



# Obésité de l'adulte

## *les déterminants périnataux*

**Dr Ahem Bezzine - Pr Zahra Marrakchi**

Service de Néonatalogie  
Hôpital Charles Nicolle  
Université Tunis-El Manar

# Introduction

- ❑ L'obésité: problème majeur de santé
- ❑ Facteur déterminant de morbidité / adulte
- ❑ Origine **multifactorielle**

# Origine multifactorielle

- Facteurs génétiques
- Origine ethnique
- Obésité parentale
- Facteurs environnementaux
- Facteurs périnataux**

# Historique

« Certaines pathologies chroniques de l'adulte trouvent leur origine dans la période foétale, périnatale et la petite enfance »

David BARKER, 1986

# L'impact de l'environnement périnatal sur la survenue d'une obésité à l'âge adulte : EVIDENCE



Mécanismes neuro-endocriniens → Programmation

# Facteurs périnataux

## Période prénatale

1. Obésité parentale et prise de poids durant la grossesse
2. Diabète maternel
3. Tabagisme maternel
4. Malnutrition maternelle

# Facteurs périnataux

## Période prénatale

1. Obésité parentale et prise de poids durant la grossesse
2. Diabète maternel
3. Tabagisme maternel
4. Malnutrition maternelle

# Facteurs prénataux

## *Obésité parentale*

- ❑ Lien entre « Obésité parentale » et « risque accru d'obésité à l'âge adulte / Progéniture »
  - Père : descendance ♀
  - Mère : +++
- ❑ Effets néfastes par le biais de
  - l'obésité en soi
  - la nutrition très grasse durant la grossesse



# Facteurs prénataux

## *Obésité maternelle*

### □ NN de mère obèse:

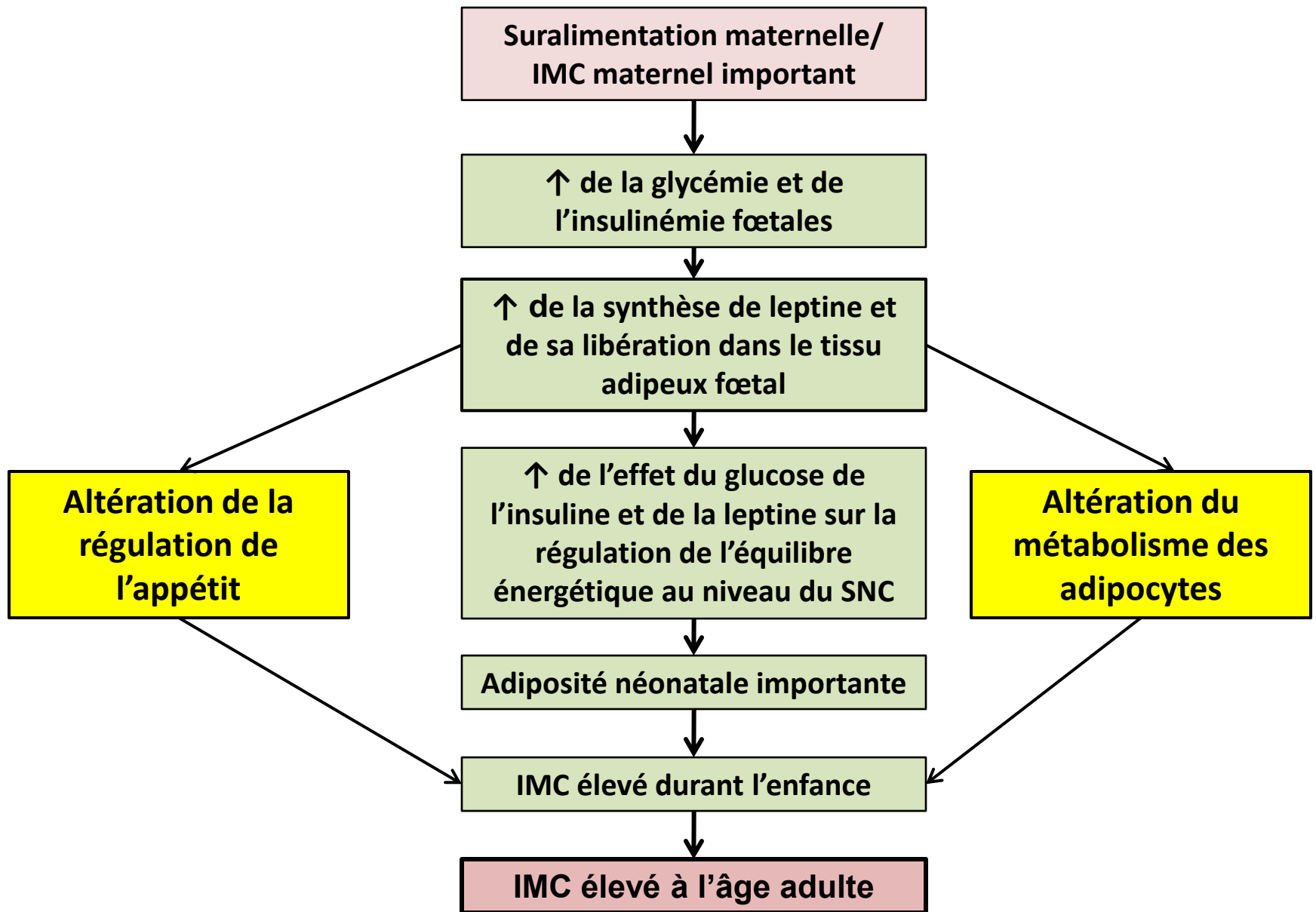
- ↑ masse grasse
- ↑ taux de leptine
- ↑ Insuline → Insulinorésistance

