



**HAL**  
open science

## Environnement et obésité de l'enfant à travers une revue de la littérature

Étienne Godard

► **To cite this version:**

Étienne Godard. Environnement et obésité de l'enfant à travers une revue de la littérature. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01460430

**HAL Id: dumas-01460430**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01460430v1>**

Submitted on 7 Feb 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

Année 2016

N°

**THESE POUR LE  
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

Par

Etienne GODARD

Né le 7 Août 1985 à Louviers (76)

Présentée et soutenue publiquement le 27 Octobre 2016

**Environnement et obésité de l'enfant à travers une revue  
de la littérature.**

Président du jury : Monsieur le Professeur Pierre DECHELOTTE

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Dr. Joël SPIROUX

Membres du jury : Madame le Professeur Marie-Astrid PIQUET

Monsieur le Docteur Joël LADNER

Monsieur le Docteur Alain QUESNEY

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2015 - 2016**  
**U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Benoit VEBER**  
**Professeur Pascal JOLY**  
**Professeur Stéphane MARRET**

<b>I - MEDECINE</b>
---------------------

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno <b>BACHY</b> ( <i>surnombre jusque 01/11/15</i> )	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul <b>BESSOU</b>	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise <b>BEURET-BLANQUART</b>	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité ( <i>surnombre</i> )
Mr Guy <b>BONMARCHAND</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Pierre <b>CZERNICHOW</b>	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition

Mme Danièle <b>DEHESDIN</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
Mr Philippe <b>DUCROTTE</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel <b>GODIN</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Néphrologie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Philippe <b>GRISE</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Urologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
Mr Eric <b>LEREBOURS</b>	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique

M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Jean-François <b>MUIR</b>	HB	Pneumologie
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard <b>PROUST</b>	HCN	Médecine légale
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mr Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Réanimation médicale
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Christian <b>THUILLEZ</b>	HB	Pharmacologie
Mr Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b>	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation

Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
Mr Jacques <b>WEBER</b>	HCN	Physiologie

#### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy <b>BELLIEN</b>	HCN	Pharmacologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Digestive
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Physiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN	Bactériologie
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie

#### **PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE**

Mme Dominique <b>LANIEZ</b>	UFR	Anglais
Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacologie
Mr Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b>	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Isabelle <b>LEROUX - NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique <b>BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mr Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique

Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla <b>GHARBI</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mr Jean-François <b>HOUIVET</b>	Pharmacie officinale

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

#### **ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

Mr Jérémie <b>MARTINET</b>	Immunologie
----------------------------	-------------

#### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mr Romy <b>RAZAKANDRAINIBE</b>	Parasitologie
Mr François <b>HALLOUARD</b>	Galénique
Mme Caroline <b>LAUGEL</b>	Chimie organique
Mr Souleymane <b>ABDOUL-AZIZ</b>	Biochimie
Mme Maïté <b>NIEPCERON</b>	Microbiologie



<b>LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES</b>
---

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
Mr Jean <b>CHASTANG</b>	Mathématiques
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacodynamie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### **III – MEDECINE GENERALE**

#### **PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS-MÉDECIN GÉNÉRALISTE**

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

#### **PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS**

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

#### **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS**

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Lucille **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Serguei <b>FETISSOV</b> (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (phar)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (phar)	Chirurgie Expérimentale
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (phar)	Biochimie (UMR 1079)

**CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS** : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen*

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

## **Serment d'Hippocrate**

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

## REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Pierre Déchelotte,

Pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury, pour vos enseignements enrichissants, et pour votre accueil chaleureux dans votre service et laboratoire. Je garderai en exemple la passion, l'humanité et la rigueur scientifique avec lesquelles vous prenez soins de vos patients et de votre équipe. Travailler avec vous fût un réel plaisir,

Veillez trouver ici, l'expression de ma reconnaissance.

