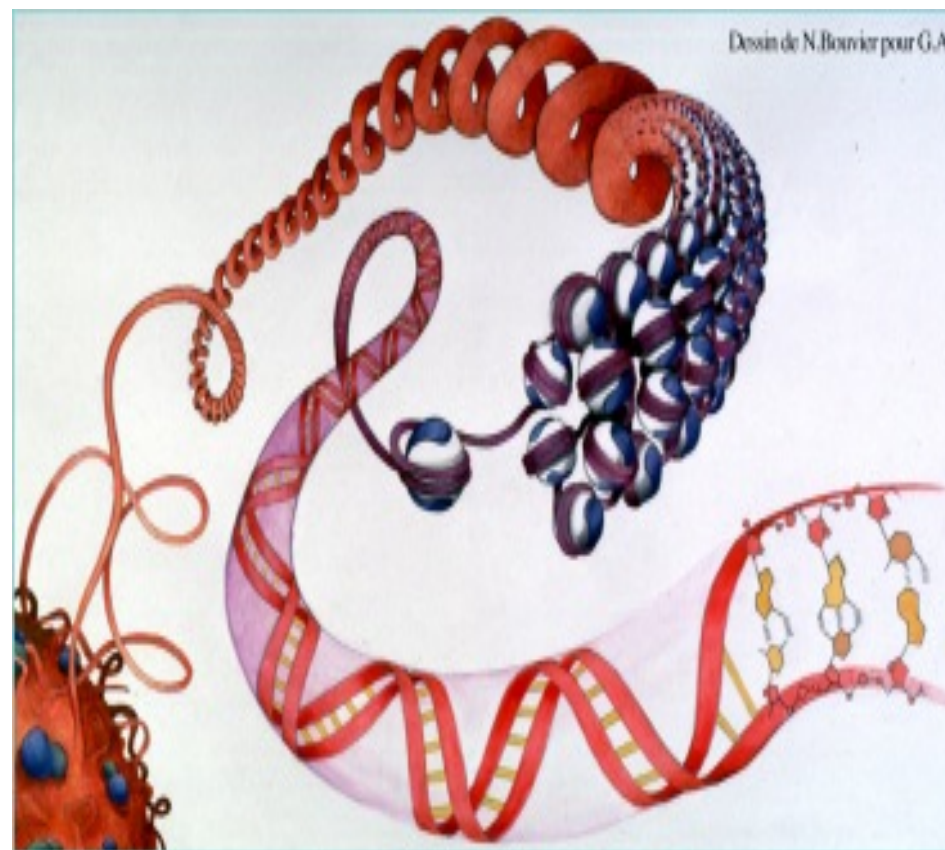


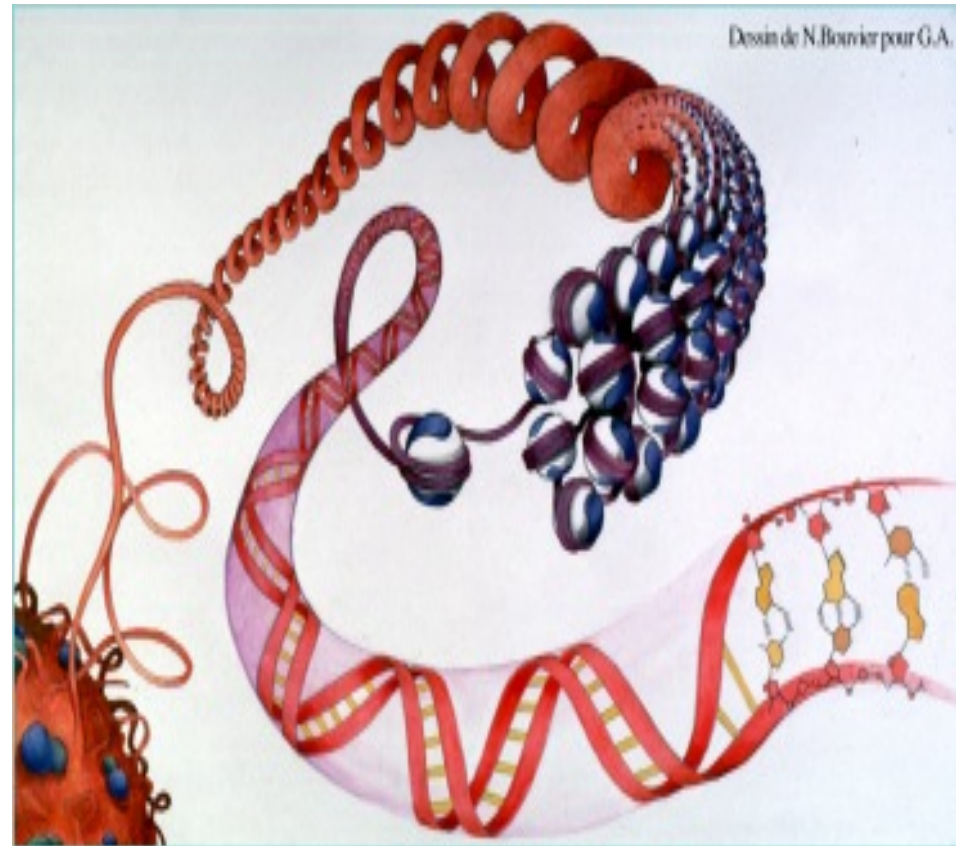
Epigénétique et Grossesse

JFN – Bordeaux Décembre 2013



Docteur Christine VAN EGROO-DIDIER
Nutritionniste - Sèvres

Conflit d'intérêt



Epigénétique = mécanismes moléculaires

- Parce qu'ils sont modulés par l'environnement
- Parce qu'il existe des possibilités de réversion en changeant l'environnement
- Parce que les périodes critiques de plasticité épigénétique sont situées au cours du développement précoce



IDD 10^e Décembre 2013

Sans abeilles, un monde stérile

1 Des reines qui meurent « à petit feu »

Si les abeilles disparaissaient de la surface du globe, l'homme n'aurait plus que quatre années à vivre, estiment certains apiculteurs. En Europe, plus de 200 travaux de recherches s'intéressent à la santé de ces insectes. Une grande enquête de surveillance européenne (Epilobee), diligentée par l'Agence nationale de sécurité sanitaire (Anses) à Sophia Antipolis (Alpes-Maritimes), va notamment permettre d'obtenir des données essentielles sur leur mortalité. Les premiers résultats seront rendus en mars prochain. « Si on remet en place cet

outil de surveillance d'année en année, on aura un indicateur pertinent », indique Yves Le Conte, directeur de recherche à l'Inra, qui préside un groupe de travail sur la mortalité des abeilles. Depuis une trentaine d'années, les scientifiques constatent un taux de mortalité anormalement élevé des colonies, notamment après l'hivernage. Un phénomène observé principalement en Europe et en Amérique du Nord. En France, à cette période, entre 20 et 30 % des colonies disparaissent selon les années. Des chiffres « problématiques », relève



Yves Le Conte. Autre inquiétude : la qualité des reines, qui devraient vivre entre trois et cinq ans. Les apiculteurs ne les conservent qu'un an, deux ans maximum, voire même seulement six mois. « Elles ne sont pas forcément soumises au même

stress que les butineries directement au contact des pesticides. Mais la reine, dans la colonie, reste en contact pendant des mois avec des insecticides et des produits qui vont la faire mourir », explique Le Conte.

