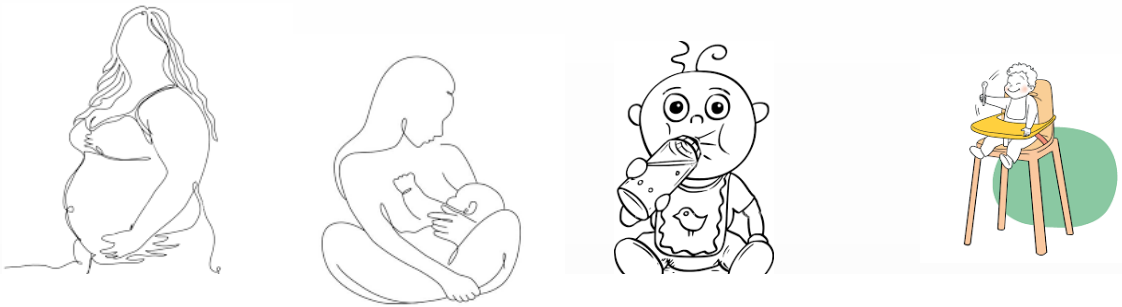
LES 53ÈMES JOURNÉES NATIONALES
DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE MÉDECINE PÉRINATALE
16 • 18 OCTOBRE 2024 | NANCY

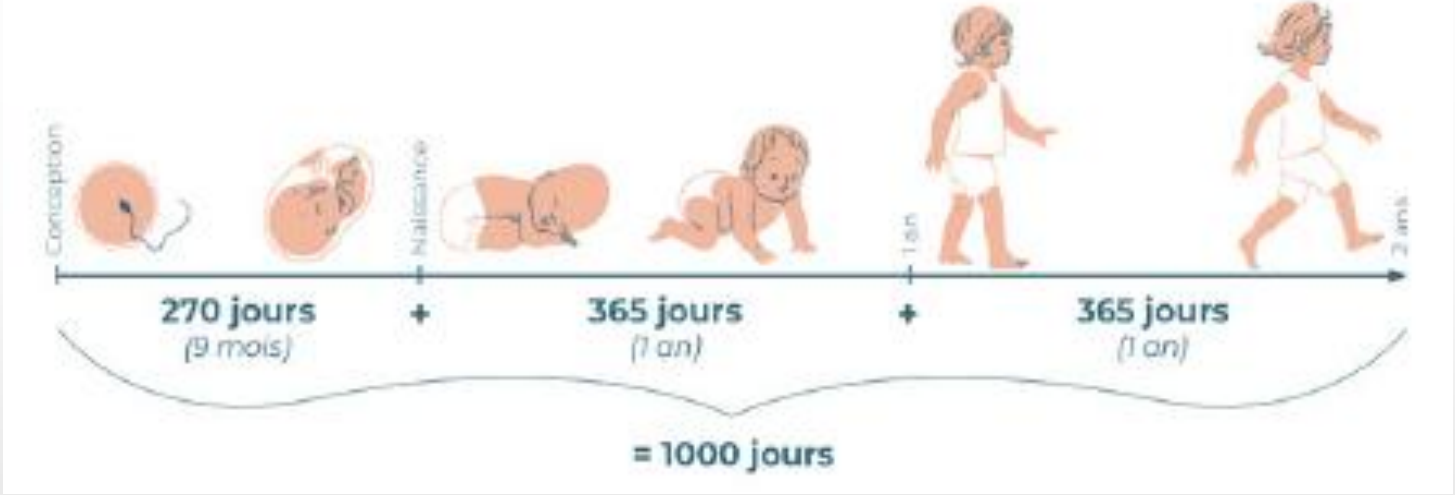
Les 1000 premiers jours du nouveau-né de mère en situation d'obésité

Pr Delphine MITANCHEZ

Service de Néonatologie

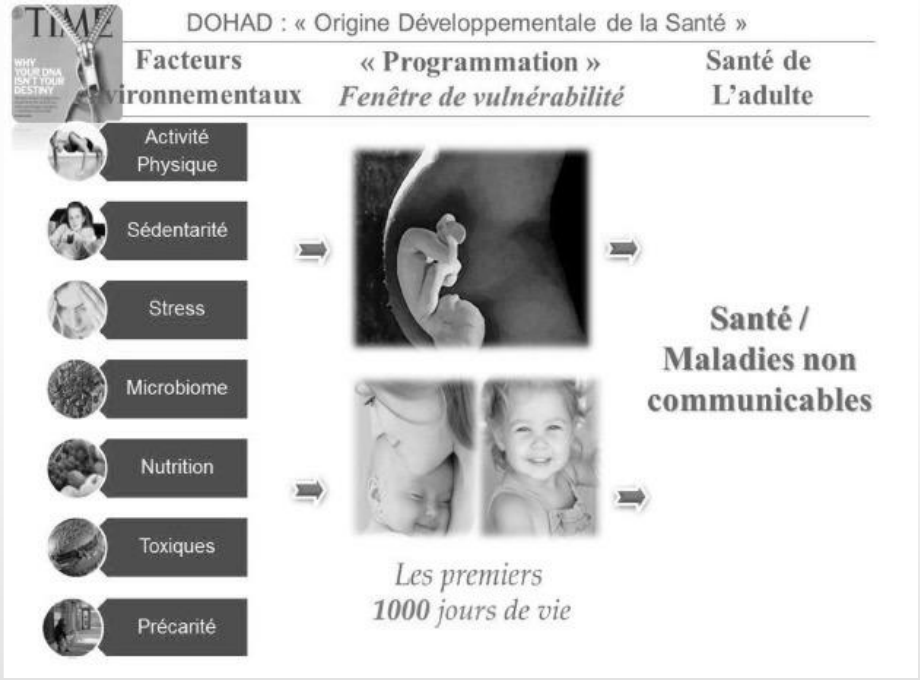
CHU de TOURS





ORGANISME EN CROISSANCE ET EN DÉVELOPPEMENT
DANS UNE PÉRIODE DE PARTICULIÈRE VULNÉRABILITÉ

Certaines expositions précoces ont des conséquences délétères pour la santé à long terme…..

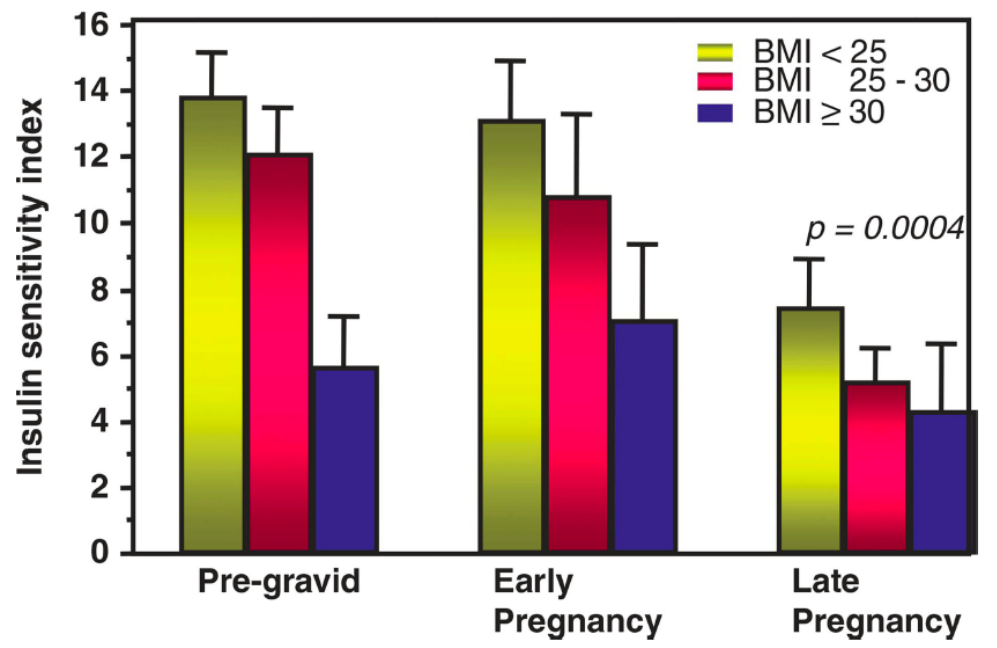


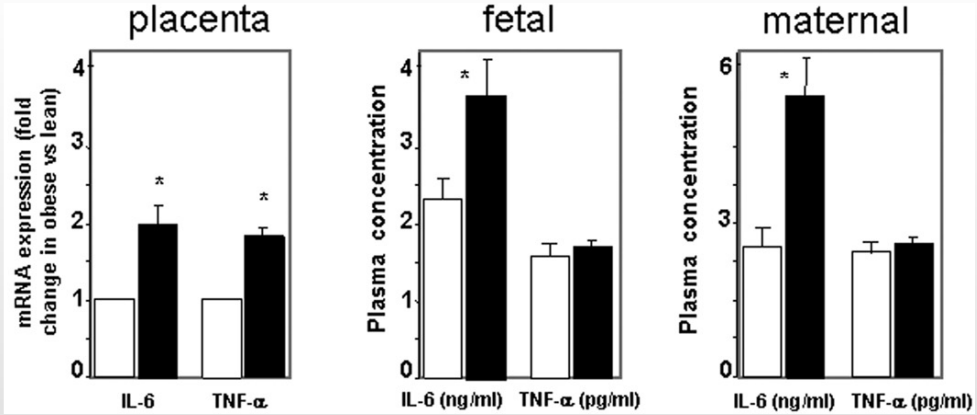
Storme L, Bull Acad Natle Méd 2018

Perturbations de l’environnement maternel et fœtal

Caractéristiques de l'environnement métabolique maternel en cas d'obésité

- L'obésité est caractérisée par :
  - Une diminution de la sensibilité à l'insuline plus importante
  - Une activation des voies de l'inflammation maternelle et placentaire





Catalano PM, BJOG 2006

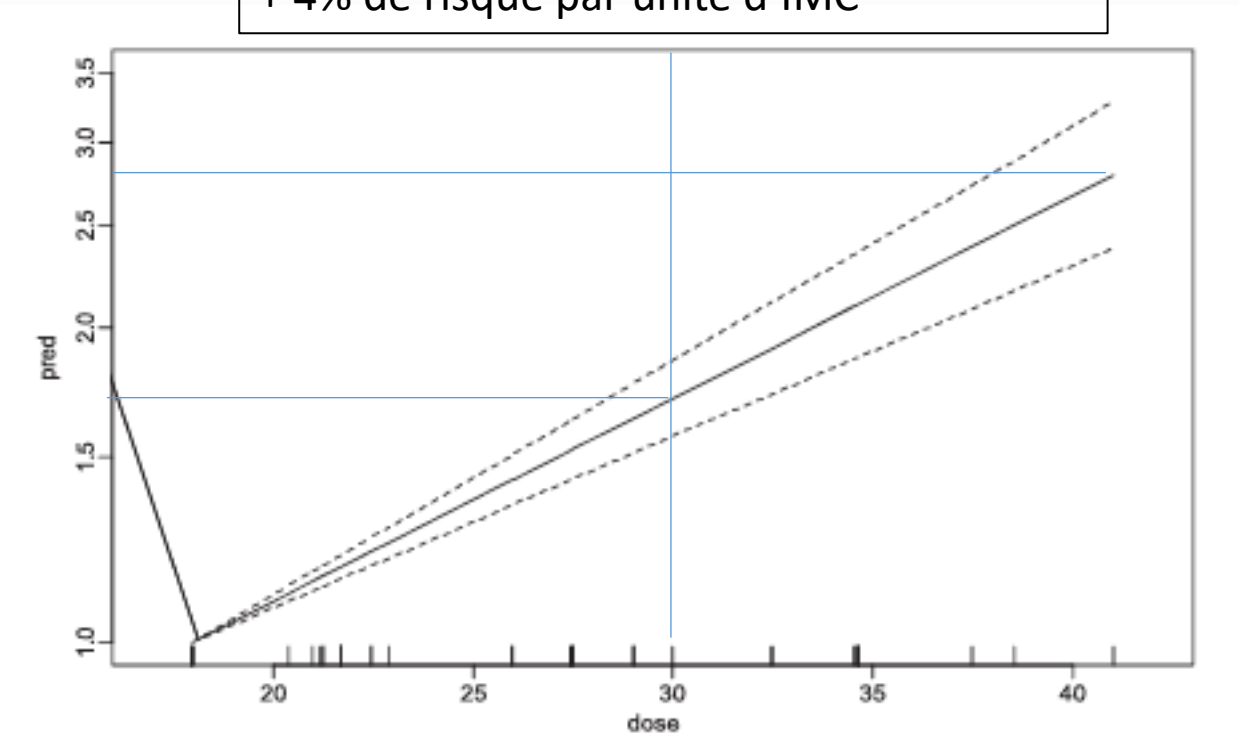
Catalano PM, AJOG 2011

WILEY obesityreviews

The effect of prepregnancy body mass index on the risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review and dose-response meta-analysis

