

La période périnatale et la programmation de l'obésité

Patricia Parnet

UN, CHU Nantes, INRA, UMR 1280,
PhAN, F-44000 Nantes, France

Définition de l'obésité

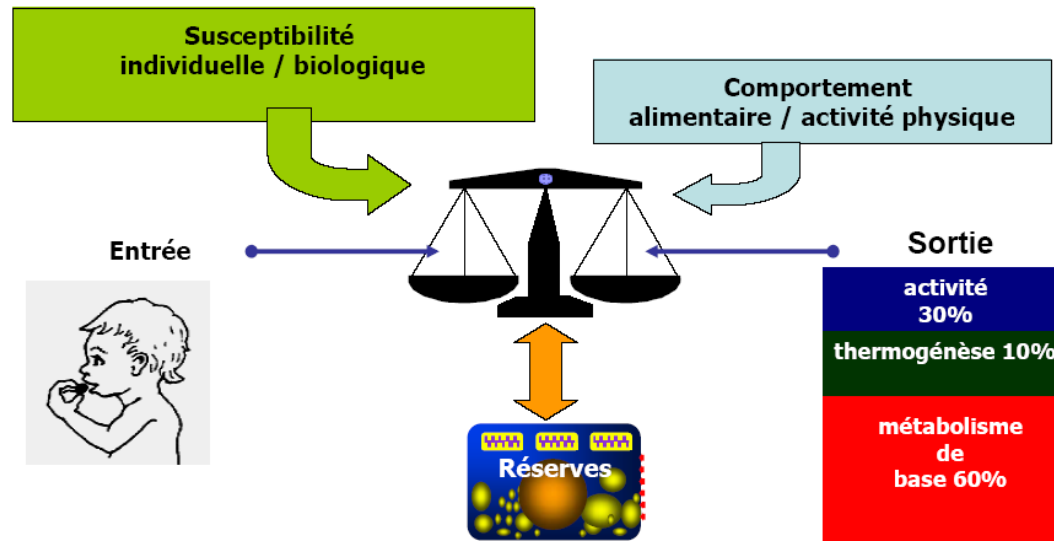
- Definition: poids excessif qui peut avoir un impact sur la santé
- Comment mesure-t-on qu'une personne est obèse?
 - Index de masse corporelle (IMC)= $\text{masse} / \text{taille}^2$, exprimé en kg/m^2
- Classes d'IMC:
 - Poids normal= 18.5-24.9
 - Surpoids= 25-29.9
 - Obésité= 30 ou plus



Les causes de l'épidémie d'obésité

- L'équation est simple: on ingère plus de calories que ce qu'on dépense...elles sont stockées sous formes de réserves adipeuses.
- Les causes:
 - Moins de 30% de l'obésité est expliqué par une origine génétique
 - Les choix alimentaires ont évolués: plus d'aliments riches en graisses et en sucres, plus d'aliments transformés, plus d'aliments sans intérêt nutritionnels, plus de sel, une réduction des apports en vitamines et en minéraux.

Déterminants de la Balance d'Energie



Facteurs prédictifs de l'obésité

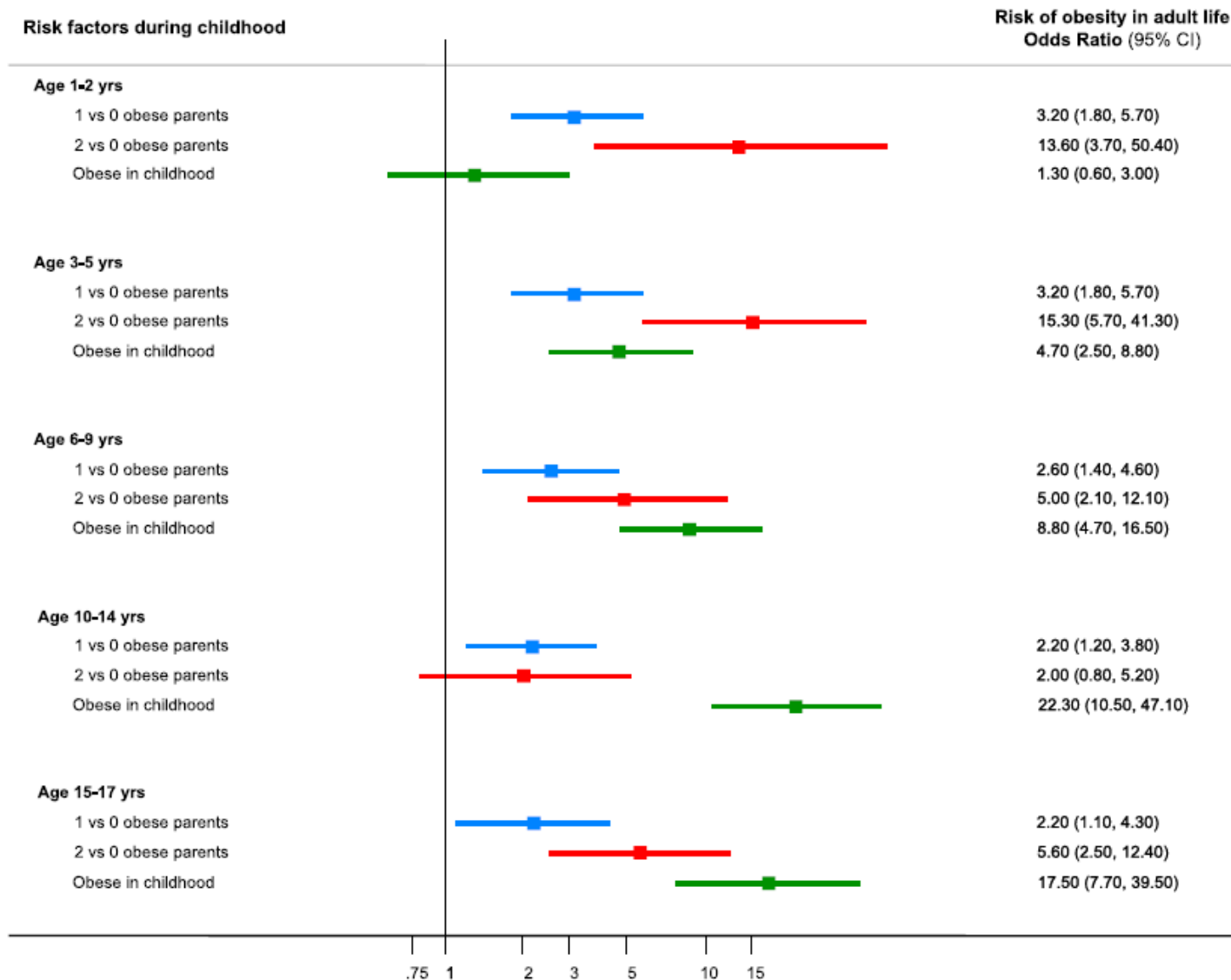


Figure 1. Contribution of Parental Obesity to Offspring Future Risk of Obesity

Risk of obesity in adult life (21–29 years) if one parent (blue), both parents (red), or the individuals themselves (green) were obese during the individuals' childhood or adolescence. Adult obesity was defined as BMI ≥ 27.8 kg/m². Data were derived from Whitaker et al. (1997). Figure adapted from Loos (2012).

Principaux faits

À l'échelle mondiale, le nombre de cas d'obésité a presque triplé depuis 1975.

En 2016, plus de 1,9 milliard d'adultes étaient en surpoids. Sur ce total, plus de **650 millions étaient obèses**.

39% des adultes âgés de 18 ans et plus étaient en surpoids en 2016 et **13% étaient obèses**.

La plupart de la population mondiale vit dans des pays où le surpoids et l'obésité font davantage de morts que l'insuffisance pondérale.

En 2016, **41 millions d'enfants de moins de 5 ans** étaient en surpoids ou obèses et plus de **340 millions d'enfants et d'adolescents âgés de 5 à 19 ans** étaient en surpoids ou obèses.

Problème de poids chez les enfants



- Le surpoids et l'obésité ont fortement augmentés dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, en particulier en milieu urbain.
- En Afrique, le nombre d'enfants en surpoids ou obèses a augmenté de près de 50% depuis 2000. Près de la moitié des enfants de moins de 5 ans en surpoids ou obèses vivaient en Asie en 2016.
- À l'échelle mondiale, le surpoids et l'obésité sont liés à davantage de décès que l'insuffisance pondérale qui perdure cependant dans certaines parties de l'Afrique subsaharienne et de l'Asie.

Une double charge de morbidité



Organisation
mondiale de la Santé

- De nombreux pays à revenu faible ou intermédiaire sont aujourd'hui confrontés à une «double charge» de morbidité.
- En milieu urbain: les problèmes des maladies infectieuses et de la dénutrition subsistent associés à une augmentation rapide des facteurs de risque pour les maladies non transmissibles, comme l'obésité et le surpoids.
- Dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, les enfants risquent davantage de ne pas recevoir une alimentation adaptée à leur âge, que ce soit au stade prénatal, à celui du nourrisson ou du jeune enfant.
- Parallèlement, ils sont exposés à des aliments riches en lipides, en sucre, en sel, très caloriques, mais pauvres en micronutriments, qui tendent à être moins chers, mais aussi de qualité nutritionnelle inférieure.
- Ces habitudes alimentaires, associées à la sédentarité, entraînent une augmentation marquée de l'obésité chez l'enfant alors que les problèmes de malnutrition ne sont toujours pas résolus.

Plan d'application exhaustif concernant la nutrition chez la mère, le nourrisson et le jeune enfant

CRNH-Go Vannes 5 Avril 2019

CIBLE MONDIALE 1 : RETARD DE CROISSANCE

D'ici 2025, réduire de 40 % le nombre d'enfants de moins de cinq ans présentant un retard de croissance. Cette cible suppose de réduire, d'ici 2025, le nombre d'enfants présentant un retard de croissance de 40 % en termes relatifs par rapport à l'année de référence 2010. Cela représenterait une baisse de 3,9 % par an entre 2012 et 2025, en termes relatifs,¹⁸ et ferait passer le nombre de ces enfants de 171 millions en 2010 à quelque 100 millions, soit 25 millions de moins.



Organisation
mondiale de la Santé

CIBLE MONDIALE 3 : INSUFFISANCE PONDÉRALE À LA NAISSANCE

D'ici 2025, réduire de 30 % l'insuffisance pondérale à la naissance. Cette cible suppose de réduire de 30 % en termes relatifs, d'ici 2025, le nombre d'enfants dont le poids de naissance est inférieur à 2500 g par rapport à une référence correspondant à la période 2006-2010. Cela représenterait une

réduction de 30 % entre 2012 et 2025. Au Bangladesh et en Inde,



CIBLE MONDIALE 4 : SURPOIDS

D'ici 2025, pas d'augmentation du pourcentage d'enfants en surcharge pondérale. Cette cible suppose que la prévalence mondiale de 6,7 % estimée pour 2010 (intervalle de confiance de 95 %, 5,6-7,7) ne passe pas à 10,8 % en 2025, ce qui serait le cas si les tendances actuelles se maintenaient,²² et que le nombre d'enfants de moins de cinq ans en surcharge pondérale ne monte pas de 43 à 70 millions environ.



CIBLE MONDIALE 5 : ALLAITEMENT

D'ici 2025, porter les taux d'allaitement exclusif au sein au cours des six premiers mois de la vie à au moins 50 %. Pour atteindre cette cible, il faudrait que la moyenne mondiale actuelle, estimée à 37 % pour la période 2006-2010, passe





**Pr David
Barker
1938-2013**

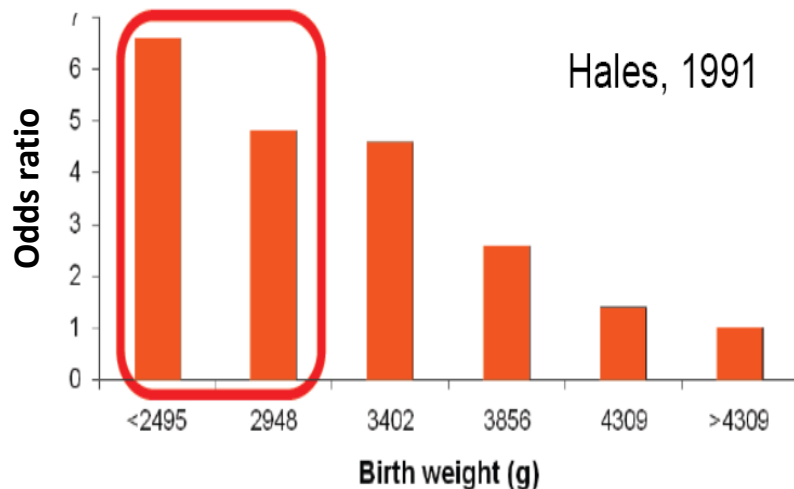
Observations épidémiologiques initiales et confirmation

- Relation forte entre la mortalité infantile élevée autour de 1920 et le décès par maladies cardiovasculaires 50 ans (entre 35 et 74 ans) plus tard en Angleterre et au Pays de Galles (Lancet 1986). Etude réalisée sur 212 régions de Grande Bretagne.
- Lien avec le niveau de pauvreté des régions du Nord et de l'Ouest et protection du risque à Londres et sa banlieue.
- Forsdahl et al., (1977), Noktola et al., (1985) et Buck et al., (1982) concluent de même pour la Norvège, la Finlande et les Etats-unis.

