NOUVEAU NE DE MERE OBESE

G Cambonie – A Galtier
C Amouroux - C Jendel

Pédiatrie Néonatale et Endocrinologie Pédiatrique
CHRU DE MONTPELLIER

Les auteurs n’ont à déclarer aucun conflit d’intérêt

« L'obésité, un problème de taille »

- IMC
  - > 25 : surpoids
  - > 30: obésité
  - > 35: obésité sévère
  - > 40: obésité massive
- France ***Enquête Obepi-SOFRES 2012***
  - 15% population adulte
    - 4.2% obésité sévère ou massive
  - Disparités régionales
    - Nord - Est - Bassin Parisien - DOM
  - Disparités socioéconomiques
  - Disparités selon l'âge et le genre

$$\text{IMC} = \frac{\text{poids (en kg)}}{\text{taille}^2\ \text{(en m)}}$$

Obésité chez la gestante

- Obésité chez la femme
  - Prévalence en France plus élevée que chez les hommes
  - 15.7% versus 14.3% (2012)
- Cinétique
  - Prévalence de l'obésité féminine augmente plus rapidement que l'obésité masculine depuis 15 ans
  - Obésité féminine depuis 15 ans
    - X3 18-24 ans
    - X2 25-45 ans

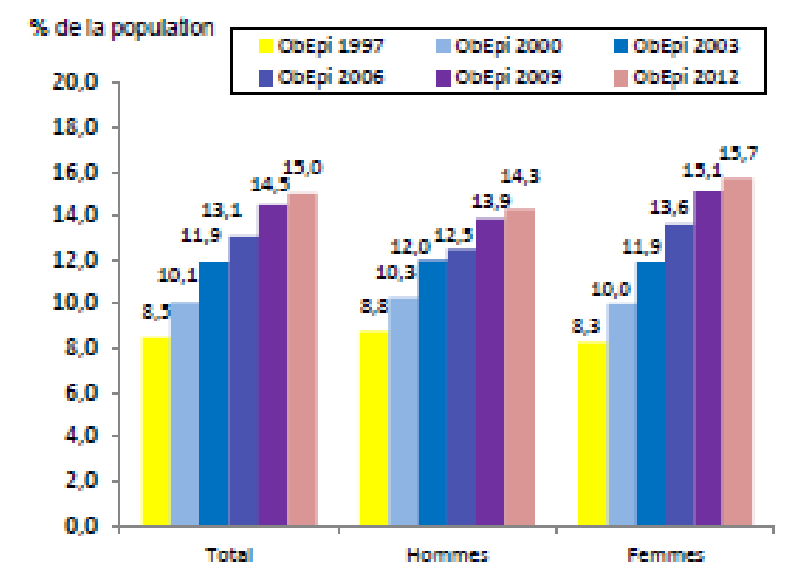


Figure 22 : Répartition des prévalences de l'obésité masculine et féminine depuis 1997

- Obésité en âge de procréer
  - **6% à 18-24 ans**
  - **11.1% à 25-34 ans**
  - **15.5% à 35-44 ans**

Obésité chez la gestante

La littérature et ses pièges

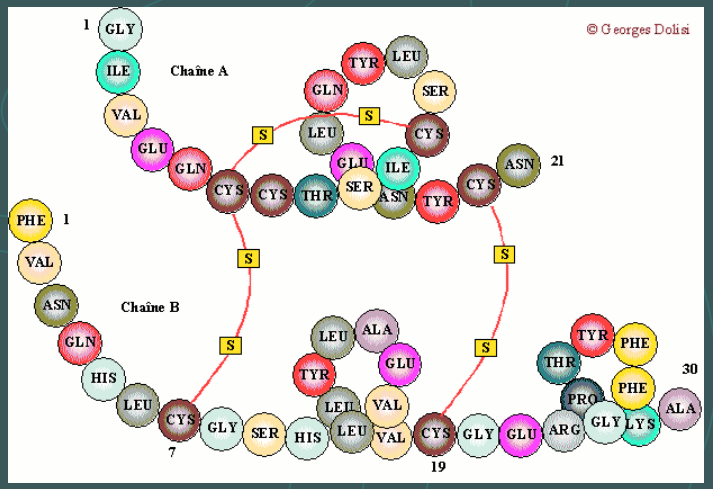
- Distinguer l'obésité du surpoids
- Distinguer l'obésité de ses complications
  - HTA
    - Chronique, gravidique, pré-éclampsie
  - Diabète
    - DID, diabète gestationnel
- Distinguer obésité de la prise de poids excessive
  - Gestationnelle
  - Inter-gestationnelle

Physiopathologie

Hyperinsulinisme foetal

- Statut du fœtus de mère obèse assimilé à celui de mère diabétique
  - Continuum de gravité avec augmentation glycémies maternelles
- Hyperinsulinisme foetal
  - Glycogénolyse et lipogenèse
  - Effet mitogène
  - Interaction avec système des IGF
  - Hyperinsulinisme et obésité enfance-adulte
- Obésité 5-7 ans significativement augmentée quand glycémie maternelle dans le quartile supérieur à HGOP

  Hillier TA. 2007



Physiopathologie

Acides gras et adipokines

- Gestante obèse
  - Concentrations plasmatiques élevées AGNE
  - Faible oxydation des AG par le fœtus: synthèse de TG

    Cedergren MI. 2004
- Fonction endocrine du tissus adipeux
  - Adipokines: leptine, adiponectines
  - Angiotensinogène, prostaglandines
  - Influence la croissance cellulaire, sensibilité à insuline, appétit et balance énergétique