Najafi F, 2018

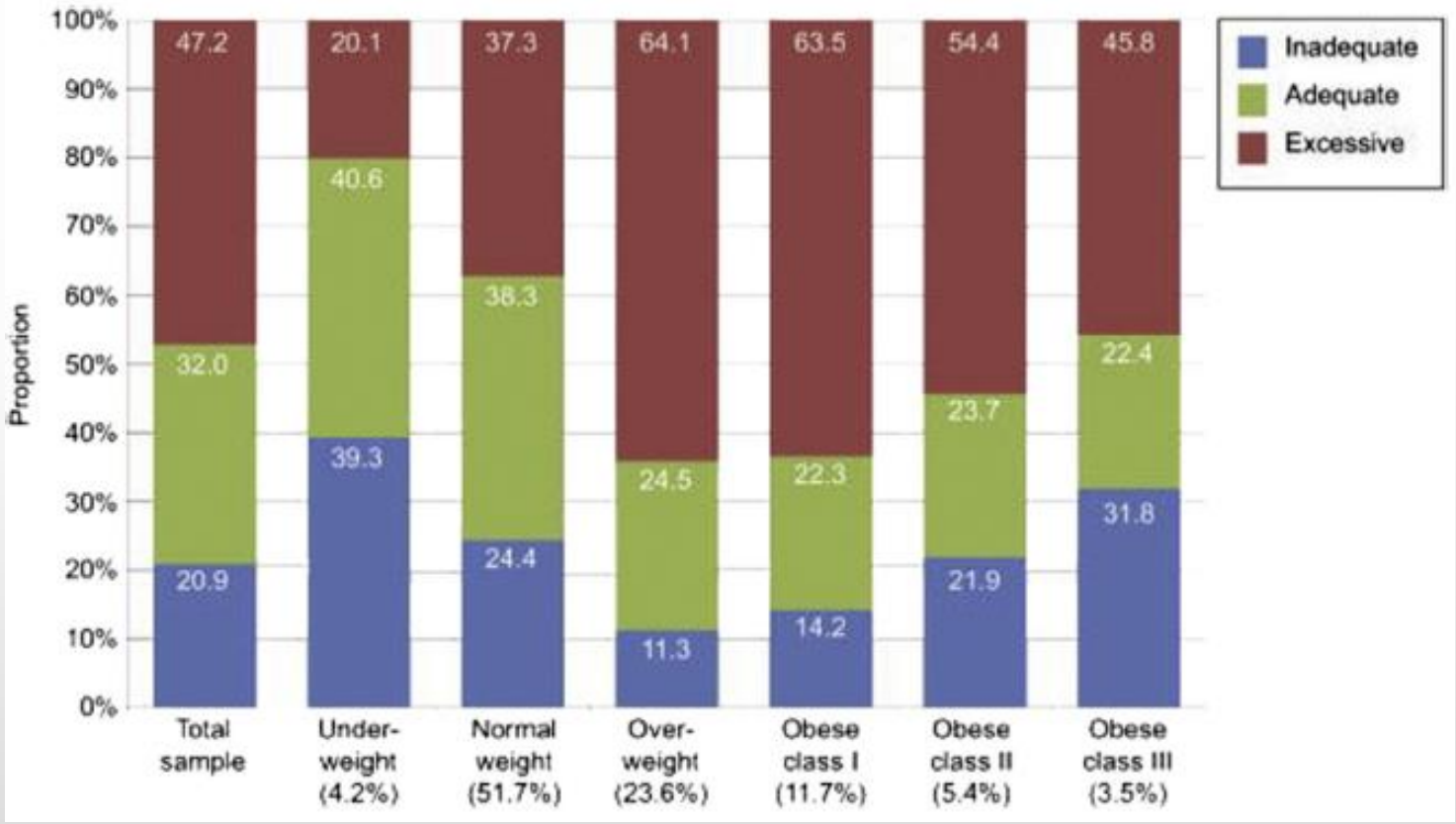
+ 4% de risque par unité d'IMC



Risque X 4 pour IMC > 30 kg/m^2

Dose réponse association entre IMC maternelle et risque de diabète gestationnel

Obésité maternelle et prise de poids gestationnel



Classification	BMI (kg/m2)	IOM recommended GWG lbs (kg)
Underweight	< 18.5	28-40 (12.5-18)
Normal weight	18.5-24.9	25-35 (11.5-16)
Overweight	25-29.9	15-25 (7-11.5)
Obese	≥ 30	11-20 (5-9)

Kominiarek M, AJOG 2017

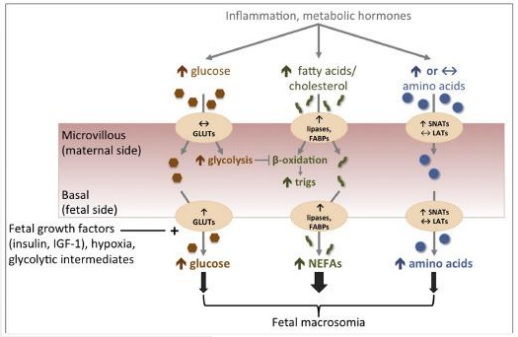
Obésité maternelle et fonctions placentaires Altération de l'axe materno-fœtal

Louwen F, Arch Gynecol Obstet 2024

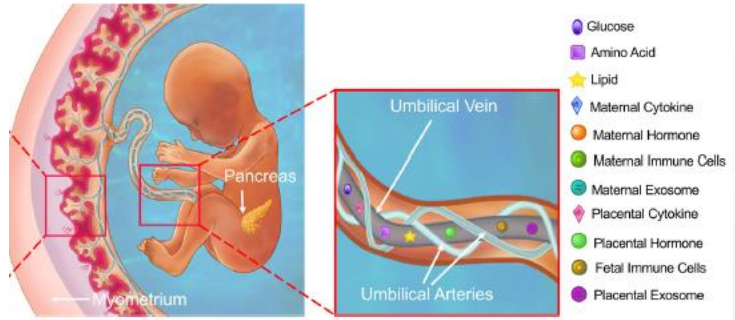
maternal obesity with „obesogenic" environment:
- metabolites: lipids↑ glucose↑ ...
- insulin resistance
- growth factors: IGFs↑...
- cytokines: IL6↑ IL8↑ TNFα↑ MCP-1↑ CRP↑ ...
- adipokines: leptin↑ adiponectin↓ ...
- ...

placenta in maternal obesity

Gallo LA, Placenta 2017



Jo S, J Endocrinol 2023



deregulated metabolism (lipids, glucose, ...)

altered immune cells

inflammation

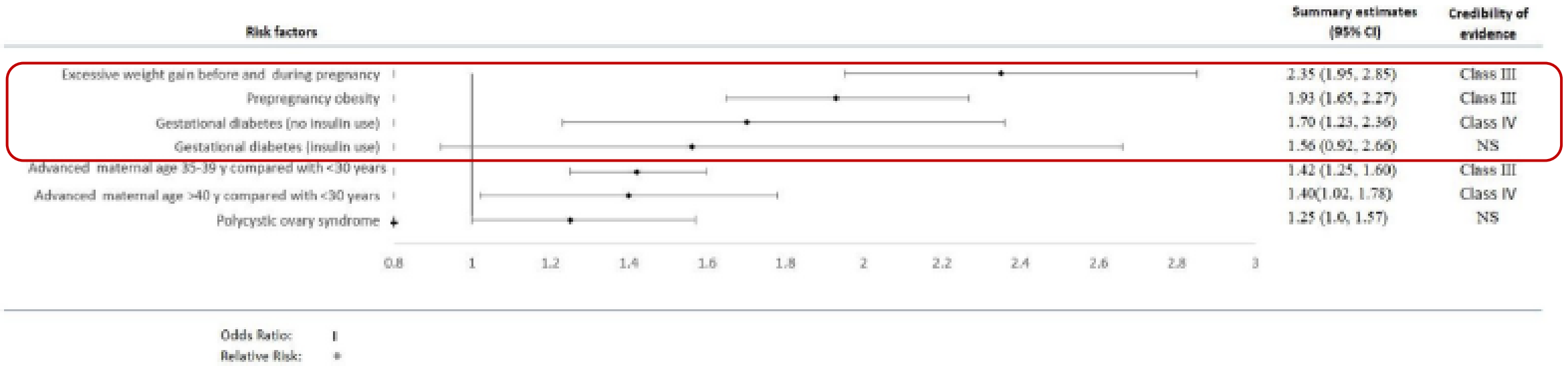
cellular stress (ROS, ER stress, ...)

epigenetic changes

...

fetal epigenetic and metabolic alterations

Conséquences en période néonatale

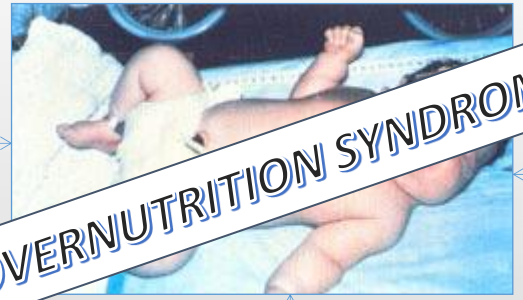


Jenabi E, Pediatr Neonatol 2023

MACROSOMIE

Surpoids/obésité maternels

Diabète prégestationnel et gestationnel



FETAL OVERNUTRITION SYNDROME

Excès de prise de poids pendant la grossesse

Les nouveau-nés de mères obèses sont plus gros….

Table 1 Association of maternal obesity with high or low birthweight reported from meta-analysis

	Odds ratio	95% confidence interval
High birthweight		
Liu et al. (16)		
BW >4 kg	2.92	2.67–3.20
BW >90th percentile	1.88	1.67–2.11
Gaudet et al. (17)		
BW >4.5 kg	2.77	2.22–3.45
BW >4 kg	2.17	1.92–2.45
BW >90th percentile	2.42	2.16–2.72
Yu et al. (18)		
BW >4.5 kg	3.23	2.39–4.37
BW >4 kg	2.00	1.84–2.18
BW >90th percentile	2.08	1.95–2.23
Heslehurst et al. (19)		
High birthweight	2.36	2.29–2.42
Low birthweight		
Liu et al. (16)		
BW <2 kg	1.24	1.09–1.41
McDonald et al. (21)		
BW <2.5 kg	0.84	0.75–0.95
Heslehurst et al. (19)		
Low birthweight	0.84	0.78–0.90

X 2 à 3

Mitanchez D, Chavatte-Palmer P, Acta Paediatr 2018

Original Investigation

Maternal Body Mass Index and the Risk of Fetal Death, Stillbirth, and Infant Death

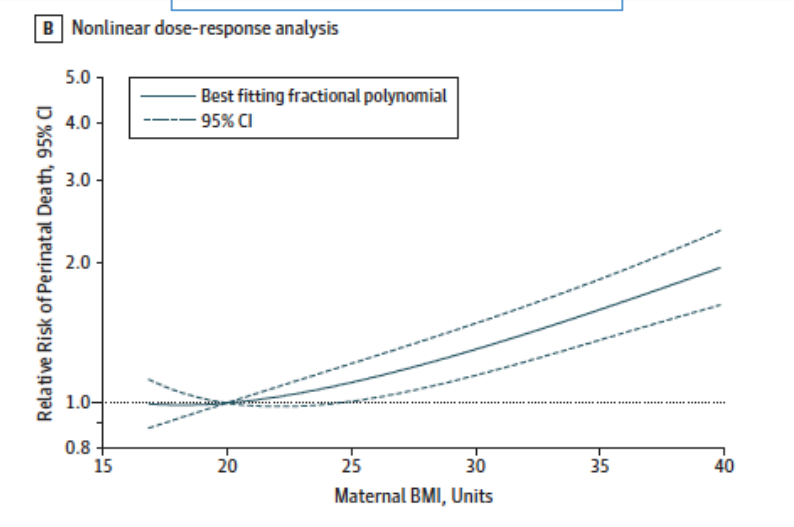
A Systematic Review and Meta-analysis

Dagfinn Aune, MS; Ola Didrik Saugstad, MD, PhD; Tore Henriksen, MD, PhD; Serena Tonstad, MD, PhD