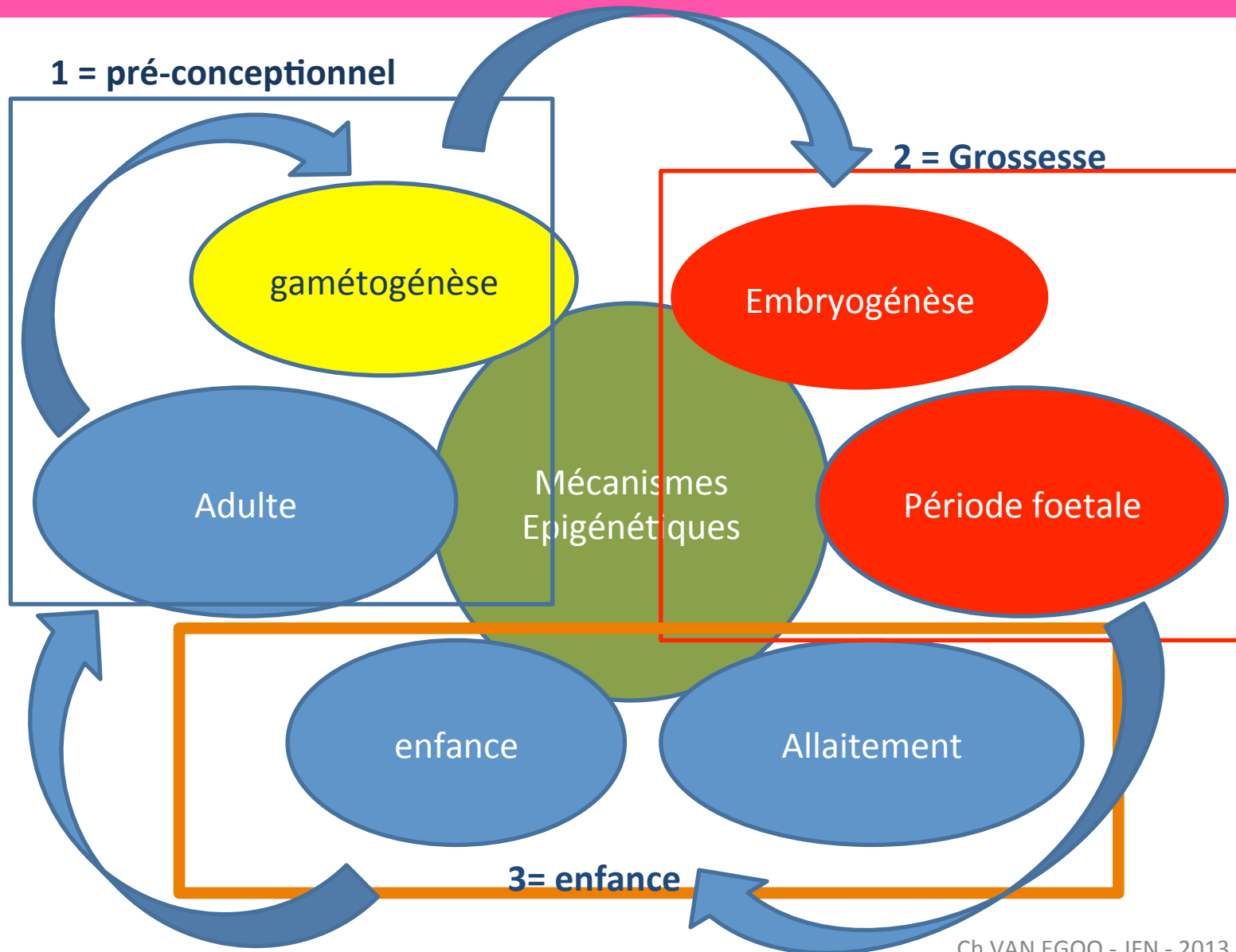
2 Les facteurs de stress sont multiples

« D'autres causes peuvent



Grossesse Ch VAN EG00 - JFN - 2013

Périodes critiques



Préconception

Période pré-conceptionnelle

La mère

Le père



Préconception



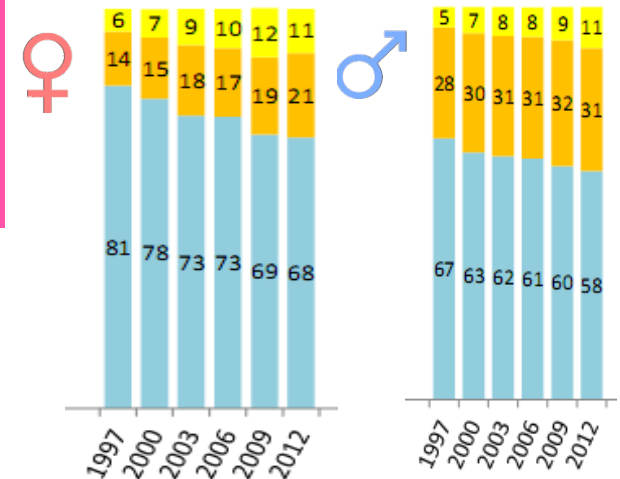
- L'alimentation et l'exercice du père modifie les marques épigénétiques transmises

Table 3. The Effect of Diet and Exercise of Obese Males on Subsequent Implantation and Fetal Development.

Diet/ Intervention	CC	HH	HC	HE	HCE
Implantation (%)	98.5 ^a	83.3 ^b	85.9 ^{bc}	84.7 ^{bc}	93.1 ^{ac}
		$p < 0.05$			$p < 0.08$
Fetal weight (mg)	773 ± 31 ^a	701 ± 28 ^b	776 ± 42 ^a	816 ± 38 ^a	818 ± 31 ^a
		$p < 0.05$		$p < 0.05$	
Placental weight (mg)	113 ± 3 ^a	102 ± 6 ^b	109 ± 8 ^{ab}	104 ± 5 ^{b*}	102 ± 10 ^{ab}
		$p < 0.05$			

Réversibilité





IMC ≥ 25: 1/3 femmes, 1/2 hommes
IMC ≥ 30: 15% femmes et hommes

Entre 25 et 35 ans
 Étude OBEPI

IMC pré-conceptionnel

Comparées à des mères de poids normal

Le sous-poids maternel ↗ le risque de :

- RCIU (SGA) OR, **1.81**; 95% CI, 1.76–1.87
- poids de naissance bas OR, **1.47**; 95% CI, 1.27– 1.71

Le surpoids / obésité maternelle ↗ le risque de :

- poids de naissance élevé OR, **1.53**; 95% CI, 1.44–1.63; OR, **2.00**; 95% CI; 1.84–2.18
- macrosomie OR, **1.67**; 95% CI, 1.42–1.97; OR, **3.23**; 95% CI, 2.39–4.37
- surpoids/obésité de l'enfant OR, **1.95**; 95% CI, 1.77–2.13; OR, **3.06**; 95% CI, 2.68–3.49

Méta-analyse

45 études sur

665 analysées

- **Acide folique** qu'il faut avoir **AVANT** la grossesse
 - **Malformations** : fermeture tube neural (n=1000),
 - fente palatine, omphalocèle, cardiaque, membre
 - prématurité, RCIU (T2 et T3), F.C.S., épilepsie
 - (268 µg / 400µg voire 5mg/j chez l'obèse)
- **Fer** : prématurité, petit poids de naissance
 - (11,5 mg/j / 25-35 mg/j)
- **Iode** : avant la grossesse, avortement, prématurité, hypothyroïdie
 - (116 µg/j / 200 µg/j)
- **Vit D** : hypocalcémie et « convulsions » à la naissance
 - (2,4µg/j / 10µg/j)