    Harder T. 2005

Programmation foetale

des pathologies de l'enfance et à l'âge adulte

MODIFICATION ENVIRONNEMENT FŒTAL OU NEONATAL

Hypoxie- Infection
Malnutrition- Toxiques
Traumatismes

⇩

ADAPTATION REPRODUCTIBLE STRUCTURES OU FONCTION

Fenêtre de sensibilité

⇩

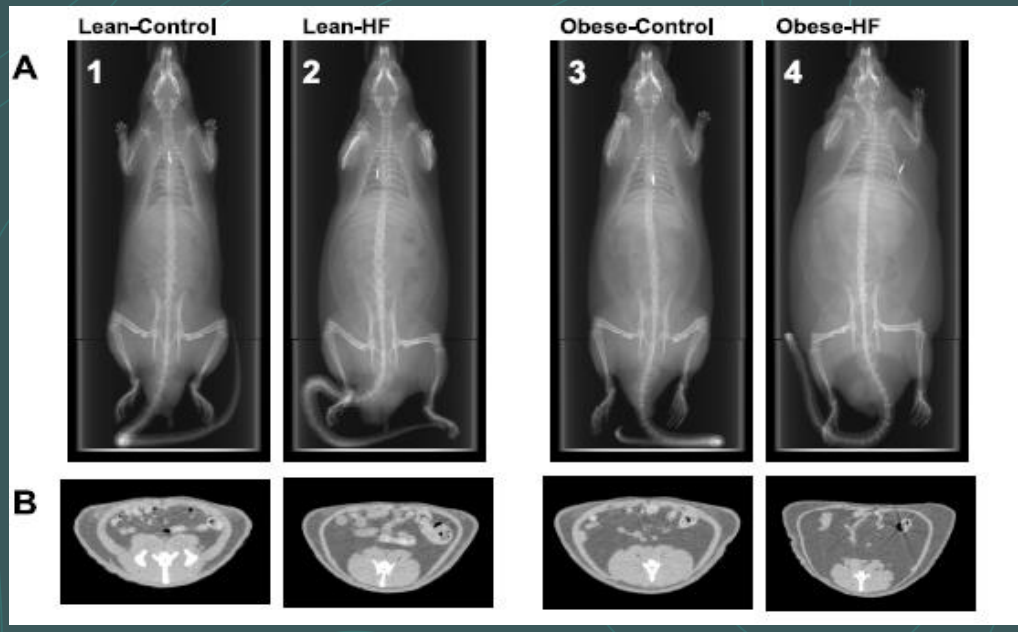
MALADIES ENFANCE ADULTE

Système Nerveux Central
Cardiovasculaires
Respiratoires- Métaboliques

Gestante obèse

Adiposité programmée

- Modèle
  - Rates obèses avant gestation - Alimentation normale pendant la grossesse
  - Ratons nourris par rates non obèses
  - Régime standard ou enrichi en graisses après sevrage
- Effet de l'obésité maternelle
  - Poids de naissance non affecté
  - Adiposité et hypertrophie adipocytes animal adulte
- Effet régime gras après sevrage
  - Hyperplasie adipocytes
  - Insulino-resistance
  - Potentialisé par obésité pré-gestationnelle

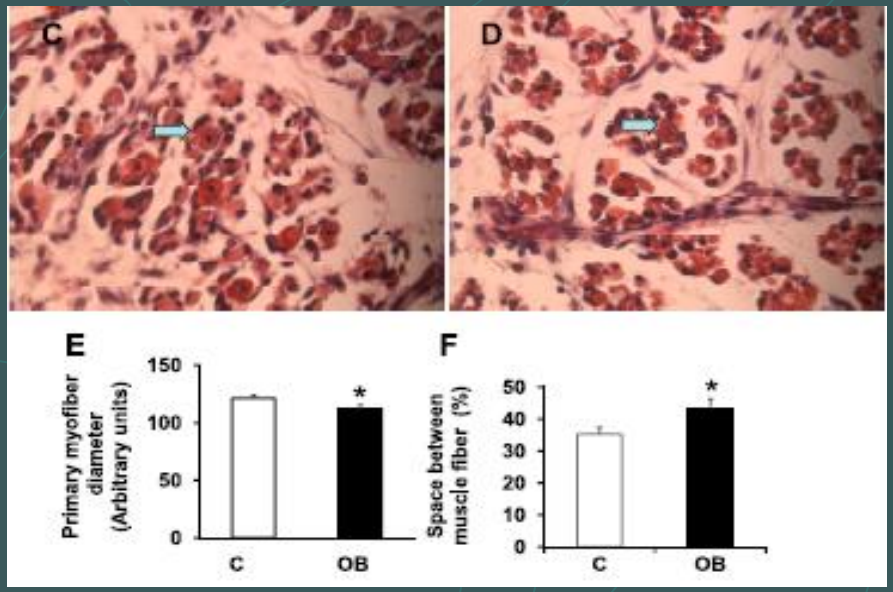


Shankar K. 2008

Gestante obèse

Myogenèse fœtale

- Myogenèse: 2 étapes
  - Embryonnaire: myofibres primaires
  - A mi-gestation:
    - Formation fibres musculaires
    - Pas d'augmentation ultérieure du nombre de fibre squelettique
- Fœtus de brebis obèse
  - Musculaire
    - Réduction marqueurs myogénique
    - Réduction du diamètre des myofibres primaires
  - Biologique
    - Réaction inflammatoire muscle fœtal → modifie voies de signalisation
    - Oriente précurseurs mésenchymateux vers adipogenèse et fibrogenèse