### □ Modification des circuits de régulation du PC et de l'équilibre métabolique



altération de l'épigénome

Interaction F. génétiques et F. épigénétiques



**Mécanismes potentiels expliquant la relation entre la nutrition maternelle et l'obésité de la descendance (Millen et al.)**

# Facteurs prénataux

## *Prise de poids durant la grossesse*

- ❑ Lien entre « risque accru d'obésité » et « prise de poids excessive durant la grossesse »

*Yan X et al. Maternal obesity downregulates microDNA let-7g expression, a possible mechanism for enhanced adipogenesis during ovine fetal skeletal muscle development. Int J Obes (Lond) 2013;37:568e75.*

# Gain de poids recommandé pendant la grossesse, selon l'IMC pré-grossesse

IMC pré-gestationnel	IMC	Augmentation de poids recommandée (Kg)
Faible	< 19,8	12,5 -18
Normal	19,8 - 26	11,5 - 16
Elevé	≥ 26 - 29	7 - 11,5
Obèse	> 29	< 7

*Tabla adaptada de Human Energy Requirements, FAO/OMS/UN, Roma 2004.*

# Facteurs périnataux

## Période prénatale

1. Obésité parentale et prise de poids durant la grossesse
2. Diabète maternel
3. Tabagisme maternel
4. Malnutrition maternelle

# Facteurs prénataux

## *Diabète maternel*

- Diabète maternel = FDR d'obésité / progéniture indépendamment de
  - L'obésité maternelle
  - Le mode de vie
- NNMD:
  - $\uparrow$  PN ,  $\uparrow$  adiposité ,  $\uparrow$  taux circulant de leptine  $\rightarrow$  PC
  - Masse grasse à la naissance  $>$  NN de mère non diabétique  $\forall$  PN
  - Hyperinsulinémie foétale
    - ✓ Insensibilité à l'insuline  $\rightarrow$  insulino-résistance
    - ✓ Altération du fonctionnement des cellules béta / Pancréas
    - ✓ Régulation centrale du PC et du métabolisme

## *Diabète maternel*

Bonne gestion du DG / obésité pendant la grossesse



Contribue à améliorer la santé maternelle  
et prévenir le développement de l'obésité chez les  
descendants

# Facteurs périnataux

## Période prénatale

1. Obésité parentale et prise de poids durant la grossesse
2. Diabète maternel
3. Tabagisme maternel
4. Malnutrition maternelle



## *Tabagisme maternel*

- ❑ L'exposition intra-utérine au tabac
  - Faible poids de naissance
  - Risque plus élevé de mortalité périnatale
  