1^e cigarette avant 11 ans
15% ado de 15 ans

En 6^e, 6 élèves sur 10
ont déjà essayé de boire

> 20% ado ont fumé
un joint au collège



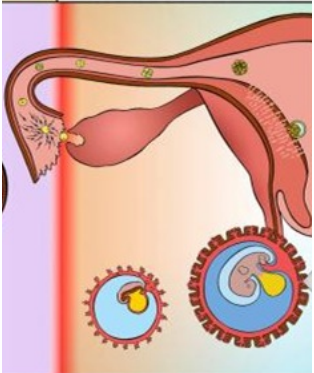
- **Période pré-conceptionnelle**

- Commence dès l'adolescence voire même dès l'enfance
- Il faut prévenir le plus tôt possible
- Effet réversible si modification durable du comportement



Conception

Transmission génétique et épigénétique

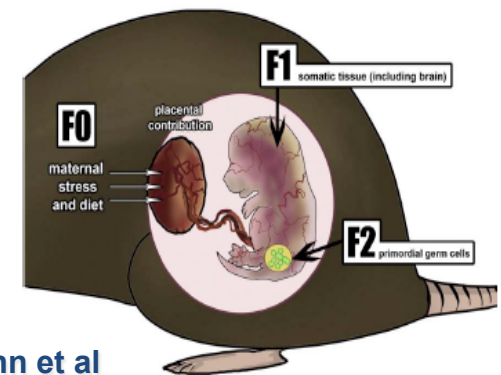


La fécondation permet la fusion de l'ADN paternel et maternel = transmission du patrimoine génétique

Transmission des marques épigénétiques :

- par la mère et le père
- Effet différent selon le sexe
- Effet transgénérationnel

(habituellement)
secondaire
à un rapport sexuel...



(Dunn et al
Horm Behav
2010)



Rôle de l'environnement :

- Nutrition
- Activité physique
- Toxiques (tabac, alcool, drogues...)
- Stress
- Pollution....

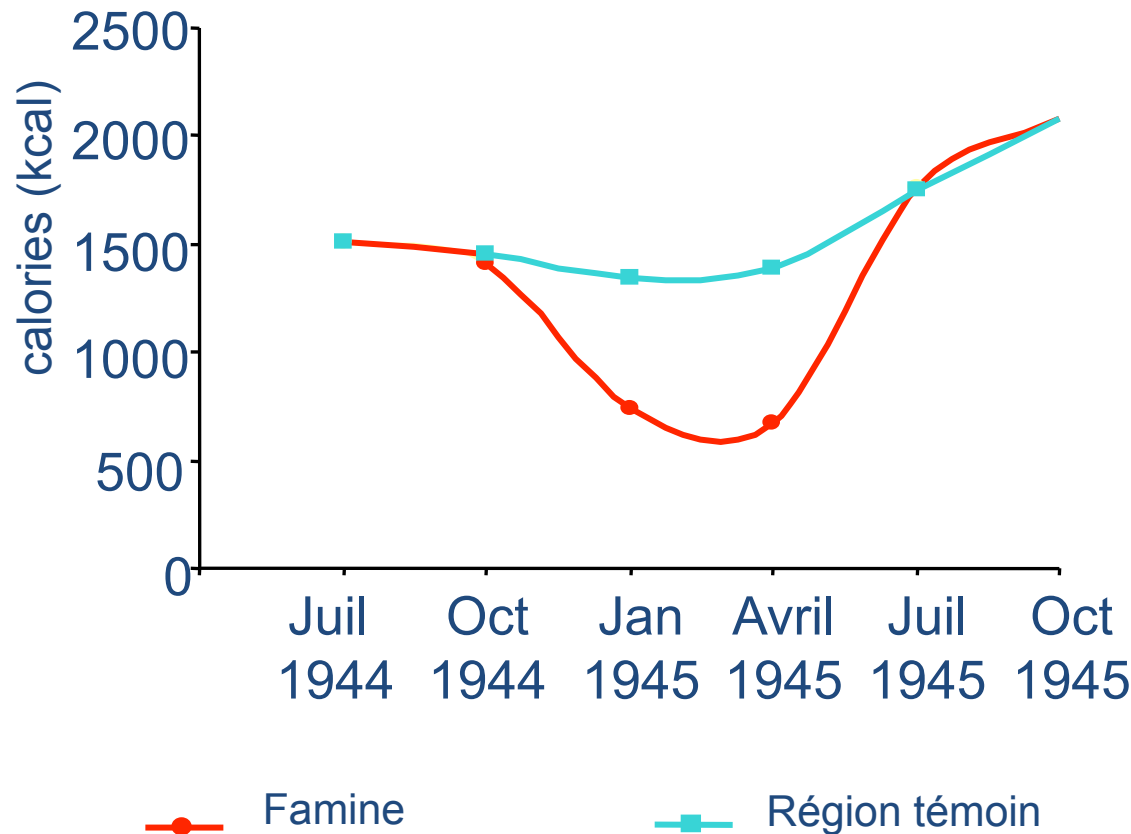
Les marques épigénétiques entraînent une prédisposition individuelle qui pourra se révéler à l'âge adulte lors de la mise en présence de facteurs environnementaux défavorables

Grossesse

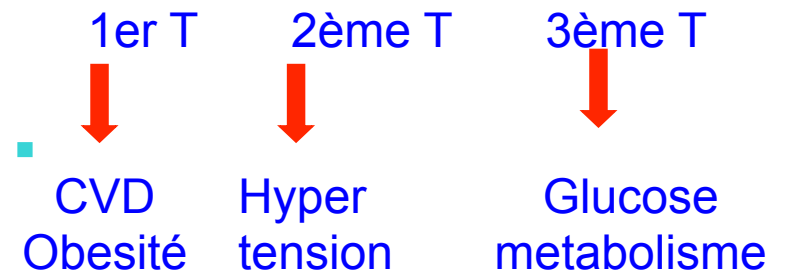


Grossesse

Les fenêtres de vulnérabilité l'exemple de La famine hollandaise 1944-45



Génération N+1 à l'âge adulte



Lumey et al. *Paed. Perinatal Epidemiol.* 1992
Lumey et al. *Am J Public Health* 1997
Painter et al. *Toxicology*, 2005
Painter et al. *Human Reproduction*, 2005

Facteurs de risques pendant la grossesse

➤ Gain de poids gestationnel excessif

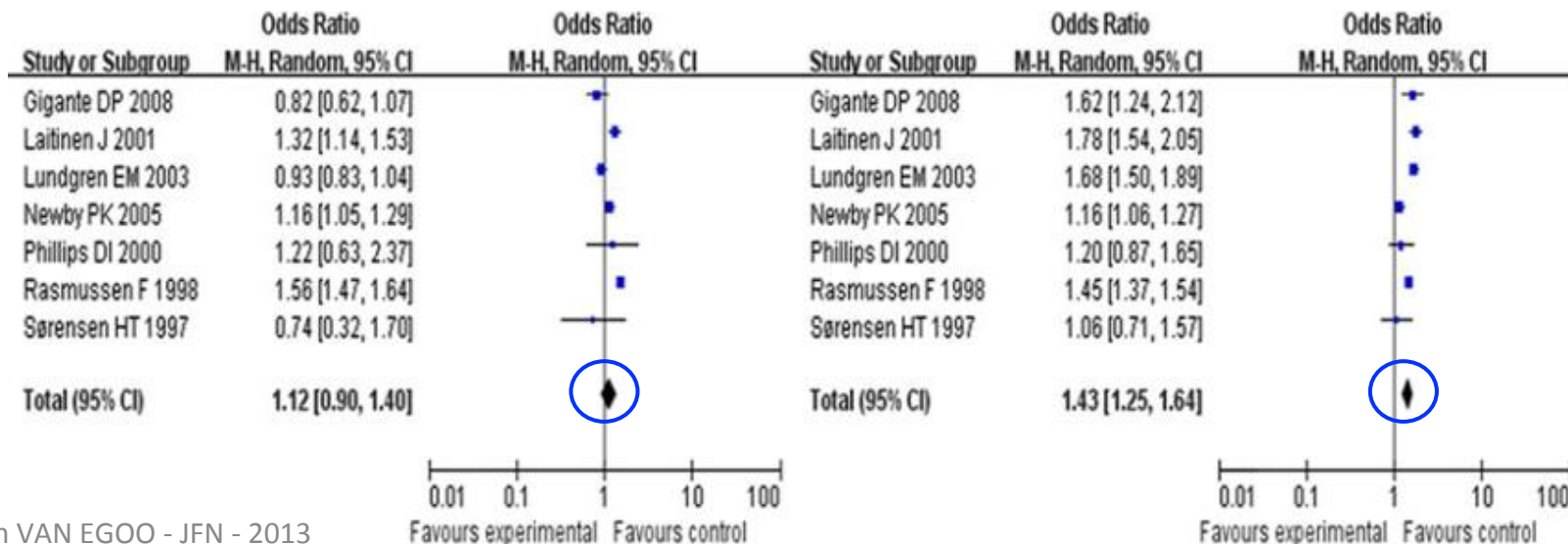
- une adiposité accrue du nouveau-né, **surtout pour les femmes à IMC normal à la conception** ($p < 0.001$)
- un IMC accru de l'enfant à 5-6 ans, **uniquement pour les femmes à IMC normal à la conception**

