

COMMUNICATION

Déterminants précoces de l'obésité

MOTS-CLÉS : OBÉSITÉ. DÉVELOPPEMENT HUMAIN. GROSSESSE. ÉPIDÉMIOLOGIE

Early determinants of obesity

KEY-WORDS: OBESITY. HUMAN DEVELOPMENT. PREGNANCY. EPIDEMIOLOGY

Marie Aline CHARLES *, Barbara HEUDE *

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

L'obésité de l'enfant a fortement progressé dans la seconde moitié du XX^e siècle y compris chez les enfants avant l'âge de 5 ans. De nombreux facteurs sont susceptibles d'interférer avec le développement précoce, de la période prénatale aux deux premières années de vie, et moduler la susceptibilité à l'obésité ultérieure. En ce qui concerne la période prénatale, l'indice de masse corporelle maternelle avant la grossesse est un facteur associé à l'obésité de l'adulte de façon très reproductible. De nombreuses études sont également concordantes pour le gain de poids maternel gestationnel ainsi que le tabagisme maternel pendant la grossesse, après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels majeurs. Plus récemment, une méta-analyse a conclu que l'accouchement par césarienne est également un marqueur de risque. Pour la période post natale, le marqueur le plus constamment associé à l'obésité de l'adulte est la rapidité de la croissance pondérale au cours des premiers mois de vie. La plupart des études sont négatives pour l'allaitement maternel. Les progrès de la génétique de l'obésité, de l'épigénétique et les connaissances nouvelles sur le microbiote intestinal devraient permettre de décrypter les mécanismes en causes. Nombre de ces marqueurs précoces ont vu leur fréquence augmenter au cours de la seconde moitié du XX^e siècle et ils ont pu nourrir l'épidémie d'obésité chez l'enfant.

* Centre de Recherche en Épidémiologie et Statistique Paris Sorbonne Cité, UMR Inserm Université Paris Descartes 1153, 16 avenue Paul Vaillant Couturier, 794807 Villejuif ;
e-mail : marie-aline.charles@inserm.fr

Tirés à part : Dr Marie Aline CHARLES, même adresse

SUMMARY

The prevalence of childhood obesity has increased dramatically in the second half of the 20th century even in children before the age of 5 years. Many factors may interfere with early development, from the prenatal period to the first two years of life, and modulate susceptibility to subsequent obesity. Regarding the prenatal period, maternal BMI before pregnancy is a factor associated with adult obesity in a very reproducible way. Many studies are also consistent for gestational maternal weight gain and maternal smoking during pregnancy, after adjustment for major potential confounders. More recently, a meta-analysis concluded that caesarean delivery is also a risk marker. For the post natal period, the marker most consistently associated with adult obesity is rapid weight gain during the first months of life. Most studies are negative for breastfeeding. Advances in the genetics of obesity, epigenetics and new knowledge on intestinal microbiota should help decipher the mechanisms behind these associations. Many of these early markers became more frequent during the second half of the 20th century and they may have feed the obesity epidemic in children.

INTRODUCTION

La fréquence du surpoids de l'enfant a augmenté de façon rapide dans la seconde moitié du xx^e siècle, pour se stabiliser dans les années 2000. Cette tendance est documentée chez les enfants dès l'âge de 5-6 ans [1]. À cet âge, le surpoids défini selon les normes internationales de l'IOTF [2] atteignait en France en 2013 11,9 % des enfants incluant 3,5 % d'enfants obèses [3]. Dans les années 1990, à la suite d'observations reliant des éléments du début de vie, tel que le petit poids de naissance, au risque de maladie chronique de l'adulte [4], est apparue l'idée que le développement précoce représente une période critique au cours de laquelle peut s'acquérir une susceptibilité à de nombreuses maladies chroniques [5, 6]. En effet, des facteurs de l'environnement intra-utérin et du jeune enfant peuvent interférer avec son développement. Les facteurs en cause sont essentiellement d'ordre nutritionnels, toxiques, microbiologiques ou psycho-sociaux. La phase de développement rapide de l'organisme, de la période périconceptionnelle jusqu'à l'âge de deux ans, est la plus concernée. Elle peut se qualifier simplement par les 1 000 premiers jours de vie. Cet article résume les connaissances sur les marqueurs mesurés au cours de cette période, qui ont été associés au risque ultérieur de surpoids dans la littérature épidémiologique et ont pu contribuer à l'augmentation rapide de sa fréquence chez l'enfant. L'un d'entre eux, la corpulence maternelle avant grossesse est plus particulièrement détaillé.