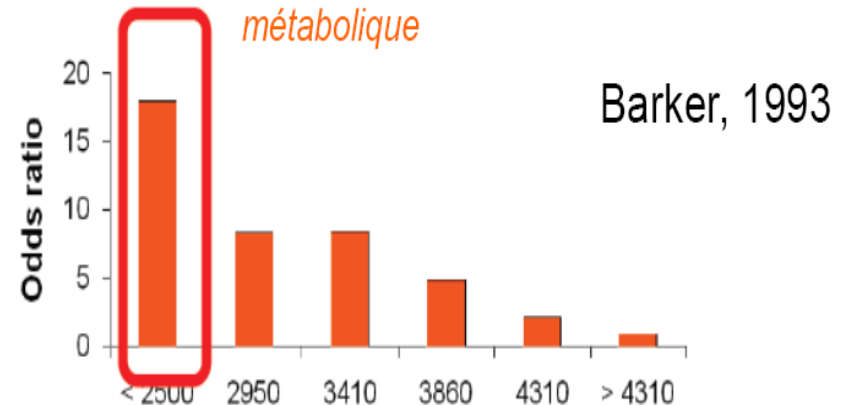
Conclusion: *Des conditions de vie précaires pendant l'enfance augmentent le risque de développer et de décéder d'une maladie cardiovasculaire*

Relation inverse entre le poids de naissance et les pathologies métaboliques

Poids de naissance et perturbations de l'homéostasie glucidique



Poids de naissance et syndrome métabolique



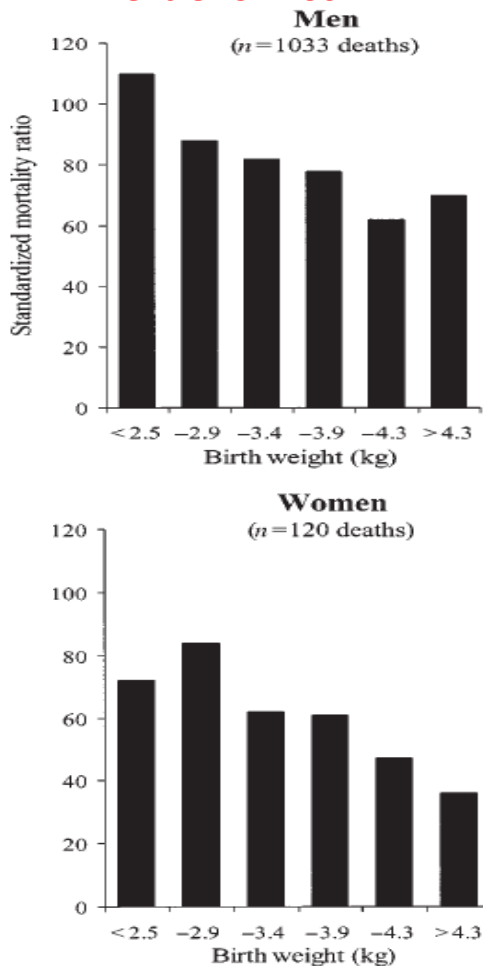
Association observée entre T2D et poids de naissance à partir de l'étude « Nurses » sur 121 700 femmes nées entre 1921 et 1946 et suivies à partir de 1976. (Rich-Edwards Ann Int Med 1999)

Hypothèse: la FOAD, l'origine fœtale des maladies de l'adulte

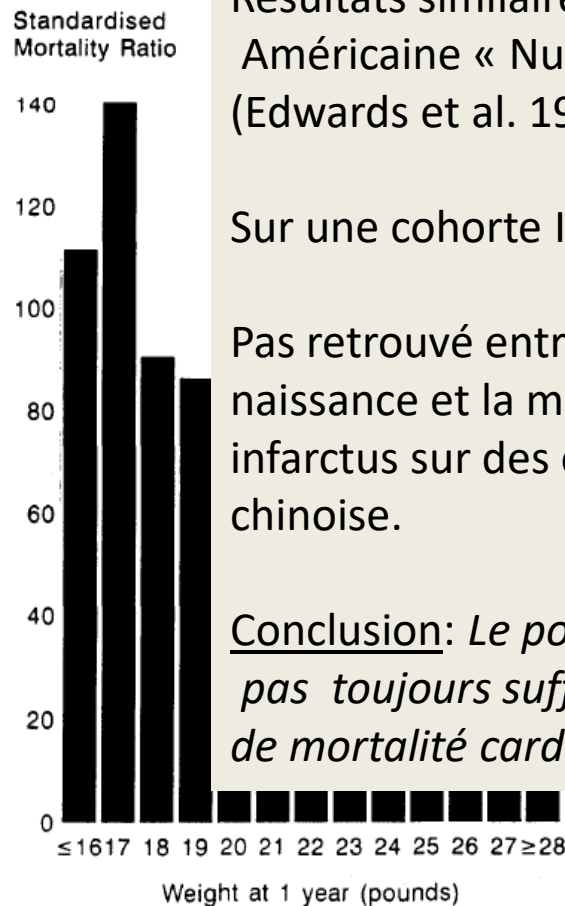
Barker DJ: « An environment which produces poor fetal growth is followed by an adult environment that determine high risk for ischemic heart disease » and other chronic illness.

Analyse d'archives de recueil de poids de naissances et de suivi, dans 3 régions de Grande Bretagne (15 000 individus)

Poids de naissance et mortalité coronarienne chez des hommes et les femmes du comté d'Hertfordshire nés entre 1911-30



Poids à 1 an et mort par maladie cardiaque
8350 hommes nés entre 1911 et 1930



Résultats similaires obtenus dans l'étude Américaine « Nurses » sur 80 000 femmes. (Edwards et al. 1995)

Sur une cohorte Indienne. Stein et al. 1996

Pas retrouvé entre le poids des bébé à la naissance et la mortalité par infarctus sur des cohortes japonaise et chinoise.

Conclusion: *Le poids à la naissance n'est pas toujours suffisant pour prédire un risque de mortalité cardiovasculaire*



Famine hollandaise de 1944

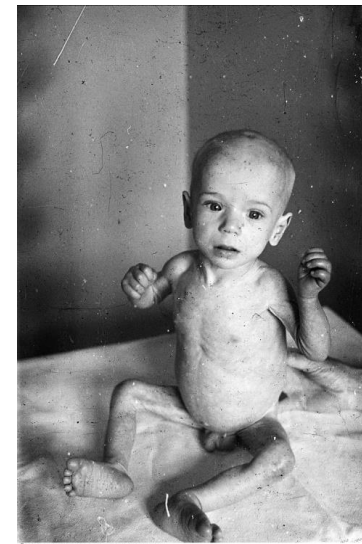
dans l'ouest des Pays Bas a duré de 5 à 6 mois

Décembre 1943: 1800 calories

Novembre 1944: 1000 calories

Entre Décembre 1944 et Avril 1945:
400-600 calories

Juin 1945 : 2000 calories

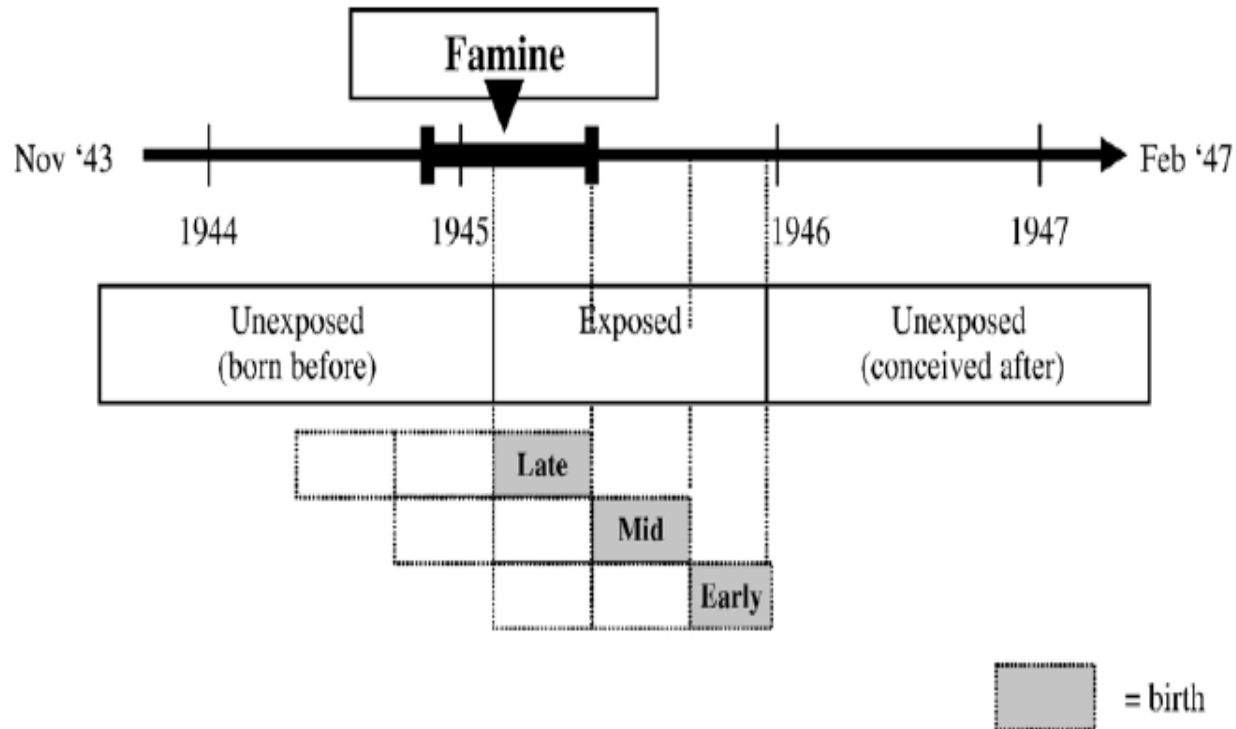


2414 bébés inclus dans l'analyse

L'étude des famines

Le cas de la famine Hollandaise (nov 1944-mai 1945)

Les enfants ont été exposés in-utéro au 1^{er}, 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre de gestation



Ravelli et al. Lancet 1998

Roseboom et al. 2001

Conséquences à long terme selon la période d'exposition

Exposition à la famine pendant la gestation

3^{ème} trimestre

Petit poids de naissance
Intolérance au glucose

2^{ème} trimestre

Intolérance au glucose
Fonction rénale altérée
Asthme

1^{er} trimestre

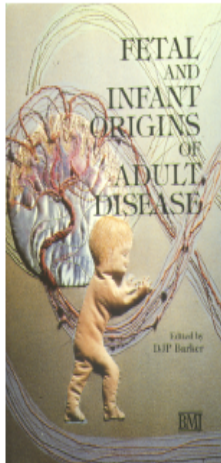
Intolérance au glucose
Profil lipidique athérogénique
Altération coagulation sanguine
Obésité (seulement les femmes)
Sensibilité au stress
Maladies cardiaques
Cancer du sein

Conclusion: l'intolérance au glucose, l'hypercholestérolémie, l'hypertension artérielle et l'obésité observée ont pour origine le manque de nutriments survenu *in utero* mais sont programmées à différentes périodes du développement.

La carence nutritionnelle pendant le début de la gestation affecte le développement et le fonctionnement des organes de façon irréversible.

La période pré-implantatoire est particulièrement critique.

Les pathologies à long terme associées à une dénutrition pendant la gestation ne sont pas forcément associées à un petit poids de naissance



Origines développementales des maladies de l'adulte

"L'hypothèse de Barker"

Malnutrition maternelle Anomalie placentaire



Restriction de la croissance foetale



Structure et/ou fonction altérée
(cellules β , muscle, adipocytes, rein, foie)

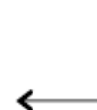


**Obésité
Vieillessement**

Dysfonctions métaboliques

Diabète de Type 2

Hypertension



SYNDROME METABOLIQUE

RELATION ENTRE LE POIDS DE NAISSANCE, LE RATRAPAGE DE CROISSANCE POSTNATAL ET LA SANTÉ ULTÉRIEURE

Impact du rattrapage de croissance

Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study
BMJ 1999

J G Eriksson, T Forsén, J Tuomilehto, P D Winter, C Osmond, D J P Barker

Table 2 Hazard ratios for coronary heart disease according to size at birth and body mass index at age 11 years

Variable	No of men	Hazard ratio (No of deaths)	P for trend	Adjusted for gestation
Birth weight (g)				
≤2500	145	1.13 (11)	0.15	0.05
−3000	557	1.23 (48)		
−3500	1328	1.46 (133)		
−4000	1165	1.11 (88)		
>4000	446	1.00 (30)		
Ponderal index at birth (kg/m³)				
≤25	724	2.07 (82)	<0.0001	<0.0001
−27	1099	1.75 (106)		
−29	1081	1.33 (80)		
>29	722	1.00 (41)		
Body mass index (kg/m²) at age 11				
≤15.5	887	1.00 (59)	0.004	—
−16.5	1160	1.28 (99)		
−17.5	992	1.35 (89)		
>17.5	602	1.53 (63)		

Table 3 Hazard ratios for death from coronary heart disease according to ponderal index at birth and body mass index at age 11 years, adjusted for length of gestation

Body mass index* (kg/m ²) (No of deaths)				
Ponderal index (kg/m ³)	≤15.5	−16.5	−17.5	>17.5
≤25	2.7 (21)	3.3 (26)	3.7 (19)	5.3 (14)
−27	1.5 (14)	3.2 (40)	4.0 (35)	2.7 (14)
−29	2.2 (17)	1.6 (18)	1.8 (19)	3.2 (21)
>29	1.0 (4)	1.7 (11)	1.5 (12)	1.9 (12)

*Cut off points are approximately quantiles.

4000 hommes nés à Helsinki
Nés entre 1924 et 1933.
Scolarisés et suivie jusqu'à la fin de l'adolescence.