Catalano, 2012; Josefson 2013

- Le **gain de poids gestationnel** prédictif de l'adiposité totale et distribution de masse grasse de l'enfant - projet IDEFICS

Dello Russo 2013

➤ Poids naissance < 2500 g / ≥ 4000 g est associé à obésité adulte (courbe U)



Zhao, 2012

Facteurs de risques pendant la grossesse

Diabète Gestationnel : prévalence estimée à 31.5 %

selon l'International Association of Diabetes and Pregnancy Group (IADPG)

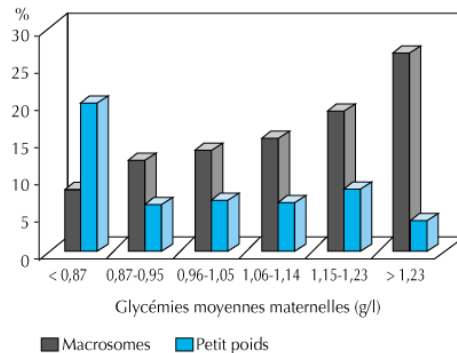
Jenum AK et al Eur J Endocrinol 2012 : 166 : 317

Conséquences chez l'enfant :

- Poids de naissance >90° percentile

Directement lié à hyperglycémie maternelle

- sucre passe barrière placentaire



Hyper-insulinémie fœtale :

T adipeux (pulm, épaules, abdomen)

Macrosomie (15-30% vs 10% pop générale)

dystocie des épaules, lésion du plexus brachial

(prévalence de 4-11%)

césarienne

Chez la mère après DG augmentation :

Diabète T 2 (x 7)

Syndrome métabolique x 2-5

Pathologie cardio-vasculaire x1.7

Surpoids ou obésité + DG

Augmente le risque de DT2

Augmente les risques de

prééclampsie et de césarienne /
femmes diabétiques IMC normal



Tabac

Chez la fumeuse on observe une diminution :

- Du taux de grossesse clinique/cycle (OR=0,56, IC 95%=0,43–0,73),
- Du taux de naissances vivantes/cycle (OR=0,54, IC95%=0,30–0,99);

et un risque plus élevé

- de fausses-couches (OR=2,65, IC95%=1,33–5,30),
- de grossesses ectopiques (OR=15,69, IC 95%=2,87– 85,76

Waylen 2009

Dans la descendance :

Chez la fille

M.C. Lutterodt¹

- ❖ réduction du nb de cellules germinales de **41%**
- ❖ réduction du nb de cellules somatiques de **29%***

Chez le garçon

Ravnborg et al., 2011

- ❖ puberté du fils plus précoce : **25.2%** vs 18.9 % (testostérone libre plus élevée)
- ❖ diminution du nombre total de spermatozoïdes : **119** vs 150 millions

Parental smoking during pregnancy, early growth, and risk of obesity in preschool children: the Generation R Study¹⁻³

Büşra Durmuş, Claudia J Kruithof, Matthew H Gillman, Sten P Willemsen, Albert Hofman, Hein Raat, Paul HC Eilers, Eric AP Steegers, and Vincent WV Jaddoe

Etude prospective : 5342 parents

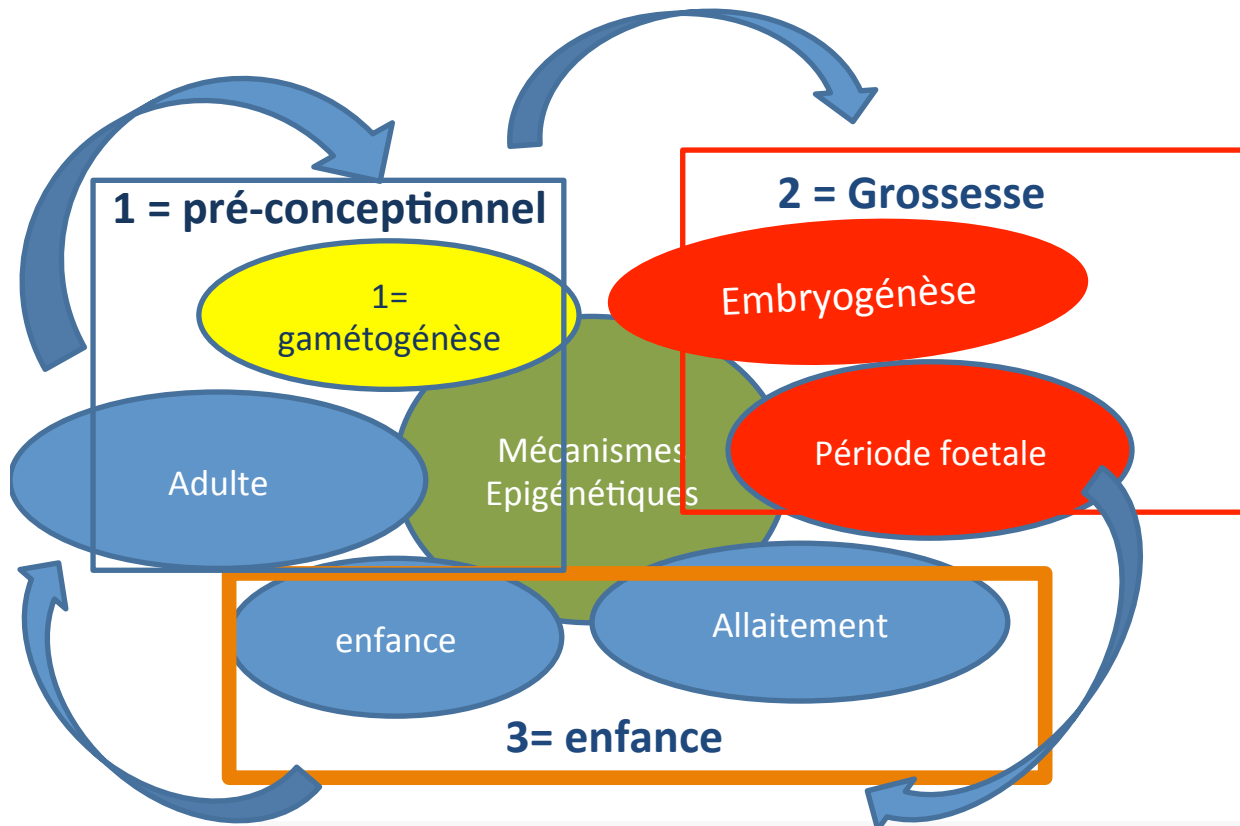
Enfants de mère fumeuses :

poids de naissance N ou RCIU persiste jusqu'à 3 mois

Risque IMC élevé P < 0.05 et obésité x1.6 à 4 ans

Allaitement et mode de vie

Post natal



Rôle de l'environnement :