Tong JF. 2009

Aspects cliniques

Risques de l'obésité pour la mère

- Infertilité, FCS, MFIU
- Diabète gestationnel
  - IMC >30
    - RR 3.56 [3.05-4.21]
  - IMC >35
    - RR 8.56 [5.07-16.04]

    Chu SY. 2007
- Pré-éclampsie
  - RR double toutes les 6 unités au delà IMC > 25

    O'Brien TE. 2003
- Obésité ou surpoids
  - Observé dans 50% des décès fin de grossesse et accouchement

    CEMACH 2007

Cliniques: risques malformatifs foetaux

- Anomalies de fermeture du tube neural
  - IMC >30, RR: 1.7
  - IMC > 35: RR: 3

    Rasmussen SA. 2008
- Risque malformatif général
  - + 7% pour chaque unité d'IMC > 25

    Watkins ML. 2003
- Mécanisme biologique incertain
  - Carence relative en ac. folique
    - 5 mg/ j chez patiente obèse

    Werler MM. 1996
  - Afflux de glucose dans les cellules embryonnaires: stress oxydatif source d'embryopathie (cf diabète)

    Loeken S. 2006

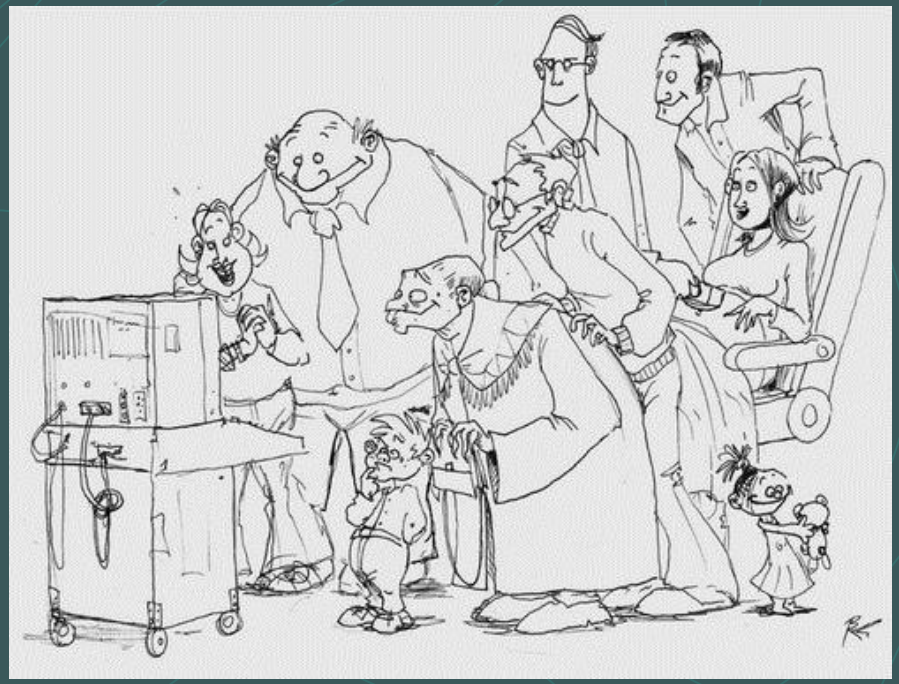
Risques pour le foetus

Croissance

- Poids de naissance excessif (> 90ème percentile)
  - Corrélation PN / IMC pré-gestationnel
  - Indépendant d'un DG associé

    Ehrenberg HM. 2004
- Macrosomie (> 4500g)
  - Facteur de confusion: césarienne élective avant terme
  - IMC >30, RR: 2.0 [1.4 – 3.0]
  - IMC > 35: RR: 2.4 [1.5 – 3.8]

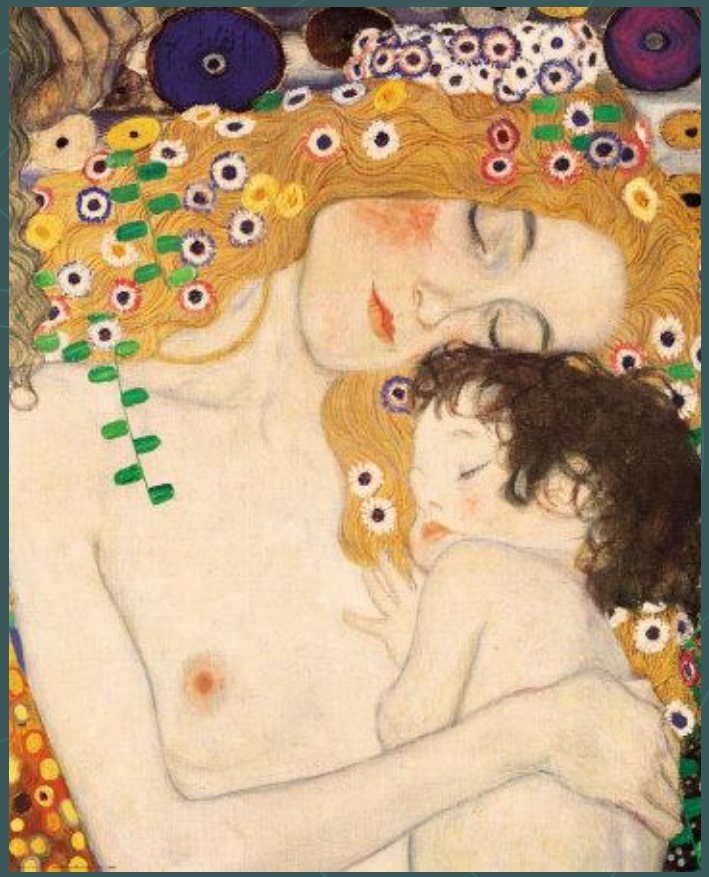
    Weiss JL. 2004



Risques pour le Nouveau-né

Modalités de naissance

- Dépassement de terme ***Usha Kiran TS. 2005***
  - Déclenchement du travail: RR 1.5 à 3
  - Liquide méconial
- Travail plus long ***Zhang J. 2007***
  - Première phase de travail: dystocie dynamique
    - Efficacité ocytocine modulée par teneur en cholestérol myomètre
  - Deuxième phase de travail: dystocie mécanique
    - Excès de graisse pelvienne
    - Disproportion foeto-pelvienne
- Anomalies RCF ***Ducarme G. 2007***
  - Extraction instrumentale +/-
  - Césarienne 1.3 à 2 fois plus fréquente

