année) est supérieure à la moyenne pour l'âge chronologique et le sexe.<sup>3</sup> La plupart des nouveau-nés SGA connaîtront cette croissance de rattrapage dans les deux premières années de vie (voire dans les six premiers mois de vie pour 80% d'entre eux), pour atteindre alors une taille supérieure à -2 DS. Chez les enfants nés préterme avec un RCIU, cette croissance de rattrapage peut durer plus longtemps. On rappelle que la croissance fœtale ainsi que dans la première année de vie dépendent essentiellement des apports nutrition-

**Tableau 2. Conséquences endocriniennes et métaboliques du retard de croissance intra-utérin**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retard de croissance</li> <li>• Obésité</li> <li>• Diabète de type 2</li> <li>• Dyslipidémie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Résistance à l'insuline</li> <li>• Hyperandrogénie</li> <li>• Adrénararchie précoce</li> </ul>
--	---

nels et seront donc influencées par le taux d'insuline. L'axe somatotrope (GH/IGF-1) reprend le contrôle de la croissance dès l'âge de 12-18 mois environ.

Quoi qu'il en soit, parmi les enfants n'ayant pas rattrapé une taille > -2 DS à l'âge de deux ans, le risque relatif sans traitement d'être de petite taille (< -2 DS) à dix-huit ans est de 5,2 pour ceux dont le RCIU porte sur le poids, et de 7,1 pour ceux dont le RCIU porte sur la taille.<sup>3</sup> Chez les enfants nés SGA non traités par hormone de croissance (GH), les deux seules variables ayant une valeur prédictive sur la taille finale adulte sont la taille de naissance et les tailles parentales.

Ainsi, un enfant né SGA dont la phase de rattrapage est terminée ou n'a pas eu lieu et qui a une taille toujours inférieure à -2,5 DS à quatre ans, sera adressé à un endocrinologue pédiatre pour un suivi spécialisé.

## Indications du traitement par hormone de croissance en Suisse chez les enfants nés SGA

Les enfants nés SGA peuvent bénéficier d'un traitement par hormone de croissance à partir de l'âge de quatre ans selon certaines indications précises, résumées dans le **tableau 3**.

L'évaluation préthérapeutique des enfants nés SGA doit comporter l'exclusion des autres causes de petite taille, notamment:

- petite taille familiale;
- déficit nutritionnel;
- pathologie génétique;
- pathologie hépatique;
- pathologie rénale;
- hypothyroïdie;
- déficit en GH.

L'évaluation clinico-biologique avant la mise en route du traitement par GH doit comprendre une mesure de la pression artérielle (TA), la mesure des taux de lipides plasmatiques et une évaluation du profil glycémique, d'autant plus s'il existe un surpoids ou une histoire familiale de diabète de type 2.

## Objectifs du traitement par hormone de croissance chez les enfants nés SGA

L'efficacité en termes de gain de croissance dépend de plusieurs facteurs: la précocité de mise en route du traite-

**Tableau 3. Critères de traitement par hormone de croissance chez les enfants nés SGA en Suisse**  
DS: déviation standard; SGA: small for gestational age.

Paramètres	Critères
Poids et/ou taille de naissance (selon âge gestationnel)	≤ -2 DS selon Voigt
Absence de rattrapage à 4 ans	
Taille actuelle	≤ -2,5 DS selon l'OMS
Vitesse de croissance sur la dernière année et/ou écart par rapport à la taille cible parentale	< 0 DS ≥ 1 DS
Exclusion des autres causes de petite taille	Voir paragraphe spécifique



ment, la dose utilisée et certains facteurs intrinsèques.<sup>4,5</sup> L'objectif initial du traitement par GH est d'accélérer la croissance prépubertaire jusqu'à atteindre une taille normale (> -2 DS) dans la petite enfance et de maintenir ensuite une vitesse de croissance normale durant toute l'enfance et la puberté. L'objectif final est d'obtenir une taille adulte normale. Le gain moyen sur la taille finale adulte est de 5-9,5 cm (0,8-1,5 DS).<sup>6</sup> Si le gain de taille était insuffisant après une année de traitement bien conduit, il conviendrait de l'arrêter et de rechercher une cause spécifique à cette croissance pathologique.