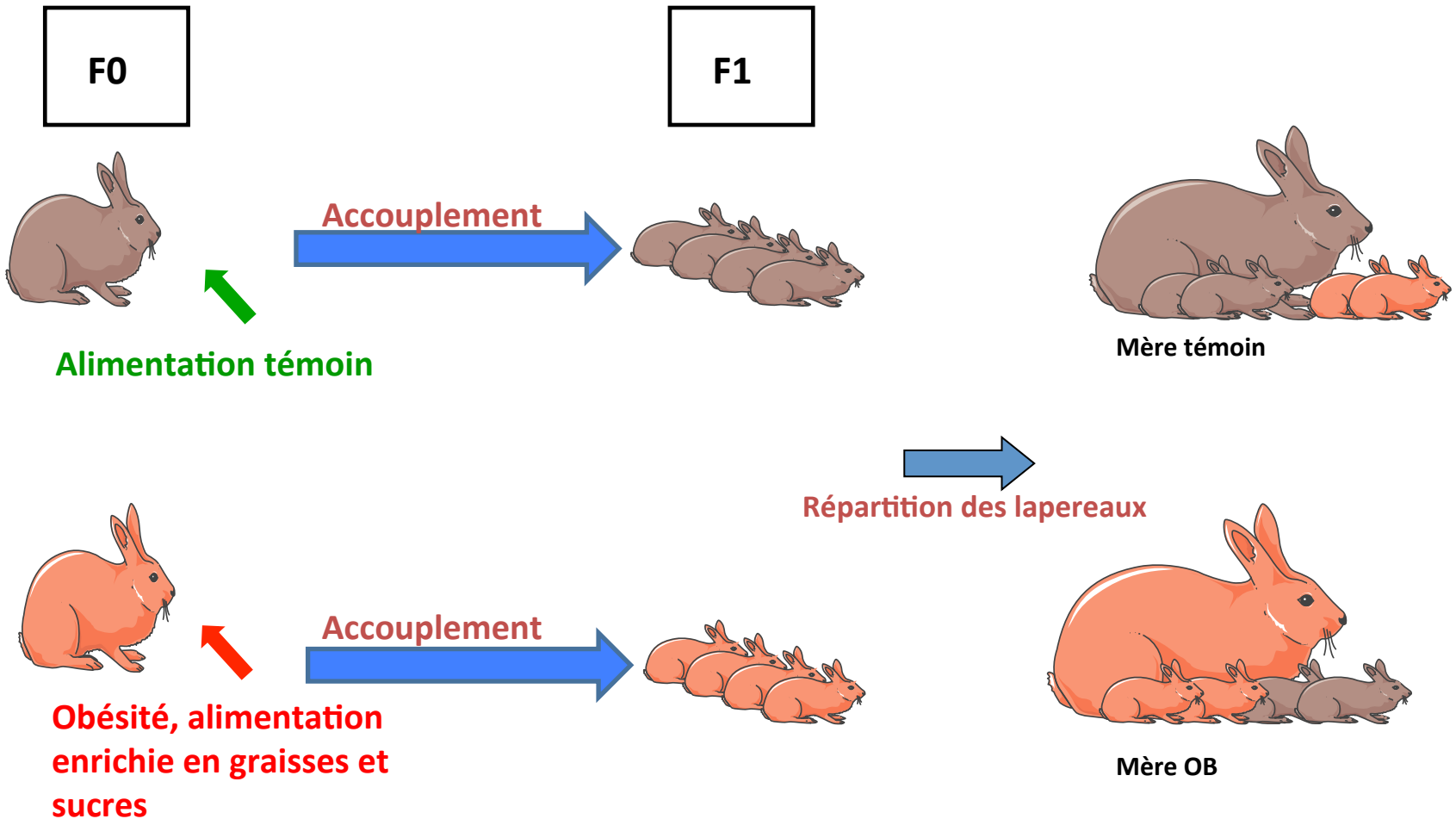
- Nutrition
- Toxiques
- Pollution
- Stress

Post natal



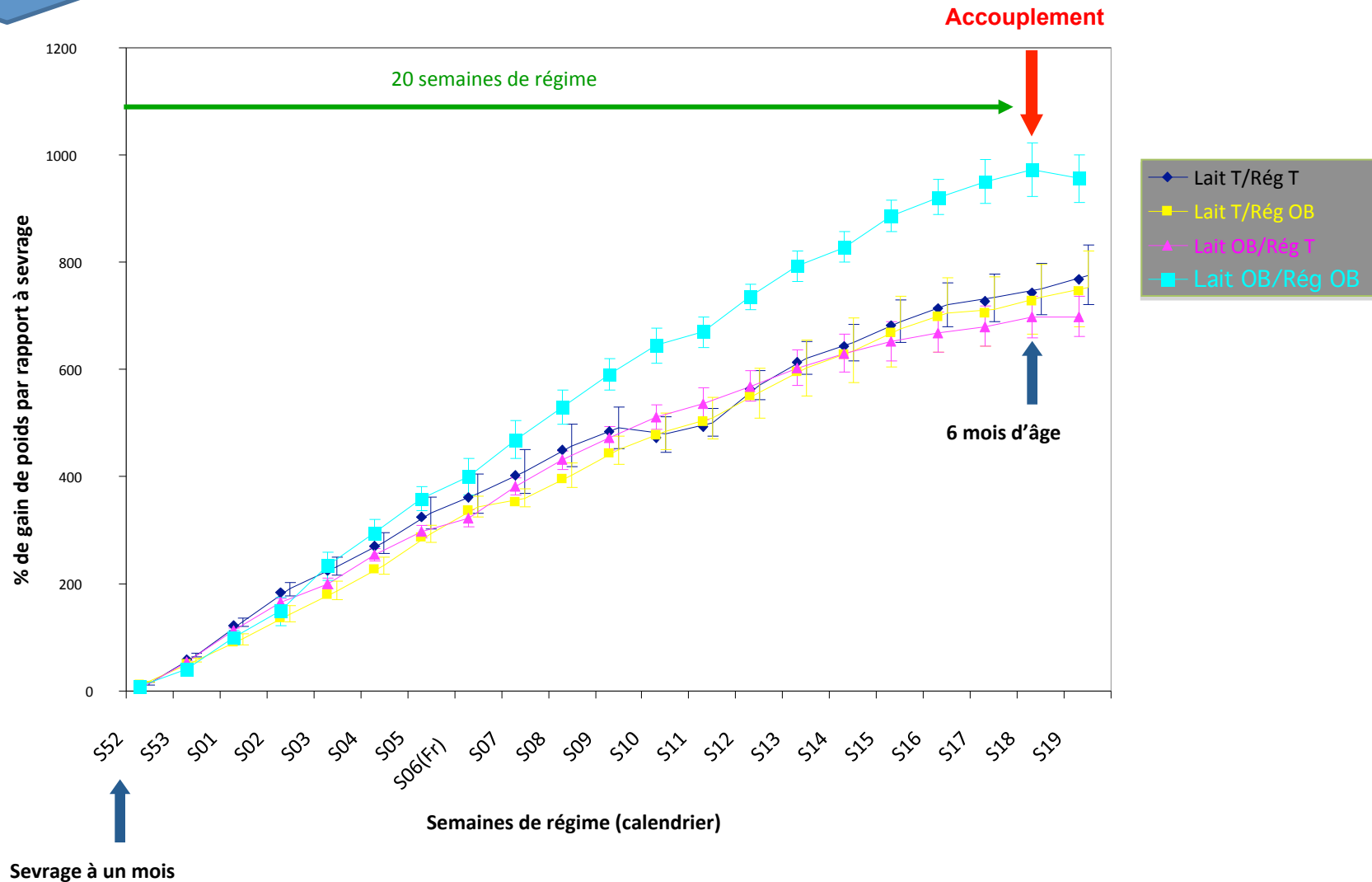
Post natal

Influence du lait maternel pendant la période infantile?



