

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique**

—
**Tome XXXI - 2007
publié le 12.12.2007**



*TRENTE ET UNIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2007*

Obésité : conséquences métaboliques à long terme chez le fœtus

M. POLAK *
(Paris)

INTRODUCTION

Nous discuterons ici d'abord des risques à long terme d'obésité et syndrome métabolique pour le fœtus des mères obèses, puis des conséquences à long terme de la macrosomie fœtale en liaison avec le diabète sucré. Nous citerons des données obtenues dans la population générale comme dans la population des sujets ayant un diabète.

I. RISQUES À LONG TERME POUR LES FŒTUS DE MÈRES OBÈSES (Table)

Bien qu'il y ait eu de nombreux écrits sur les risques accrus du syndrome métabolique (obésité, hypertension, résistance à l'insuline, dyslipidémie) chez les nourrissons nés « petits par rapport à la durée

* Responsable médical Endocrinologie pédiatrique - INSERM U845
Hôpital Necker Enfants Malades - 149 rue de Sèvres - 75015 PARIS, France

de gestation », des enquêtes récentes montrent une augmentation des risques d'obésité à l'adolescence et à l'âge adulte chez les nourrissons nés « gros par rapport à la durée de gestation » ou macrosomes [1]. De nombreuses enquêtes montrent une corrélation entre le surpoids à la naissance et une obésité accrue chez les adolescents ainsi que chez les adultes pour au moins 25 ans [2, 3]. De larges études de cohorte comme la Nurse Health Study [4] et la Health Professional Follow Up Study [5] montrent une courbe en « J », c'est-à-dire un Indice de Masse Corporelle légèrement supérieur chez les sujets nés « petits » mais une prédominance bien plus élevée de surpoids et d'obésité chez les sujets nés macrosomes. La prédominance accrue d'obésité à l'adolescence est reliée au risque élevé du syndrome métabolique. L'incidence accrue de l'obésité se traduit par une augmentation de 33 % des diabètes de type 2, en particulier chez les jeunes. 50 à 90 % des adolescents atteints de diabète de type 2 ont un Indice de Masse Corporelle supérieur à 27,5 [7] et 25 % des enfants obèses américains âgés de 4 à 10 ans ont une tolérance au glucose altérée [8]. Ceci est moins vrai dans nos données obtenues chez les enfants obèses français où seuls 4 % environ sont intolérants aux hydrates de carbone [9]. Par conséquent, l'épidémie d'obésité et le risque de diabète qu'elle provoque ainsi que les éléments du syndrome métabolique se déclenchent *in utero*, en liaison avec un excès de croissance / d'adiposité fœtale plutôt qu'une croissance insuffisante.

Une étude de cohorte rétrospective menée par Whitaker [10] sur plus de 8400 enfants aux Etats-Unis au début des années 1990 a montré que les enfants nés de mères obèses (basée sur l'Indice de Masse Corporelle durant le premier trimestre) avaient deux fois plus de risque d'être obèses à l'âge de 2 ans. Si une femme avait un Indice de Masse Corporelle supérieur ou égal à 30 durant le premier trimestre, la prédominance d'obésité infantile (Indice de Masse Corporelle supérieur au 95^e percentile basé sur les critères du Center for Disease Control) à l'âge de 2, 3 et 4 ans était respectivement de 15,1, 20,6 et 24,1 %. Ceci était entre 2,4 et 2,7 fois la prévalence d'obésité infantile observée chez les enfants dont la mère avait un Indice de Masse Corporelle normal (situé entre 18,5 et 24,9). Cet effet n'était que légèrement modifié par les poids à la naissance [10]. Ceci montre que les effets délétères à long terme de l'obésité maternelle sur le fœtus ne passent pas tous par la présence d'une macrosomie.

Il y a un effet indépendant du poids maternel avant la grossesse et du diabète non seulement sur le poids à la naissance mais aussi sur

le risque d'obésité à l'adolescence. Langer *et al.* [11] ont démontré que chez les femmes obèses atteintes de diabète gestationnel, dont le taux de glucose était bien contrôlé par un régime seul, le risque de macrosomie fœtale (poids de naissance supérieur à 4000 g) était manifestement accru (risque relatif 2,12) comparativement aux femmes ayant un diabète gestationnel bien contrôlé (régime seul) et ayant un Indice de Masse Corporelle normal [11]. Des résultats similaires furent rapportés chez des femmes dont le diabète gestationnel était mal contrôlé par un régime ou par insuline. Pour les diabètes gestationnels, requérant de l'insuline et bien contrôlés, il n'y avait pas de risque significativement accru de macrosomie avec un Indice de Masse Corporelle avant la grossesse croissant. De plus, Dabelea *et al.* [12] ont aussi démontré que l'Indice de Masse Corporelle moyen chez les adolescents était supérieur de 2,6 kg/m² chez les enfants des mêmes parents issus de grossesses diabétiques comparé à l'indice des enfants de mêmes mères au moment où elles avaient une tolérance normale au glucose. Par conséquent, le poids maternel d'avant la grossesse et la présence de diabète chez la mère peuvent indépendamment influencer sur le risque d'obésité à l'adolescence des enfants.