A Madame le Professeur Marie-Astrid Piquet,

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail, pour l'exercice de votre spécialité que j'admire, veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur Joël Ladner,

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail, pour votre pédagogie en épidémiologie reçu pendant mon externat,

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Joël Spiroux,

Pour avoir accepté de m'accompagner dans ce fastidieux travail, pour notre Amitié et pour m'avoir éclairé et initié au passionnant domaine de la santé environnementale.

A Monsieur le Dr Alain Quesney,

Pour nos échanges instructifs, pour tes bons conseils dans la réalisation de ce travail, mais surtout merci à l'Ami et l'humaniste que tu es. Assister à quelques-unes de tes consultations et partager ta riche expérience de l'enfance furent un réel plaisir, et une lumière essentielle à la suite de mon exercice.

A Monsieur le Professeur Jean-Loup Hermil pour votre soutien au cours de ce cursus de médecine générale,

A Monsieur le Professeur Luc-Marie Joly pour m'accepter dans le DESC de médecine d'urgence,

A Madame le Docteur Valérie Massol pour me faire une place au sein de son équipe.

A Monsieur le Docteur Christophe Giraud pour m'avoir donné le goût et le sens des multiples valeurs de la médecine générale. J'ai admiré ton mode d'exercice et retiendrai beaucoup de ton enseignement enrichissant auprès des malades. Travailler avec toi fût un réel plaisir. Je te remercie pour ta disponibilité et ta bienveillance.

A l'ensemble du service et du laboratoire de nutrition du CHU de Rouen pour votre accueil chaleureux et formateur au sein de votre équipe.

Au docteur Philippe Lefèvre pour m'avoir sensibilisé à la médecine communautaire et pour ton exemple de médecin humaniste. Mais aussi pour l'ami que tu représentes mais aussi pour le médecin que j'ai toujours beaucoup estimé et le pair que tu m'as inspiré.

Au docteur Marie-Ange Lefèvre pour nos Amitiés partagées et pour m'avoir éclairé sur l'admirable univers de l'haptonomie, un exercice pour lequel j'éprouve un profond respect et tu exerces avec virtuosité j'en suis intimement persuadé.

Au docteur et institutrice Florence Quesney pour nos Amitiés partagées, pour tes différents engagements bienveillants pour l'être humain. Pour ta compagnie toujours enrichissante et chaleureuse.

Merci au professeur Chassagne pour ses enseignements et à son équipe de gériatrie,

Merci aux docteurs Bois-Hardy et Dupil-Duval ainsi qu'à toute l'équipe des urgences d'Evreux,

Merci au Docteur Jean-Philippe Becquart, pour votre sympathie et pour m'avoir accueilli en tant que FFI dans votre service de gastro-entérologie mais aussi pour m'avoir ouvert les yeux sur plusieurs domaines scientifiques passionnants à commencer par le microbiote intestinal.

Merci à ma famille,

A mes parents, qui m'ont offert ce parcours professionnel mais aussi pour le parcours de vie aimant et enrichissant qui ne cesse d'évoluer à leurs côtés. Votre soutien, et la confiance que vous m'avez accordé tout au long de ces années resteront les éléments essentiels de cet aboutissement, avec toute mon affection et ma reconnaissance pour l'éducation que vous m'avez transmise, je vous dédie ce travail.

A mes deux frères, Nicolas et Germain pour échanges fraternels et constructeurs ainsi que vos encouragements palpitants. Votre compagnie est précieuse depuis toujours.

A ma formidable belle-famille, et à tous mes amis, mes remerciements précipités ne seront jamais à votre hauteur mais croyez bien que je saurai me rattraper, hâte de reprendre les sept kilos que j'ai perdu au cours la rédaction de cette thèse avec vous ! Merci encore !

A ma marraine sur qui on peut toujours compter et qui me soutien depuis toujours.

A tous mes courageux relecteurs pour toutes mes phrases qui n'en finissaient plus de finir.

A la famille Drouet et Dubillot pour leurs accueils chaleureux et réconfortant en particulier pendant l'année de préparation du concours de PCEM1. Merci à toi François...

A la famille Canali pour son service technique exceptionnel.