### Modalités thérapeutiques

La dose de GH utilisée est le facteur prédictif de croissance le plus important durant la première année de traitement.<sup>5</sup> La recommandation actuelle est de traiter à la dose de 0,033 à 0,067 mg/kg/jour jusqu'à la fin de la croissance. La surveillance clinique et biologique de l'efficacité et de la tolérance du traitement doit être effectuée au moins une fois par an en consultation spécialisée. Il faut souligner que le traitement par GH peut péjorer une résistance à l'insuline.

## ASPECTS MÉTABOLIQUES

### Enfants nés SGA et troubles métaboliques

Hales et coll.<sup>7</sup> ont, en 1991, démontré pour la première fois la relation entre un faible poids à la naissance et le risque de survenue d'un diabète de type 2 à l'âge adulte. En 1998, le même groupe montrait, dans une cohorte de 702 adultes nés pendant une période de famine en Hollande dans les années 1944-1945, une diminution de la tolérance glucidique lors du test HGPO (hyperglycémie provoquée par voie orale) chez les sujets nés SGA. Par ailleurs, cette intolérance au glucose était associée à une augmentation de la résistance à l'insuline.

Leurs études ont mené à la *thrifty phenotype hypothesis*, qui liait l'apparition d'un syndrome métabolique (incluant selon Hales et Barker une dysfonction hépatique, une hypertension artérielle et un diabète de type 2) à la mal-

nutrition maternelle pendant la grossesse. De multiples études dans différentes populations ont depuis confirmé cette association nette entre le fait d'être né SGA et la survenue d'une intolérance glucidique ou d'un syndrome métabolique.<sup>8</sup> Une augmentation de la résistance à l'insuline à l'âge adulte a également été découverte chez des sujets nés prématurés non SGA<sup>9</sup> et chez des enfants prépubères nés post-terme (> 42 SG).

### Le retard de croissance intra-utérin: un modèle d'adaptation et de survie?

Le RCIU pourrait donc, selon cette théorie, être considéré comme un modèle d'adaptation biochimique, morphologique et physiologique du système mère-placenta-fœtus à son environnement. L'enfant né SGA pourrait effectivement garder un phénotype adapté à un environnement restreint sur le plan nutritionnel. Ce modèle requiert alors la notion de plasticité adaptative de notre patrimoine génétique. Les investigations des dernières années ont montré que l'environnement influence l'épigénétique de manière précoce dans notre développement (**tableau 4**), expliquant la notion de «reprogrammation génétique». Cependant, les mécanismes génétiques liant le SGA aux troubles métaboliques n'ont pas encore été entièrement élucidés.

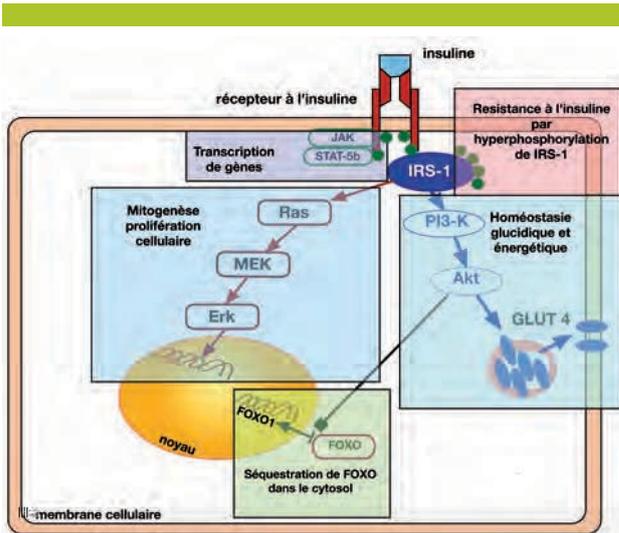
### Adaptation postnatale

Ong et coll. ont étudié, dans un groupe de 851 enfants de huit ans, la corrélation entre le poids de naissance, la prise pondérale postnatale et la résistance à l'insuline. Cette étude confirmait la présence d'une association entre le faible poids de naissance et la résistance à l'insuline de façon précoce, ainsi qu'à une prise pondérale excessive postnatale.<sup>10</sup>

Des études plus récentes confirment le fait que les enfants nés SGA ayant eu une prise pondérale rapide dans la première année de vie présentent un risque plus élevé d'obésité à huit ans de vie.<sup>11</sup> Il est donc possible que le métabolisme adapté à des conditions restreintes soit moins capable de répondre au changement rapide des apports énergétiques postnataux. Ces observations soulèvent le

**Tableau 4. Programmation épigénétique en lien avec le diabète et l'obésité: mécanismes moléculaires pouvant moduler l'expression des gènes<sup>16,17</sup>**