Le risque de développer le syndrome métabolique chez les adolescents a été analysé par Boney *et al.* [13] dans une étude de cohorte longitudinale de nouveau-nés de poids normal et sur des nouveau-nés en surcharge pondérale dont les mères avaient une tolérance normale au glucose et d'autres ayant un diabète gestationnel. Le syndrome métabolique a été défini par la présence de deux ou plus des éléments suivants : obésité, hypertension, intolérance au glucose et dyslipidémie. L'obésité maternelle a été définie par un Indice de Masse Corporelle supérieur à 27,3 avant la grossesse. Les enfants nés en surcharge pondérale avaient un risque d'être atteints du syndrome métabolique vers l'âge de 11 ans augmenté (2,19 [95 % CI : 1,25–3,82 ; P = 0,01]) comme les enfants nés de mères obèses (1,81 [95 % CI : 1,03–3,19 ; P = 0,04]). La présence de diabète gestationnel n'était pas indépendamment significative, mais le risque de développement du syndrome métabolique était clairement différent à l'âge de 11 ans entre les enfants nés en surpoids et les enfants nés avec un poids moyen, nés de mère atteintes de diabète gestationnel (risque relatif = 3,6).

Clairement un poids de naissance accru par rapport au terme est associé au long cours avec un risque accru d'obésité et/ou de syndrome métabolique, présent dès l'adolescence.

II. CONSÉQUENCES À LONG TERME DE LA MACROSOMIE FŒTALE EN LIAISON AVEC LE DIABÈTE (Table)

Les conséquences à long terme de la macrosomie fœtale sont décrites dans la descendance des mères diabétiques et dans la population générale. Nous discutons ici de ces conséquences dans le contexte de diabète sucré, conçu comme modulateur intra-utérin des risques métaboliques ultérieurs.

2.1. Les études effectuées chez les indiens Pima, population à très forte prévalence de diabète de type 2 (non insulino-dépendant) ont montré que les enfants de mère diabétique avaient un risque accru de développer à l'adolescence une obésité et un diabète [14]. Ceci est vrai que ces enfants aient ou non un poids de naissance élevé [15]. Néanmoins, l'incidence du diabète dans la descendance était plus élevée chez les mères diabétiques pendant la grossesse que chez les mères devenant diabétiques ultérieurement, ce qui renforce le rôle délétère de l'environnement intra-utérin. L'analyse en fonction du poids de naissance chez les indiens Pima objectivait une courbe en U pour l'apparition de diabète non insulino-dépendant, avec une plus forte prévalence pour les adolescents dont le poids de naissance était inférieur à 2500 grammes ou supérieur à 4500 grammes [16]. Il semble que l'allaitement maternel diminue la fréquence du diabète des enfants allaités plus de deux mois [17].

2.2. En cas de diabète de type 1 (insulino-dépendant), ou de diabète gestationnel, un risque accru d'obésité et d'intolérance au glucose apparaît chez les enfants et les adolescents [18]. Ce risque était corrélé aux concentrations élevées d'insuline dans le liquide amniotique, et le degré d'insulinorésistance ultérieur était plus marqué chez les enfants dont la mère avait un diabète de type 1 qu'en cas de diabète gestationnel [19]. Fait important, en cas de diabète gestationnel, le taux d'obésité rejoignait celui de la population générale si les objectifs glycémiques avaient été atteints au cours de la grossesse.

L'analyse du risque de transmission du diabète insulino-dépendant entre les pères et les mères diabétiques à leurs enfants nous apportent des informations importantes sur le rôle du milieu intra-utérin. Une fréquence de diabète de type 1, deux à trois fois plus importante, est constatée chez les enfants de père porteur de diabète de type 1 par rapport aux enfants de mères atteintes de cette maladie.