A ma tendre et bien aimée, pour ton aide inestimable dans ce projet mais surtout pour avoir enchanté mes premiers pas à la faculté de médecine et pour continuer de les émerveiller aujourd'hui.

En souvenir de mes très chers grands parents.

A Ulysse II et Ulysse II...

## TABLE DES MATIERES

<b>Partie 1 - CONTEXTE .....</b>	<b>18</b>
<b>I. ETAT DES LIEUX DE L'OBESITE ET SES PARTICULARITES CHEZ L'ENFANT.....</b>	<b>18</b>
A. Epidémiologie .....	18
1. L'obésité .....	18
2. L'obésité pédiatrique .....	18
B. Définitions.....	18
C. Le diagnostic .....	19
1. Seuils définissant le surpoids et l'obésité de l'enfant (2).....	19
2. Références françaises (voir tableau 1) (2).....	19
3. Références internationales (voir tableau 2) (2) .....	19
4. Références de l'OMS - 2006 (enfants de 0 à 5 ans) et 2007 (enfants de 5 à 19 ans) (3) .....	20
D. Orientations étiologiques.....	21
E. Les facteurs de risque de l'obésité commune .....	21
F. Les complications chez l'enfant .....	23
G. Autres particularités de l'obésité pédiatrique : .....	23
1. Le dépistage :.....	23
2. L'héritage familial au-delà de la génétique : .....	24
3. L'impact d'environnement obésogène .....	24
4. Le ressenti des enfants obèses.....	24
5. Responsabilité parentale.....	25
6. Responsabilité médicale .....	25
H. Physiopathologie .....	27
I. Adipogénèse.....	27
J. Lipogénèse .....	28
K. Le tissu adipeux.....	28
L. Prise en charge de l'obésité infantile : .....	30
M. L'épidémie mondiale de l'obésité infantile rend légitime les questions suivantes : .....	31
<b>II. INTERACTIONS HOMME-COMPORTEMENT-ENVIRONNEMENT.....</b>	<b>33</b>
A. L'environnement .....	33
B. Le comportement.....	34
C. L'écosystème.....	34
D. Interaction entre l'homme et l'environnement : .....	35
<b>III. MISE AU POINT SUR LA SANTE ENVIRONNEMENTALE.....</b>	<b>36</b>
A. L'émergence des nouvelles maladies dites « non transmissibles » : .....	36
1. Transition épidémiologique .....	36
2. Naissance de la médecine et la santé environnementale .....	42
B. Evolution de notre alimentation : la transition nutritionnelle .....	43
1. L'alimentation.....	43
2. L'aliment.....	43
3. Les calories vides.....	44
4. Les bio-nutriments naturels .....	44