JAMA, 2014

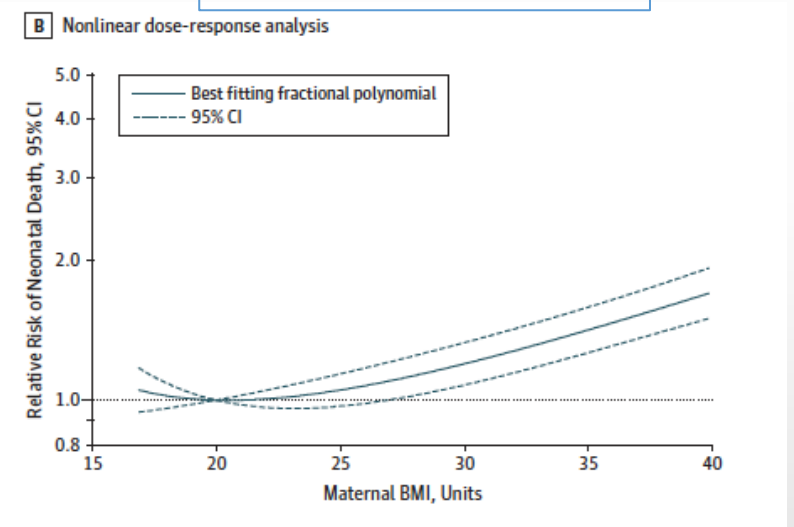
+ 15%/5 unités d'IMC

Mortalité périnatale



RR/5 unités d'IMC maternel = 1,16 [1,0-1,35]

Mortalité néonatale



RR/5 unités d'IMC maternel = 1,15 [1,07-1,23]

Asphyxie périnatale

> 1 700 000 naissances

BMI Category	Apgar Score 0–3 at 5 min			Neonatal Seizures		
	OR (95% CI)			OR (95% CI)		
	Crude	Adjusted[a]		Crude	Adjusted[a]	
		Model 1	Model 2[b]		Model 1	Model 2[b]
<18.5	0.70 (0.43–1.14)	0.69 (0.42–1.14)	0.67 (0.40–1.15)	0.72 (0.51–1.02)	0.77 (0.54–1.09)	0.79 (0.55–1.14)
18.5 to <25 (ref)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
25 to <30	1.54 (1.35–1.76)	1.55 (1.35–1.77)	1.55 (1.34–1.79)	1.40 (1.27–1.54)	1.45 (1.31–1.61)	1.47 (1.32–1.64)
30 to <35	1.81 (1.49–2.20)	1.84 (1.51–2.25)	1.94 (1.57–2.41)	1.67 (1.44–1.93)	1.79 (1.54–2.09)	1.72 (1.46–2.04)
35 to <40	2.41 (1.79–3.26)	2.38 (1.75–3.24)	2.09 (1.44–3.02)	2.05 (1.62–2.59)	2.20 (1.73–2.79)	1.88 (1.41–2.51)
≥40	3.83 (2.55–5.77)	3.58 (2.33–5.51)	3.29 (1.96–5.53)	3.79 (2.78–5.18)	4.04 (2.94–5.55)	4.15 (2.91–5.91)
Per unit increase	1.07 (1.06–1.08)	1.07 (1.05–1.08)	1.06 (1.05–1.08)	1.06 (1.05–1.06)	1.06 (1.05–1.07)	1.06 (1.05–1.07)

Modèle 1 et 2 ajustés pour lieu de naissance, tabac, éducation, parité, taille et âge maternels, année de naissance
Modèle 2 : mode d'accouchement

Persson M, PLOS Med 2014

Obésité maternelle et malformations

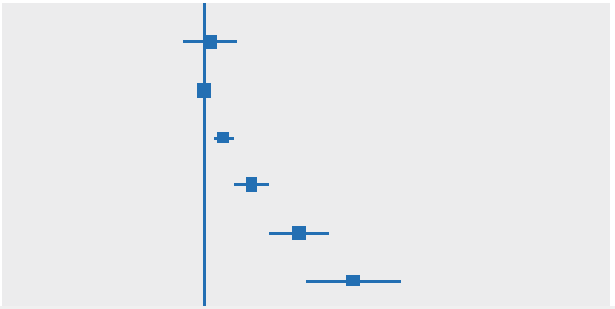
Malformations	Risque ajouté
Anomalies du tube neural Spina bifida	X 2
Hydrocéphalie	+ 50 à 70%
Malformations ano-rectales	+ 50 à 70%
Malformations cardiaques	+ 30%
Anomalies des membres	+ 30%
Fentes labiales et palatine	+ 20%
Hernie de coupole diaph Omphalocele	X 2

Correa A, Nut Rev 2013; Stothard KJ, Jama 2009
Blomberg MI, Birth Defects Res 2010

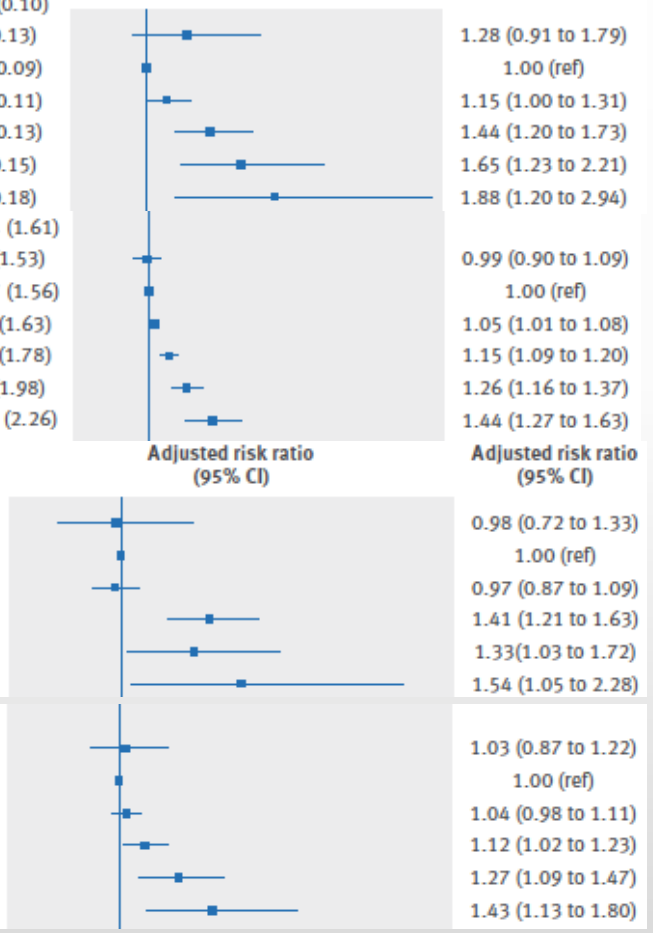
Obésité maternelle et malformations

1 243 957 singletons
43 550 malformations congénitales sévères (3,5%)

BMI (kg/m²)	Events (%)	Adjusted risk ratio (95% CI)	Adjusted risk ratio (95% CI)
Overall	43 550 (3.5)		
<18.5	1020 (3.4)		1.01 (0.95 to 1.08)
18.5 to <25	25 713(3.4)		1.00 (ref)
25 to <30	11 050 (3.5)		1.05 (1.02 to 1.07)
30 to <35	3903 (3.8)		1.12 (1.08 to 1.15)
35 to <40	1335 (4.2)		1.23 (1.17 to 1.30)
≥40	529 (4.7)		1.37 (1.26 to 1.49)

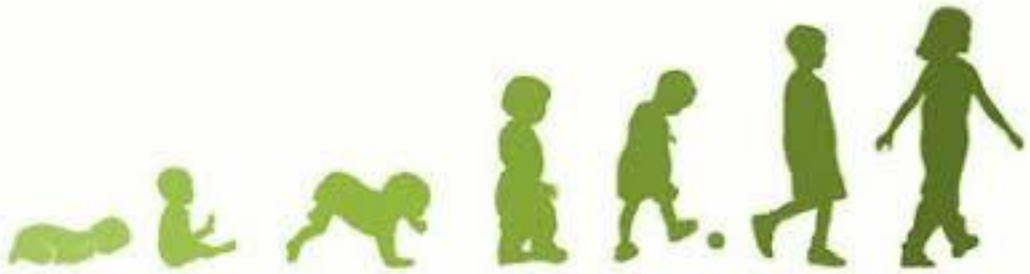


BMI (kg/m²)	Events (%)	Adjusted risk ratio (95% CI)	Adjusted risk ratio (95% CI)
Nervous system	1272 (0.10)		
<18.5	38 (0.13)		1.28 (0.91 to 1.79)
18.5 to <25	695 (0.09)		1.00 (ref)
25 to <30	331 (0.11)		1.15 (1.00 to 1.31)
30 to <35	139 (0.13)		1.44 (1.20 to 1.73)
35 to <40	49 (0.15)		1.65 (1.23 to 2.21)
≥40	20 (0.18)		1.88 (1.20 to 2.94)
Congenital heart defects	20 074 (1.61)		
<18.5	458 (1.53)		0.99 (0.90 to 1.09)
18.5 to <25	11 807 (1.56)		1.00 (ref)
25 to <30	5082 (1.63)		1.05 (1.01 to 1.08)
30 to <35	1840 (1.78)		1.15 (1.09 to 1.20)
35 to <40	630 (1.98)		1.26 (1.16 to 1.37)
≥40	257 (2.26)		1.44 (1.27 to 1.63)
BMI (kg/m²)	Events (%)	Adjusted risk ratio (95% CI)	Adjusted risk ratio (95% CI)
Digestive system	1933 (0.16)		
<18.5	43 (0.14)		0.98 (0.72 to 1.33)
18.5 to <25	1134 (0.15)		1.00 (ref)
25 to <30	452 (0.15)		0.97 (0.87 to 1.09)
30 to <35	215 (0.21)		1.41 (1.21 to 1.63)
35 to <40	63 (0.20)		1.33(1.03 to 1.72)
≥40	26 (0.23)		1.54 (1.05 to 2.28)
Genital organs	5921 (0.48)		
<18.5	145 (0.49)		1.03 (0.87 to 1.22)
18.5 to <25	3497 (0.46)		1.00 (ref)
25 to <30	1496 (0.48)		1.04 (0.98 to 1.11)
30 to <35	529 (0.51)		1.12 (1.02 to 1.23)
35 to <40	182 (0.57)		1.27 (1.09 to 1.47)
≥40	72 (0.63)		1.43 (1.13 to 1.80)



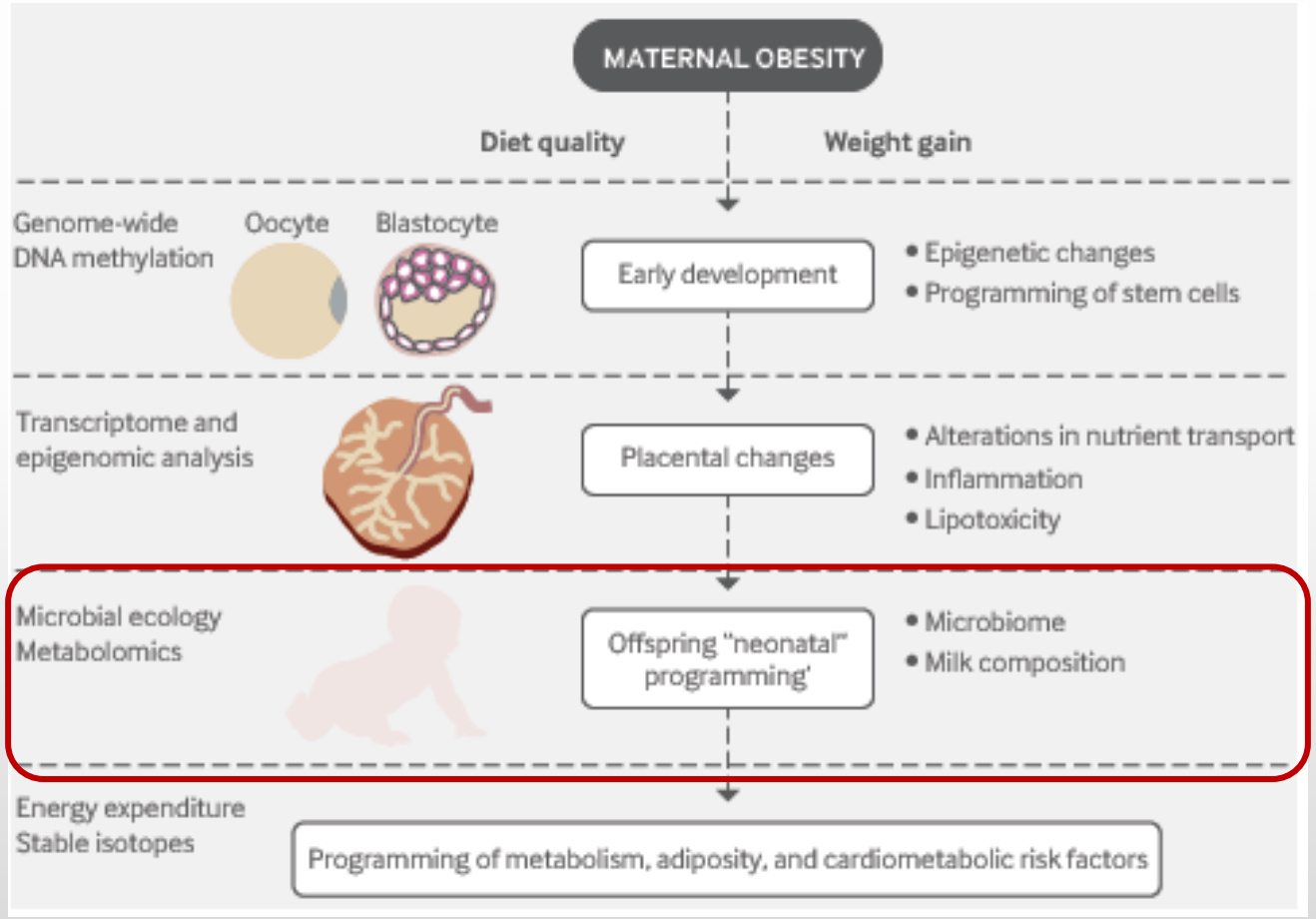
Le risque de malformations congénitales sévères augmente avec la sévérité de l'obésité.
Les résultats sont inchangés après exclusion des femmes avec diabète prégestationnel.