Ainsi Warram et Krolewski retrouvaient un risque de présenter un diabète insulino-dépendant de 6,1 % à l'âge de 20 ans chez les enfants de père diabétique contre un risque de 1,3 % chez les enfants de mères porteuses d'un diabète de type 1 [20]. Cette différence de transmission entre les sexes n'a pas reçu d'explication définitive, mais a soulevé des hypothèses tant génétiques qu'environnementales. Ainsi l'hypothèse de la perte en période périnatale de fœtus à haut risque de diabète chez les mères diabétiques a été rejetée. L'induction d'une tolérance immune vis-à-vis de la cellule insulino-sécrétrice au cours des grossesses de mère diabétique a été suggérée, de même que la possibilité d'une transmission différentielle des gènes du complexe HLA entre père et mère diabétique à leur enfant. Plus récemment, la possibilité de modulation de la transmission de gènes de susceptibilité par empreinte génétique a été proposée.

Nous avons étudié la prévalence du diabète insulino-dépendant dans une large cohorte d'enfants de père et de mère ayant un diabète de type 1 (auto-immun) [21]. Nos résultats ont montré que : 1) Le risque de diabète chez les enfants de pères diabétiques est accru par rapport à celui des enfants de mères diabétiques (8,9 % *vs* 3,4 % à 20 ans ; $p = 0,0001$). Nos chiffres sont comparables aux résultats de Warram et collaborateurs qui retrouvent un risque à l'âge de 20 ans de 6,1 % \pm 1,8 % et 2,1 % \pm 0,5 % chez les enfants de pères et de mères diabétiques respectivement. Ils sont proches de ceux de Tillil qui retrouvent 7,4 % \pm 4,3 % et 4,0 % \pm 1,8 %, risques appréciés jusqu'à 80 ans [22]. 2) Le risque du diabète est accru chez les enfants de mères diabétiques qui ont développé leur diabète avant l'âge de 8 à 10 ans par rapport à celui des enfants de mères diabétiques ayant acquis leur diabète après (13,9 % *vs* 2,4 % à 20 ans ; $p < 0,0001$). Le risque de transmission des mères ayant acquis leur diabète dans la première décennie est tout à fait comparable à celui des pères diabétiques. En conséquence, le plus faible risque de transmission des mères est expliqué dans notre série par la moindre transmission du diabète à leurs enfants des mères qui ont acquis le diabète après leur première décennie. C'est le message nouveau de cette étude par rapport aux travaux antérieurs [22, 23]. Ainsi les enfants issus de mères ayant un diabète de type 1 sont à risque de macrosomie et ont un risque de diabète de type 1 supérieur à celui de la population générale, même si ce risque reste relativement faible.

Il faut noter aussi que l'exposition à un environnement diabétique *in utero* altère la capacité de sécrétion d'insuline à l'âge adulte [24]. Ceci mène à une plus grande fréquence d'intolérance aux hydrates de

carbone, indépendamment de toute prédisposition génétique au diabète de type 2 [24]. Ceci mène donc à une boucle d'amplification perverse (cercle vicieux) au travers des générations de l'obésité, de l'intolérance aux hydrates de carbone, du diabète via les conséquences sur le milieu intra-utérin.

En conclusion, à long terme, un poids de naissance élevé est un facteur de risque ultérieur de survenue d'une obésité et d'une intolérance au glucose chez les enfants de mères diabétiques mais aussi dans la population générale.

Table : Obésité chez la femme enceinte et conséquences métaboliques à long terme chez le fœtus

1) Risques à long terme pour les fœtus de mères obèses
<p>Risque accru d'obésité et/ou de syndrome métabolique, présent dès l'adolescence.</p> <p>Effet indépendant du poids maternel avant la grossesse et du diabète, s'il est présent, sur le poids à la naissance et sur le risque d'obésité à l'adolescence.</p> <p>Les effets délétères à long terme de l'obésité maternelle sur le fœtus ne passent pas tous par la présence d'une macrosomie.</p>
2) Conséquences à long terme de la macrosomie fœtale en liaison avec le diabète maternel
<p>Risque accru de développer à l'adolescence une obésité et un diabète.</p> <p>Modulation du risque de diabète sucré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Augmentation du risque de diabète de type 2. - Diminution du risque de transmission de diabète de type 1.

Résumé

Nous discutons ici des risques à long terme d'obésité et syndrome métabolique pour le fœtus des mères obèses.

Un poids de naissance accru par rapport au terme est associé au long cours avec un risque accru d'obésité et/ou de syndrome métabolique, présent dès l'adolescence. Il y a un effet indépendant du poids maternel avant la grossesse et du diabète, s'il est présent, non seulement sur le poids à la naissance mais aussi sur le risque d'obésité à l'adolescence.

On note aussi dans une importante étude de cohorte rétrospective menée sur plus de 8400 enfants aux Etats-Unis au début des années 1990 que les enfants nés de mères obèses avaient deux fois plus de risque d'être obèses à l'âge de 2 ans mais que cet effet n'était que légèrement modifié par les poids à la naissance. Ceci montre que les effets délétères à long terme de l'obésité maternelle sur le fœtus ne passent pas tous par la présence d'une macrosomie.