- ❑ Faible poids de naissance
  - Risque de surpoids et d'obésité chez les enfants et les adolescents

# Facteurs périnataux

## Période prénatale

1. Obésité parentale et prise de poids durant la grossesse
2. Diabète maternel
3. Tabagisme maternel
4. Malnutrition maternelle

## *Malnutrition maternelle*

- ❑ Famine **Hollande**(1944-45, 6 mois): Jeunes adultes qui ont vécu cette famine au cours du 1<sup>er</sup> Trimestre de G → plus susceptible à l'obésité / groupe contrôle
- ❑ Le groupe « famine » a montré une tendance ↑ à :
  - obésité
  - altération du profil lipidique
  - maladie coronarienne

# Facteurs prénataux

## *Malnutrition maternelle*

- ❑ Famine **Leningrad** (1941-44) : aucune relation entre l'exposition à la malnutrition et le risque d'obésité/maladies
- ❑ Hypothèse: absence d'une croissance postnatale rapide « 2 ans de famine » ≠ Hollande « 6 mois de famine »
- ❑ FDR : accélération du gain pondéral postnatal (modèles animaux)

# Facteurs prénataux

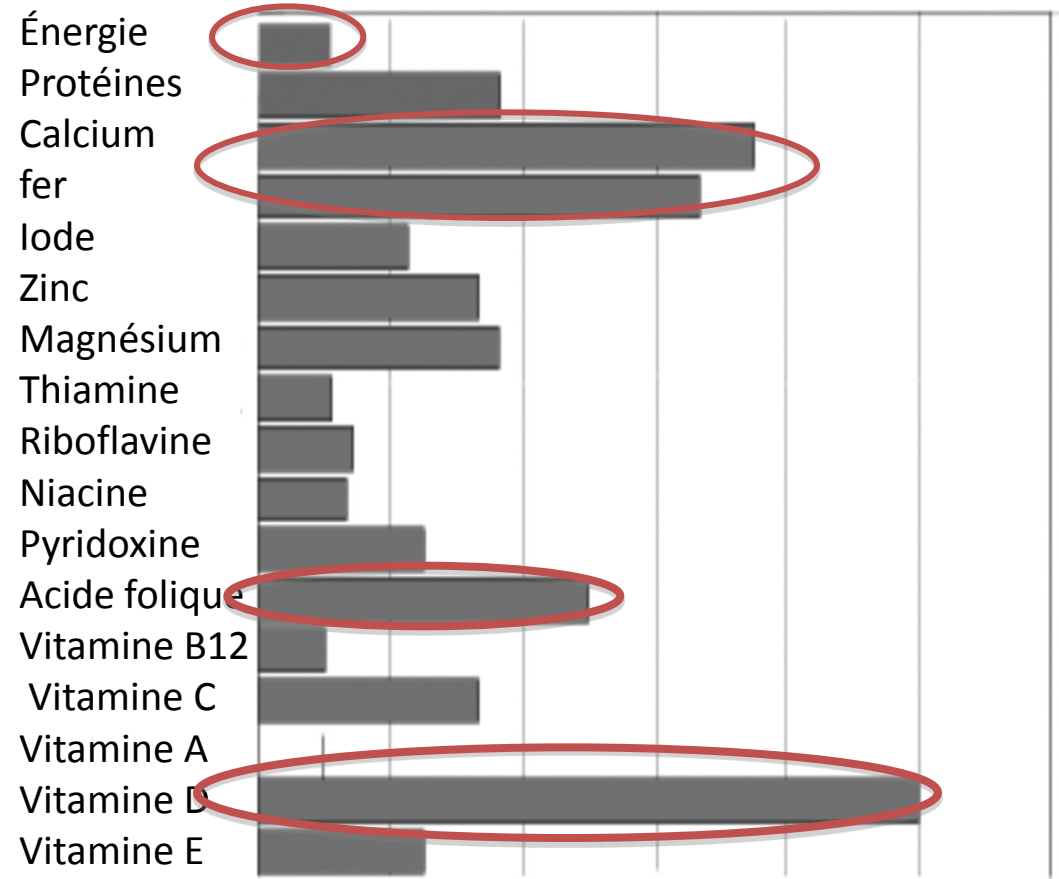
## *Malnutrition maternelle*

- ❑ Mécanisme : « Predictive-adaptive hypothesis of Gluckman »
  - Malnutrition in utero → changements développ du fœtus (métabolisme et stockage énergétique)
  - Adaptation à un environnement nutritionnel défavorable
  - Difficultés à faire face à une nutrition riche plus tard
  