5.	<i>Les bio-nutriments chimiques</i> .....	45
C.	Les xénobiotiques dont les perturbateurs endocriniens .....	46
1.	<i>Perturbations d'écosystèmes et découverte de perturbateurs du système endocrinien</i> .....	46
2.	<i>Les perturbateurs endocriniens obésogènes</i> .....	48
3.	<i>Les autres polluants chimiques (les autres PE)</i> .....	48
D.	Le microbiote intestinal (29) .....	52
1.	<i>La génèse du microbiote intestinal</i> .....	53
2.	<i>Diversité et composition du microbiote intestinal :</i> .....	53
3.	<i>Fonctions du microbiote intestinal :</i> .....	54
E.	Origines développementales de la santé .....	59
F.	L'Épigénétique : un nouveau concept scientifique .....	61
1.	<i>Définitions de termes :</i> .....	61
2.	<i>Rappels historiques :</i> .....	62
3.	<i>ADN et mécanismes modulateurs à l'origine du développement de l'épigénétique</i> .....	62
4.	<i>Les enjeux dans la recherche actuelle :</i> .....	64
5.	<i>Applications cliniques :</i> .....	66
<b>Partie 2 - RESULTATS</b> .....		<b>67</b>
<b>I. METHODOLOGIE</b> .....		<b>67</b>
<b>II. FACTEURS ENVIRONNEMENTEUX BIOLOGIQUE</b> .....		<b>70</b>
A.	La phase pré-conceptionnelle : période pré-déterminante .....	70
1.	<i>Conséquences directes de l'obésité parentale prénatale :</i> .....	71
2.	<i>Les conséquences indirectes de l'obésité parentale prénatale :</i> .....	74
B.	Phase conceptionnelle .....	75
1.	<i>Le concept de la programmation fœtale</i> .....	75
2.	<i>Nutrition et grossesse</i> .....	76
C.	Phase périnatale et post natale précoce.....	81
1.	<i>Le mode d'accouchement</i> .....	81
2.	<i>La croissance de rattrapage jusqu'au rebond d'adiposité précoce</i> .....	81
3.	<i>L'implication de l'allaitement maternel</i> .....	81
4.	<i>L'implantation et stabilisation du microbiote intestinal</i> .....	83
<b>III. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX CHIMIQUES : TOXICOLOGIE ET METABOLISME</b> .....		<b>93</b>
A.	Substances ingérées : .....	93
1.	<i>Analyse chimique des nutriments</i> .....	93
2.	<i>Les perturbateurs endocriniens et autres xénobiotiques</i> .....	94
3.	<i>L'approche toxicologie de la dysbiose du microbiote intestinale</i> .....	102
B.	Substances inhalées : le tabac et les particules fines.....	107
1.	<i>Le tabac :</i> .....	107
2.	<i>Les particules fines de l'air</i> .....	109
<b>IV. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX PHYSIQUES :</b> .....		<b>113</b>
A.	Répercussions de l'accès à l'alimentation sur l'IMC : .....	113
B.	Cas particuliers des quartiers à faible revenu : .....	114
C.	Organisation de la distribution des produits sains et malsains : .....	114
D.	Environnement alimentaire périscolaire : .....	115
E.	Accessibilité à l'activité physique .....	115

F.	La sécurité de l'environnement .....	117
G.	Analyse globale de l'environnement physique : .....	118
<b>V.</b>	<b>FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX COGNITIFS .....</b>	<b>120</b>
A.	Impact du marketing alimentaire sur l'obésité de l'enfant .....	121
1.	<i>Télévision</i> .....	121
2.	<i>Advergames</i> .....	123
3.	<i>Web</i> .....	123
4.	<i>Les personnages fétiches sur les emballages</i> .....	123
B.	La réglementation du marketing alimentaire .....	124
C.	Cognition et obésité de l'enfant .....	125
D.	Stress et troubles du sommeil .....	125
<b>VI.</b>	<b>FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX SOCIO-ANTHROPOLOGIQUES .....</b>	<b>127</b>
	Pour aborder ces différents facteurs qui correspondent aux conséquences l'évolution de notre société et notre environnement il nous a semblé intéressante de rappeler l'évolution de conception de cette maladie complexe : l'obésité. ....	127
A.	Histoire naturelle de la maladie : .....	127
B.	L'évolution de l'agro-alimentaire .....	128
C.	Obésité et bien-être dans son environnement .....	128
	<b>Partie 3 - BILAN .....</b>	<b>130</b>
<b>I.</b>	<b>DISCUSSIONS .....</b>	<b>130</b>
A.	Concernant les facteurs environnementaux biologiques .....	130
1.	<i>La réversibilité de certains mécanismes épigénétiques</i> .....	132
2.	<i>Quels sont les champs d'action accessibles en santé primaire ?</i> .....	133
B.	Concernant les facteurs environnementaux chimiques : .....	136
1.	<i>Le microbiote intestinal : un écosystème sensible, pouvant être déséquilibré par notre environnement chimique malgré sa capacité de résilience</i> .....	136
2.	<i>Implication de la qualité de l'air sur le métabolisme des enfants</i> .....	137
3.	<i>Participation des perturbateurs endocriniens dans l'environnement obésogène de l'enfant :</i> 138	
4.	<i>Appauvrissement de nos aliments en bio-nutriments</i> .....	139
C.	Concernant les facteurs environnementaux physiques nous avons rapportés : .....	143
D.	Concernant les facteurs environnementaux cognitifs : .....	144
E.	Perspectives sur l'environnement socio-anthropologique : .....	146
1.	<i>Intérêt d'une nouvelle perspective dans la gestion des politiques agricoles</i> .....	146
2.	<i>Intérêt d'une spécialité médicale reconnue de sur la santé environnementale</i> .....	146
3.	<i>Intérêt d'une prise en charge communautaire de l'obésité</i> .....	146
<b>II.</b>	<b>CONCLUSION : .....</b>	<b>150</b>
<b>III.</b>	<b>RESUME .....</b>	<b>152</b>