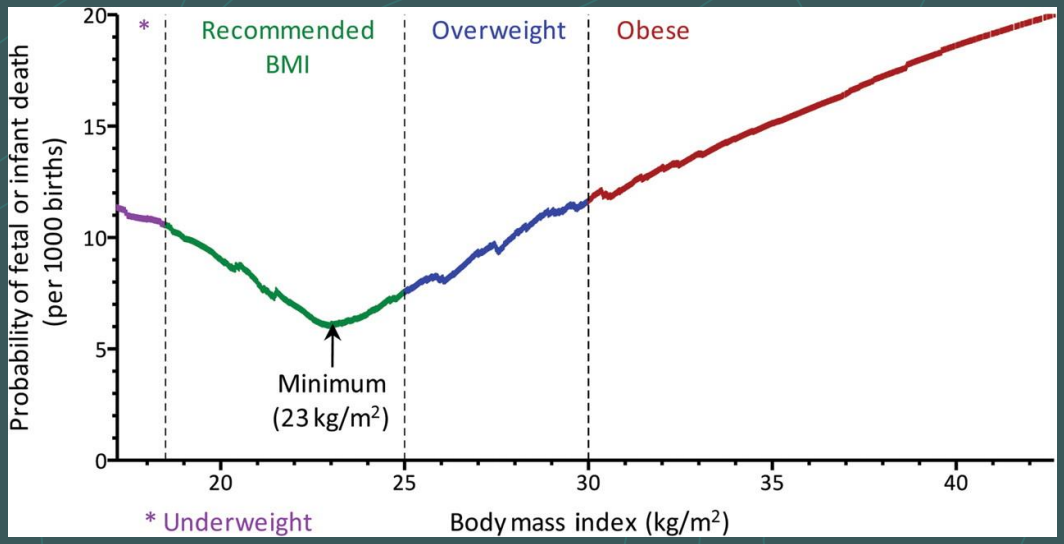


G Klimt

Morbidité – Mortalité néonatale

- Prématurité
  - Prématurité induite, RR 1.30 [1.23 - 1.37] ***McDonald S.2010***
  - Pas d'effet après ajustement sur facteurs de co-morbidité

    Aly H. 2010



- Obésité maternelle et mortalité
  - Augmentation mortalité périnatale
    - OR: 2.47 [1.65 – 3.68]
    - Après exclusion malformations et DG et ajustement sur terme et PN

      Tennant PW. 2011
    - Risques associés aux prises de poids insuffisantes (< 150 g/semaine) ou excessives (> 300 g/semaine)

      Chen A. 2009

Obésité maternelle et allaitement

- Allaitement
  - Protecteur sur survenue obésité
  - Effet modéré et dose-dépendant:
    - Chaque mois réduit de 4% le risque d'obésité

    Harder T. 2005

- Mère obèse
  - Echecs plus fréquent de mise en route et maintien allaitement
    - Taux de progestérone post-partum plus élevé
    - Pic sécrétoire de PRL plus faible la 1ère semaine lors succion mamelon

    Baker JL. 2007, Rasmussen KM. 2004

Risques enfance-adulte

Obésité et composition corporelle

- Liens IMC maternel- Obésité enfance- Obésité adulte
  - OR: 2 à 8.8 ***Mei Z. 2003***
  - Association plus robuste qu'avec l'IMC paternel ***Danielzik S. 2002***
  - +/- Indépendant
    - Poids de naissance
    - Conditions post-natales
- Composition corporelle
  - Corrélations entre IMC pré-gestationnel et indice de masse grasse
    - Naissance ***Sewell MF. 2006, Hull HR. 2008***
    - 9 ans: + 1 DS IMC → 0.26 DS IMG ***Gale CR. 2007***

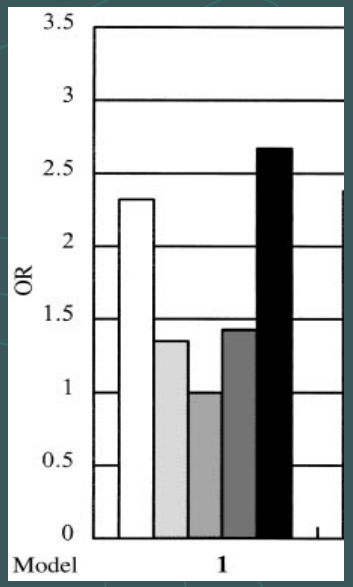
Risques enfance-adulte

Syndrome métabolique

- Combinaison d'au moins 3 des pathologies
  - Obésité, diabète, dyslipidémie, hépatopathie pathologies cardiovasculaires
- NN de mères obèses et macrosomes
  - Profil d'insulinorésistance et diabète type 2 plus fréquents
  - Risque double de SM pendant enfance

    Boney CM. 2005
- Prise de poids excessive pendant la grossesse associée chez l'adulte jeune
  - IMC plus élevé
  - Pression artérielle plus élevée