DETERMINANTS PRECOCES DE L'OBÉSITÉ

Une revue de la littérature récente [7] a repris l'ensemble des études mettant en relation des marqueurs évalués en début de vie avec le risque d'obésité de l'adulte en séparant ceux mesurés pendant la période prénatale et ceux mesurés pendant la

petite enfance. La plupart des études concernaient les pays développés. En ce qui concerne la période prénatale, la corpulence maternelle avant la grossesse, mesurée par son indice de masse corporelle, est un facteur très constamment associé à l'obésité de l'adulte. De nombreuses études sont également concordantes pour le gain de poids maternel gestationnel ainsi que le tabagisme maternel pendant la grossesse, après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels majeurs. Il est plus difficile de conclure pour le poids de naissance élevé ou au contraire faible. Pour la période post natale, le marqueur le plus constamment associé à l'obésité de l'adulte est la rapidité de la croissance pondérale au cours des premiers mois de vie. La plupart des études sont négatives pour l'allaitement maternel et les données sont trop limitées pour pouvoir conclure en ce qui concerne le sommeil ou le temps passé devant la télé dans la petite enfance. Bien qu'il soit difficile de penser que son effet est spécifique de la période des 1000 jours, le statut d'emploi paternel pendant l'enfance est aussi un marqueur associé de façon très concordante à l'obésité de l'adulte.

Parmi les marqueurs non considérés dans cette revue de la littérature, il en est un qui a fait l'objet récemment de beaucoup d'attention du fait des nouvelles hypothèses sur les relations entre microbiote intestinal et obésité. Il s'agit du mode d'accouchement. Une récente méta-analyse conclut à une association significative entre naissance par césarienne et risque d'obésité [8]. Il y a de nombreux mécanismes qui peuvent expliquer cette association dont au moins deux pourraient être directement causaux. Premièrement, les premières bactéries qui colonisent l'enfant et tout particulièrement son tube digestif sont différentes en cas de naissance par voie vaginale et par césarienne. Or, certaines compositions du microbiote intestinal semble capables de favoriser le développement de l'obésité [9]. Le second mécanisme invoqué est l'absence de travail en cas de césarienne programmée qui pourrait entraîner la persistance de l'expression de gènes fœtaux, avec des conséquences métaboliques.

Des études plus récentes, basées sur des cohortes d'enfants, identifient un ensemble de marqueurs précoces du surpoids de l'enfant similaires à ceux des études chez l'adulte, mais avec quelques spécificités. D'autres marqueurs comme le diabète gestationnel montrent des relations plus convaincantes avec la corpulence de l'enfant possiblement parce qu'il est plus fréquent et mieux dépisté dans les études récentes [10]. Ces études ont également mieux ciblé l'alimentation et les comportements au cours des deux premières années de vie. Dans le domaine alimentaire, l'essai randomisé CHOP a montré qu'une réduction de la teneur en protéines des préparations infantiles était associée à une diminution de l'indice de masse corporelle et du risque d'obésité à 6 ans, sans effet délétère sur la taille [11]. Le contenu en protéines des préparations infantiles a depuis été réduit. Enfin, d'autres comportements tels que l'activité physique, la sédentarité chez les enfants dès l'âge de 2 ans ou des facteurs tels que l'exposition à des contaminants de l'environnement sont également étudiés mais les résultats sont encore trop préliminaires pour conclure.

Le tableau 1 résume les principales associations décrites ci-dessus. Pour chacun des marqueurs décrits, il existe des hypothèses pour une influence directe sur le développement précoce de l'enfant altérant sa susceptibilité à l'obésité mais les mécanismes sont complexes, multiples et encore à décrypter pour certains. Parmi ceux qui sont évoqués, on note 1) des modifications épigénétiques modifiant la transcription des gènes 2) des changements dans la qualité ou la quantité de nutriments ou hormones transmises à l'enfant, via le placenta pendant la grossesse ou via l'alimentation en post natal, qui peuvent directement entraîner une croissance insuffisante ou excessive de certains tissus ou organes, 3) une altération du microbiote intestinal 4) une influence sur l'acquisition précoce de comportements liés à la balance énergétique (comportement alimentaire, activité physique..). Pour chacun de ces marqueurs, il reste encore à progresser dans la compréhension des mécanismes qui peuvent expliquer leur association avec le risque ultérieur d'obésité. Le paragraphe suivant présente quelques avancées récentes dans l'exploration des liens entre la corpulence maternelle avant grossesse et le risque ultérieur d'obésité.