Post natal

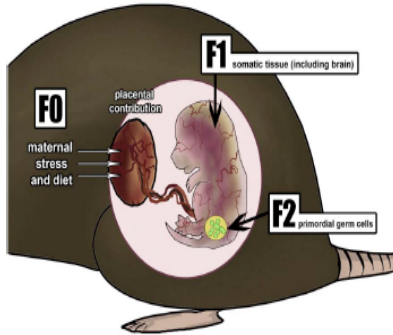
Influence du lait maternel chez les filles nourries avec le régime obésogène



- Faut il accompagner l'allaitement maternel?
 - Bénéfices avérés (Donna T. Geddes 2012)
 - Diminution du sd métabolique, cholestérol, diabète type 2,
 - Amélioration des fonctions cognitives , préférences gustatives..)
- En l'absence d'études chez la femme obèse, dans tous les cas il vaut mieux prévenir!
- Donc conseiller une modification des comportements alimentaires!!!

Post natal

Héritage transgénérationnel ?



Enfants de 5 à 19 ans



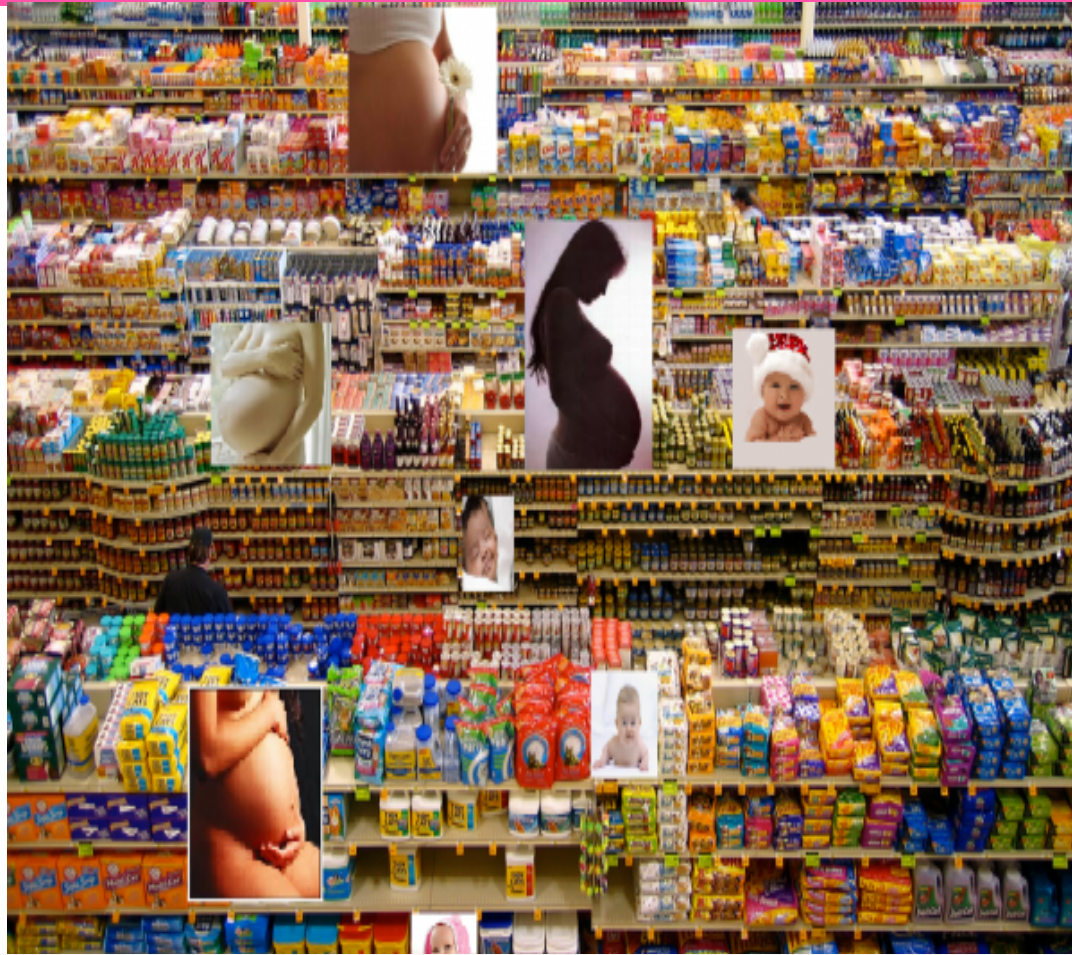
Davis, 2008

Pourcentage d'enfants en surpoids
($\geq 95^{\text{ème}}$ percentile)
selon IMC parents et gds-parents

- Grands-parents obèses = risque obésité enfant \nearrow (qq soit IMC parents)
- Risque plus élevé encore si GP **ET** P surpoids...

	GP Normal Weight	GP Obese
Parent normal weight	7.9*	17.4*†§
Parent overweight	17.6†	18.6†

La prise en charge

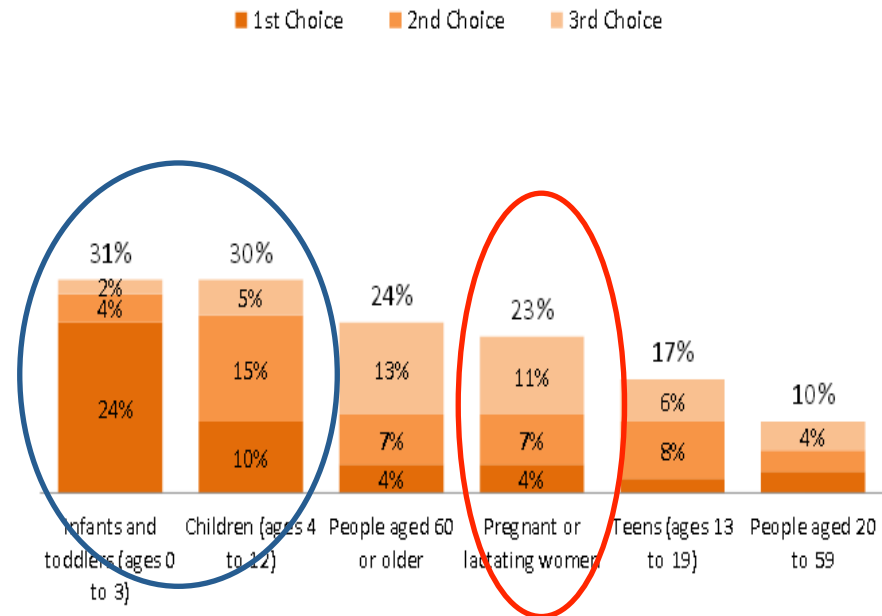


Quels sont nos moyens, nos limites?

- Femme concernée par le devenir de son futur bébé
- Inquiétude sur son alimentation (grâce aux actions PNNS)
- Inquiétude sur sa prise de poids
- Possibilité de faire changer les comportements alimentaires
- Action sur l'ensemble de la famille

For which of the following groups would you say that it is especially beneficial to eat foods that have nutrients or other food components that promote good health?