Modèle	Mécanisme moléculaire	Cibles (exemples)
Malnutrition maternelle	<ul style="list-style-type: none"> <li>Modification post-traductionnelle des histones, entraînant une méthylation ou acétylation de la chromatine</li> <li>Modification chimique de l'ADN: méthylation spécifique par ADN-méthyltransférase de la cytosine des dinucléotides CpG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gène de GLUT4,</li> <li>Promoteur de la leptine dans le tissu adipeux</li> </ul>
Hypoperfusion fœtale	Méthylation de l'ADN et modification des histones	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gène de l'IGF-I</li> <li>Promoteur de PDX1 des îlots pancréatiques</li> </ul>
Toxiques environnementaux, (par exemple, arsenic)	Altération mitochondriale, augmentation du stress oxydatif, hypométhylation de l'ADN	<ul style="list-style-type: none"> <li>IGF-I</li> </ul>
Exposition prénatale prolongée à des glucocorticoïdes	Méthylation de l'ADN et modification des histones	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tissu adipeux</li> <li>Ilots pancréatiques</li> </ul>
Disrupteurs endocriniens	Reméthylation de l'ADN des cellules germinales	<ul style="list-style-type: none"> <li>Transcriptome testiculaire</li> </ul>
Effet paternel	<ul style="list-style-type: none"> <li>Régulation de l'imprinting génomique (Prader Willi, Angelman, Beckwith-Wiedemann, Silver-Russel)</li> <li>Hyperméthylation de l'ADN</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Promoteur du gène PPAR hépatique</li> </ul>



**Figure 1. Aperçu de la physiopathologie de la résistance à l'insuline**

Dans le tissu musculaire et gras, et après liaison de l'insuline au récepteur de l'insuline, une activation d'IRS-1 induit plusieurs voies de signalisation. Via PI3-K et Akt, elle induira la translocation des transporteurs spécifiques GLUT4 à la membrane cellulaire, permettant le passage du glucose dans les cellules. Cette action contrôle donc l'homéostasie glucidique et énergétique. L'hyperphosphorylation de l'IRS-1 empêche cette signalisation, causant une résistance à l'insuline. L'hyperphosphorylation peut être induite par une accumulation de cytokines (inflammation), un stress cellulaire ou une surcharge en acides gras libres. La voie Ras-MEK-Erk impliquée dans la mitogenèse et prolifération cellulaire, et la voie STAT-5b, impliquée dans la transcription de gènes, ne sont dans ce cas pas inhibées. FOXO1 est un promoteur de l'expression d'enzymes de la néoglucogénèse. En présence d'insuline, la séquestration du facteur FOXO dans le cytosol empêchera l'expression de ces gènes. En cas de résistance à l'insuline et diminution de l'activité d'Akt, la gluconéogenèse sera maintenue, renforçant l'hyperglycémie et l'intolérance au glucose. IRS-1 : insulin receptor substrate; PI3-K : phosphoinositide 3-kinase; Akt : protein kinase B; GLUT4 : glucose transporter 4; FOXO : forkhead box protein O-1; FOXO1 : forhead box O1 gene; STAT-5b : signal transducer and activator of transcription 5b; Ras : GTPase; Erk : extracellular signal-regulated kinases; MAPK : mitogen-activated protein kinases; JAK : Janus kinase.

«dilemme nutritionnel»<sup>12</sup> devant un enfant préterme ou SGA, chez qui la suralimentation, même relative, pourrait être d'une part bénéfique au développement statural et probablement développemental, mais d'autre part, induire des modifications métaboliques (résistance à l'insuline) précoces avec des conséquences à long terme.