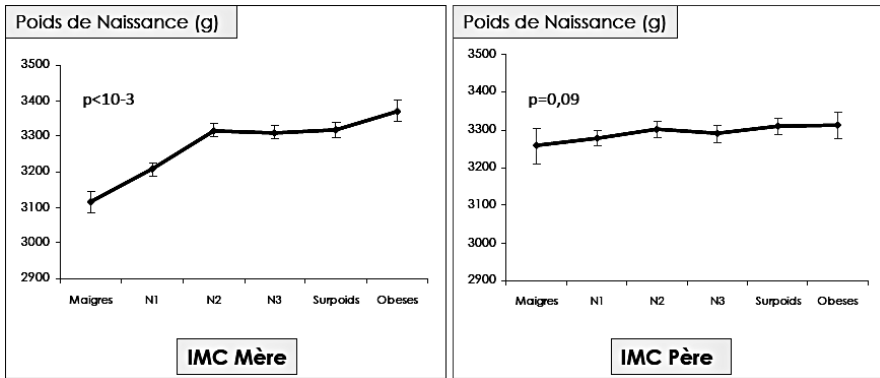
TABLEAU 1. — Marqueurs précoces de l'obésité de l'adulte ou de l'enfant

	Association très probable	Association possible	Pas d'association évidente
Période prénatale	– Obésité maternelle avant la grossesse	– Gain de poids gestationnel maternel excessif – Tabagisme maternel pendant la grossesse – Accouchement par césarienne	
Période post natale précoce	– Croissance pondérale rapide dans les premiers mois de vie – Apport en protéines excessif		Allaitement maternel

RELATIONS ENTRE LA CORPULENCE DE LA MÈRE AVANT LA GROSSESSE ET CELLE DE SON ENFANT

La relation entre l'indice de masse corporelle de la mère et la corpulence de son enfant est bien établie, dès la naissance. L'indice de masse corporelle du père est lui beaucoup plus faiblement associée au poids de naissance de son enfant comme le montre la figure 1 à partir des données de la cohorte Française EDEN sur des enfants nés entre 2003 et 2006 [12]. La figure 1 montre clairement que cette relation n'est pas uniquement le fait de l'obésité maternelle et qu'elle est même nettement plus marquée lorsque la mère est maigre ou mince.

FIG. 1. — Relations entre l'indice de masse corporelle maternel et paternel et le poids de naissance de leur enfant.



La maigreur, le surpoids et l'obésité ont été définis d'après les définitions de l'OMS (i.e. inférieur à $18,5 \text{ kg/m}^2$, entre 25 et 30 kg/m^2 et supérieur à 30 kg/m^2 respectivement). Les groupes de mères et de pères d'IMC normal d'après l'OMS, ont été divisés en trois classes d'effectifs égaux (N1, N2 et N3)

La différence des relations entre le poids de naissance des enfants et celui de leur père ou de leur mère est un argument en faveur d'un effet prépondérant de l'environnement intra-utérin dans l'association mère-enfant. Plus récemment, les résultats des études d'association génome entier avec l'obésité sont venus renforcer cette hypothèse. En effet, à partir des résultats de ces études, il est possible de construire des scores de susceptibilité génétique à l'obésité en fonction du nombre d'allèle à risque dont chaque individu est porteur. C'est l'approche qui a été utilisée dans la cohorte anglaise ALSPAC [13]. Les auteurs ont ainsi pu montrer que s'il existe bien une association entre le score maternel de susceptibilité génétique à l'obésité et son propre indice de masse corporelle avant la grossesse, celui-ci n'est pas associé au poids de naissance de l'enfant. Le score de susceptibilité génétique de l'enfant n'est pas non plus associé à son propre poids de naissance. De façon intéressante, le score de susceptibilité génétique maternel est associé négativement à la prise de poids maternelle pendant le premier trimestre de la grossesse et il est sans association avec la prise de poids ultérieure. L'ensemble de ces arguments confirme que cette relation initiale entre le poids de naissance de l'enfant et celle de sa mère n'est pas expliquée par une susceptibilité génétique à l'obésité partagée. Il conforte le rôle prépondérant de l'environnement nutritionnel, hormonal, métabolique lié à la corpulence maternelle dans la croissance fœtale.

Si le score de susceptibilité génétique à l'obésité de l'enfant n'est pas associé au poids de naissance, son effet apparaît progressivement au cours de la petite enfance. Il est associé avec le poids dès l'âge d'un an et avec l'indice de masse corporelle dès l'âge de 2-3 ans dans une méta-analyse de 4 cohortes [14]. Cependant, cette association ne

s'observe que chez les enfants nés de poids normal. Il n'existe aucune association significative entre le score génétique de l'enfant et son indice de masse corporelle jusqu'à l'âge de 4-5 ans chez les enfants nés de petits ou de gros poids pour leur âge gestationnel [14]. Ainsi dans ces situations, l'effet de l'environnement intra-utérin semble capable de perdurer pendant plusieurs années de façon suffisamment puissante pour masquer l'effet génétique.