## INTRODUCTION :

L'obésité est une maladie chronique grave par ses conséquences directes et indirectes sur la santé. Sa prévalence au niveau international ne cesse d'augmenter malgré les propositions thérapeutiques actuelles et le développement des connaissances physiopathologiques sur le sujet. Cette situation place l'obésité au cœur des priorités de santé publique.

L'excès alimentaire et le manque d'activité physique sont des étiologies bien connues faisant l'unanimité dans la population générale et la communauté politique et scientifique. Malgré les multiples tentatives de prise en charge de ces deux facteurs, l'évolution de l'obésité au niveau international suggère une situation proche de l'impasse thérapeutique.

Cette impasse est bien illustrée par le recours de plus en plus fréquent et chez des patients de plus en plus jeunes à la chirurgie bariatrique. En effet, depuis les années 1990 aux Etats-Unis et 2009 en France cette prise en charge chirurgicale est appliquée à certains mineurs et prouve la limite des soins médicaux et paramédicaux proposés pour cette pathologie multifactorielle et systémique.

Les missions de prévention font partie des objectifs prioritaires de la médecine générale. C'est pourquoi, afin d'amorcer une désescalade thérapeutique et d'éviter d'en arriver à la nécessité d'une amputation digestive, il paraît nécessaire de réévaluer les différents facteurs étiologiques de l'obésité. Ces nombreux facteurs, comme l'hyperphagie, la sédentarité, la prédisposition génétique ou les facteurs psychosociaux, montrent d'emblée la complexité de cette pathologie.

Les facteurs environnementaux pourvoyeurs d'obésité ont particulièrement attiré notre attention. L'abondance de la littérature scientifique sur le sujet est de plus en plus grande et elle offre de nouvelles perspectives thérapeutiques et de prévention. Cependant l'évolution de ces connaissances ne semble pas avoir de répercussion dans la pratique clinique bien que certains résultats soient accessibles. Ce décalage peut probablement expliquer une partie des difficultés et des résistances à la prise en charge de cette maladie.

Par ailleurs, l'enfance est une période particulièrement sensible à l'environnement et environ 50% des adultes obèses étaient déjà en surpoids dans l'enfance. Or plus la prise en charge de l'obésité est tardive, plus l'échec thérapeutique est fort. Nous avons donc souhaité préciser la définition et l'implication de ces facteurs environnementaux dans le développement de l'obésité en nous concentrant sur l'obésité infantile.

Selon Arnaud Basdevant « l'obésité est une trajectoire entre biologie-comportement et environnement ».

Ainsi l'objectif principal de notre travail est d'abord de décrire les facteurs environnementaux déterminant l'obésité infantile ce qui permet, par la suite, d'aborder les perspectives d'amélioration de la prévention de cette pathologie.

Pour ce faire nous avons réalisé une revue de la littérature scientifique des cinq dernières années. L'analyse de l'environnement obésogène étant complexe, nous avons choisi de répartir les facteurs environnementaux en cinq groupes : les facteurs biologiques, les facteurs chimiques, les facteurs physiques, les facteurs cognitifs et les facteurs socio-anthropologiques.

Dans un premier temps nous définirons les concepts nécessaires à la compréhension de notre environnement et de son impact sur la santé. Ensuite nous exposerons les résultats de notre revue de la littérature. Enfin, nous discuterons des répercussions de ces nouvelles connaissances sur notre pratique médicale.