- ❑ Modification épi génétiques, anomalies de programmation foetale
  
- ❑ Association Obésité maternelle + apport nutritionnel insuffisant  
→ risque élevé d'obésité

*Developmental influences on circuits programming susceptibility to obesity Lori M. Zeltser. Frontiers in Neuroendocrinology 39 (2015) 17–27*

# Besoin nutritionnel durant la grossesse

**Augmentation des apports recommandés pendant la grossesse %**



# Facteurs périnataux

## Période postnatale

1. Poids de naissance extrême
2. Alimentation précoce
3. Gain pondéral postnatal

# Facteurs périnataux

## Période postnatale

1. Poids de naissance extrême
2. Gain pondéral postnatal
3. Alimentation précoce



## *Poids de naissance extrême*

- Hypotrophie ou Macrosomie → accroît le risque d'obésité chez l'adulte
  - Hypotrophie → Rattrapage rapide
  - Hypertrophie → Croissance pondérale accélérée

*Baird, J., D. Fisher, P. Lucas, J. Kleijnen, H. Roberts and C. Law (2005).  
«Being big or growing fast: systematic review of size and growth in infancy and later  
obesity.» BMJ 331(7522): 929*

# Facteurs périnataux

## Période postnatale

1. Poids de naissance extrême
2. Gain pondéral postnatal
3. Alimentation précoce

# Facteurs postnataux

## *Gain pondéral postnatal*

- ❑ Revue de la littérature (*Baird et al\**): le poids et la croissance accélérée de l'enfant pendant la petite enfance (âge < 2 ans) sont associés au risque d'obésité dans l'enfance et à l'âge adulte
- ❑ Ce risque étant plus élevé si la période de gain accéléré est plus durable.

*Baird et al (2005). «Being big or growing fast: systematic review of size and growth in infancy and later obesity.» BMJ 331( 7522): 929*

# Facteurs périnataux

## Période postnatale

1. Poids de naissance extrême
2. Gain pondéral postnatal
3. Alimentation précoce

# Facteurs postnataux

## *Nutrition postnatale*

- ❑ Le but traditionnel de la nutrition infantile : faire grandir les bébés
  - ❑ Rôle bien établi de l'impact de la nutrition infantile sur la santé future
- « Les aliments de l'enfance marquent l'être humain pour l'existence »

## *Nutrition postnatale*

Notion d'« **empreinte nutritionnelle** »

- ❑ Les apports en nutriments lors d'une «**fenêtre de tir**» les 1<sup>ères</sup> semaines de vie
- ❑ Gain pondéral rapide immédiatement après la naissance
  - ➔ Conséquences permanentes à vie

## *Nutrition postnatale*

### ❑ La nature de la nutrition : confère ce risque

- Rôle protecteur du LM : + riche en ac linoléique et Meilleure régulation de la quantité ingérée
- Risque élevé avec les SLM
  - . Insulinémie plus élevée (*Lucas, 1981*)
  - . Altérations du sens du goût → Diversification alimentaire plus difficile
  - . Mauvaise programmation métabolique
  - . Perturbations dans la régulation de la sensation de faim (*Armstrong, 2002*)
  - . **Apport protéique** et **énergétique** plus élevé (*Rolland-Cachera, 1995*)

**Lait  
humain**

**Lait  
de  
vache**

**Impact supposé**

## Glucides

▪ lactose	85-90%	98%	Développ de la flore intestinale (Bifidobactéries)
▪ oligosaccharides	10%	0%	

## AG polyinsaturés

▪ ω6: linoléique	+++	+	AG indispensables Phospholipides des mb cell du cerveau
▪ ω3: EPA et DHA	+	0	