Une des hypothèses pour expliquer un tel effet rémanent est celle de modifications épigénétiques. Il existe plusieurs types de modifications épigénétiques mais celle qui est actuellement la plus étudiée est la méthylation de l'ADN. Cette réaction de méthylation qui se produit sur des sites particuliers du génome, souvent dans des régions promotrices, a pour effet de modifier l'expression de gènes. Les marques épigénétiques apposées sur le génome peuvent maintenant être mesurées de façon relativement aisée avec une approche génome entier. Ainsi, elles ont pu être étudiées en lien avec la corpulence maternelle avant la grossesse dans la cohorte anglaise ALSPAC dont les enfants ont été suivis de la naissance jusqu'à l'âge adulte [15]. Cette analyse a retrouvé dans le sang du cordon un nombre beaucoup plus importants de sites différentiellement méthylés chez les femmes maigres (1621) que chez les femmes obèses (26) en comparaison avec les femmes de corpulence normale. Aucun site n'était identique dans les deux groupes de femmes obèses et maigres. Le degré de méthylation de certains sites était associé à la masse grasse ultérieure de l'enfant mais aucune association ne restait significative après correction pour les tests multiples. Enfin, en post natal, l'hyper ou l'hypométhylation des sites identifiés tendait à se corriger progressivement pour devenir, dans les premières années de vie, comparable au degré de méthylation des enfants de mères de corpulence normale. Ainsi, cette analyse confirme l'existence de modifications épigénétiques en relation avec la corpulence maternelle, différentes en cas d'obésité et de maigreur. La confirmation ou l'infirmité d'une association directe avec la corpulence ultérieure de l'enfant demandera des études plus puissantes. Bien qu'il y ait une disparition de la différence de méthylation au cours du temps, il reste possible que l'effet sur le phénotype initié en période prénatale ait un effet qui perdure. Enfin, cette étude porte sur des modifications épigénétiques dans le sang du cordon. Les modifications épigénétiques sont spécifiques de chaque tissu et peuvent être différentes dans d'autre tissu comme le tissu adipeux avec plus de pertinence sur le risque d'obésité. Cependant leur étude dans le sang reste justifiée par la recherche de biomarqueurs facilement mesurables.

CONCLUSION

Les premiers 1 000 jours de vie, de la conception à l'âge de 2 ans, représentent une période au cours de laquelle se module la susceptibilité à l'obésité. Certains des marqueurs de risque identifiés à cette période ont vu évoluer leur fréquence de manière notable en France au cours de la seconde moitié du xx^e siècle en parallèle avec le démarrage de l'épidémie d'obésité de l'enfant. Par exemple, si l'on considère

les mères de naissances uniques à terme, leur indice de masse corporelle avant la grossesse est passé en moyenne de 21,3 kg/m² en 1972 à 22,9 kg/m² en 2003, leur gain de poids moyen de 10,3 à 13,0 kg. Le taux de naissance induite a augmenté quant à lui de 12 à 31 % et la fréquence du tabagisme pendant la grossesse de 9,7 % à 20,7 % [16]. Si tous ces marqueurs sont bien des déterminants précoces de l'obésité, ils ont pu contribuer notablement à l'augmentation de la prévalence de l'obésité de l'enfant.