Persson M, BMJ 2017

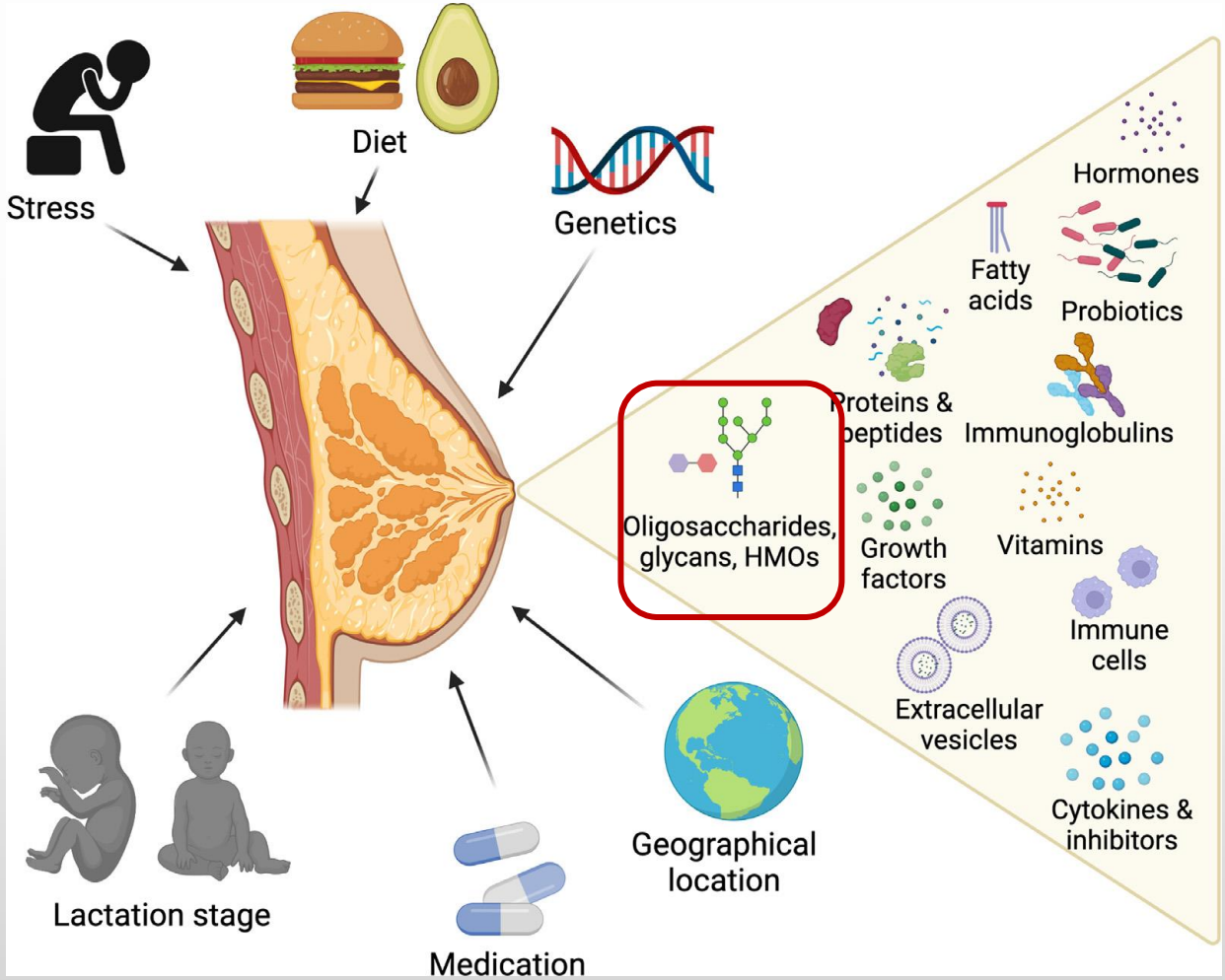


Et plus tard…

Altération du milieu intra-utérin…et postnatal



Le lait de mère : un système biologique complexe

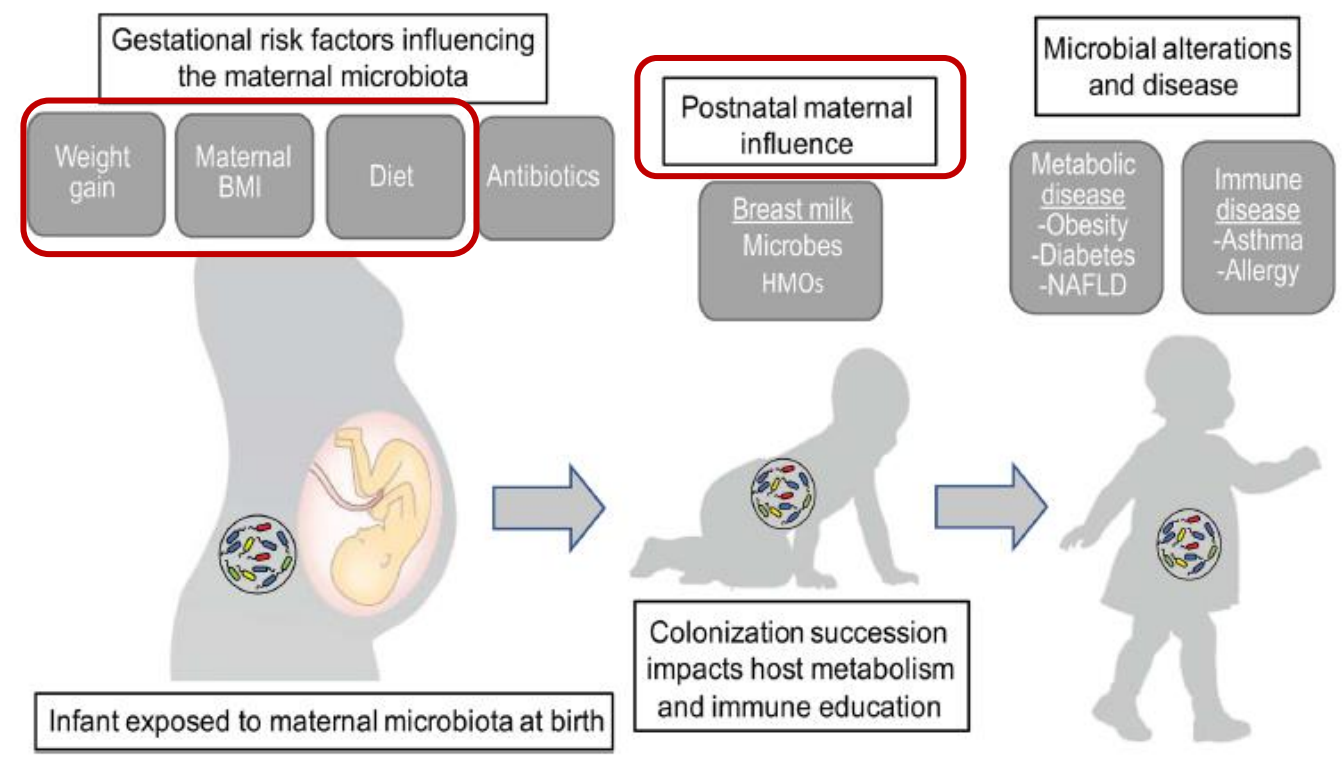


- La composition du lait de mère serait modifiée par la nutrition maternelle (différence de composition en lipides, glucides en cas d'obésité ?)
- Augmentation de la **leptine**
- Modification du profil des **oligosaccharides (HMO)**
- Les HMOs influencent le développement du microbiote du nouveau-né (favorisent des microorganismes bénéfiques tels que *Bifidobacterium).*

Verduci E, Nutrients 2021

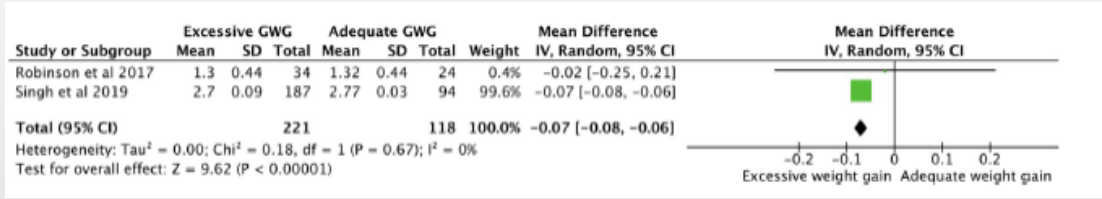
Andres SF, Semin Perinatol 2023

L'état nutritionnel maternel et l'environnement postnatal façonnent le microbiote



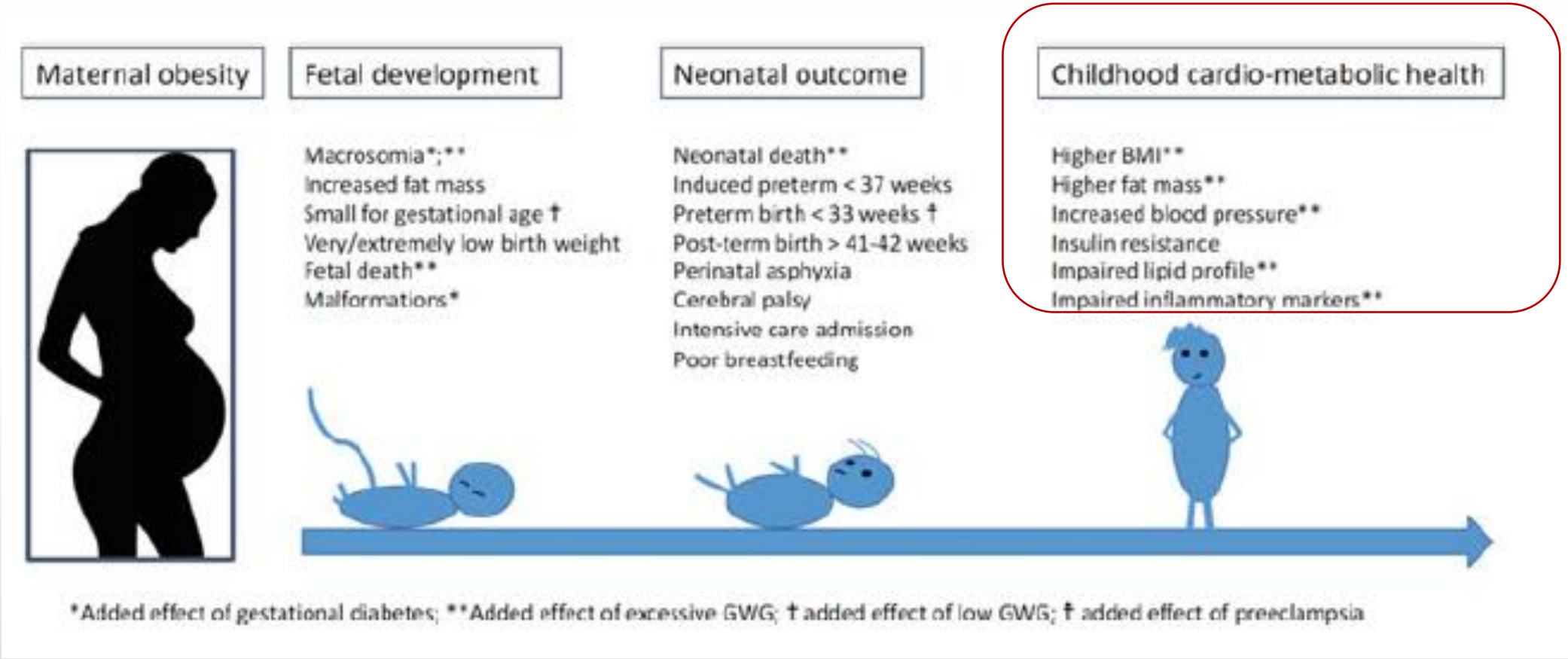
Mulligan M, J Endocrinol 2017

- IMC maternel élevé et prise de poids gestationnel excessive :
  - Diminution de la diversité bactérienne et de l'abondance en *Bifidobacterium*



Grech A, Gut Microbes 2021

MERE EN SITUATION D'OBÉSITÉ et conséquences chez les descendants.