Key messages

- Men who had low birth weight or were thin at birth have high death rates from coronary heart disease
- Death rates are even higher if weight "catches up" in early childhood
- Death from coronary heart disease may be a consequence of prenatal undernutrition followed by improved postnatal nutrition
- Programmes to reduce obesity among boys may need to focus on those who had low birth weight or who were thin at birth

Hypothèse de la réponse adaptative prédictive

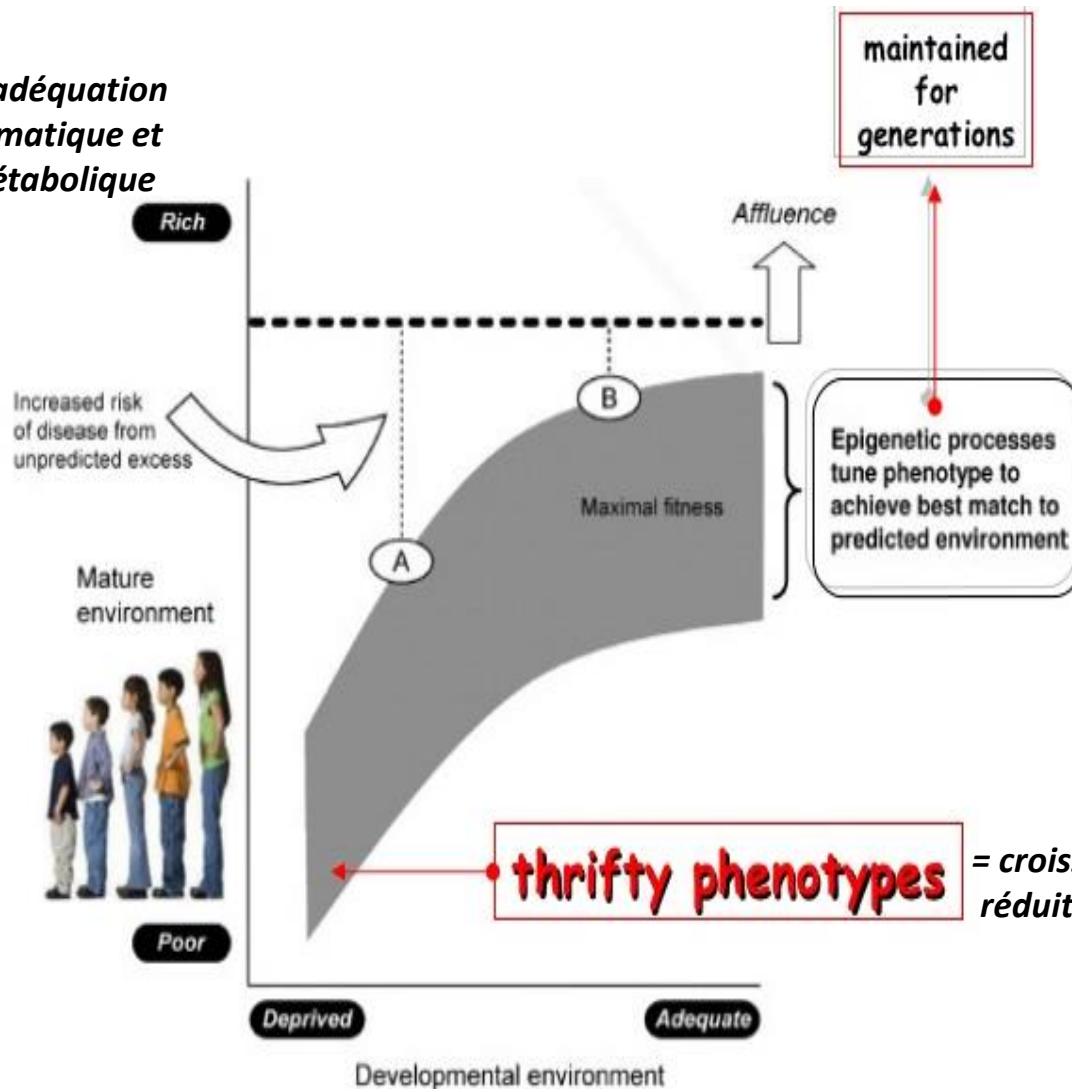
Living with the Past: Evolution, Development, and Patterns of Disease

Peter D. Gluckman^{1*} and Mark A. Hanson²

Developmental plasticity and human health

Patrick Bateson¹, David Barker², Timothy Clutton-Brock³, Debal Deb⁴, Bruno D'Udine⁵, Robert A. Foley⁶, Peter Gluckman⁷, Keith Godfrey², Tom Kirkwood⁸, Marta Mirazón Lahr⁹, John McNamara⁹, Neil B. Metcalfe¹⁰, Patricia Monaghan¹⁰, Hamish G. Spencer¹¹ & Sonia E. Sultan¹²

*Inadéquation
somatique et
métabolique*



- Faibles apports nutritionnels ou manque d'oxygène entraîne une diminution de la vitesse de développement du fœtus.
- Adaptation/petite taille propice à la survie.
- Adaptations fonctionnelles et métaboliques en adéquation avec les apports.
- Si déviation entre la situation « prédite » *in utero* et la situation réelle, la fréquence des pathologies cardio-métabolique est augmentée (Bateson et coll, Nature 2004, Gluckman et Hanson, Science 2004).

thrifty phenotypes = croissance somatique réduite

Obésité et poids de naissance

Certains relevés cliniques : association entre poids de naissance et développement de l'obésité.

Un poids élevé à la naissance , en particulier lors d'un diabète gestationnel est plus souvent associé à un surpoids chez l'adolescent (Gillman et coll, 2003).

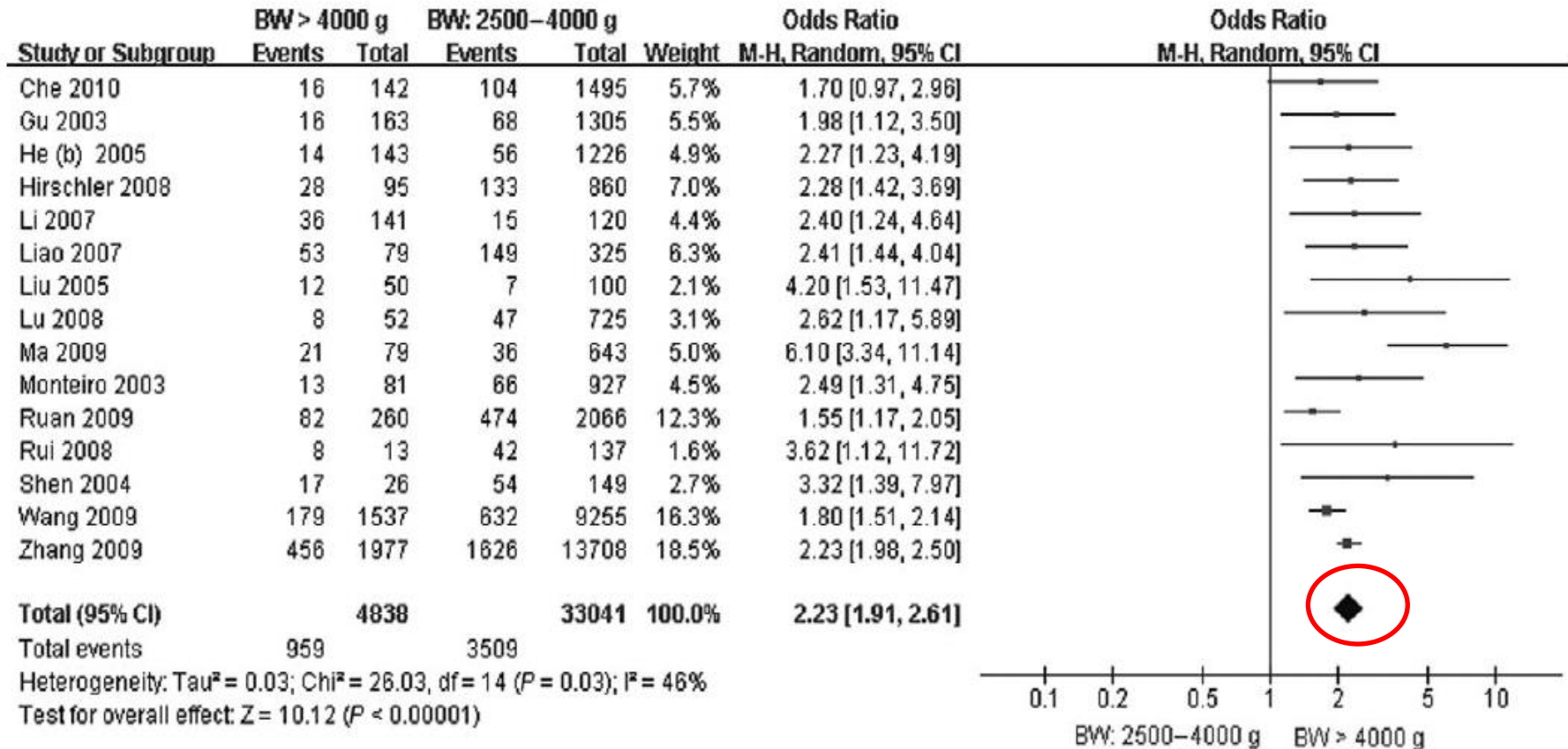
Birth Weight Category (kg)	n	Mean (SD) BMI (kg/m ²)	No. (%) at Risk of Overweight	No. (%) Overweight
Girls				
0.5-< 2.5	255	18.6 (3.2)	28 (11.3)	8 (3.1)
2.5-< 3.0	1006	18.6 (3.3)	116 (12.0)	43 (4.3)
3.0-< 3.5	3146	18.8 (3.2)	370 (12.3)	128 (4.1)
3.5-< 4.0	2638	19.2 (3.3)	340 (13.7)	148 (5.6)
4.0-< 4.5	806	19.4 (3.4)	125 (16.7)	56 (6.9)
4.5-< 6	130	19.9 (3.7)	22 (18.3)	10 (7.7)
Boys				
0.5-< 2.5	178	18.7 (3.5)	20 (12.3)	15 (8.4)
2.5-< 3.0	626	19.0 (3.5)	78 (13.6)	53 (8.5)
3.0-< 3.5	2182	18.9 (3.3)	290 (14.4)	170 (7.8)
3.5-< 4.0	2598	19.1 (3.4)	388 (16.3)	224 (8.6)
4.0-< 4.5	1062	19.6 (3.4)	168 (17.6)	109 (10.3)
4.5-< 6	254	20.0 (3.5)	44 (20.5)	39 (15.4)

Obésité et poids de naissance

Certains relevés cliniques : association entre poids de naissance et développement de l'obésité.

Metanalyse. Yu et coll 2011

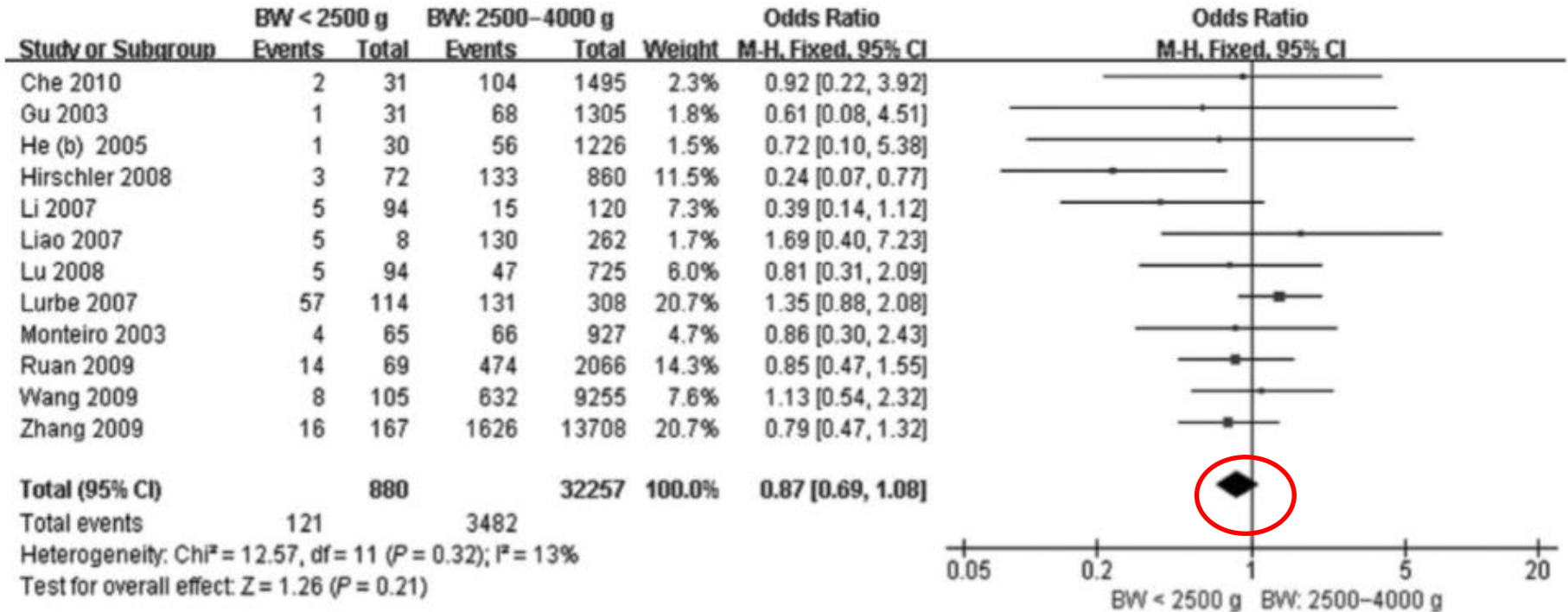
Un surpoids à la naissance est associé à un risque plus élevé d'obésité chez les jeunes adultes



Obésité et poids de naissance

Un petit poids à la naissance est associé à un risque plus faible d'obésité chez les jeunes adultes

Metanalyse. Yu et coll 2011



Obésité et petit poids de naissance

Certains relevés cliniques : association entre poids de naissance et développement de l'obésité.

Un petit poids pour l'âge gestationnel est parfois associé à plus d'adiposité abdominale pendant l'enfance ou à l'âge adulte (Biosca et Collado, 2011; Hediger et coll. 1998).