    Mamun AA. 2009



PN (blanc < 2.5Kg, noir > 4Kg) et RR diabète type 2 âge scolaire

Wei JN. 2003

Aspects thérapeutiques et préventifs

- Contrôle de la prise pondérale pendant la grossesse
  - 7 à 11.5 kg si surpoids
  - 5 à 9 kg si obésité

  Institut Américain Médecine 2009
- Mesures diététiques ou d'hygiène de vie décevantes

  Dodd JM. 2010
- Idéal: perte de poids pré-conceptionnelle

  → études de type « avant-après » chirurgie bariatrique
  - Bénéfices court-terme
    - Complications maternelles
    - Poids de naissance et macrosomie

    Maggard MA. 2008 Kjaer MM. 2013
  - Bénéfices long-terme
    - Obésité à l'âge de 7 ans: 17% vs 40%

    Kral JG. 2006
    - Amélioration profil lipidique, insulino-résistance à l'âge de 2.5 - 26 ans

    Smith J. 2009

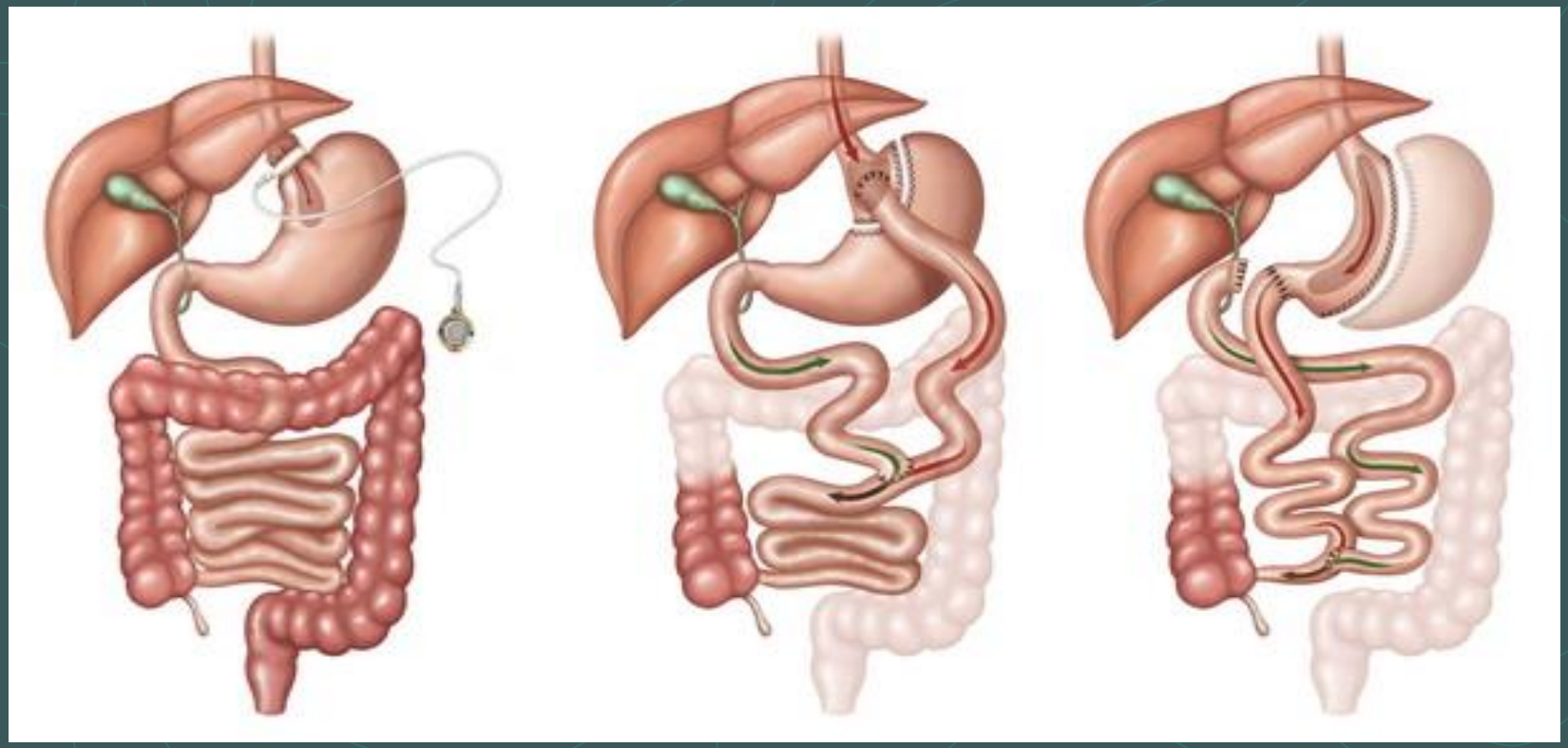
Chirurgie bariatrique

Une nouvelle thérapeutique de l'obésité

- 350 000 chirurgies bariatriques / an dans le monde
  - 50% chez des femmes en âge de procréer
- Effet rapide, important