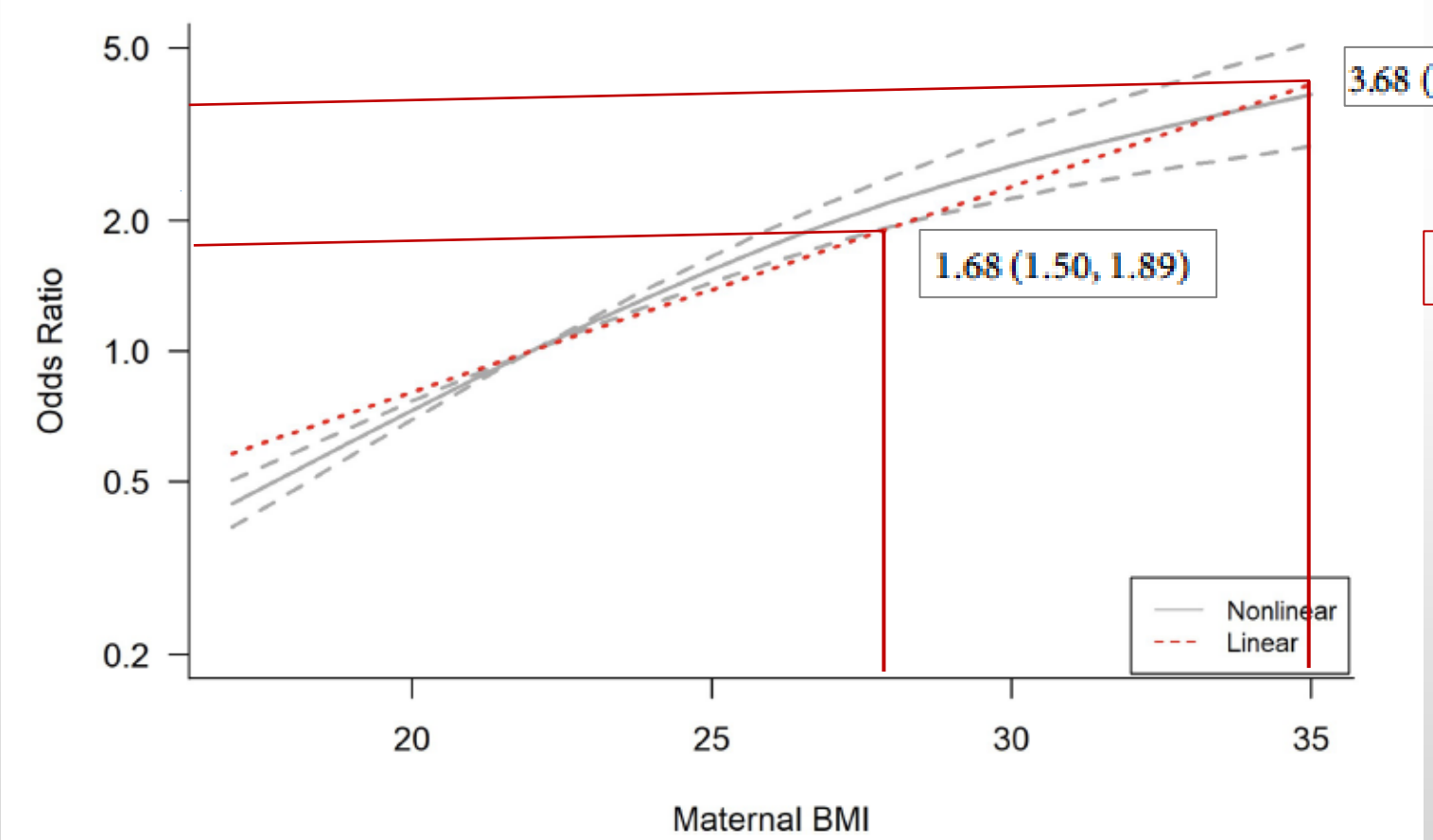


La prise de poids gestationnel excessive et le diabète maternel sont des facteurs aggravant.

Mitanchez D & Chavatte-Palmer P in Pathophysiology of Obesity-Induced Health Complication, Springer

Association obésité maternelle et obésité dans l'enfance

12,475 cas d'obésité parmi 88,872 enfants âgés de 1 à 14 ans
BMI z-score ≥ 95ème p.

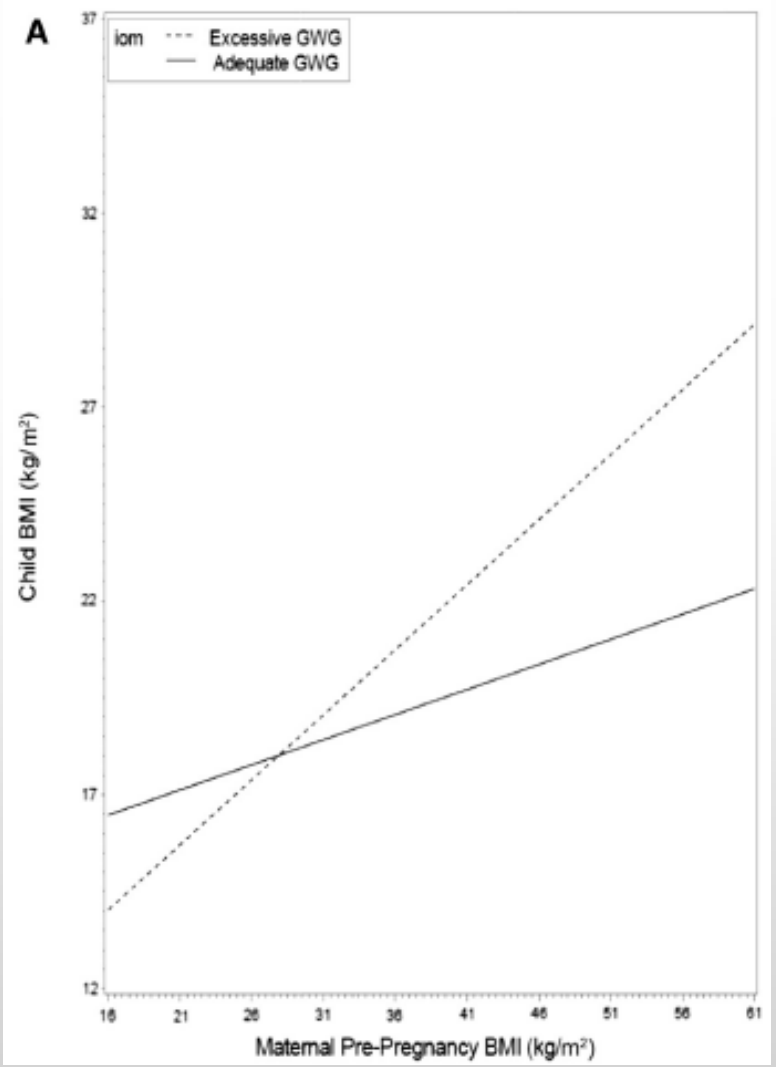


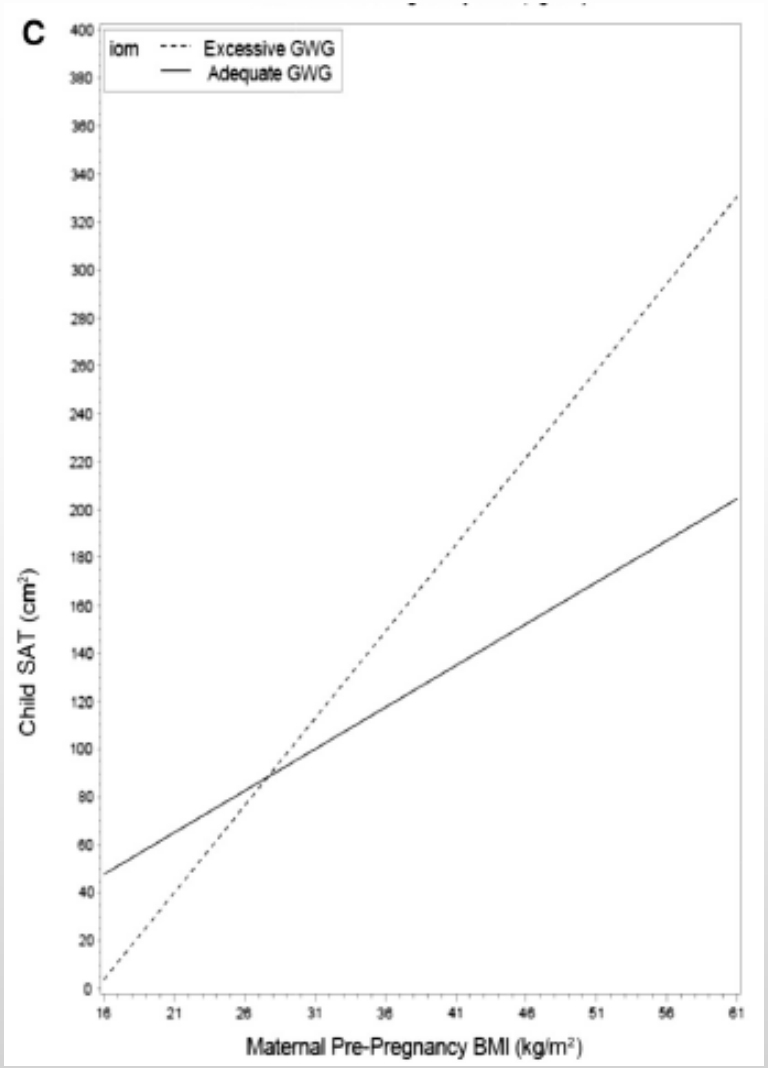
X 3,7

X 1,7

Heslehurst N, PLOS Med 2019

Effet additif de l'obésité et de la prise de poids gestationnel pour le risque d'obésité dans la descendance





313 couples mère/enfant
Age moyen **10,4 ans**

SAT: tissu adipeux sous-cutané

Kaar JL, J Pediatr 2014

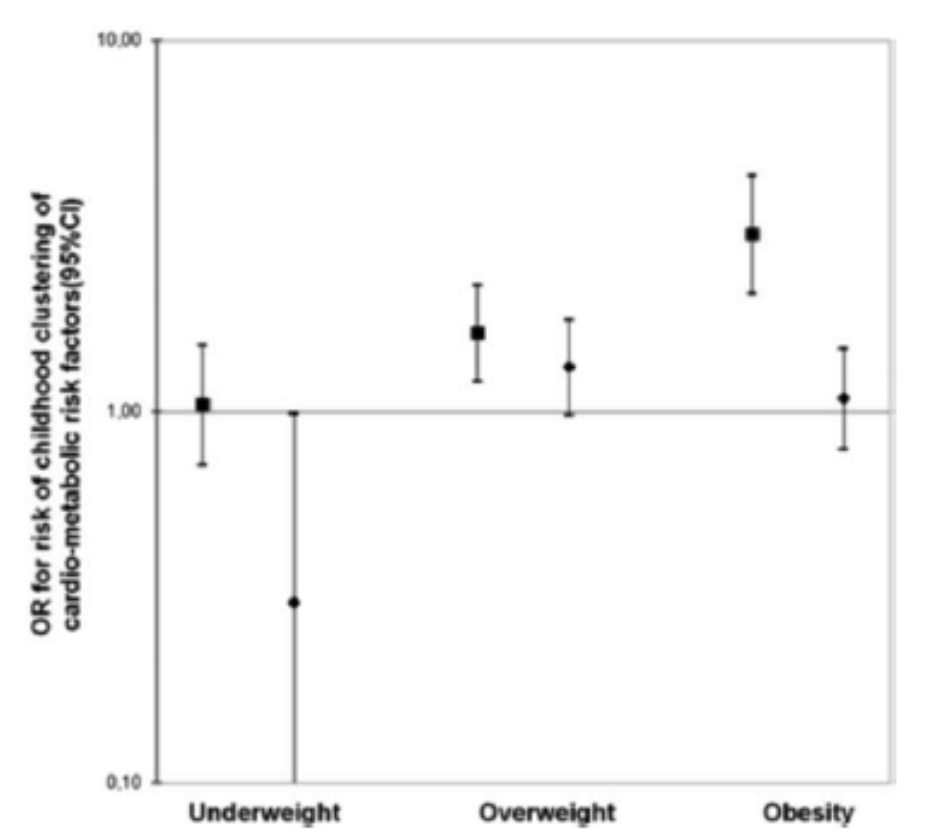
Childhood Cardiometabolic Outcomes of Maternal Obesity During Pregnancy

The Generation R Study

Gaillard R, Hypertension 2014

Cohorte de 4871 enfants + parents
Recrutés en début de grossesse
Évalués à l'âge de **6 ans**

Tension artérielle, cholestérol, triglycérides,
Insuline, peptide C



■, maternal association; ◆, paternal association

Maternal pre-pregnancy obesity and child neurodevelopmental outcomes: a meta-analysis

Sanchez CE, Obes Rev 2018

- 41 études, 32 incluses dans la métaanalyse
- Risque pour l'ensemble des issues défavorables :
  - Mère en surpoids : **+17%** (OR, 1.17 (1.1-1.2))
  - Mère en situation d'obésité : **+51%** (OR, 1.51 (1.3-1.7))
- Risques spécifiques :
  - TDHA : surpoids **+30%,** obésité **+62%**
  - TSA : supoids **+10%,** obéité **+36%**
  - Cognitif/retard intellectuel : surpoids **+20%,** obésité **+58%**

Le surpoids ou l'obésité de la mère avant la grossesse
augmentent de manière significative le risque de troubles du développement neurologique.