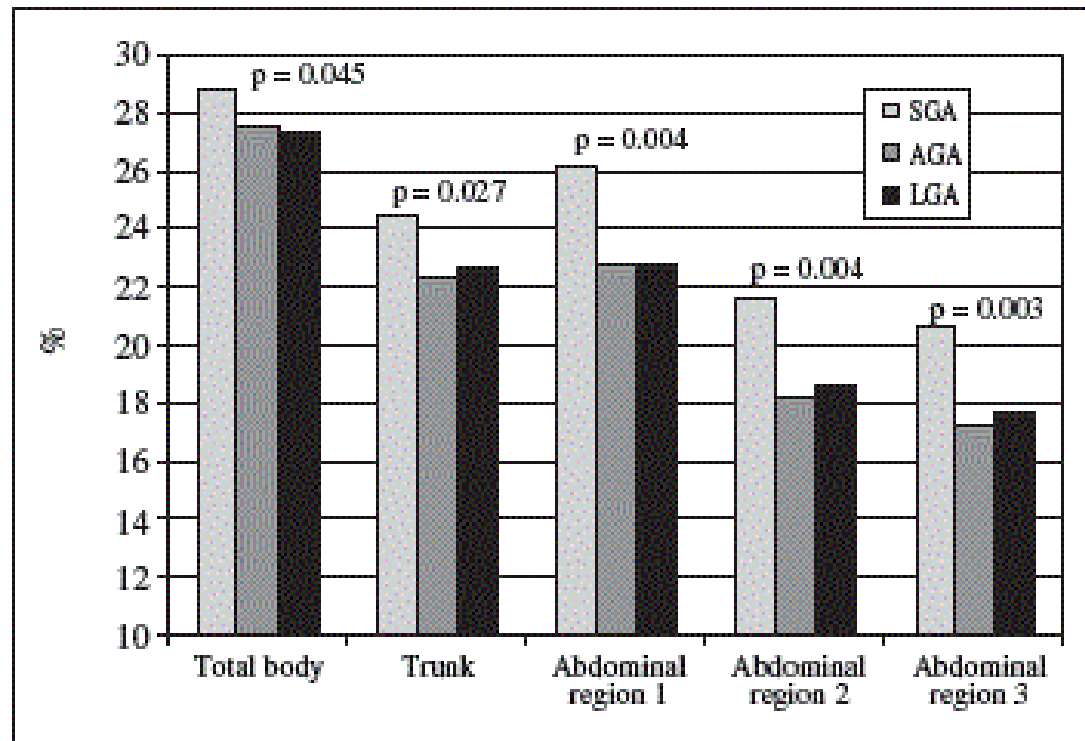


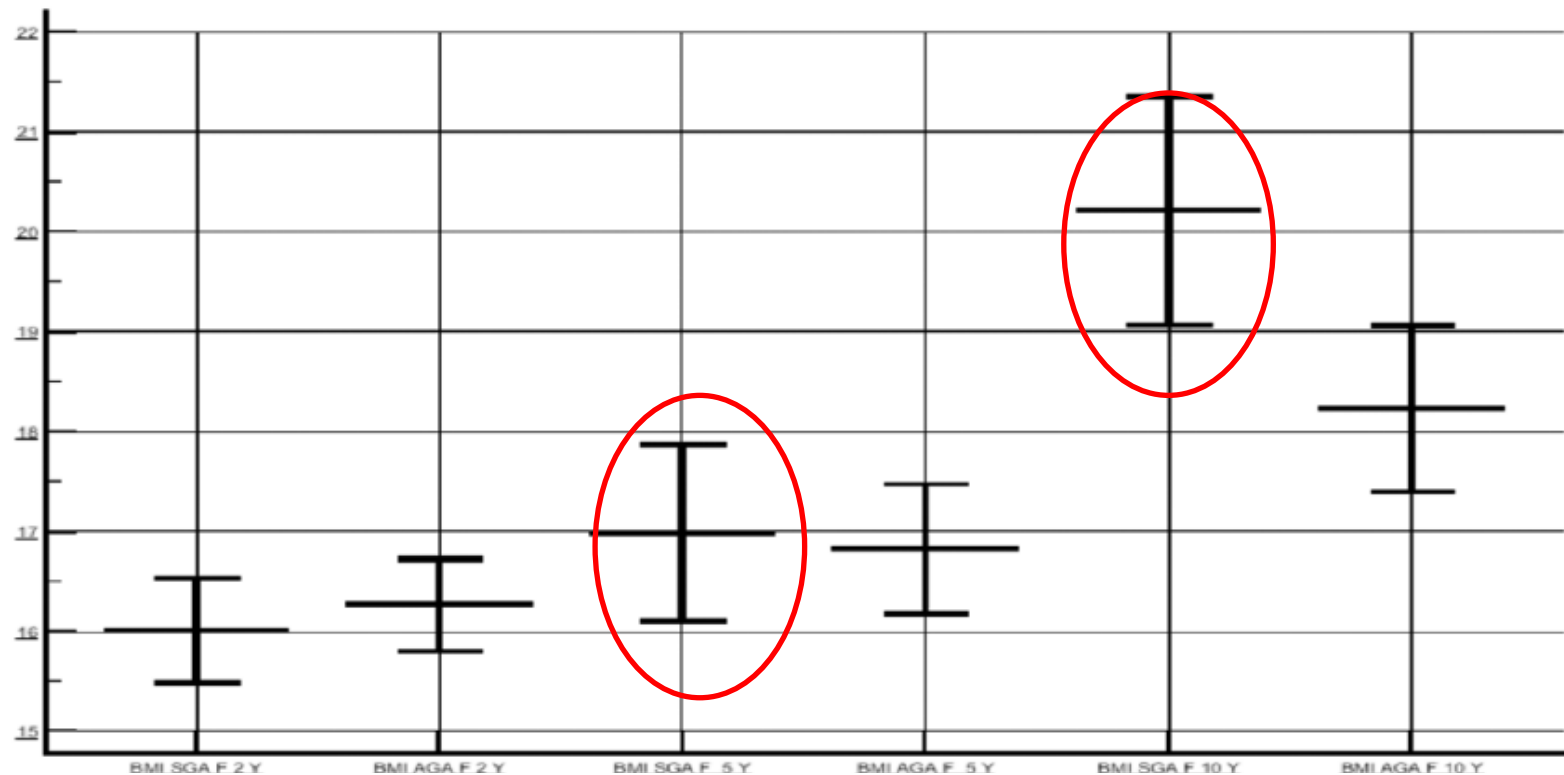
Fig. 1.—Percentage of body fat (%) by DXA in whole body, trunk and in the three abdominal group.

Obésité et petit poids de naissance

Certains relevés cliniques : association entre poids de naissance et développement de l'obésité.

Dans certaines études les petits poids de naissances restent de stature faible avec peu de masse adipeuse. Pour d'autres une surcharge pondérale, à l'âge adulte, est liée à un rattrapage de croissance précoce (Gallo et coll, 2016; Yu et coll, 2011 et Kramer et coll. 2014).

De nombreuses études publiées entre 1970 et 1990, avant l'"épidémie" de surpoids et d'obésité chez les enfants, associaient le petit poids de naissance avec une stature faible, un IMC faible et une faible valeur de la mesure des plis adipeux (Kramer et coll. 2014).



BMI SGA 2 ans BMI AGA 2 ans BMI SGA 5 ans BMI AGA 5 ans BMI SGA 10 ans BMI AGA 10 ans

Adiposité et petit poids de naissance

Plusieurs études cliniques montrent une relation inverses entre le poids de naissance et les dépôts adipeux.

A la naissance l'enfant de petit poids a peu de masse grasse, cependant la répartition est différente de l'enfant de poids normal (Harrington et coll, 2004) puisqu'elle est plutôt centrale que sous-cutanée (Yoshikawa K et coll, 2010; Labayen et coll, 2008)

Et bien que les plis adipeux à la naissance soient inférieurs à celle de l'enfant de poids normal, ceux-ci évoluent rapidement au cours des premiers mois.

D'autre part si leur masse maigre reste faible pendant les premiers mois, la masse grasse par la suite ne diffère pas des enfants de poids normal mais le rapport des deux devient plus important (Hediger et coll, 1998).

Quelques études montrent à l'adolescence un dépôt adipeux sous cutané abdominal plus important chez les enfants nés avec un petit poids (Labayen et coll, 2008, Ratnasingham 2017).

Adiposité et petit poids de naissance

Table 3 Unstandardized regression coefficients (*B*) and s.e. showing the association between birth weight Z-score and body composition variables in males and females adolescents after controlling for age, pubertal stage, socioeconomic status, gestational age, physical activity, and height

Variable	All adolescents (<i>n</i> = 1,223)			Males (<i>n</i> = 553)			Females (<i>n</i> = 670)			Interaction between adjusted birth weight and sex
	<i>B</i>	s.e.	<i>P</i>	<i>B</i>	s.e.	<i>P</i>	<i>B</i>	s.e.	<i>P</i>	<i>P</i>
Fat-free mass (kg)	0.474	0.431	0.272	-0.538	0.642	0.402	1.432	0.360	<0.001	<0.001
Fat mass (kg)	1.487	0.433	0.001	—	—	—	—	—	—	0.475
%Body fat	1.587	0.479	0.001	2.561	0.800	0.001	0.650	0.468	0.165	<0.001
Waist circumference (cm)	1.421	0.496	0.004	2.023	0.737	0.006	0.840	0.604	0.165	<0.001
Subscapular SFT (mm) ^a	-0.022	0.010	0.026							0.144

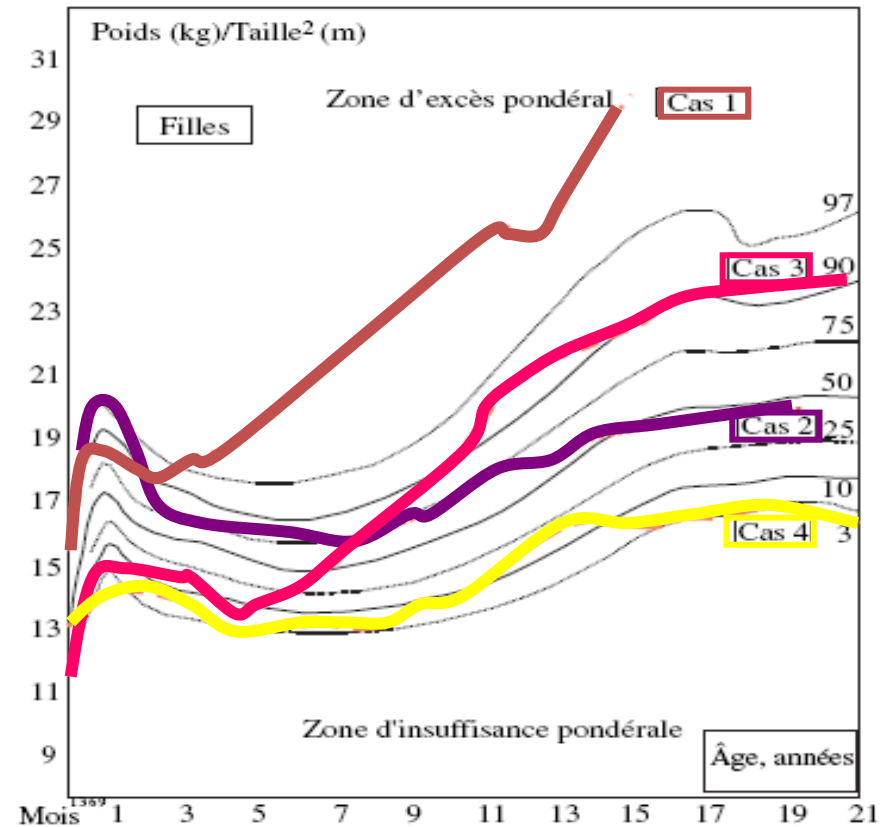
^aBirth weight Z-score controlling also for tricipital skinfold thickness.

SFT, skinfold thickness.

Rattrapage de croissance et morbidité associée à l'obésité chez les enfants de petits poids

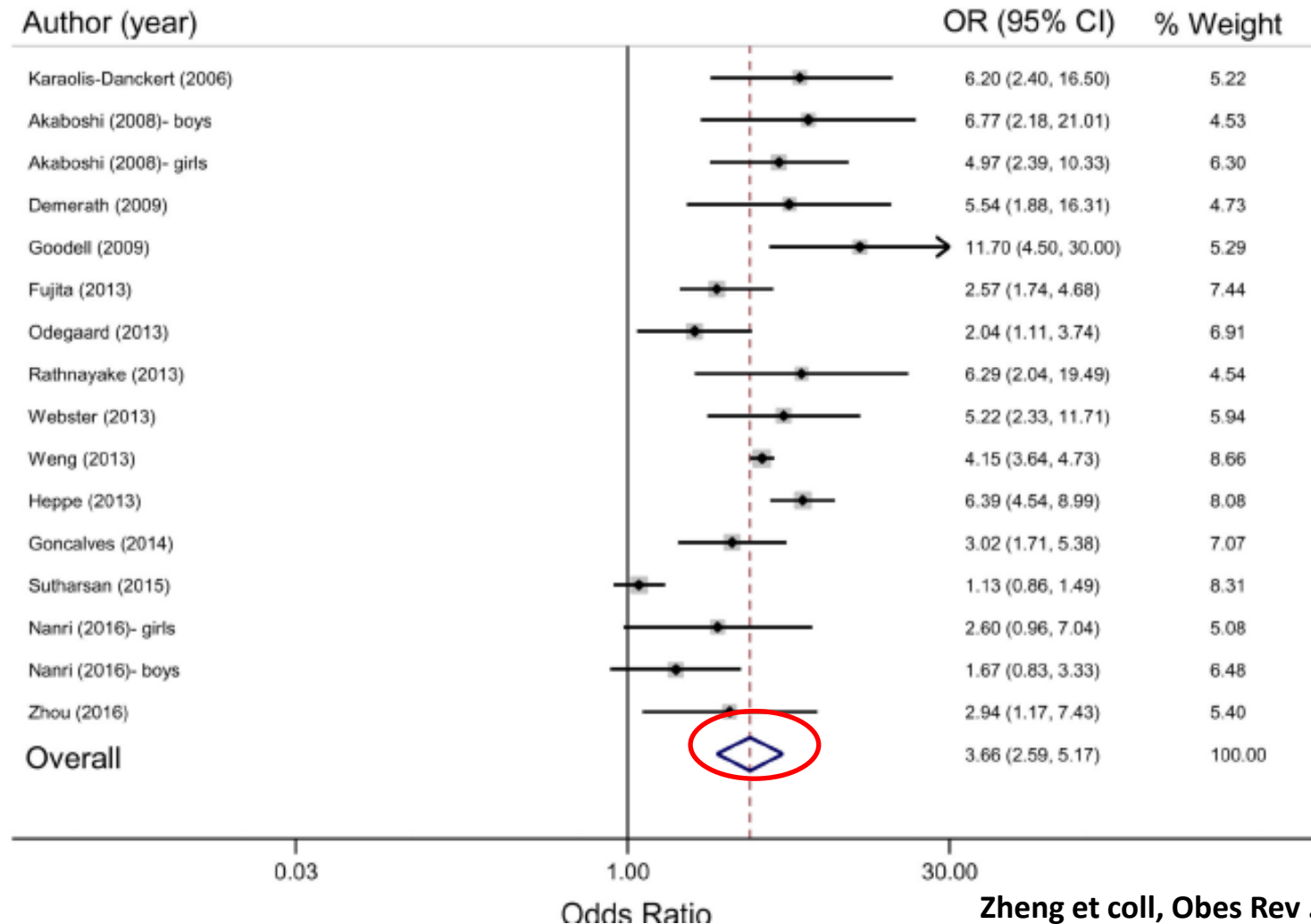
Le rattrapage de croissance qui correspond après la naissance à une sortie de la courbe de croissance (1 percentile équivalent à un score de prise de poids de 0,67) est nécessaire pour la survie de l'enfant et sa croissance et favorise son développement cognitif et psychomoteur (Yeung et coll, 2006) .