## Partie 1 - CONTEXTE

### I. ETAT DES LIEUX DE L'OBESITE ET SES PARTICULARITES CHEZ L'ENFANT

---

#### A. *Epidémiologie*

##### 1. L'obésité

Selon l'OMS, en 2014, plus de 1,9 milliard d'adultes (18 ans et plus) étaient en surpoids dont, plus de 600 millions étaient obèses (13% de la population mondiale avec une légère différence selon le sexe 11% des hommes et 15% des femmes). La prévalence de l'obésité a plus que doublé au niveau mondial entre 1980 et 2014. Autrefois considérés comme des problèmes spécifiques des pays à haut produit intérieur brut, le surpoids et l'obésité sont désormais en augmentation dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, en particulier en milieu urbain (1).

##### 2. L'obésité pédiatrique

D'après le dernier rapport de l'OMS publié en juin 2016, le nombre de jeunes enfants (de 0 à 5 ans) en surpoids ou obèses dans le monde s'est accru. Cette situation a évolué de l'extrêmement rare au début du XXème siècle à 32 millions dans les années 90 et 41 millions d'enfants en 2014 dont, près de 35 millions dans des pays en développement (1).

Dans les pays en développement à économie émergente tels que certains pays d'Asie et le Brésil la prévalence du surpoids et de l'obésité infantile chez les enfants d'âge préscolaire est supérieure de 30%.

Dans les zones africaines documentées par l'OMS le nombre d'enfants en surpoids ou obèses a pratiquement doublé, passant de 5,4 millions en 1990 à 10,6 millions en 2014.

Si la tendance actuelle se poursuit, le nombre de nourrissons et de jeunes enfants en surpoids atteindra 70 millions à l'horizon 2025.

En 2016, il y a plus de patients obèses que dénutris dans toutes les régions à l'exception de quelques-unes de l'Afrique subsaharienne et de l'Asie. À l'échelle mondiale, le taux de mortalité lié au surpoids et à l'obésité est plus important que celui lié à l'insuffisance pondérale.

#### B. *Définitions*

La définition de l'obésité donnée par l'OMS est la suivante : « le surpoids et l'obésité sont une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui peut nuire à la santé ».

En 1997, l'OMS a reconnu officiellement l'obésité comme une vraie maladie chronique qui nécessite un traitement, favorise le développement d'autres maladies, et est relié à une mortalité accrue.

Son évaluation nécessite le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC). Celui-ci correspond au poids divisé par le carré de la taille, exprimé en kg/m<sup>2</sup>.

Pour l'adulte, il y a surpoids quand l'IMC est égal ou supérieur à 25 ; et il y a obésité quand l'IMC est égal ou supérieur à 30. L'échelle est la même quels que soient le sexe ou l'âge du sujet. Toutefois il est important de rappeler que l'IMC ne nous donne qu'une indication approximative car il n'évalue pas spécifiquement l'excès de graisse comme une estimation clinique pourrait le faire par la mesure des plis cutanés pour l'adiposité sous cutanée ou par la mesure du rapport taille sur hanche pour l'évaluation de l'adiposité viscérale. Au-delà de ces estimations il existe maintenant des techniques permettant une réelle quantification des tissus adipeux et musculaire tel que la tomographie à densité, l'impédancemétrie ou l'absorptiométrie biphotonique à rayons X (Dual x-ray absorptiometry, DEXA).

Chez l'enfant l'obésité se définit aussi comme un excès de masse grasse associé, à court ou à long terme, à des conséquences néfastes sur la santé, donc un risque de morbi-mortalité augmenté. Un enfant obèse risque surtout de devenir un adulte obèse. On utilise aussi l'IMC pour évaluer la masse grasse des enfants, en référence aux propositions de l'OMS en 1995.