JAMA Network | Open

Original Investigation | Psychiatry

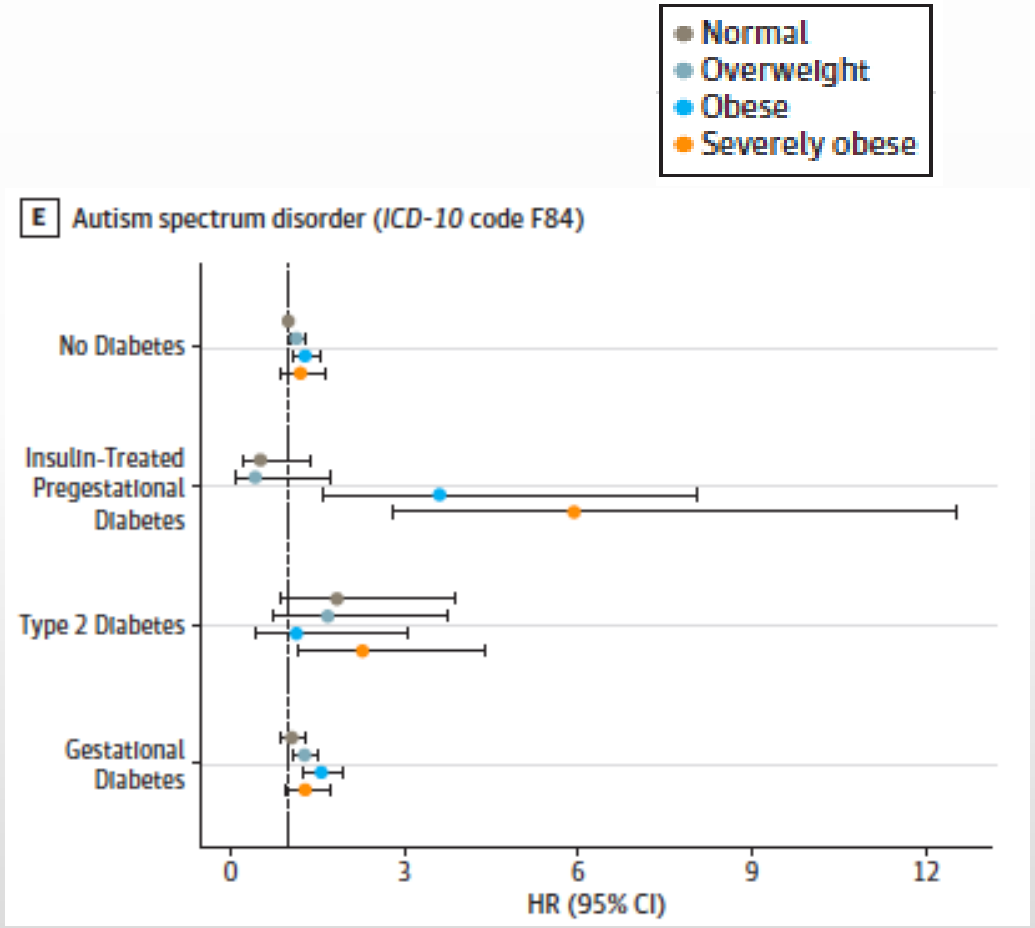
Associations of Different Types of Maternal Diabetes and Body Mass Index With Offspring Psychiatric Disorders

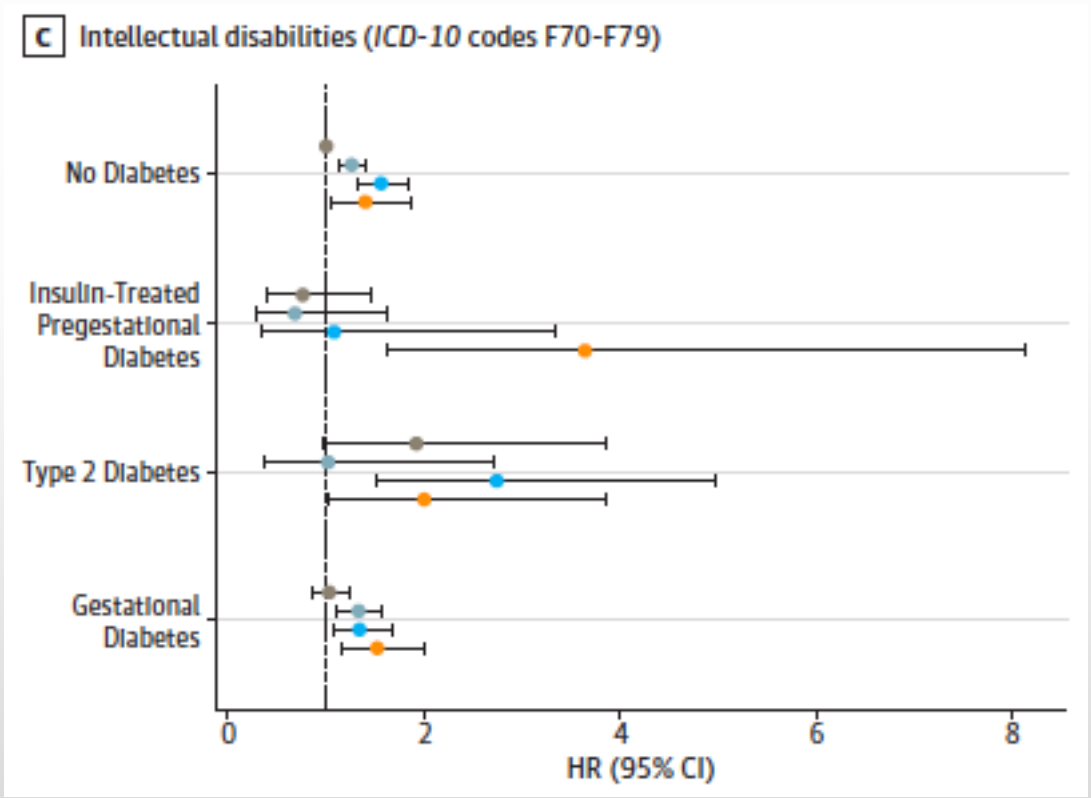
Linghua Kong, MS; Ida A. K. Nilsson, PhD; Kerstin Brismar, MD, PhD; Mika Gissler, PhD; Catharina Lavebratt, MSc, PhD

2020

HR adjusted for year of birth, sex, perinatal problems, C-section, maternal age, parity, marital status, smoking, maternal psychiatric illness and psychotropic drug use during pregnancy

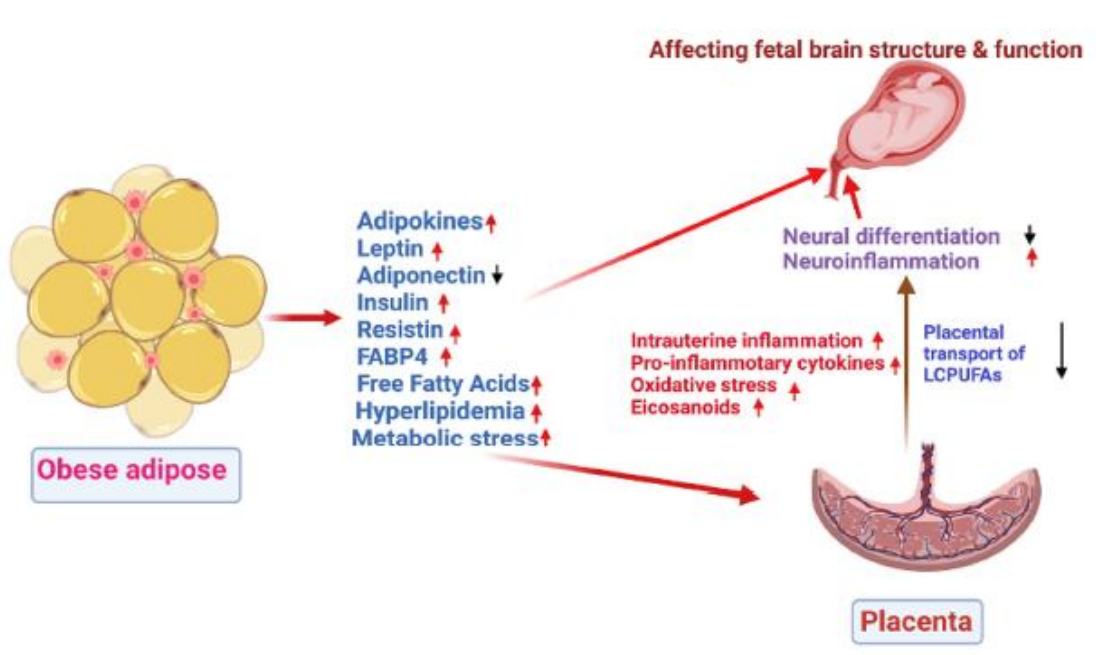
Étude de cohorte finlandaise incluant 649 043 naissances entre 2004 et 2014



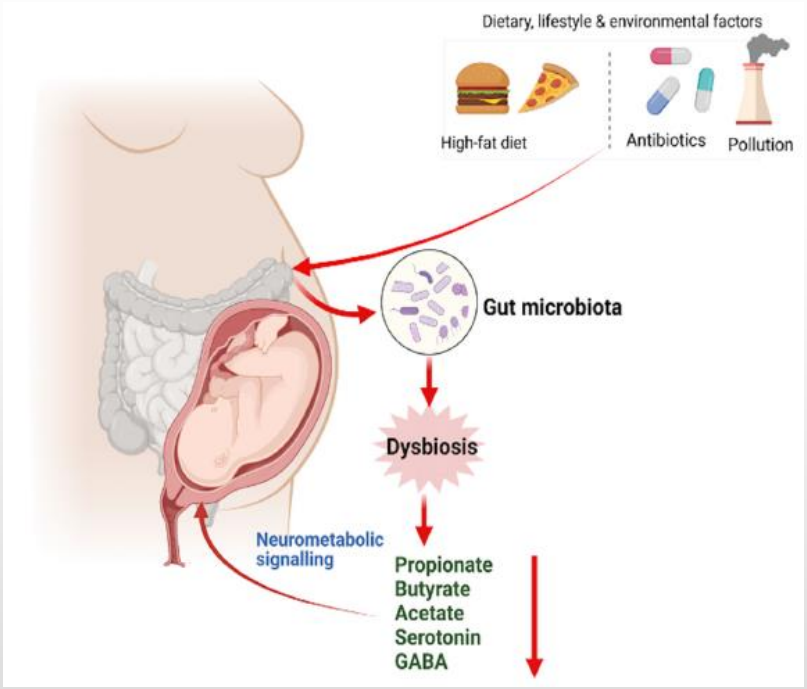


Lien obésité microbiote/cerveau

Effets des perturbations métaboliques, endocriniennes et Inflammatoires en **prénatal** sur le neurodéveloppement

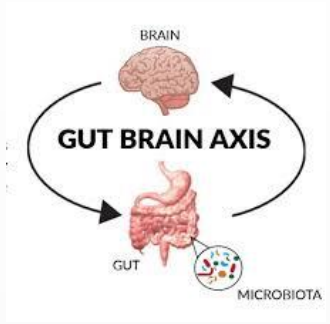


Impact des modifications du microbiote maternel en **prénatal** sur le neurodéveloppement