Cependant un rattrapage rapide de croissance chez l'enfant de petits poids ou de poids normal au cours des 3 premiers mois présente un profil cardiométabolique désavantageux (Mericq et coll, 2017; Ong et coll, 2007; Leunissen et coll, 2009; Zheng et Ong, 2018) (résistance à l'insuline, T2D, obésité et maladie cardiovasculaire (Ibanéz et coll, 2006)).



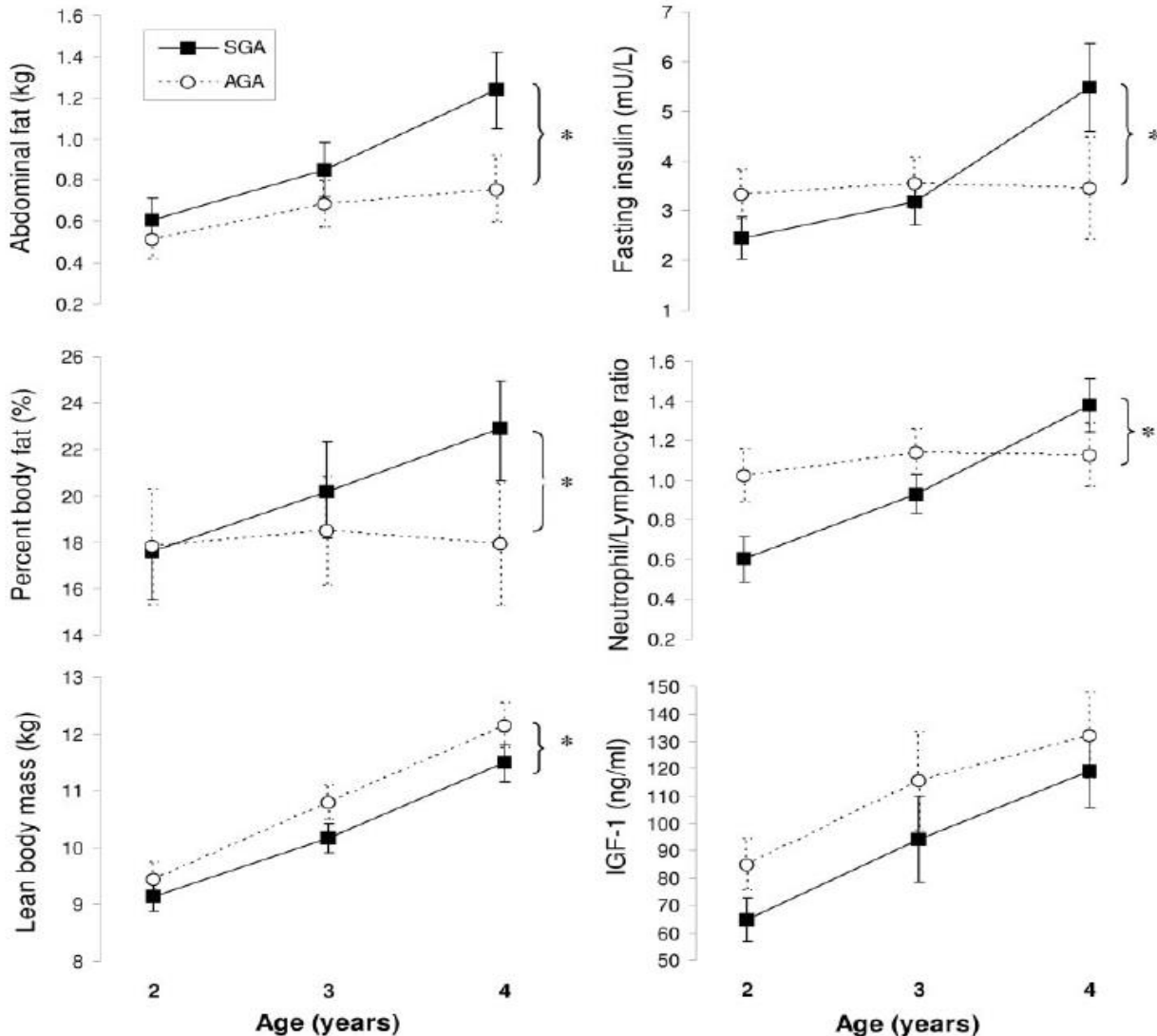
Rattrapage de croissance et morbidité associée à l'obésité chez les enfants de petits poids

OR surpoids/obésité lors d'un rattrapage précoce pendant la petite enfance



Rattrapage de croissance et morbidité associée à l'obésité chez les enfants de petits poids

Paramètres physiologiques et métaboliques



Ibanez et coll, 2006

Petit poids de naissance et syndrome métabolique

Syndrome métabolique : ensemble d'altérations métaboliques: obésité viscérale, dyslipidémie, intolérance au glucose ou T2D et hypertension (Alberti et coll. 2005).

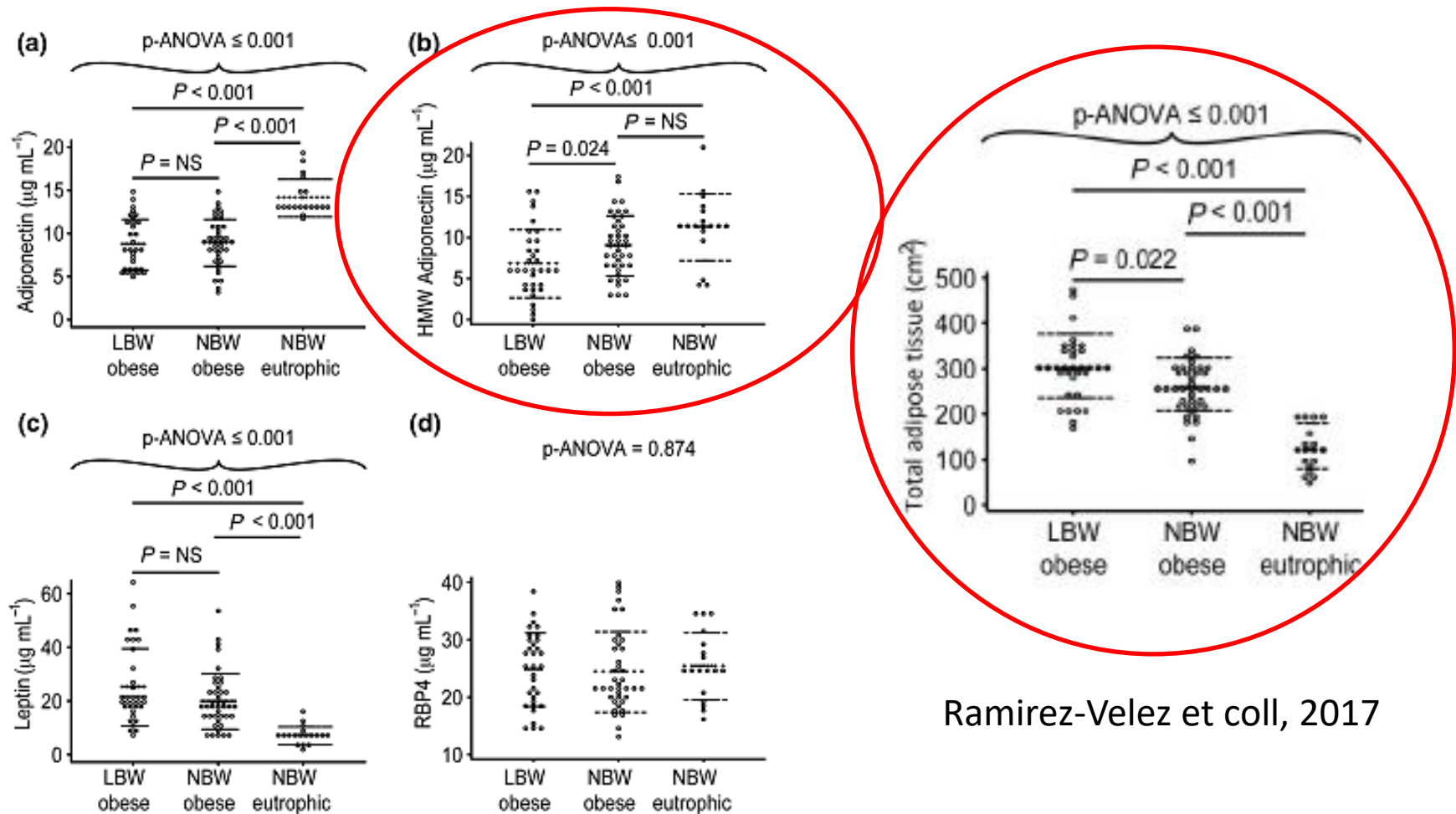
Données conflictuelles (Hirschler V et coll. 2008). Association positive par Ramadhani et coll, 2006 dans l'étude ARYA mais négative sur la cohorte Koréenne (Cohorte KNHANES) par Cho et coll, 2014.

Relation entre faible poids de naissance et résistance à l'insuline mesurée à 1 an (Giapros et coll, 2017; Norris et coll, 2012; Zhanget coll., 2014) avec un risque de développer un T2D à l'âge adulte. Effet plus important si rattrapage de croissance et IMC plus élevé (Veening MA, et coll 2002).

Les enfants obèses nés de petit poids ont une insulinémie à jeun plus élevée que les nés de poids normaux et des niveaux d'insuline et de glucose plus élevé 120 min après une charge de glucose (Dominguez-Hernandez et coll, 2016).

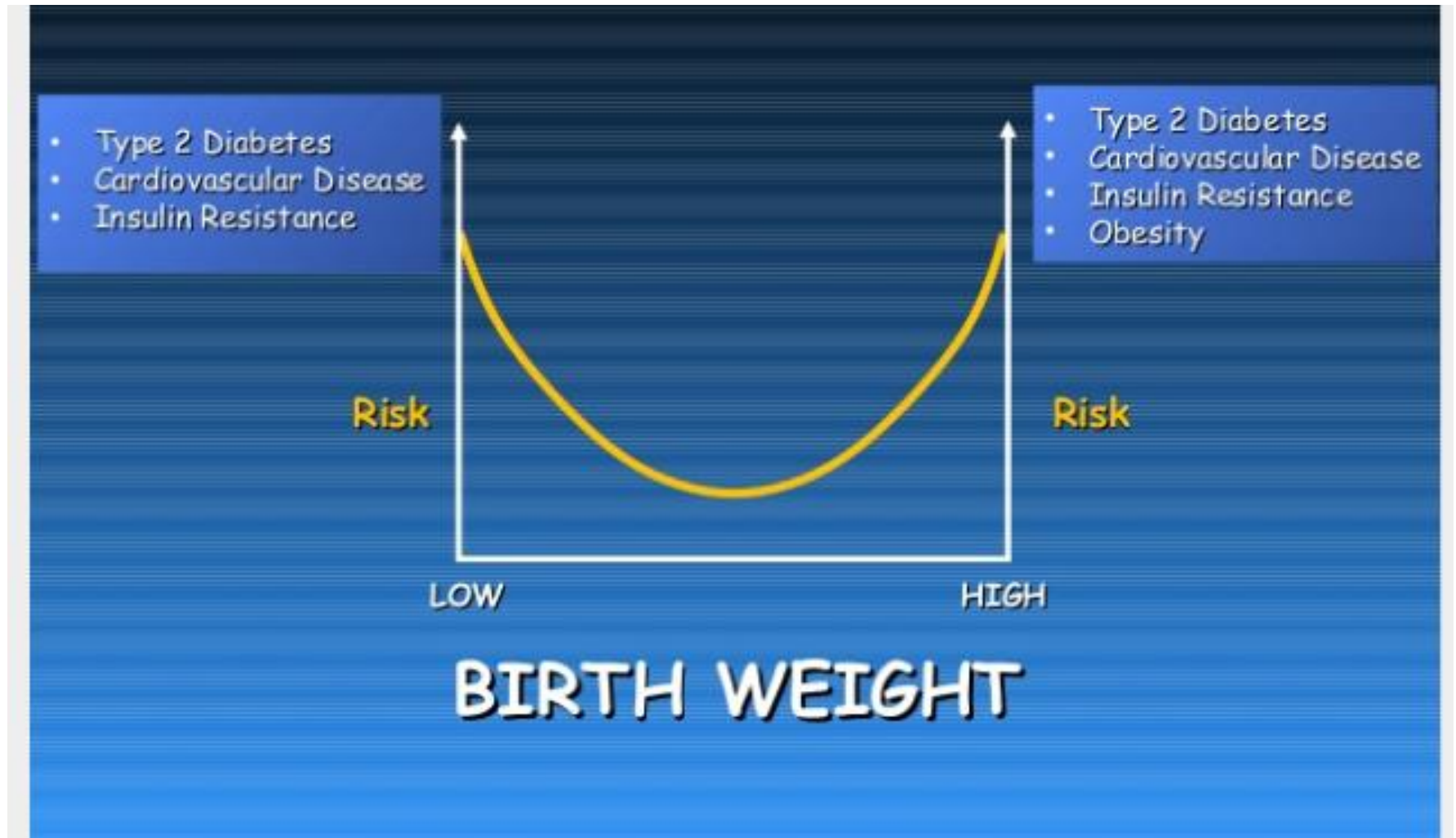
Cohorte FUPRECOL (Colombie): enfants scolarisés et des adolescents prématurés nés de petits poids avaient une prévalence de résistance au glucose et de syndrome métabolique plus élevée que des enfants de petits poids mais nés à terme ou des enfants prématurés mais de poids normal. La prématurité seule n'a donc pas d'effet sur ce risque (Ramirez-Velez et coll, 2017).