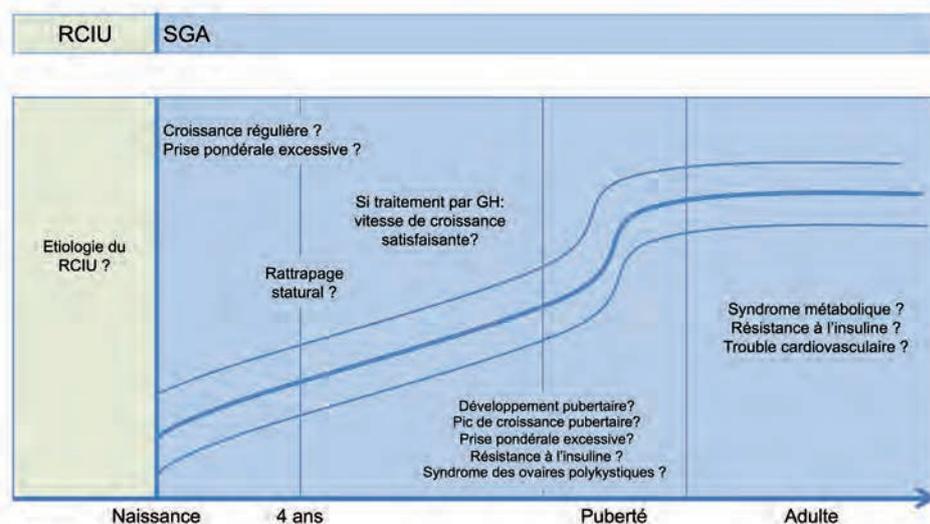
### Résistance à l'insuline

Le terme résistance à l'insuline (RI) décrit une altération de la réponse cellulaire à l'activité de l'insuline (figure 1). La RI, indépendamment de son étiologie, semble en lien causal avec des multiples troubles de santé chroniques, comme le diabète de type 2, l'hypertension artérielle, une dyslipidémie, l'athérosclérose, le syndrome des ovaires polykystiques, ou la stéatose hépatique.

Le mécanisme physiopathologique à l'origine du trouble de signalisation intracellulaire et de la RI chez les enfants nés SGA n'est, à ce jour, pas encore clairement identifié. Jaquet et coll. ont démontré une régulation altérée de l'expression de GLUT4 par l'insuline chez la souris SGA.<sup>13</sup> Chez le sujet né SGA, des altérations épigénétiques précoces de certains de ces facteurs sont par ailleurs discutées.

### Influence du poids maternel

L'état nutritionnel maternel dans le contexte d'un enfant née SGA a surtout été étudié dans un contexte de malnutrition avec carence d'apports nutritionnels pendant la grossesse. Le contexte a aujourd'hui changé dans la mesure où on assiste à une «épidémie» d'obésité. Des études ont mis en évidence le lien entre la prise pondérale gestationnelle insuffisante ou excessive, ou la perte pondérale excessive avant la grossesse et le risque de RCIU/SGA. Il faut souligner que les enfants issus des grossesses de mères en surpoids grandiront ensuite probablement dans un univers «obésogène», grevant d'autant plus leur pronostic pondéral et métabolique. Une excellente synthèse de cette problématique a été publiée récemment.<sup>14</sup>



**Figure 2. Etapes de surveillance spécifique de l'enfant né SGA par le pédiatre**

GH: hormone de croissance; SOPK: syndrome des ovaires polykystiques; RCIU: retard de croissance intra-utérin; SGA: small for gestational age.



## RETARD DE CROISSANCE INTRA-UTÉRIN, PUBERTÉ ET FERTILITÉ

La puberté des enfants nés préterme et des enfants nés SGA se déclenche avec un timing normal ou légèrement avancé, aussi bien chez la fille que chez le garçon. Le pic de croissance pubertaire semble plus précoce et plus court comparé aux enfants nés avec un poids normal. Ceci se traduit par un gain statural pubertaire diminué chez l'enfant SGA.<sup>15</sup> Un éventuel traitement par GH n'aura pas d'influence sur le déroulement pubertaire.

Le fait de naître SGA ne semble pas avoir d'effet sur la fonction gonadique ni sur la fertilité. En effet, les indicateurs de la fonction gonadique (AMH (*anti-müllerian hormone*) et Inhibine B) ainsi que les hormones de l'axe gonadotrope (hormone lutéinisante, hormone folliculostimulante) ne sont pas significativement différentes dans les groupes de sujets nés SGA et les contrôles.<sup>15</sup>

Cependant, il faut garder à l'esprit que la prise de poids rapide dans la petite enfance et la survenue d'un surpoids voire d'une obésité peuvent en soi induire ou aggraver une RI. Cette dernière est un facteur de risque connu de survenue d'une adrénarchie précoce, d'une hyperandrogénie, d'un syndrome des ovaires polykystiques ou d'une puberté précoce chez la fille.

## CONSÉQUENCES POUR LA PRATIQUE

L'enfant né SGA requiert une surveillance endocrinologique et métabolique particulière de la part du pédiatre, celle-ci étant spécifique à chaque période de la vie de l'enfant puis de l'adolescent. Elle est schématisée par la [figure 2](#).