(n=1,005)



Alimentation et activité physique (recommandation HAS)

proposer une alimentation variée et équilibrée associée à une activité physique régulière

En cas de surpoids, augmenter le niveau d'activité physique associé au suivi de conseils diététiques.

En cas d'obésité, de grande maigreur, voire d'anorexie, proposer une prise en charge adaptée

Perte poids

Zhang, 2011

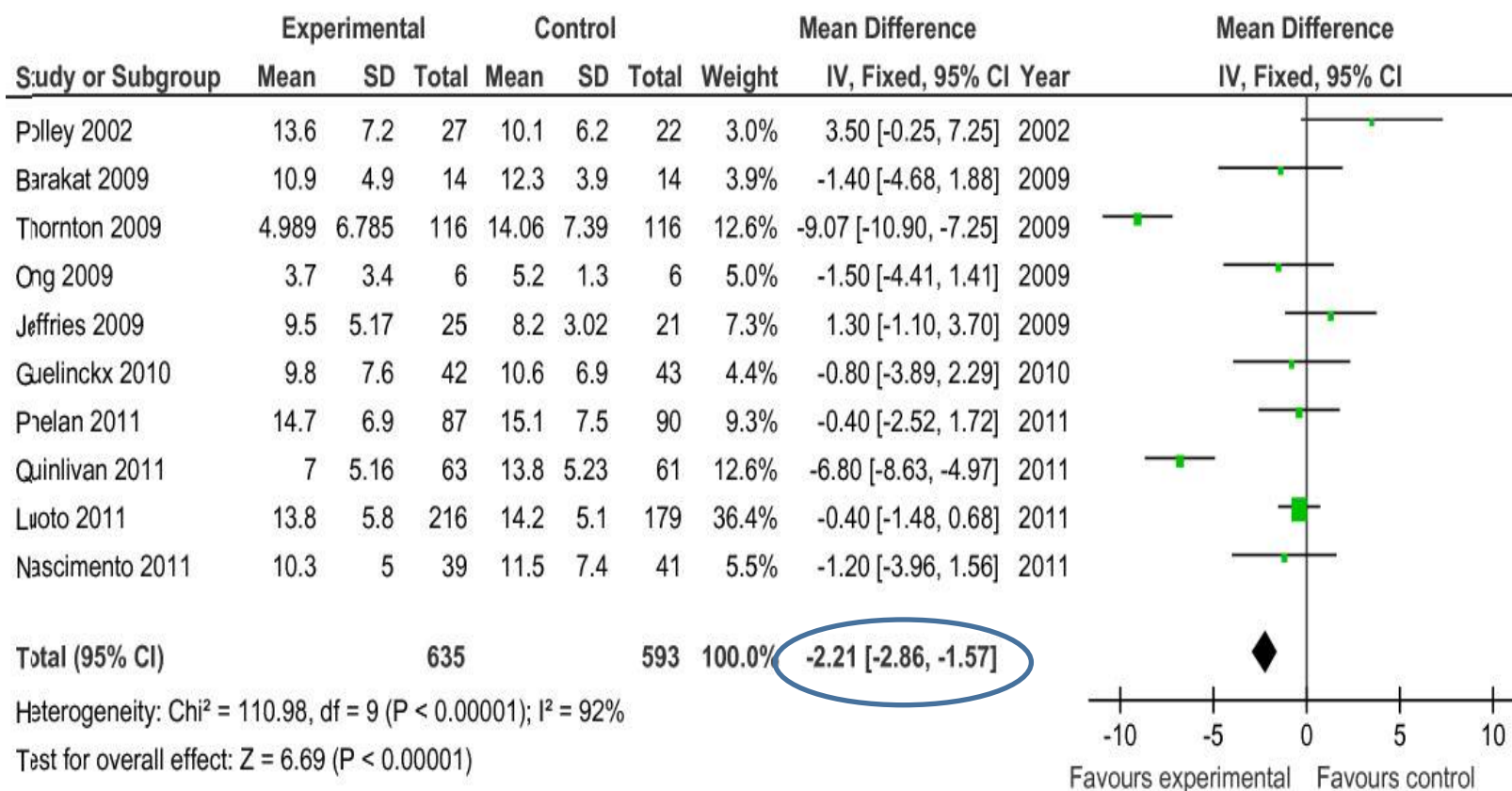
➤ Régime chez femmes surpoids/obèses : impact positif sur la programmation postnatale de l'obésité (impact sur tolérance au glycémie, sur stress oxydant, stockage des graisses et peut-être modifications épigénétiques)



Les actions interventionnistes Activité, Nutrition et Conseils

réduisent le gain de poids pendant la grossesse

10 études randomisées n = 1228;



Il faut agir le plus tôt possible! Consultation préconceptionnelle

The preconception diet is associated with the chance of ongoing pregnancy in women undergoing IVF/ICSI treatment

199 patientes enceintes après FIV ICSI

Étude du régime pendant 6 mois

Régime méditerranéen favorise la réussite des FIV ICSI

(odds ratio 1.65, confidence interval: 1.08-2.52; P=0.02].

Augmentation d'un point de score PDR (préconception Diet Recommendation) est associé avec une augmentation de 65% de chance d'être enceinte

[Twigt JM Hum Reprod. 2012](#)

La consultation prénuptiale n'existe plus depuis 2007, mais toutes les femmes et les couples devraient bénéficier, en période préconceptionnelle, d'informations, de messages de prévention

Conseils d'hygiène de vie :

Recherche d'éventuels facteurs de risque liés au mode de vie (tabac, alcool, alimentation et exercice physique, automédication, pénibilité du travail, risques professionnels, etc.)

Des interventions adaptées en réponse à un problème de santé identifié (tabagisme, consommation d'alcool ou d'autres substances psycho-actives, surpoids, etc.)

Alimentation et activité physique

proposer une alimentation variée et équilibrée associée à une activité physique régulière
En cas de surpoids, augmenter le niveau d'activité physique associé au suivi de conseils diététiques.

Prévention des anomalies de fermeture du tube neural par un apport de folates : à partir du moment où la femme a un souhait de grossesse, prescrire des folates lors de la consultation préconceptionnelle et prolonger la prise jusqu'à la 12^e semaine d'aménorrhée à la dose de 400 microgrammes par jour.



Quelle attitude pour tout le monde?

- Rechercher
 - Antécédents familiaux (**prise de poids de la grand-mère pdt la grossesse?**)
 - Antécédents personnels : facteurs de risques, (HTA, diabète, Cholestérol, stress..)
 - **Poids de naissance,**
 - **prématurité**
 - ethnies,
 - précédentes grossesses (**prise de poids pdt la grossesse, Diabète gestationnel**)
 - interventions (**chirurgie bariatrique ?**)...
 - Poids/taille, IMC, PA, **Activité physique**
 - Bilans antérieurs (fer, **glycémie**, TSH...)
 - Consommation médicaments (y compris des somnifères), **tabac, drogues, alcool, polluants**
 - Maltraitance, précarité
- Prendre en charge un diabète préexistant
- Modifier les comportements alimentaires et favoriser l'activité physique