RÉFÉRENCES

- [1] de Onis M, Blossner M, Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *The American journal of clinical nutrition* 2010;92:1257-64.
- [2] Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, et al. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *Bmj* 2000;320:1240-3.
- [3] Chardon O, Guignon N, de Saint Pol T. La santé des élèves de grande section de maternelle en 2013 : des inégalités sociales dès le plus jeune âge. *Études et résultats, DREES, N° 920* 2015.
- [4] Barker DJ, Winter PD, Osmond C, et al. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989 ; 2:577-80.
- [5] Barker DJP. Programming the baby. *Mothers, babies and health in later life*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1998:13-42.
- [6] Gluckman PD, Hanson MA, Bateson P, et al. Towards a new developmental synthesis: adaptive developmental plasticity and human disease. *Lancet* 2009 ; 373:1654-7.
- [7] Brisbois TD, Farmer AP, McCargar LJ. Early markers of adult obesity: a review. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity* 2012 ; 13:347-67.
- [8] Darmasseelane K, Hyde MJ, Santhakumaran S, et al. Mode of delivery and offspring body mass index, overweight and obesity in adult life: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014 ; 9:e87896.
- [9] Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006 ; 444:1027-31.
- [10] Hillier TA, Pedula KL, Schmidt MM, et al. Childhood obesity and metabolic imprinting: the ongoing effects of maternal hyperglycemia. *Diabetes care* 2007;30:2287-92.
- [11] Weber M, Grote V, Closa-Monasterolo R, et al. Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. *The American journal of clinical nutrition* 2014;99:1041-51.
- [12] Heude B, Thiebaugeorges O, Goua V, et al. Pre-pregnancy body mass index and weight gain during pregnancy: relations with gestational diabetes and hypertension, and birth outcomes. *Maternal and child health journal* 2012;16:355-63.
- [13] Lawlor DA, Fraser A, Macdonald-Wallis C, et al. Maternal and offspring adiposity-related genetic variants and gestational weight gain. *Am J Clin Nutr* 2011;94:149-55.
- [14] Elks CE, Heude B, de Zegher F, et al. Associations between genetic obesity susceptibility and early postnatal fat and lean mass: an individual participant meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2014 ; 168:1122-30.

- [15] Sharp GC, Lawlor DA, Richmond RC, et al. Maternal pre-pregnancy BMI and gestational weight gain, offspring DNA methylation and later offspring adiposity: findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. International journal of epidemiology 2015 ; 44:1288-304.
- [16] Diouf I, Charles MA, Blondel B, et al. Discordant time trends in maternal body size and offspring birthweight of term deliveries in France between 1972 and 2003: data from the French National Perinatal Surveys. Paediatr Perinat Epidemiol 2011 ; 25:210-7.

QUESTIONS — RÉPONSES — COMMENTAIRES

Claude DREUX (Q) : parmi les marqueurs précoces de l'obésité, vous n'avez pas évoqué l'alcoolisme de la mère pendant la grossesse. L'alcool a-t-il une influence sur l'obésité ?

(R) : *dans les études épidémiologiques, je n'ai pas vu d'études qui associent la consommation d'alcool de la mère pendant la grossesse avec le risque d'obésité chez l'enfant. En fait, les études sous-déclarent la question de l'alcoolisme chez la mère. Ceci étant, la consommation d'alcool pendant la grossesse a beaucoup diminué ces dernières années.*

(Q) : vous n'avez pas cité le syndrome de Barker qui se traduit par un retard de croissance intra-utérin avec apparition d'un syndrome métabolique à l'adolescence.

(R) : *il y a dans ce syndrome peu d'obésité chez ces enfants : une masse maigre qui diminue, une masse grasse qui augmente et contribue au syndrome métabolique mais pas d'obésité.*

(Q) : quels sont les rôles respectifs de la mère et du père ? Pouvez-vous les préciser ?

(R) : *à la naissance, c'est la corpulence de la mère qui explique le poids de naissance de l'enfant alors qu'à sept ans, le poids du père a rattrapé la comparaison avec le poids de la mère. Pour le père, il y a une relation génétique alors que pour la mère cela est moins clair ; l'environnement intra-utérin joue certainement un rôle et perdure. C'est ce que j'ai voulu montrer.*

(Q) : ne faudrait-il pas alerter les obstétriciens qui tolèrent des prises de poids de plus de 12 kg pendant la grossesse, à l'instar de ce qui se passe aux USA ?

(R) : *je pense que le message passe auprès des obstétriciens et le gain de poids commence à être bien pris en compte par rapport à il y a dix ans. En France, on observe assez peu de gains de poids extrêmes de 20 kg comparativement aux USA.*

(Q) : le régime végétarien chez la mère a-t-il une influence sur l'IMC de l'enfant ?

(R) : *je n'ai pas d'étude en tête mais j'aurai tendance à dire oui.*

(Q) : la faiblesse de corrélation des études que vous montrez n'est-elle pas liée à la faiblesse de l'outil de mesure, c'est-à-dire à l'IMC qui n'est pas adapté ?

(R) : *il est vrai que l'IMC n'est pas l'outil le plus adapté. Cependant, les études qui mesurent la masse grasse permettent de retrouver le même type de relation qu'avec l'indice de masse corporelle.*

Philippe BOUCHARD (Q) : avez-vous fait des études sur la transplantation des enfants adoptés et leur croissance corporelle ?

(R) : avec l'augmentation actuelle de la corpulence de l'enfant on s'intéresse à la survenue des pubertés précoces même chez les enfants non adoptés pour comprendre comment la croissance précoce mais aussi l'exposition aux perturbateurs endocriniens sont impliquées. C'est un champ de recherche très actif en ce moment.