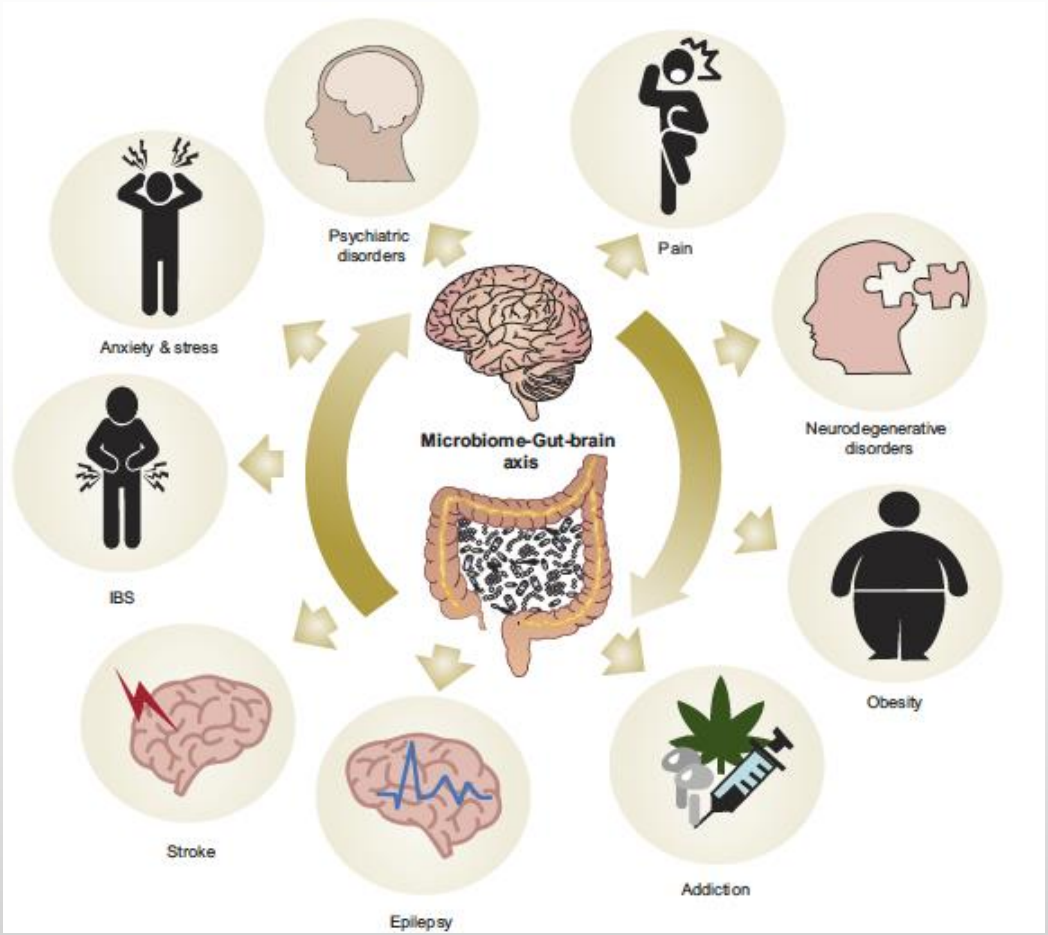


Basak S, Nutrients 2022

Axe microbiote/intestin/cerveau



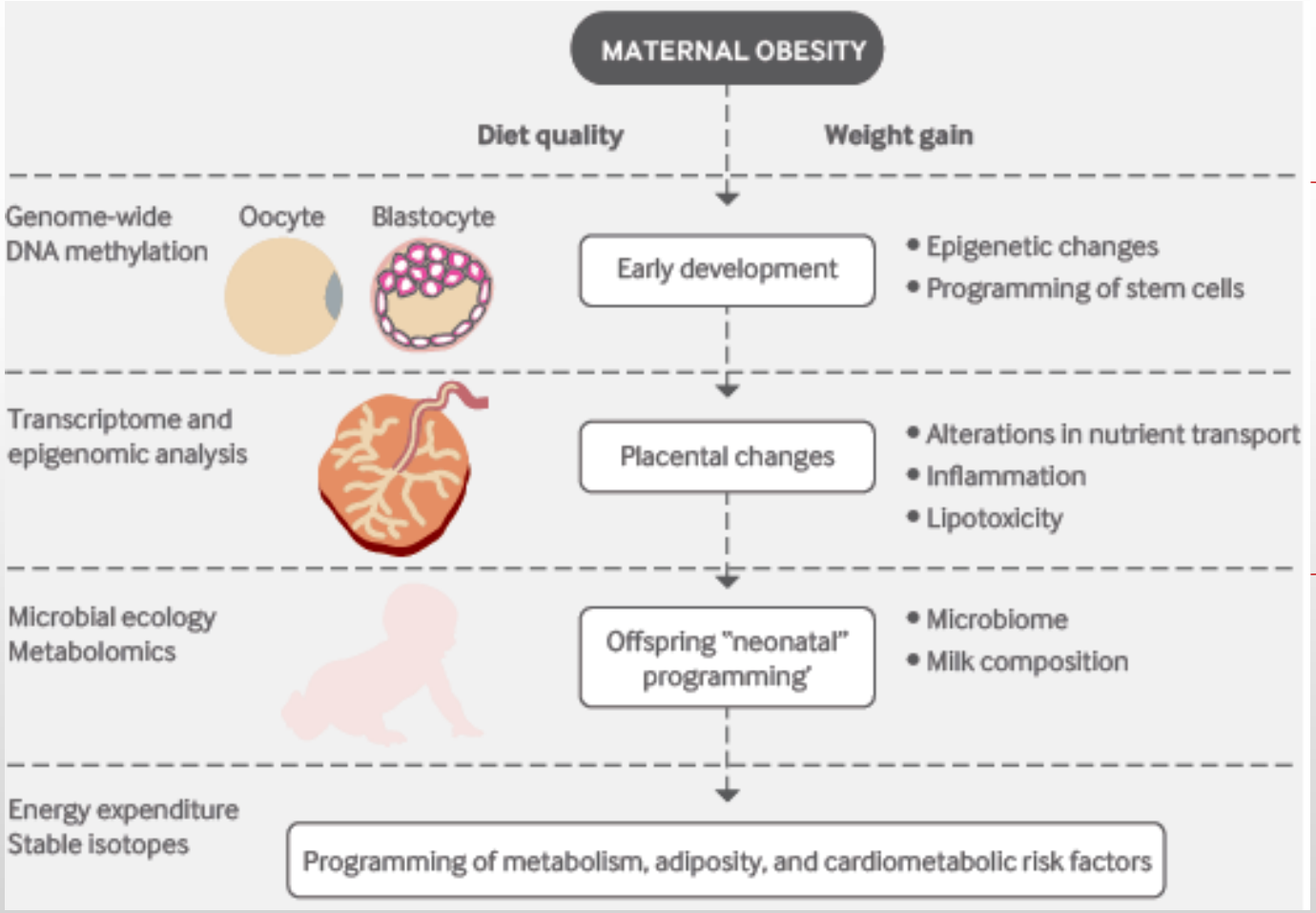
Conséquences d'un microbiote altéré en **postnatal**



Cryan JF, Physiol Rev 2019

Prévention?

- Les altérations de la fonction placentaire surviennent au cours du premier trimestre de grossesse avant le début de la plupart des essais d'intervention.
- Les mesures diététiques ou l'exercice pendant la grossesse ont **peu d'effet sur la santé à long terme**.



Modifications au cours du développement précoce

Catalano PM, BMJ 2017

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS | ONE

Surgically Induced Interpregnancy Weight Loss and Prevalence of Overweight and Obesity in Offspring

Willmer, M 2013

Mikaela Willmer[1], Daniel Berglind[1], Thorkild I. A. Sørensen[2,4], Erik Näslund[3], Per Tynelius[1], Finn Rasmussen[1]*

Table 4. Prevalence of obesity in groups of children born before and after maternal bariatric surgery, assessed with logistic GEE regression.

	Before surgery			After surgery			GEE regression (adj[1])		
Age group (n)	n	Obesity % (crude)	Obesity % (adj[1])	n	Obesity % (crude)	Obesity % (adj[1])	OR	95% CI	p
All 4-year-olds (340)	164	11.0	8.7	176	11.4	13.5	1.64	0.68; 3.94	0.269
4-year-old girls (153)	87	13.6	13.8	66	11.4	12.1	0.88	0.41; 1.86	0.736
4-year-old boys (187)	77	7.8	5.8	110	10.9	12.6	2.34	0.95; 5.77	0.066
All 6-year-olds (340)	171	17.0	15.8	169	21.3	22.3	1.52	0.71; 3.25	0.280
6-year-old girls (154)	91	20.9	19.0	66	23.8	26.0	1.50	0.51; 4.42	0.465
6-year-old boys (186)	80	12.5	12.7	103	19.8	19.3	1.65	0.54; 5.06	0.385
All 10-year-olds (272)	157	17.6	16.1	111	30.1	32.8	**2.55**	**1.09; 6.00**	**0.032**
10-year-old girls (128)	86	17.4	17.1	43	38.1	38.2	**3.00**	**1.07; 8.38**	**0.036**
10-year-old boys (144)	71	17.8	14.8	68	25.4	29.2	2.38	0.58; 9.80	0.231

[1]*Adjusted for maternal age, maternal self-reported education, child's birth year and birth order.*

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS | ONE

Surgically Induced Interpregnancy Weight Loss and Prevalence of Overweight and Obesity in Offspring

Willmer, M 2013

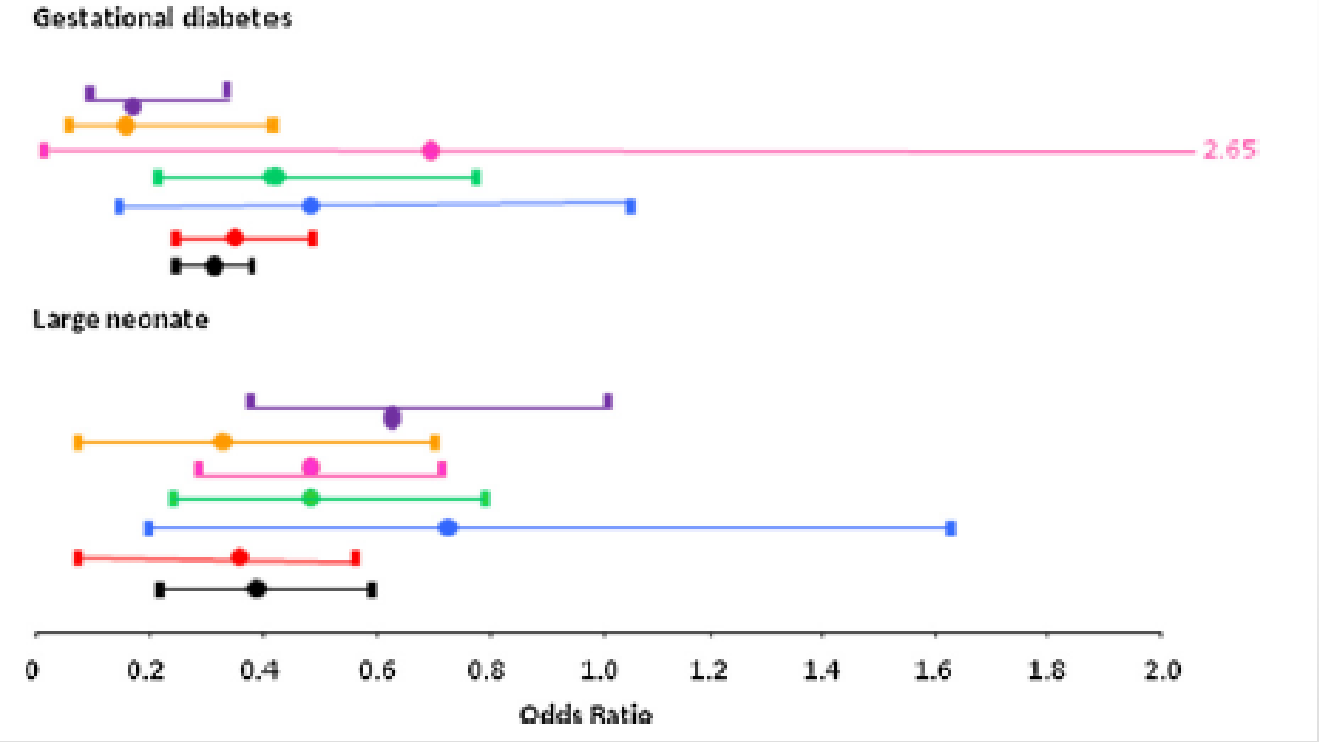
Mikaela Willmer[1], Daniel Berglind[1], Thorkild I. A. Sørensen[2,4], Erik Näslund[3], Per Tynelius[1], Finn Rasmussen[1]*

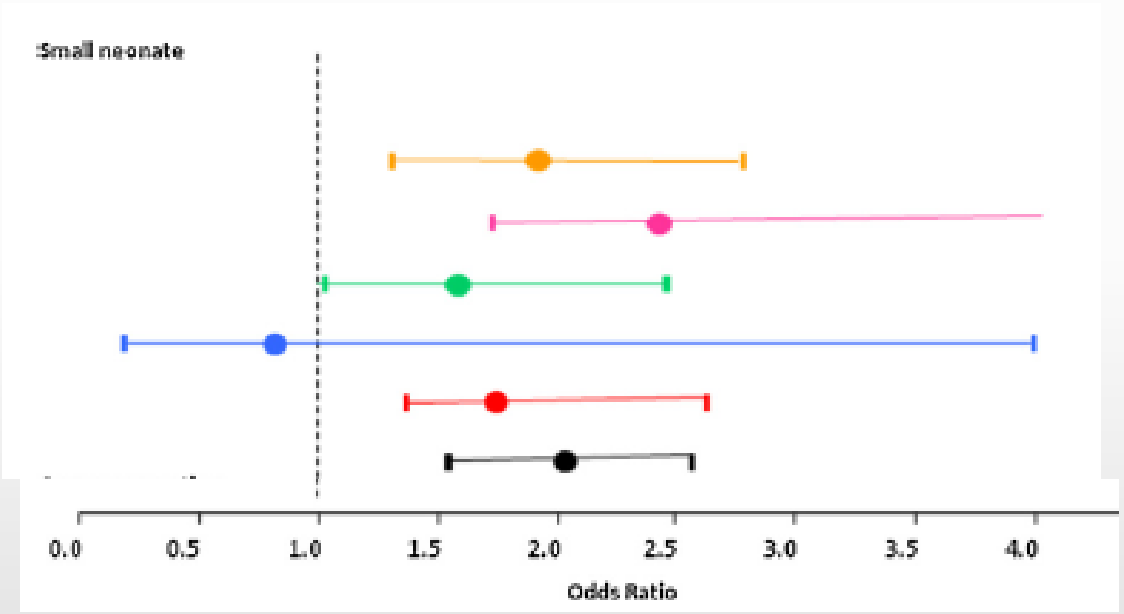
Table 4. Prevalence of obesity in groups of children born before and after maternal bariatric surgery, assessed with logistic GEE regression.