Petit poids de naissance et syndrome métabolique



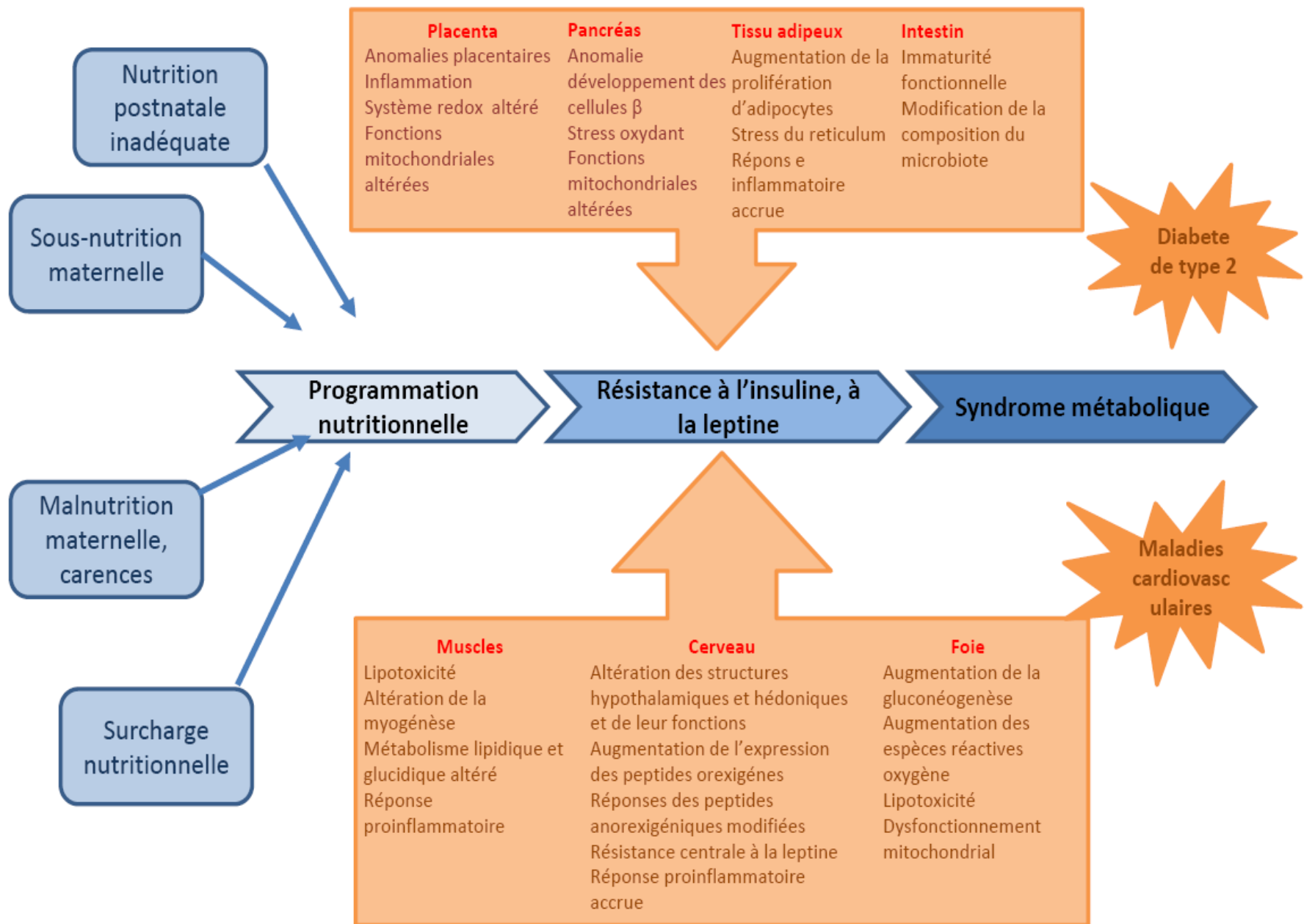
Ramirez-Velez et coll, 2017

Courbe en U pour la relation entre le poids de naissance et le risque d'anomalies métaboliques



Modèles de programmation de l'obésité chez l'animal



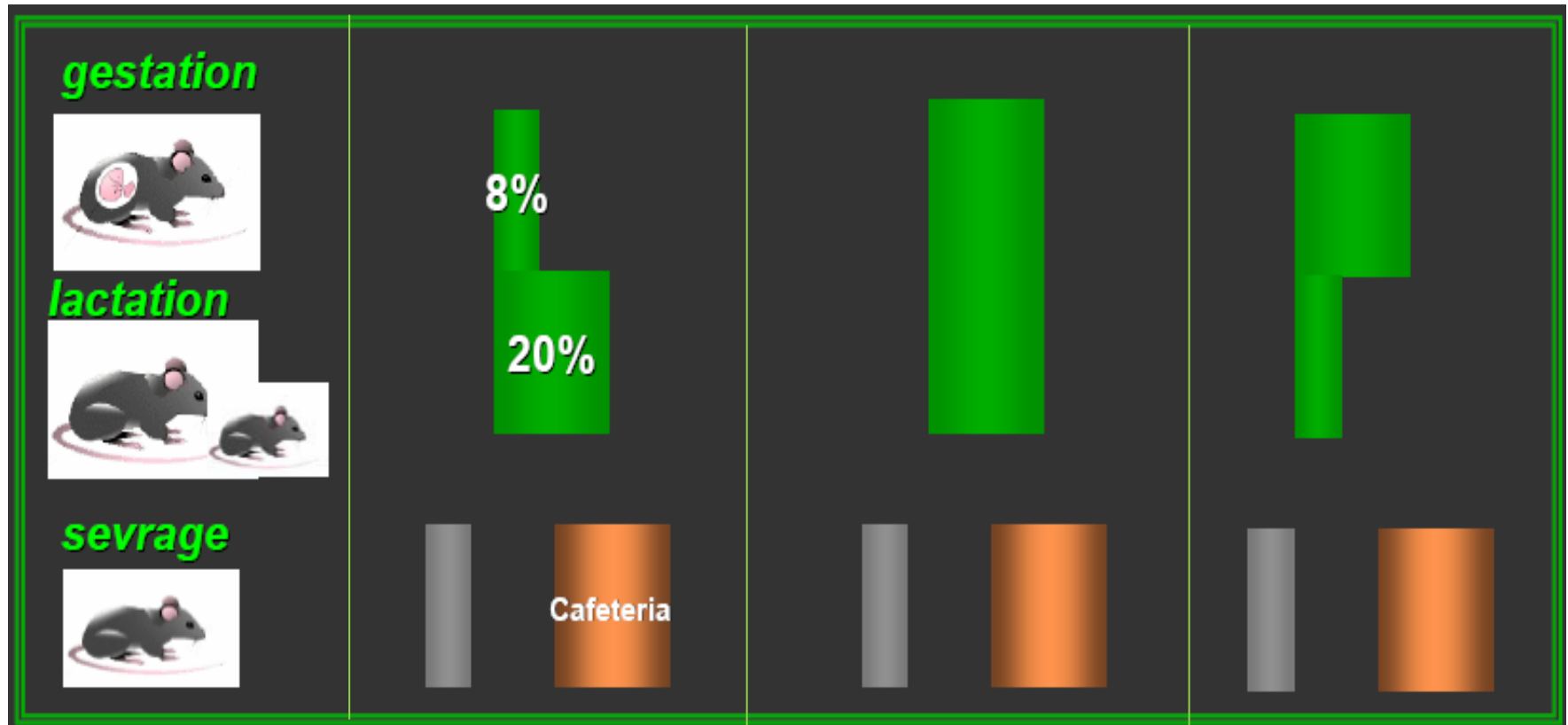


Effet d'une trajectoire nutritionnelle continue ou chaotique

(Ozanne et Hales, Nature 2004)

Restriction protéique
Prénatale et rattrapage

Restriction protéique
postnatale



Longévité
(jours)

568±36

517±35

765±22

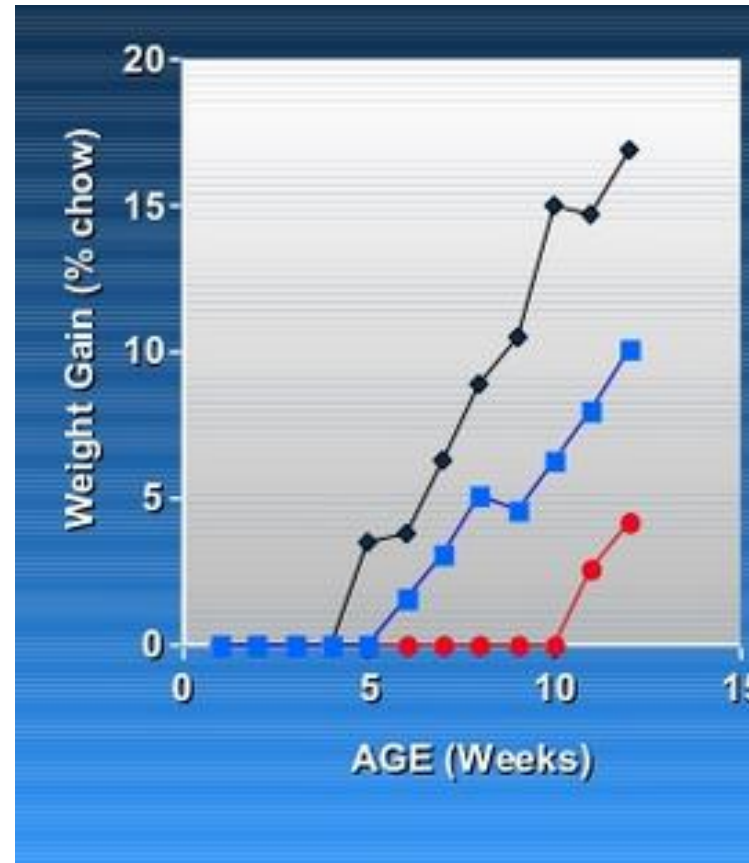
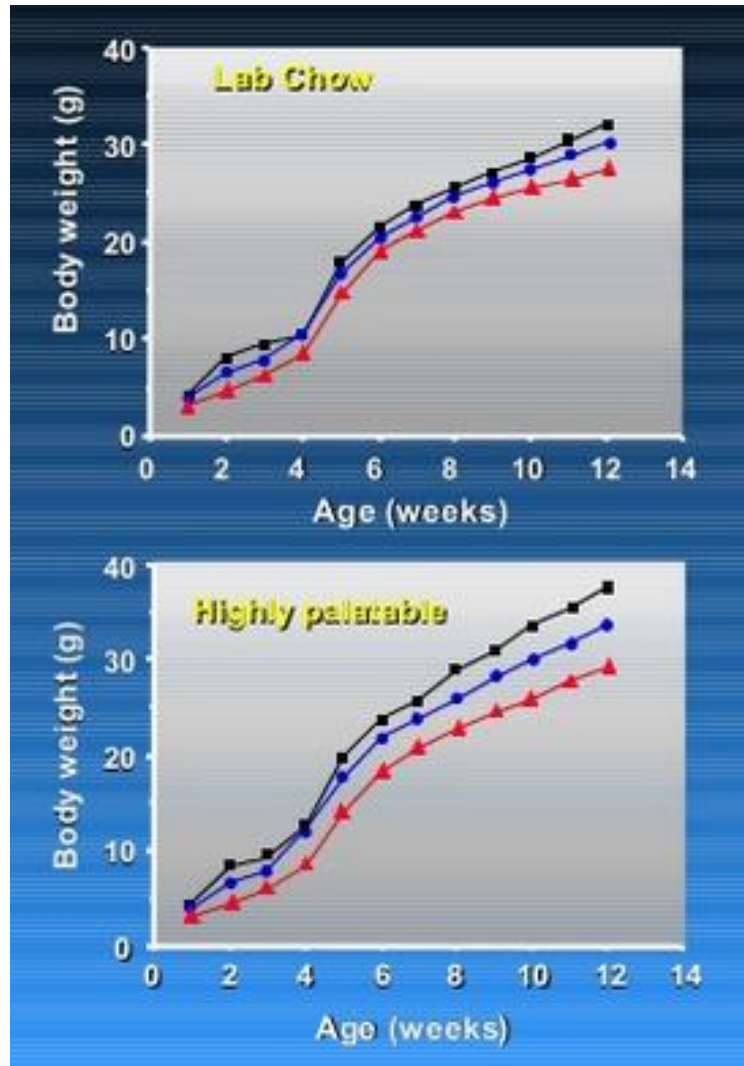
715±21