Magdaleno R 2012 Kjaer MM 2013

Une chirurgie pourvoyeuse de malabsorption



Anneau gastrique

Bypass Gastrique

Sleeve gastrectomie +/- Dérivation biliopancréatique

NEJM FEB 26, 2015

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

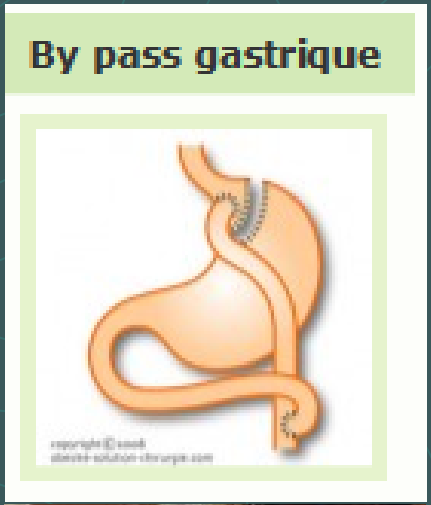
ORIGINAL ARTICLE

Outcomes of Pregnancy after Bariatric Surgery

Kari Johansson, Ph.D., Sven Cnattingius, M.D., Ph.D.,
Ingmar Näslund, M.D., Ph.D., Nathalie Roos, M.D., Ph.D.,
Ylva Trolle Lagerros, M.D., Ph.D., Fredrik Granath, Ph.D.,
Olof Stephansson, M.D., Ph.D., and Martin Neovius, Ph.D.

Chirurgie bariatrique

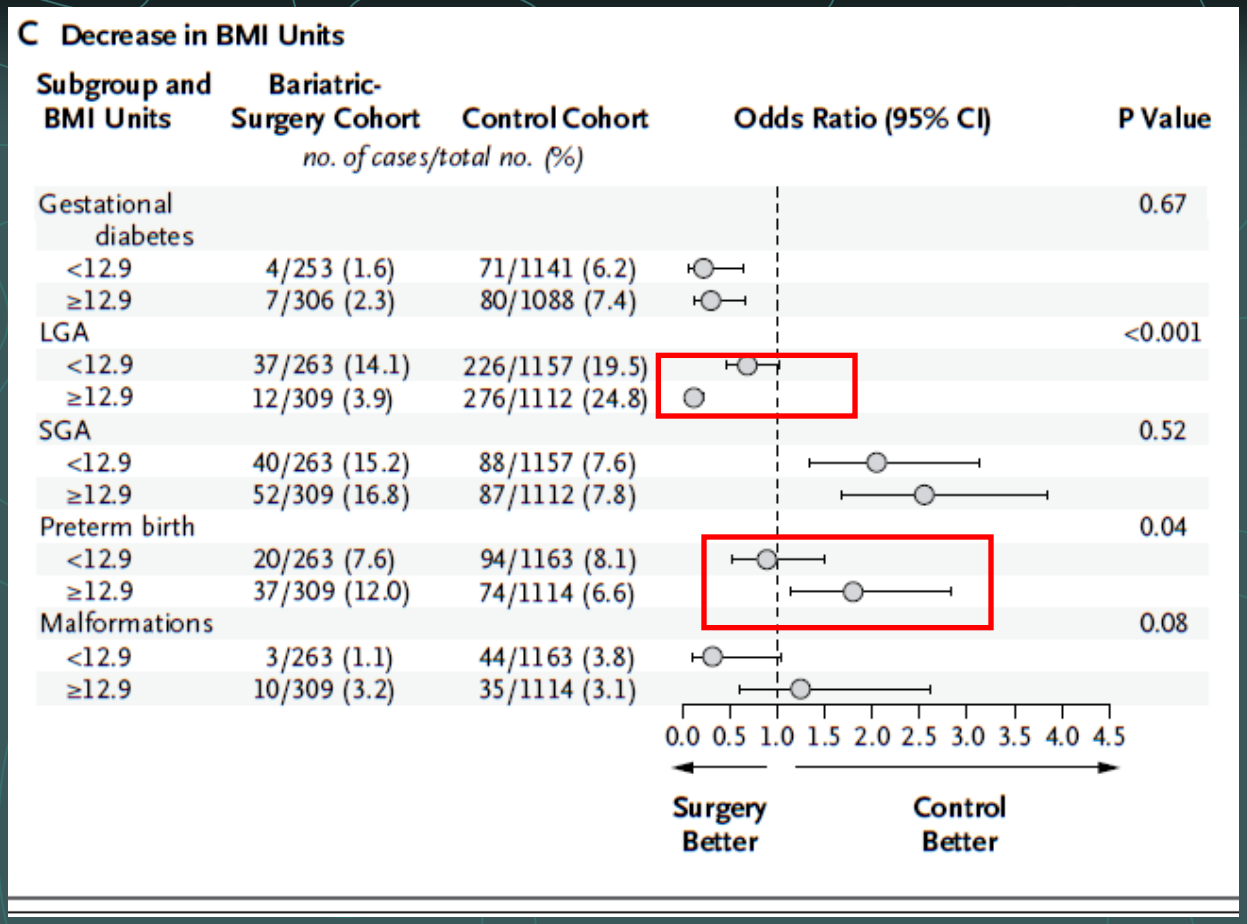
- Etude Suédoise rétrospective 2006-2011
- 670 grossesses après chirurgie bariatrique
  - Appariées à des grossesse contrôles chez des femmes obèses non opérées (fœtus unique)
- Facteurs d'appariement
  - IMC [préopératoire (43.7 +/- 5.4) ou prégestationnel non opérées (41.8 +/- 4.8)]
  - Age (31.5 ans), parité (40% primipares)
  - Consommation tabac (15%)
  - Niveau d'éducation
  - Année de l'accouchement
- Ratio appariement 1/ 5



Résultats principaux

Table 2. Gestational Diabetes and Perinatal Outcomes among Women with and Those without a History of Bariatric Surgery.