## Composés azotés

▪ caseine/protéines solubles (%)	30/70	82/18	Protéines à absorption rapide
▪ cystéine, taurine	++	+	Σèse insuff chez le NN
▪ nucléotides (%N non protéique)	20%	≈0%	Maturation intestinale



# Allaitement maternel & obésité

- Prévalence d'obésité plus faible chez les enfants ayant été nourris au sein
  - Von Kries, BMJ 1999, 9 357
  - Hediger, JAMA 2001, 2 685
  - Gillmann, JAMA 2001, 15 341
  - Arsmstrong, Lancet 2003, 32 200
  - Toschke, J Pediatr 2002, 33 768
  - Grummer (CDC), Pediatrics 2004, 189 891

# Allaitement maternel & obésité

Allaitement maternel + apport nutritionnel  
adéquat à l'âge de 2 ans



Diminution de la graisse corporelle à 20 ans

***MAIS***

Un mauvais équilibre des nutriments après l'AM  
(élevé en protéines et faible en lipide) →  
compromettre l'effet bénéfique de l'AM

# Quels enjeux pour la nutrition de la 1<sup>ère</sup> enfance?

- ❑ La surnutrition postnatale est délétère
  - Accumulation de graisses corporelles
  - Perturbations métaboliques, immunologiques,...
- ❑ « Régler des **thermostats** » → Prévenir les pathologies ultérieures de l'adulte

***Mécanismes de la programmation  
neuroendocrinienne de l'obésité***

# MODULATIONS ÉPIGÉNÉTIQUES DÉLÉTÈRES

- ❑ Environnement foetal
- ❑ Environnement post-natal



Influencer de manière significative le risque d'obésité durant l'enfance et à l'âge adulte

*Vickers MH, Krechowec SO, et al. Is later obesity programmed in utero? Curr Drug Targets. août 2007;8:923-934.*

*Carolan-Olah C et al. A critical review: early nutrition and prenatal programming for adult disease. J Clin Nurs 2015;24:3716e29*

# MODULATIONS ÉPIGÉNÉTIQUES DÉLÉTÈRES

## *Réseaux neuro-endocriniens*

### ❑ Mécanismes **Neuronaux** : **Hypothalamus**

- **Noyau arqué (ARH)** impliqué dans la régulation de la balance énergétique

### ❑ Mécanismes **Hormonaux**

- Leptine,
- Insuline,
- Glucocorticoïdes (GC)

# Circuits responsables du comportement alimentaire

- Deux populations neuronales dans le **noyau arqué** de l'hypothalamus (ARH) impliquées dans l'équilibre énergétique :
  - Neurons exprimant les neuropeptides **OREXIGENES**: Le neuropeptide Y (NPY), agouti-related peptide (AgRP) et l'acide gamma-aminobutyrique (GABA)
  - Neurons exprimant les neuropeptides **ANOREXIGENES** : le pro-opiomélanocortine (POMC) et le CART