814±25

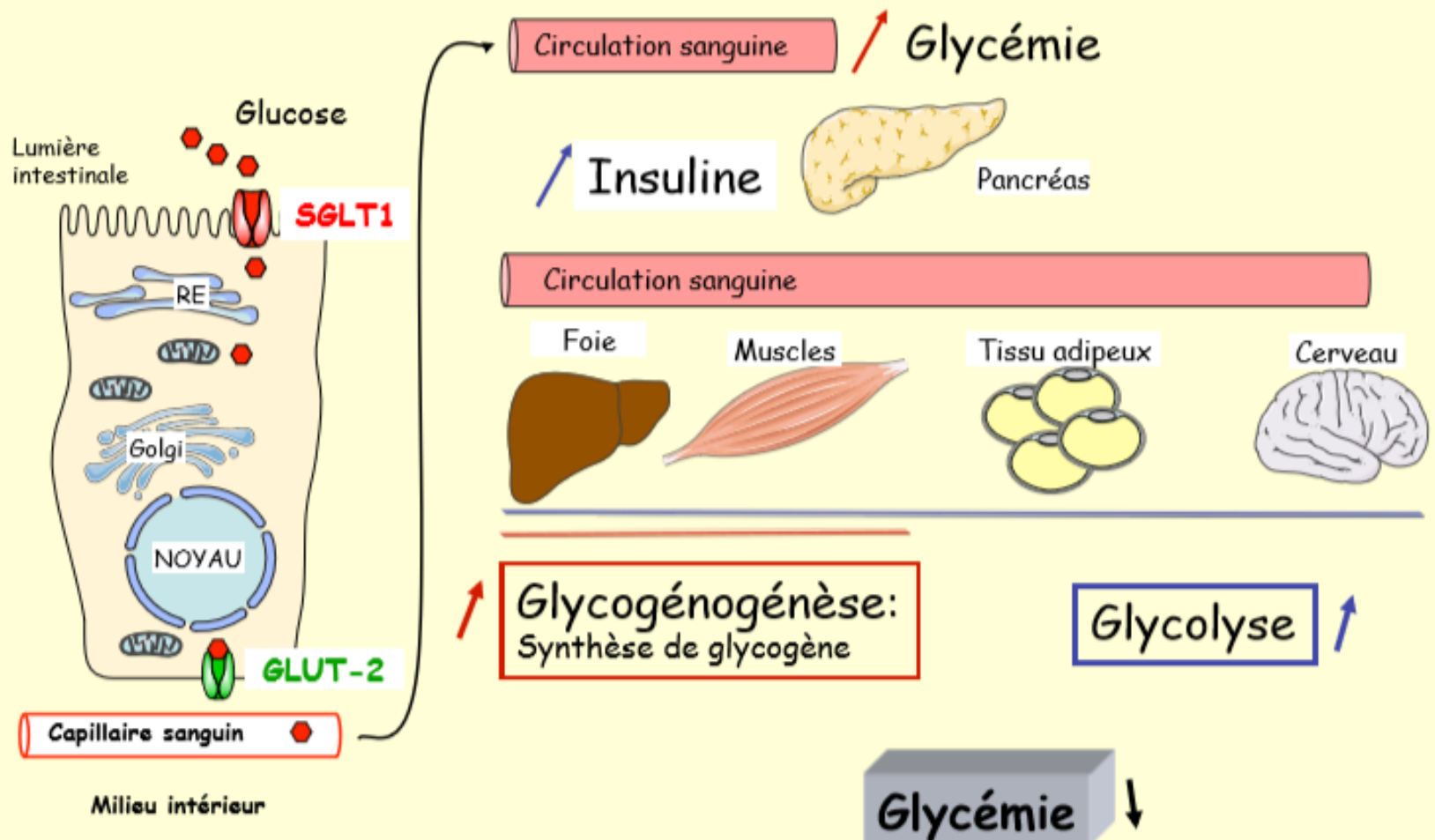
807±28

Effet de la trajectoire nutritionnelle sur le gain de poids

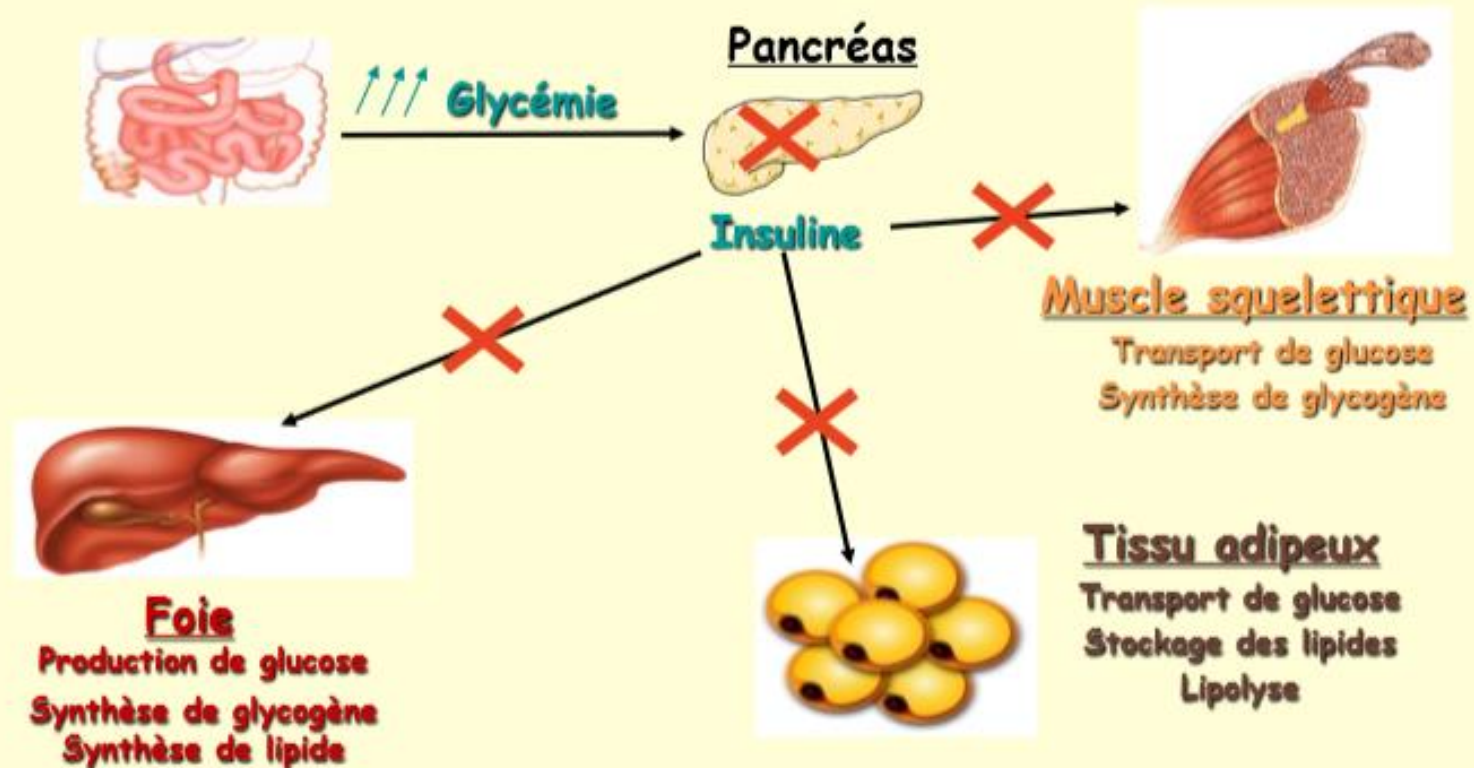
- Restriction protéique postnatale
- Contrôle
- Restriction protéique Prénatale et rattrapage



En condition post-prandiale



Insulino-résistance et Homéostasie glucidique



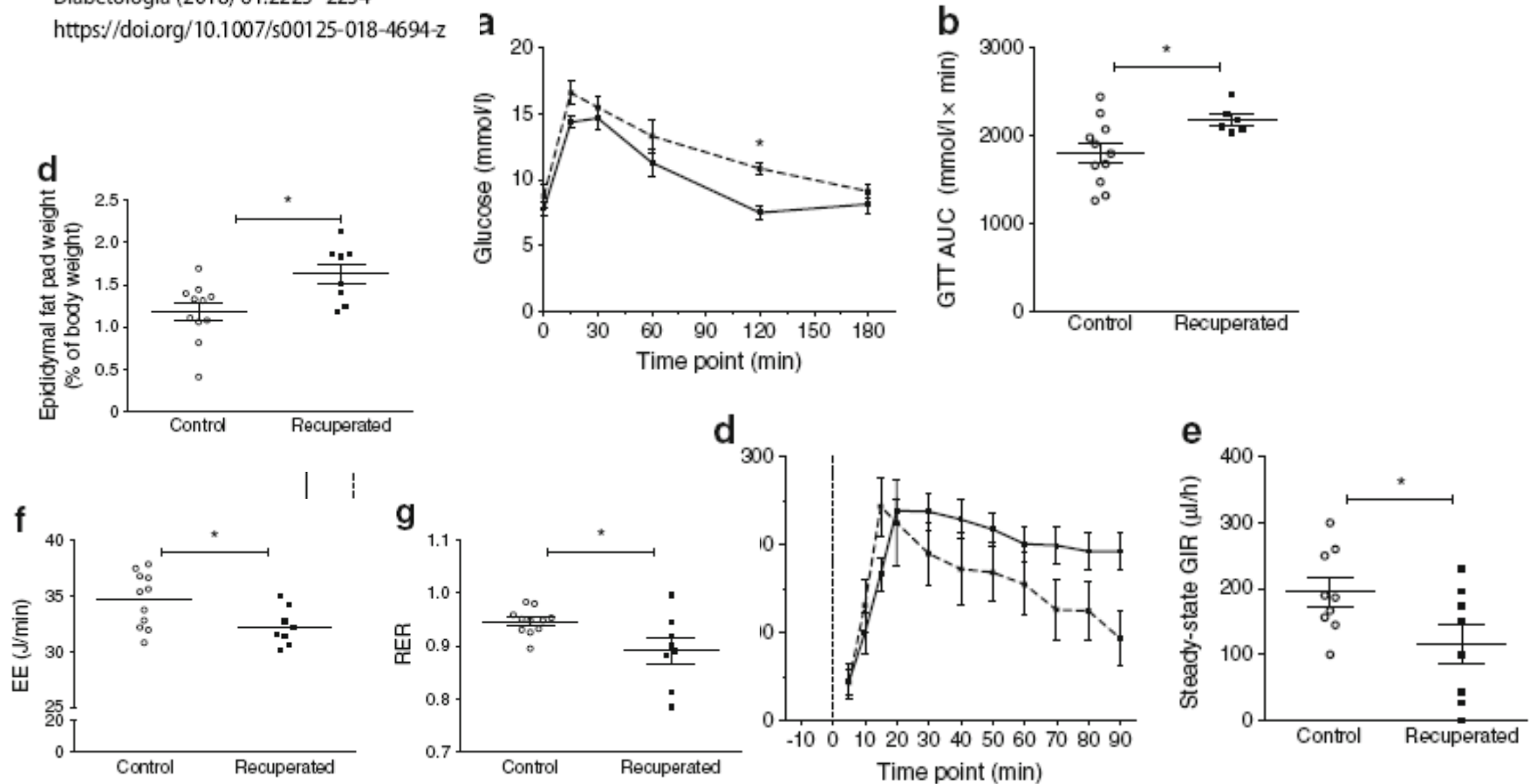
- Inefficacité de l'INS à normaliser la glycémie
- Diminution de l'utilisation de glucose par le muscle squelettique et le tissu adipeux
- Hyperproduction de glucose par le foie
- Diminution de la synthèse de glycogène par le muscle et le foie

Effet de la trajectoire nutritionnelle sur la glycémie et la sensibilité à l'insuline

S Ozanne

Diabetologia (2018) 61:2225–2234

<https://doi.org/10.1007/s00125-018-4694-z>



Graisse viscérale augmentée

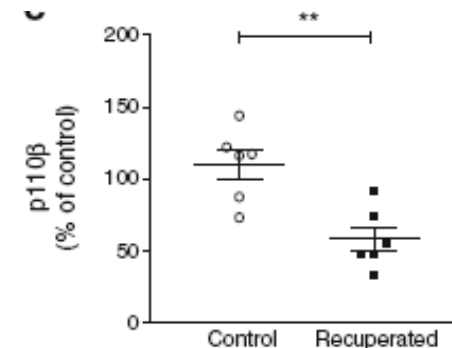
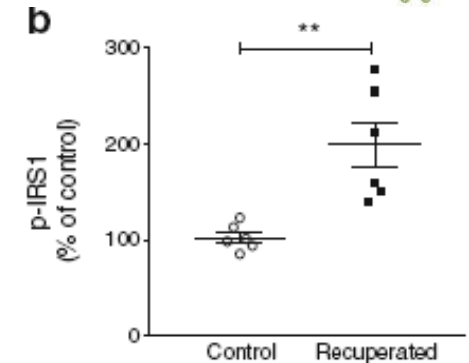
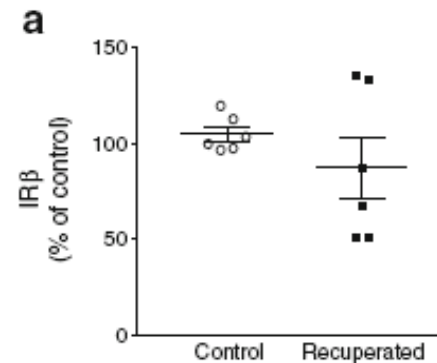
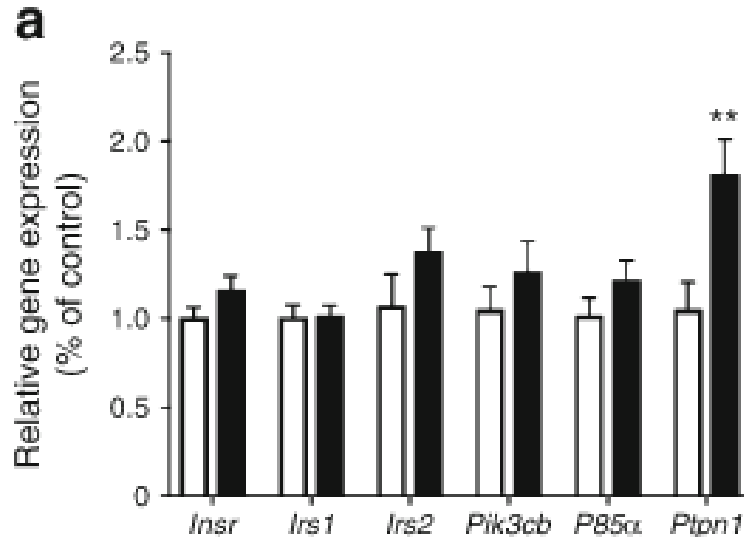
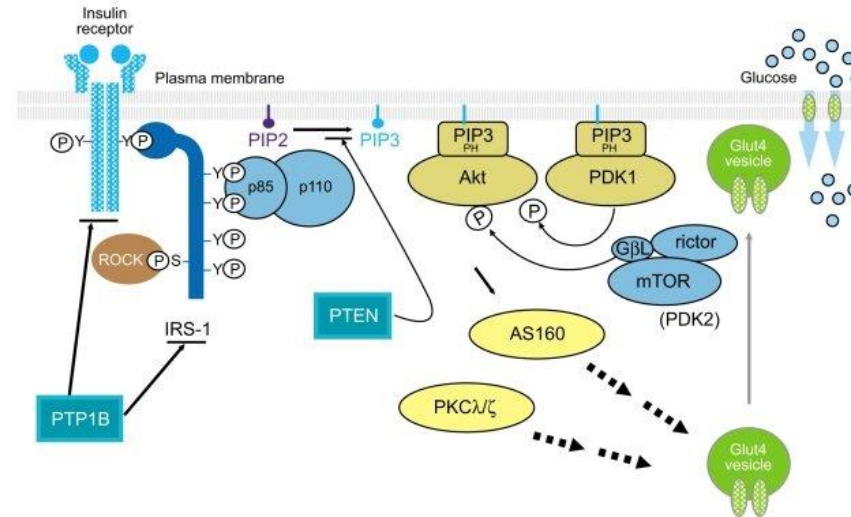
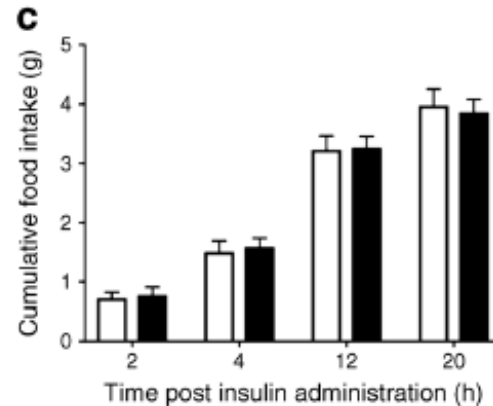
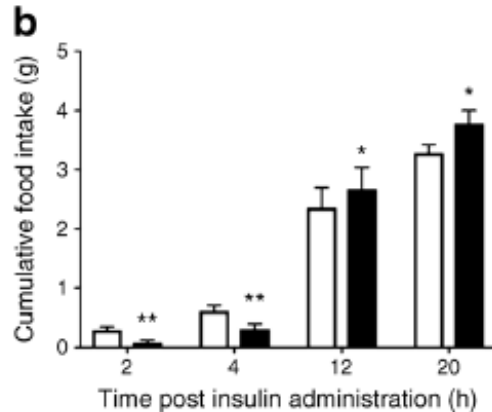
Dépense énergétique moindre