À long terme, un poids de naissance élevé est un facteur de risque ultérieur de survenue d'une intolérance au glucose chez les enfants de mères diabétiques, mais aussi dans la population générale.

Une surveillance active de l'évolution pondérale et des conséquences métaboliques des enfants issus de mère obèse (a fortiori si un diabète sucré existe) est nécessaire.

Bibliographie

1. Oken E, Gillman MW. Fetal origins of obesity. *Obes Res* 2003; 11: 496-506.
2. Garn SM, Clark DC. Trends in fatness and the origins of obesity. *Pediatrics* 1976; 57: 44-356.
3. Garn SM, Cole PE, Bailey SM. Living together as a factor in family line resemblances. *Hum Biol* 1979; 51: 565-87.
4. Curhan GC, Cherton GM, Willet WC, Spiegelman D, Colditz GA, Manson JE *et al*. Birth weight and adult hypertension and obesity in women. *Circulation* 1996; 94: 1310-15.
5. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Spiegelman D, Ascherio AL, Stampfer MJ. Birth weight and adult hypertension, diabetes mellitus and obesity in U.S. men. *Circulation* 1996; 94: 3246-50.
6. Martorell R, Stein AD, Schroeder DG. Early nutrition and adiposity. *J Nutr* 2001; 131: 8745-805.
7. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Nelson OE, Engelmau MM, Vinicor F *et al*. Diabetes trends in the U.S. 1990-1998. *Diabetes Care* 2000; 23: 1278-83.
8. Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K *et al*. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002; 346: 802-10.
9. Druet C, Dabbas M, Baltakse V, Payen C, Joutet B, Baud C, Chevenne D, Ricour C, Tauber M, Polak, Alberti C, Levy-Marchal C. Insulin resistance and the metabolic syndrome in obese French children. *Clinical Endocrinology* 2006; 64(6): 672-78.
10. Whitaker RC. Predicting preschooler obesity at birth: the role of maternal obesity in early pregnancy. *Pediatrics* 2004; 114: 29-36.
11. Langer O, Yogev Y, Xenakis EMJ, Brustman L. Overweight and obese in gestational diabetes: the impact on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1368-76.
12. Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, Pettitt DJ, Imperatore G, Gabir MM *et al*. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity; a study of discordant sibships. *Diabetes* 2000; 49: 2208-11.
13. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005; 115: 290-6.
14. Pettitt DJ, Baird HR, Aleck KA, Bennett PH, Knowler WC. Excessive obesity in offspring of Pima women with diabetes during pregnancy. *N Engl J Med* 1983; 308: 242-245.
15. Pettitt DJ, Knowler WC, Bennett PH, Aleck KA, Baird HR. Obesity in offspring of diabetic Pima Indian women despite normal birth weight. *Diabetes Care* 1987; 10: 76-80.
16. McCance DR, Pettitt DJ, Jacobson LT, Knowler WC, Bennett PH. Birth weight and non-insulin dependent diabetes: thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype? *BMJ* 1994; 308: 942-945.
17. Pettitt DJ, Knowler WC. Long-term effects of the intrauterine environment, birth weight and breast-feeding in Pima Indians. *Diabetes Care* 1998; 21 suppl2: B138-B141.
18. Vohr BR, Lipsitt LP. Somatic growth of children of diabetic mothers with reference to birth size. *J Pediatr* 1980; 97: 196-199.
19. Metzger BE, Silverman BL, Freinkel N, Dooley SL, Ogata ES, Green OC. Amniotic fluid insulin concentration as a predictor of obesity. *Arch Dis Child* 1990; 65: 1050-1052.
20. Warram JH, Krolewski AS, Gottlieb MS, Kahn CR. Differences in risk of insulin-dependent diabetes in offspring of diabetic mothers and diabetic fathers. *N Engl J Med* 1984; 311: 149-152.
21. Bleich D, Polak M, Eisenbarth GS, Jackson RA. Decreased risk of type 1 diabetes in offspring of mothers who acquire diabetes during adrenarchy. *Diabetes* 1993; 42: 1433-1439.
22. Tillil H, Kobberling J. Age-corrected empirical genetic risk estimates for first-degree relatives of IDDM patients. *Diabetes* 1987; 36: 93-99.
23. Warram JH, Martin BC, Krolewski AS. Risk of IDDM in children of diabetic mothers decreases with increasing maternal age at pregnancy. *Diabetes* 1991; 40: 1679-1684.
24. Sobngwi E, Boudou P, Mauvais-Jarvis F *et al*. Effect of a diabetic environment in utero on predisposition to type 2 diabetes. *Lancet* 2003; 361: 1861-65.