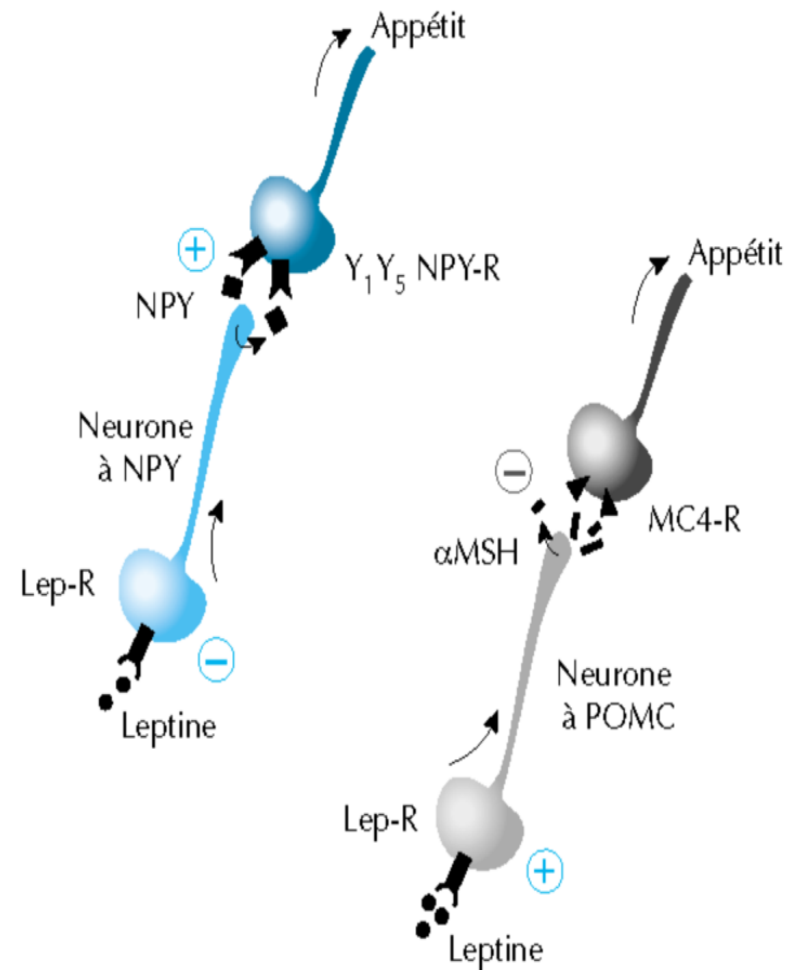
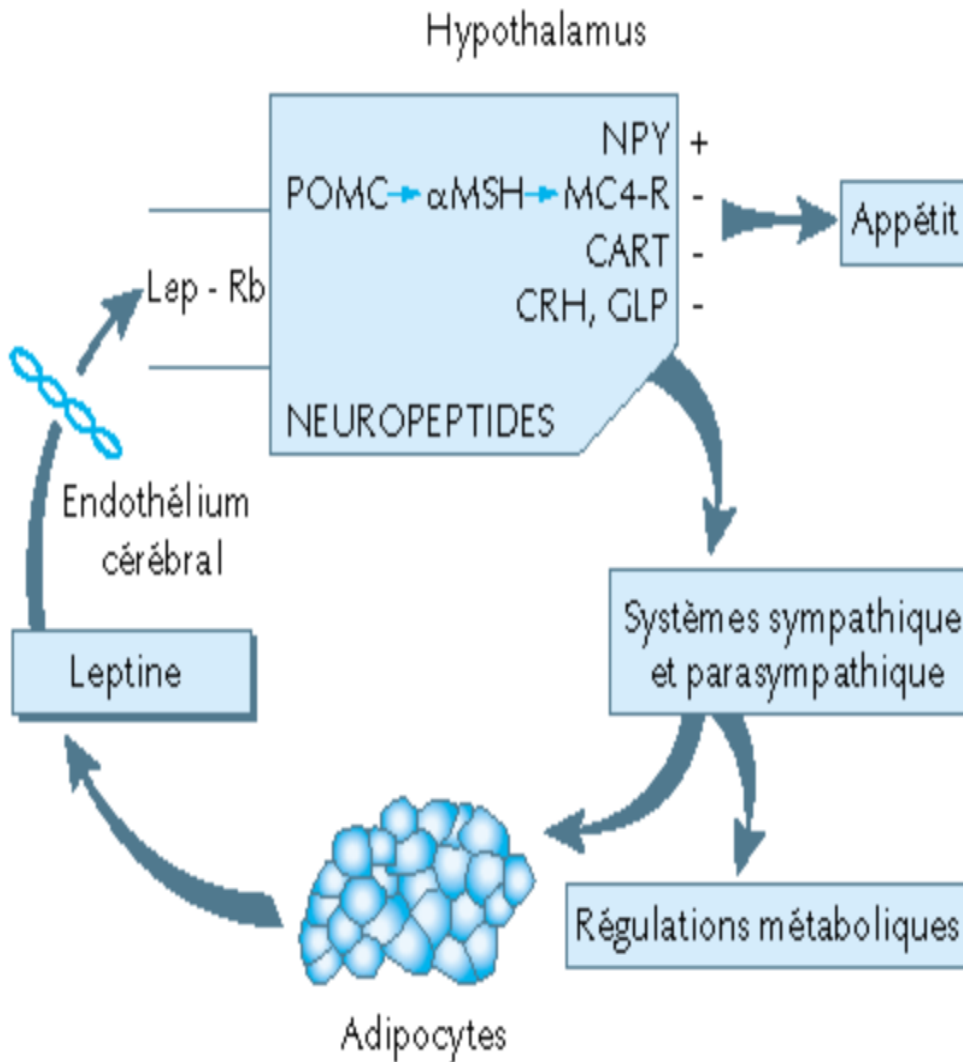
# Leptine