Utilisation des lipides plutôt que des carbohydrates

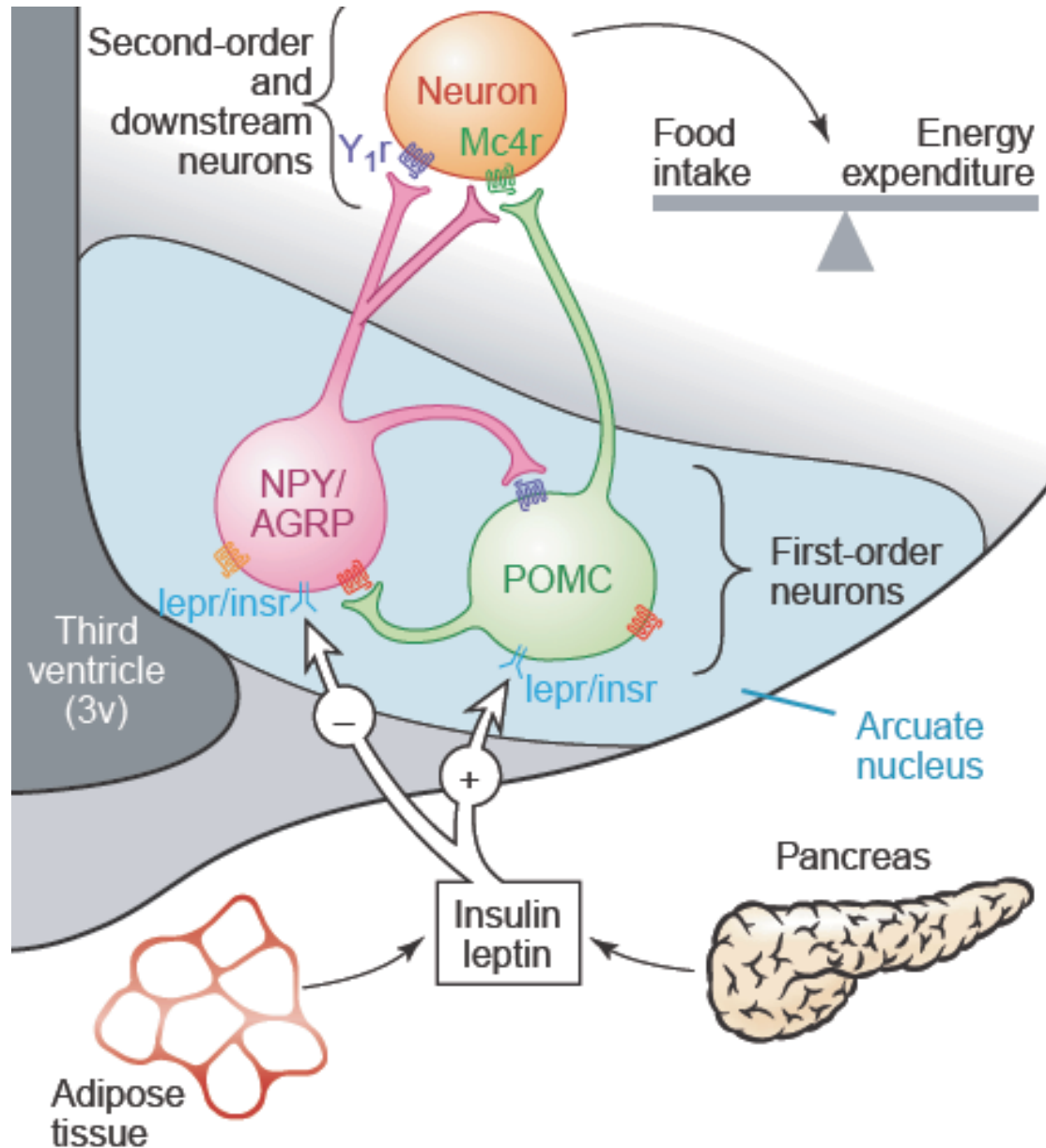
Tolérance au glucose diminuée attribuée à une moindre sensibilité à l'insuline

© 2018 The Author(s)

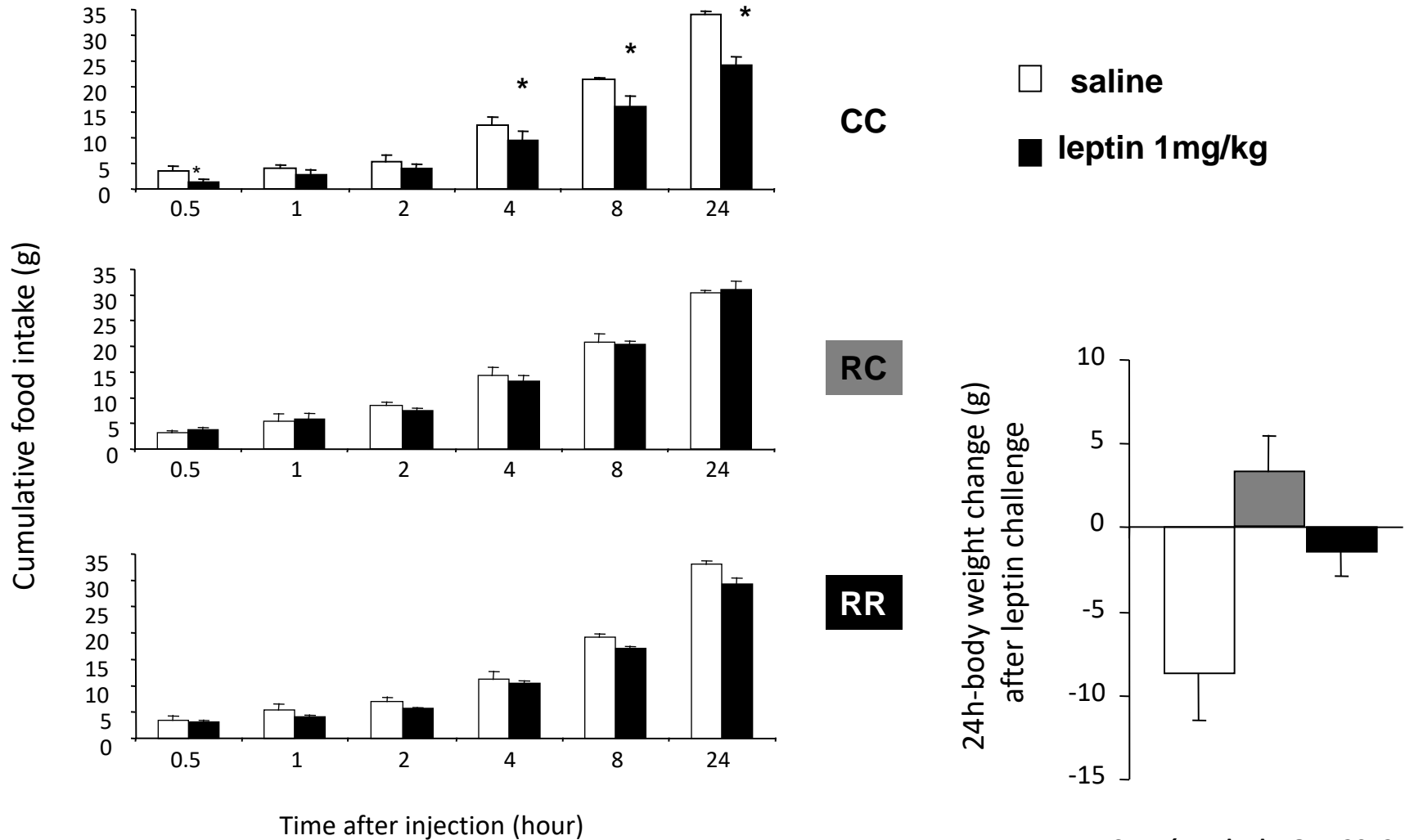
Réponse centrale à l'insuline dans le modèle de restriction protéique prénatale avec rattrapage de croissance



Action centrale de la leptine et de l'insuline



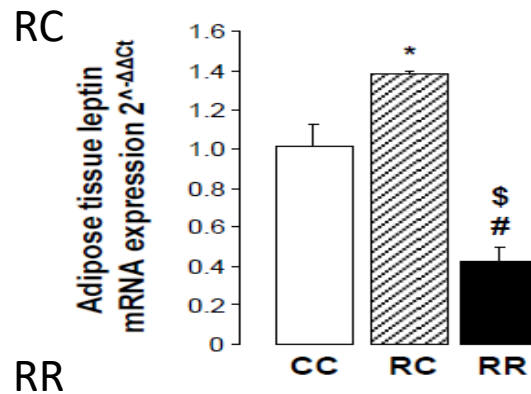
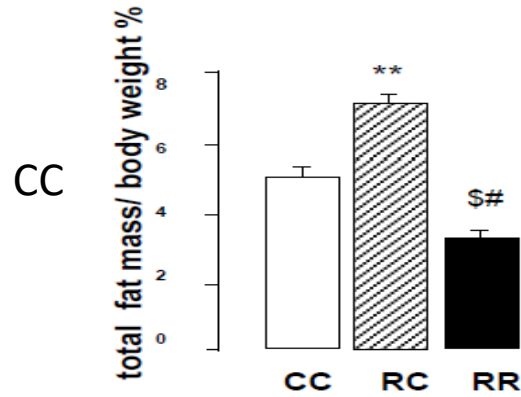
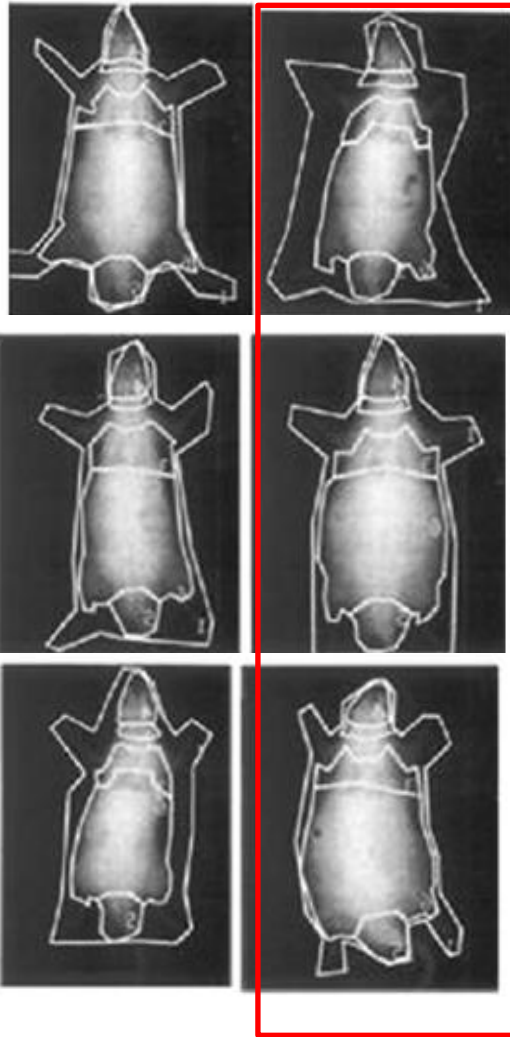
Le RCIU favorise la résistance centrale à la leptine



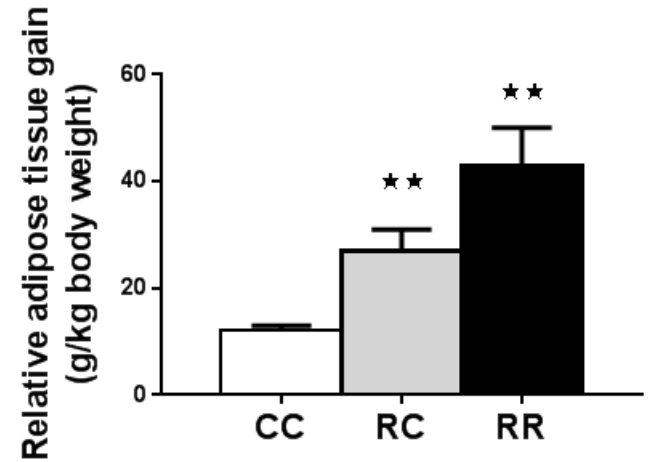
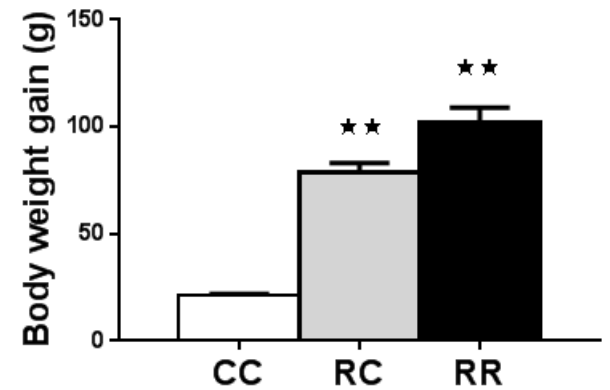
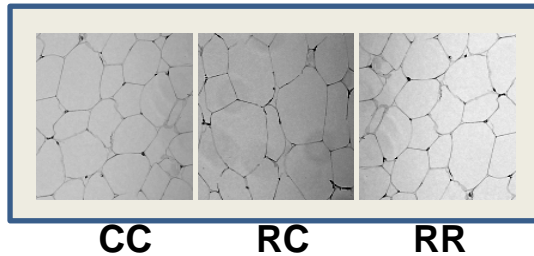
En réponse à un régime hypercalorique (WD), les rats RCIU adultes ont un gain de masse grasse plus élevé

Chow diet

HF diet



RR



Martin-Agnoux et al, AJP 2014

Composition corporelle (DEXA)



Merci