	Before surgery			After surgery			GEE regression (adj[1])		
Age group (n)	n	Obe	Obesity % (adj[1])	n	Obe	Obesity % (adj[1])	OR	95% CI	p
All 4-year-olds (340)	164	11.0	8.7	17	11.4	13.5	1.64	0.68; 3.94	0.269
4-year-old girls (153)	87	13.6	13.8	6	11.4	12.1	0.88	0.41; 1.86	0.736
4-year-old boys (187)	77	7.8	5.8	10	10.9	12.6	2.34	0.95; 5.77	0.066
All 6-year-olds (340)	17	17.0	15.8	69	21.3	22.3	1.52	0.71; 3.25	0.280
6-year-old girls (154)	91	20.9	19.0	6	23.8	26.0	1.50	0.51; 4.42	0.465
6-year-old boys (186)	80	12.5	12.7	10	19.8	19.3	1.65	0.54; 5.06	0.385
All 10-year-olds (272)	157	1	16.1	111		32.8	**2.55**	**1.09; 6.00**	**0.032**
10-year-old girls (128)	86	17.4	17.1	43	38.1	38.2	**3.00**	**1.07; 8.38**	**0.036**
10-year-old boys (144)	71	17.8	14.8	68	25.4	29.2	2.38	0.58; 9.80	0.231

[1]*Adjusted for maternal age, maternal self-reported education, child's birth year and birth order.*

Effets de la chirurgie bariatrique sur la croissance fœtale





Galazis N, Eur J Gynecol Obstet Reprod Biol 2014

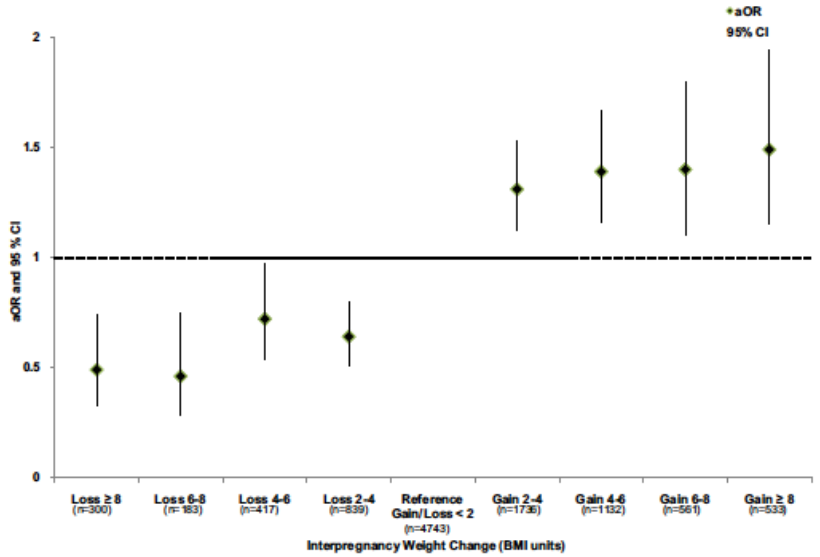
OBSTETRICS

The impact of interpregnancy weight change on birthweight in obese women

Jain AP, AJOG 2013

10 444 femmes avec IMC ≥ 30 kg/m^2 au début de la première grossesse.
Changement de poids entre deux grossesses

FIGURE 3
Multivariate risk for LGA infants by interpregnancy weight change



Multivariate risk analysis for LGA infants in second pregnancy by interpregnancy body mass index (*BMI*) unit change.

- Augmentation linéaire du risque de LGA avec l'augmentation d'IMC
- **MAIS**, le risque risque de SGA n'augmentait que **si perte d'IMC ≥ 8 kg/m^2 (X 2,2)**

- La perte de poids maternelle entraine probablement une amélioration du milieu nutritionnel maternel

⇒ amélioration du milieu intra-utérin pour le fœtus

- Si on considère que l'excès de croissance fœtale est un des médiateurs des effets à long terme de l'obésité maternelle, **une perte modérée d'IMC de 2 à 7 unités** avant la grossesse pourrait avoir un effet bénéfique sur la santé des descendants.

- Il existe aussi des fenêtres d'opportunité au cours des 1000 premiers jours de vie.
- Malgré une composition différente, le lait de mère est bénéfique sur les complications à plus long terme.

15 710 dyades mère/enfant
Étude de la contribution de l'obésité, du DG, du GWG et de l'allaitement sur le **risque de surpoids à 24 mois**

	(a) Unadjusted	(b) Adjusted for covariates*	(d) Adjusted for covariates* plus all other exposure variables
Maternal exposures	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)
Pre-pregnancy BMI			
Normal	1.0	1.0	1.0
Overweight	1.74 (1.56–1.93)	1.60 (1.43–1.78)	1.50 (1.34–1.68)
Obese	2.80 (2.52–3.11)	2.49 (2.23–2.78)	2.34 (2.09–2.62)
EGWG			
No	1.0	1.0	1.0
Yes	1.45 (1.33–1.57)	1.41 (1.29–1.54)	1.23 (1.12–1.35)
GDM			
No	1.0	1.0	1.0
Yes	1.02 (0.89–1.17)	1.08 (0.94–1.24)	0.95 (0.83–1.10)
Breastfeeding ≥6 months			
No	1.0	1.0	1.0
Yes	0.67 (0.61–0.73)	0.73 (0.67–0.80)	0.76 (0.70–0.83)

Covariates : maternal age, parity, education, mothers race/ethnicity, comorbidity and child sex.

Bider-Canfield Z, Pediatr Obes 2017

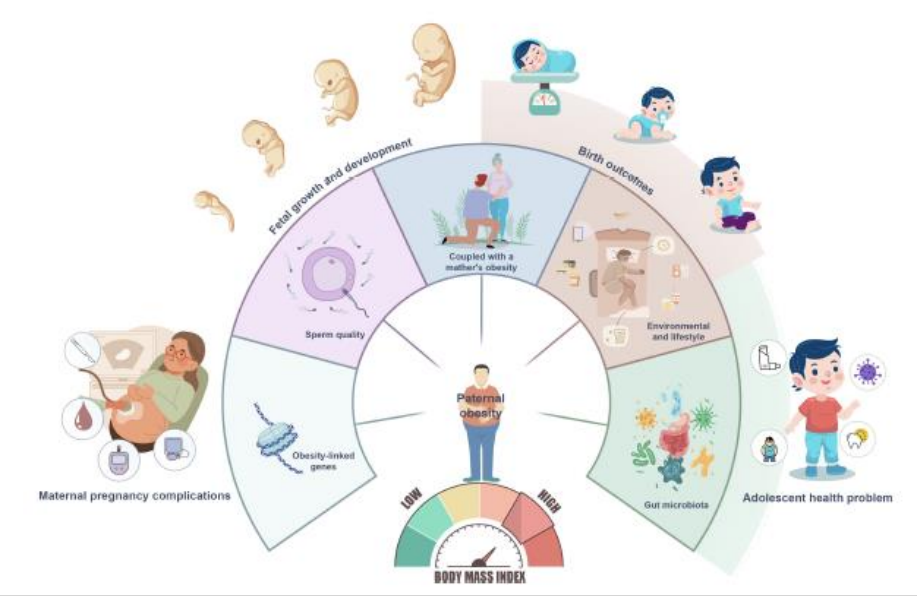
- Les 1000 1er jours de l'enfant de mère en situation d'obésité se déroulent dans **un milieu intra-utérin altéré** (modification hormonale, inflammatoires, nutritionnelles…), puis dans un **environnement postnatal** où d'autres perturbations apparaissent (microbiote).
- Le contrôle (raisonnable) du poids avant la grossesse et de la prise de poids gestationnel contribue à limiter les risques pour la mère et l'enfant.
- Le soutien à l'allaitement maternel en postnatal contribue à corriger la trajectoire de santé pour la descendance.

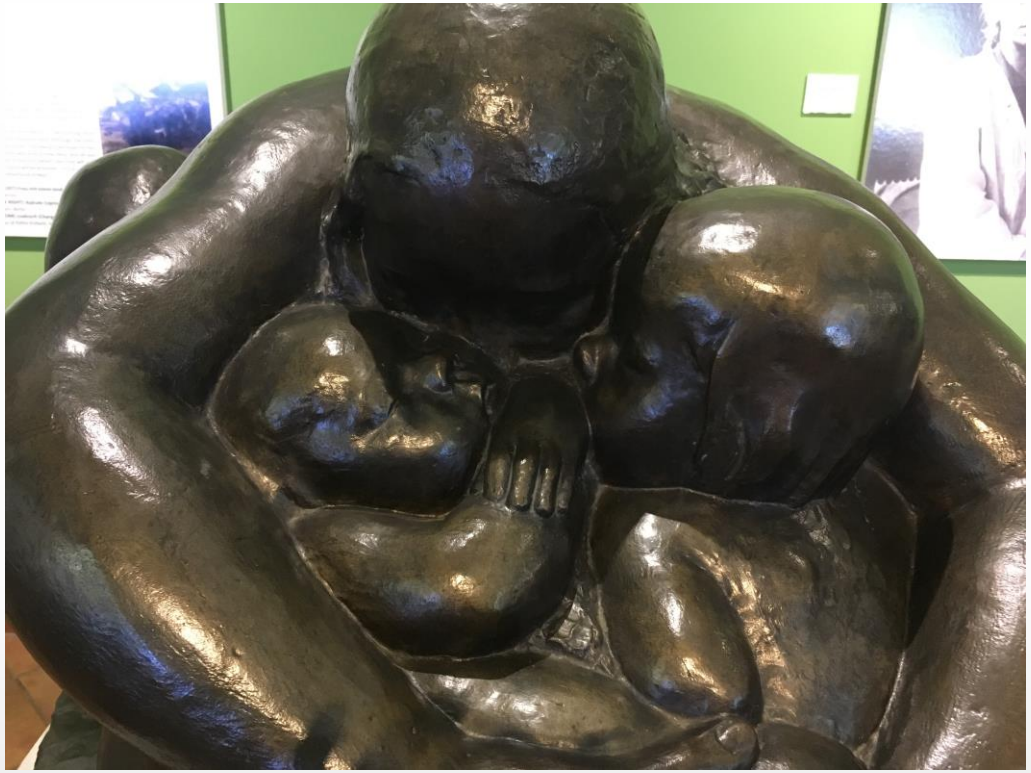
- Les situations cliniques décrites dans les cohortes humaines sont des **associations** qui sont pour la certaines confirmées dans les études animales comme facteurs de causalité.
- Nombreux facteurs de confusions : facteurs génétiques, socio-économiques ou environnementaux postnataux (lactation et/ou l'environnement nutritionnel de la petite enfance).
- Isoler la contribution de l'obésité maternelle reste donc un défi qu'il faut continuer à relever…

Editorial: The role of paternal obesity on offspring health

Xie X, Front Endocrinol 2024

Transmission paternelle





MERCI POUR VOTRE ATTENTION