Variable	Bariatric-Surgery Group (N=596)	Matched Control Group (N=2356)	Risk Difference	Odds Ratio (95% CI)*	P Value
	no./total no. (%)		*percentage points (95% CI)*		
Gestational diabetes†					
Total	11/578 (1.9)	157/2294 (6.8)	−4.9 (−6.5 to −3.4)	0.25 (0.13 to 0.47)	<0.001
Insulin-treated	4/578 (0.7)	83/2294 (3.6)	−2.9 (−3.9 to −1.9)	0.17 (0.06 to 0.49)	<0.001
Large-for-gestational-age infant‡	51/590 (8.6)	523/2336 (22.4)	−13.8 (−16.6 to −11.0)	0.33 (0.24 to 0.44)	<0.001
Macrosomia‡	7/590 (1.2)	221/2336 (9.5)	−8.3 (−9.7 to −6.8)	0.11 (0.05 to 0.24)	<0.001
Small-for-gestational-age infant‡	92/590 (15.6)	178/2336 (7.6)	8.0 (4.8 to 11.1)	2.20 (1.64 to 2.95)	<0.001
Low-birth-weight infant‡	40/590 (6.8)	105/2336 (4.5)	2.3 (0.1 to 4.5)	1.34 (0.88 to 2.04)	0.17
Preterm birth§	59/590 (10.0)	176/2344 (7.5)	2.5 (−0.2 to 5.1)	1.28 (0.92 to 1.78)	0.15
Stillbirth¶	6/596 (1.0)	12/2356 (0.5)	0.5 (−0.4 to 1.3)	1.89 (0.59 to 6.05)	0.28
Neonatal death <28 days after live birth§	4/590 (0.7)	5/2344 (0.2)	0.5 (−0.2 to 1.2)	2.93 (0.57 to 15.14)	0.20
Stillbirth or neonatal death	10/596 (1.7)	17/2356 (0.7)	1.0 (−0.1 to 2.0)	2.39 (0.98 to 5.85)	0.06
Major congenital malformations§					
Total	14/590 (2.4)	83/2344 (3.5)	−1.2 (−2.6 to 0.3)	0.72 (0.40 to 1.29)	0.27
Excluding chromosomal abnormalities§	12/590 (2.0)	79/2344 (3.4)	−1.3 (−2.7 to 0.0)	0.63 (0.34 to 1.18)	0.16



Chirurgie bariatrique associée à une **durée de grossesse plus courte** [4.5 (IC 95 2.9-6) jours], sans augmentation de risque de prématurité

Fortes chutes de l'IMC post-chirurgie associées:

-moindres risques de poids de naissance > 90ème percentile

-risques majorées de naissances prématurées

Chirurgie bariatrique: des conséquences « balancées »

- Effets favorables
  - Diabète gestationnel et macrosomie fœtale
- Effets défavorables
  - Durée de gestation, RCIU
  - Mortalité périnatale
    - Carences protéiques, fer, Ca++, déséquilibres ioniques
    - Vitamines A-B12-D-K et folates

    Celiker MY 2009, Eerdekens A 2010, Bersani I 2011, Magdaleno R 2012, Shai D 2013
- Recommandations Collège Américain des GO (2009)
  - Délai de 12-24 mois entre chirurgie et grossesse
  - Recherche systématique des carences induites par court-circuits intestinaux

Conclusions

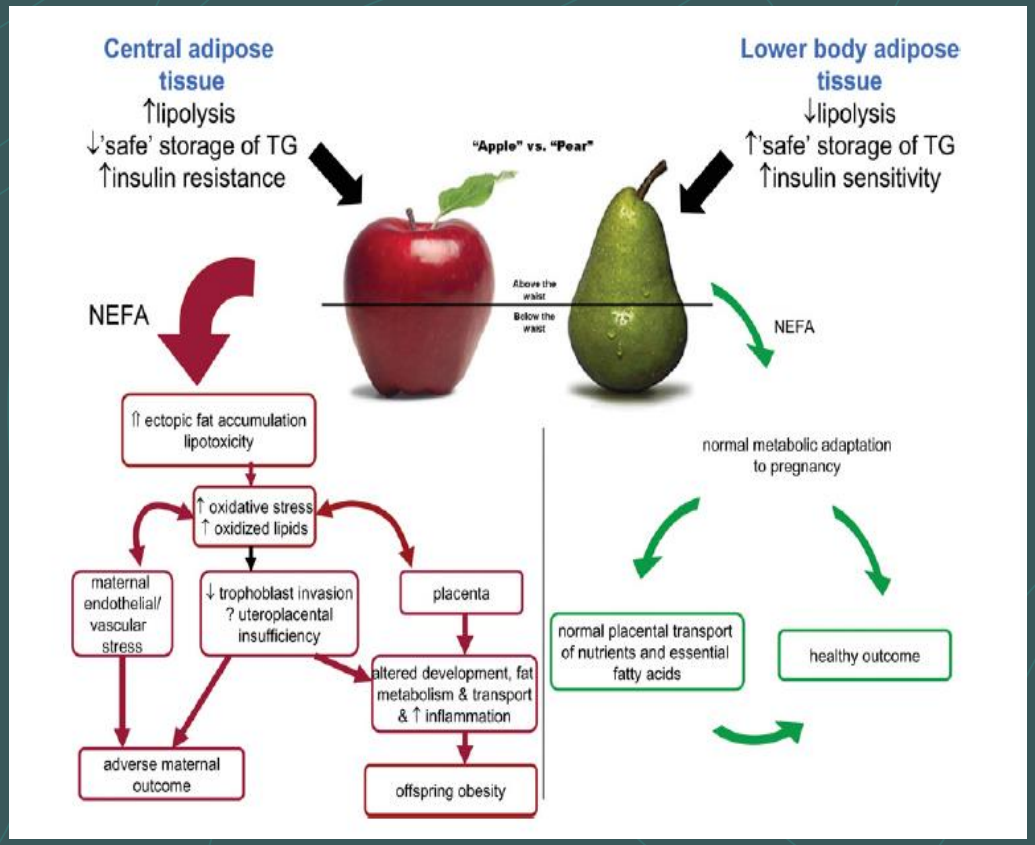
- Obésité: « désastre » de santé publique
  - 5-6 ans: 12.1 % enfants en surpoids dont 3.1% obèses en France