## CONCLUSION

Les enfants nés préterme et/ou SGA demandent une attention toute particulière de la part du pédiatre, et notam-

ment une surveillance spécifique en termes de croissance staturo-pondérale et de survenue d'anomalies métaboliques. La nutrition de ces enfants est délicate, car elle doit permettre un rattrapage statural et pondéral adéquat, sans pour autant être excessive, et majorer le risque de survenue d'un surpoids et d'une résistance à l'insuline avec ses conséquences métaboliques et cardiovasculaires. Le pédiatre est en première ligne pour dépister ces complications. Il peut alors référer l'enfant à un endocrinologue pédiatre pour un suivi spécialisé. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

**Implications pratiques**

- > Les enfants nés préterme et/ou «petit pour l'âge gestationnel» SGA doivent avoir une surveillance étroite en termes de croissance staturale et pondérale
- > En cas de taille toujours inférieure à -2,5 déviations standards (DS) à quatre ans, l'enfant né SGA pourra bénéficier d'un traitement par hormone de croissance sous certaines conditions, et devra être adressé à un spécialiste
- > Une prise pondérale excessive dans les premiers mois de vie chez un enfant né préterme et/ou SGA prédispose à la survenue d'un surpoids dans l'enfance, d'une résistance à l'insuline et des conséquences métaboliques qui en découlent
- > L'initiation et le déroulement de la puberté chez les patients nés SGA doivent être suivis régulièrement, et en cas d'anomalie, doivent conduire à une consultation spécialisée chez un endocrinologue pédiatre

## Bibliographie

1 Voigt M, Fusch C, Olbertz D, et al. Analyse des Neugeborenenkollektive der Bundesrepublik Deutschland. *Geburtsh Frauenheilk* 2006;66:956-70.

2 Clayton PE, et al. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: A consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;92:804-10.

3 Lee PA, Chernausk SD, Hokken-Koelega ACS, Czernichow P, Board I. S. F. G. A. A. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: Management of short children born small for gestational age. April 24-October 1, 2001. *Pediatrics* 2003;111:1253-61.

4 Leger J, Noel M, Limal JM, Czernichow P. Growth factors and intrauterine growth retardation. II. Serum growth hormone, insulin-like growth factor (IGF) I, and IGF-binding protein 3 levels in children with intrauterine growth retardation compared with normal control subjects: Prospective study from birth to two years of age. Study Group of IUGR. *Pediatr Res* 1996;40:101-7.

5 Ranke MB, Lindberg A. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age or with Silver-Russell syndrome: Results from KIGS (Kabi International Growth Study), including the first report on final height. *Acta Paediatr* 1996;417:18-26.

6 Maiorana A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children born small for gestational age. *Pediatrics* 2009;124:e519-31.

7 Hales CN, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991;303:1019-22.

8 Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull* 2001;60:5-20.

9 Mathai S, et al. Insulin sensitivity and  $\beta$ -cell function in adults born preterm and their children. *Diabetes* 2012;61:2479-83.

10 Ong KK, et al. Insulin sensitivity and secretion in normal children related to size at birth, postnatal growth, and plasma insulin-like growth factor-I levels. *Diabetologia* 2004;47:1064-70.

11 Casey PH, et al. Evolution of obesity in a low birth weight cohort. *J Perinatol* 2012;32:91-6.

12 Brown LD, Hay WW. The nutritional dilemma for preterm infants: How to promote neurocognitive development and linear growth, but reduce the risk of obesity. *J Pediatr* 2013; epub ahead of print.

13 Jaquet D, Vidal H, Hankard R, Czernichow P, Levy-Marchal C. Impaired regulation of glucose transporter 4 gene expression in insulin resistance associated with in utero undernutrition. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3266-71.

14 Black RE, et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet* 2013;382:427-51.

15 Verkauskienė R, Petraitiene I, Albertsson-Wikland K. Puberty in children born small for gestational age. *Horm Res Paediatr* 2013;80:69-77.

16 Seki Y, Williams L, Vuguin PM, Charron MJ. Mini-review: Epigenetic programming of diabetes and obesity: Animal models. *Endocrinology* 2012;153:1031-8.

17 Somm E, et al. Early metabolic defects in dexamethasone-exposed and undernourished intrauterine growth restricted rats. *PLoS ONE* 2012;7:e50131.

\* à lire  
\*\* à lire absolument