TABLE 1. Anthropometric and plasma profile of children born BMS vs. AMS

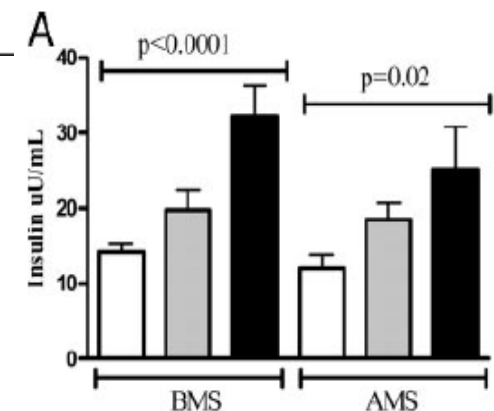
	Avant Chirurgie	BMS (n = 54)	Après Chirurgie	AMS (n = 57)	Pvalue ^a
Male/female		26/28		24/33	NS
Birth weight (kg)		3.3 ± 0.1		2.9 ± 0.1	0.003
Birth length (cm)		50.0 ± 0.7		49.1 ± 0.4	NS
Macroomia		8 (14.8%)		1 (1.8%)	0.03
Low birth weight		6 (11.1%)		10 (17.5%)	NS
Age (yr) (range)		16.0 ± 0.6 (6.8–25.5)		10.7 ± 0.5 (2.4–20.8)	<0.0001
BMI percentile (%) ^b		79.4 ± 3.4		68.4 ± 4.0	0.04

TABLE 2. Evaluation of body size distribution in BMS and AMS children

	BMS (n = 54)			ANOVA P value	AMS (n = 57)			ANOVA P value
	Underweight/normal	Overweight/obese	Severely obese		Underweight/normal	Overweight/obese	Severely obese	
n (%)	26 (48%)	9 (16%)	19 (35%)		32 (56%)	19 (33%)	6 (11%)	
Male/female	11/15	4/5	11/8	NS	15/17	8/11	1/5	NS
Age (range)	15.1 ± 0.9 (8.2–25.5)	14.0 ± 1.2 (8.2–19.1)	18.3 ± 1.0 (6.8–25.3)	0.03	9.6 ± 0.7 (2.4–17.0)	12.2 ± 0.8 (3.9–18.5)	12.2 ± 1.9 (8.4–20.8)	0.05
BMI (%) ^a	59.1 ± 4.4	94.5 ± 0.9	100.0 ± 0.0	<0.0001	47.3 ± 4.4	92.8 ± 1.0	100.0 ± 0.0	<0.0001
Height ((%) ^a	40.2 ± 4.2	69.1 ± 8.4	54.3 ± 7.2	0.02	44.1 ± 4.2	56.8 ± 7.4	61.7 ± 11.4	NS
Z-score ^a	0.21 ± 0.14	1.63 ± 0.08	2.58 ± 0.15	<0.0001	0.00 ± 0.14	1.59 ± 0.08	2.61 ± 0.14	<0.0001
Time in post-BPD environment (%) ^b	61.7 ± 6.3	57.7 ± 11.8	59.7 ± 7.1	NS				

Enfants nés après chirurgie bariatrique chez la mère ont :

- Un poids de naissance plus petit,
- moins de risque de macrosomie
- risque diminué de développer une obésité à l'âge adulte
- Obésité sévère divisée par 3
- Insulinorésistance ↘ /enfants BMS (avant la chirurgie maternelle)

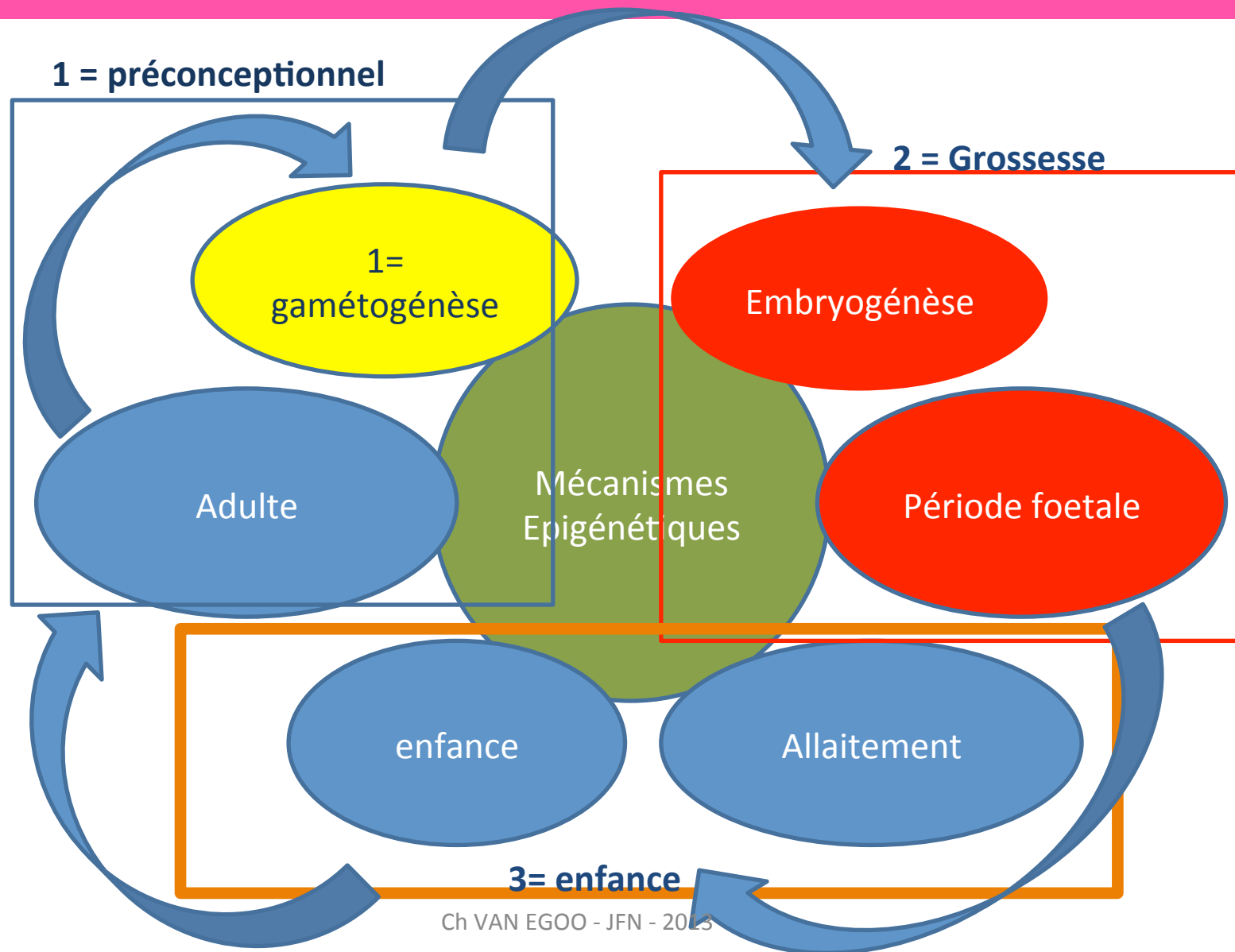


Smith, 2009

La consultation du post partum prépare une future grossesse !

- Systématique
 - si prise de poids > 15 kg
 - ou Facteur de risque
- Vérifier la perte de poids (- 5 à 10 kg environ après l'accouchement)
- Profiter des visites du nouveau né pour vérifier l'absence de reprise pondérale de la mère.
- Vérifier que la mère applique au minimum les préceptes du PNNS pour elle, comme pour son bébé ou ses enfants.
- Reprise du sport? Consultation de Nutrition?
- Mobiliser et informer le couple, Motiver le père!!
- Le plus tôt est le mieux (arrêt de pilule)
- Mais il n'est jamais trop tard!

Sachons convaincre et anticiper



Merci de votre attention

- Et pour en savoir plus : www.in-utero.fr



IN UTERO

Conséquence des comportements périconceptionnels
sur la petite enfance jusqu'à l'adolescence

L'allaitement et périnatalité

inscrivez vous sur le site

www.in-utero.fr

10 Octobre 2014

Faculté Xavier Bichat
16 rue Huchart
75018 Paris

Secretariat du congrès
CLIN EVAL & COM
16 rue Maneyrol
92370 Chaville
congres@in-utero.fr