Enquête DREES 2010

- Alimentation et sédentarité
  - Déterminants essentiels survenue obésité enfance-adulte
- Environnement nutritionnel du fœtus
  - Impliqué dans survenue de l'obésité et de ses séquelles
  - Meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques nécessaire pour élaborer des stratégies préventives précoces

Lipotoxicité

- Gestante obèses: prise pondérale et de masse grasse normale
- Distribution graisses différente → tronculaire
  - Insulino-résistance et lipolyse
  - Accumulation ectopique d'AG
    - Foie, pancréas, placenta
- Lipotoxicité
  - Oxydations lipidiques
    - Lipoperoxydes, OxLDL
    - Oxystérols
  - Mécanismes
    - Formation des ROS
    - Facteurs de transcription
- Conséquences
  - Maternelles
    - Dysfonction endothéliale et placentaire
  - Obésité progéniture



Jarvie E. 2010

Physiopathologie

Obésité et programmation foetale

ORIGINE DU CONCEPT = EPIDEMIOLOGIE

LIEN
POIDS DE NAISSANCE / MORBIDITE CARDIOVASCULAIRE
AVC – INSUFFISANCE CORONAIRE – HTA

BARKER DJ, 1989 puis confirmations multiples Europe et USA

LIEN INDEPENDANT
-Mode de vie
-Antécédents familiaux

→ RESULTE PROBABLEMENT
D'ANOMALIES DEVELOPPEMENTALES

Nutrition pendant gestation et allaitement

Obésité programmée *Bayol SA. 2008*

- Modèle
  - Rates non obèses avant gestation - Alimentation riche et déséquilibrée pendant la grossesse et l'allaitement: « junk food»
  - Aliments transformés « goûteux »
- Effet délétère nutrition inadaptée pendant gestation et allaitement
  - Hypertrophie adipocytes, obésité tronculaire
  - Hyperphagie adolescence
- Phénomènes plus marqués chez les femelles
  - Expression > facteurs de croissance adipocytaires

- Adiposité persistante malgré retour à l'équilibre alimentaire au moment du sevrage

Aspects cliniques

Risques de l'obésité pour la mère

- Infertilité, FCS, MFIU
- Diabète gestationnel
  - IMC >30
    - RR 3.56 [3.05-4.21]
  - IMC >35
    - RR 8.56 [5.07-16.04]

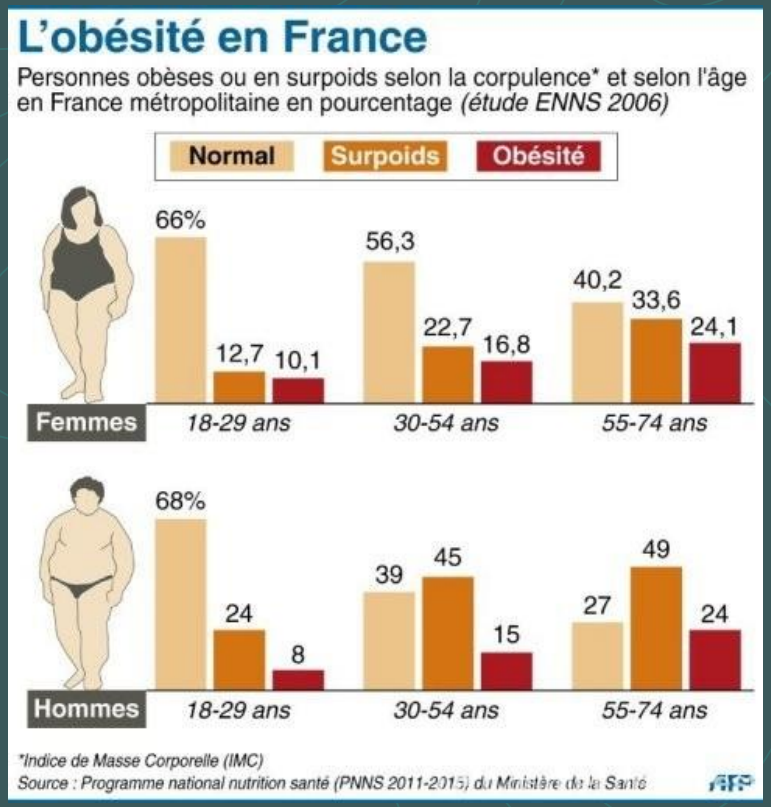
    Chu SY. 2007
- Pré-éclampsie
  - RR double toutes les 6 unités au delà IMC > 25

    O'Brien TE. 2003
- Obésité ou surpoids
  - Observé dans 50% des décès fin de grossesse et accouchement

    CEMACH 2007

Obésité chez la gestante

- Obésité chez la femme
  - Prévalence en France plus élevée que chez les hommes
  - 15.7% versus 14.3% (2012)
- Cinétique
  - Prévalence de l'obésité féminine augmente plus rapidement que l'obésité masculine depuis 15 ans
  - Augmentation relative de l'obésité féminine très marquée chez les 25-45 ans



- Obésité en âge de procréer
  - **6% à 18-24 ans**
  - **11.1% à 25-34 ans**
  - **15.5% à 35-44 ans**

Gastroplastie
Sleeve gastrectomie
By pass gastrique