- Hormone de la satiété (*Leptos : maigreur*)
- Secrétée par les adipocytes
- Sa concentration plasmatique étroitement corrélée à la masse adipeuse
- Atténue la faim et augmente les dépenses énergétiques
  - une réduction de la prise alimentaire,
  - une augmentation de la thermogénèse
  - et une augmentation du métabolisme basal

➔ Effet **anorexigène**



# Schéma de la voie de signalisation Leptine-hypothalamus

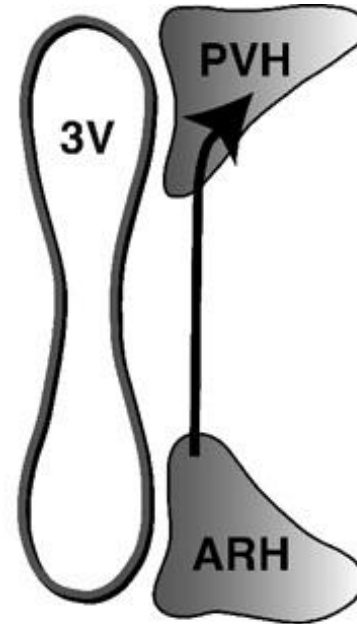
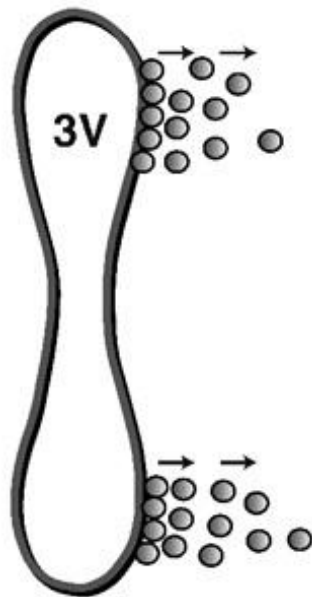


# Leptine au cours du développement

□ **Pic de Leptine à un moment donné du développement (**timing** +++)**

- Action sur la neurogenèse : neurones du noyau arqué de l'hypothalamus (ARC)
- Action trophique sur le développement des axones et des connexions cérébrales

# Critical periods of hypothalamic development in rodents



Cell Proliferation/Neurogenesis

Axonal Outgrowth/Target Innervation

E12

E16

P6

P14

JOURNAL OF PEDIATRIC GASTROENTEROLOGY AND NUTRITION

Prenatal

Birth

Early Postnatal

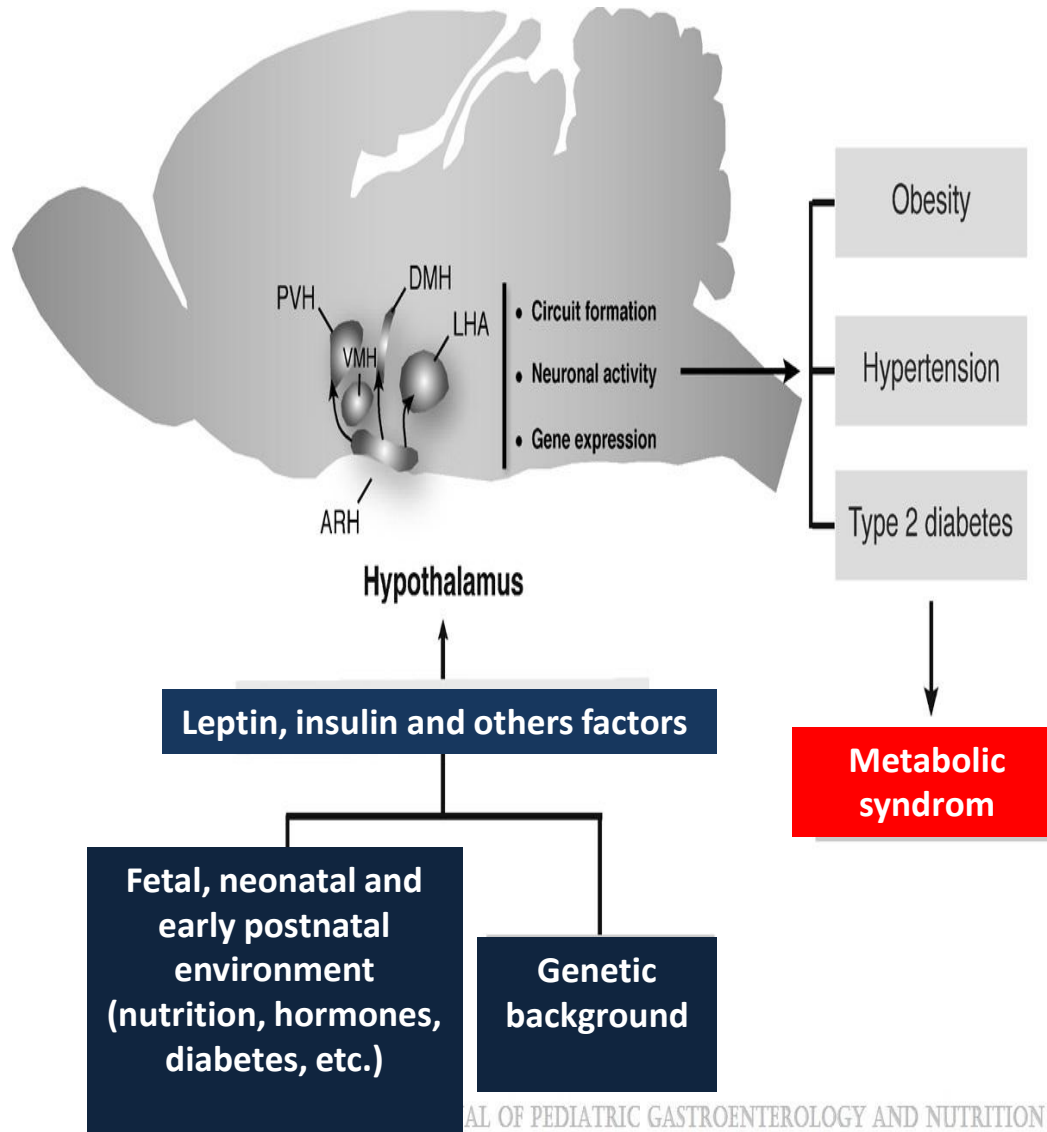
# Leptine au cours du développement

Excès ou absence de la leptine à des moments cruciaux du développement (malnutrition ou surnutrition, facteurs génétiques)



Altération du circuit « Leptine-hypothalamus-régulation du poids »

# Programmation neuroendocrine de l'obésité



# Insuline

- Impliquée dans la programmation périnatale de l'obésité
- Rôle dans l'établissement des connexions cérébrales
- Ne passe pas le placenta
- Hyperglycémie → Hyperstimulation du pancréas foetal + Insuline foetale
- => résistance à l'insuline, obésité, diabète

# Glucocorticoïdes

- ❑ GC : Régulateur de stress
- ❑ Un environnement stressant → surpoids et obésité
- ❑ Exposition importante aux GC durant la période développementale → obésité + altérations de l'axe Hypothalamo-hypophyso-surrénalien
- ❑ Programmation du circuit hypothalamique

# Conclusion

- ❑ **L'environnement nutritionnel** durant la période PN peut être **délétère** → des **modulations épigénétiques** déterminantes pour l'habilité à réguler et à métaboliser les nutriments
- ❑ Le **timing** de l'empreinte nutritionnelle +++
- ❑ Le challenge : Définir les moments-clé pour des opportunités d'intervention dès la grossesse.



**Merci pour votre attention**