Cependant chez l'enfant la mesure de l'IMC doit être interprétée en fonction de sa croissance et donc se fait obligatoirement en fonction de l'âge et du sexe. Son analyse se réfère systématiquement à des courbes de croissance de référence. D'autre part l'analyse du rapport poids/âge et taille/âge par rapport aux courbes de références peut également avoir son intérêt dans la démarche diagnostique.

En France, un enfant est qualifié d'obèse si l'IMC est supérieur ou égal au 97ème centile des courbes de références françaises.

Les courbes de corpulence de référence sont présentes dans le carnet de santé ou accessibles facilement sur internet, sur le site de l'INPES par exemple.

### **C. Le diagnostic**

Chez l'enfant, l'IMC s'interprète à l'aide des courbes de corpulence, en fonction de l'âge et du sexe, car la corpulence varie naturellement au cours de la croissance. Le diagnostic de surpoids ou d'obésité chez l'enfant se détermine par rapport aux seuils en reportant la valeur de l'IMC sur la courbe de corpulence de référence selon le sexe. La courbe de corpulence est plus pertinente que la courbe de poids pour déceler un changement de couloir et dépister précocement une évolution anormale.

#### **1. Seuils définissant le surpoids et l'obésité de l'enfant (2)**

Il existe plusieurs références, pour définir les seuils de surpoids et d'obésité : des références françaises et des références internationales. Les plus utilisées en France sont les courbes de corpulence françaises et les seuils de l'International Obesity Task Force (IOTF). L'OMS a également publié de nouvelles références qui sont encore peu utilisées en France.

#### **2. Références françaises (voir tableau 1) (2)**

Ce sont celles qui figurent depuis 1995 dans les carnets de santé des enfants. Elles sont établies en centiles, et définissent des zones d'insuffisance pondérale (< 3e percentile), de normalité (3e-97e percentile) et de surpoids (> 97e percentile) depuis la naissance jusqu'à l'âge de 20 ans. Une limite de ces références est qu'elles ne différencient pas le surpoids de l'obésité.

#### **3. Références internationales (voir tableau 2) (2)**

L'International Obesity Task Force (IOTF) a élaboré en 2000 une définition du surpoids et de l'obésité chez l'enfant, en utilisant des courbes d'IMC établies à partir de données recueillies dans six pays disposant de larges échantillons représentatifs.

Le concept de ces courbes est différent. Les références françaises définissent le surpoids et l'insuffisance pondérale en fixant des seuils fondés sur des distributions statistiques. L'IOTF s'est quant à elle appuyée sur des données de morbi-mortalité des enfants restant en surpoids ou obèse à l'âge à l'âge adulte.

Les seuils du surpoids et de l'obésité sont constitués par les courbes de centiles atteignant respectivement les valeurs 25 et 30 kg/m<sup>2</sup> à l'âge de 18 ans (seuils définissant respectivement le surpoids et l'obésité chez l'adulte, établis sur la base des relations entre valeurs d'IMC et taux de mortalité).

La principale limite de cette définition est que les données ne sont disponibles qu'à partir de l'âge de 2 ans. Mais elle a le double avantage de permettre de distinguer surpoids et obésité et d'établir un

pronostic. Notons que la courbe IOTF-25 (seuil du surpoids) est proche de la courbe du 97<sup>e</sup> percentile des références françaises.

**Tableau 1**  
**Termes et seuils utilisés pour définir le surpoids et l'obésité selon les références françaises et selon l'IOTF et les courbes de corpulence du PNNS**

Selon les références françaises (4)	
IMC < 3 <sup>e</sup> percentile	Insuffisance pondérale
3 <sup>e</sup> ≤ IMC < 97 <sup>e</sup> percentile	Corpulence normale
IMC ≥ 97 <sup>e</sup> percentile	Surpoids
Selon l' <i>International Obesity Task Force</i> (IOTF) (10)	
IMC ≥ seuil IOTF-25	Surpoids (obésité incluse)
seuil IOTF-25 < IMC < seuil IOTF-30	Surpoids (obésité exclue)
IMC ≥ seuil IOTF-30	Obésité*
* L'obésité, qui débute à partir de l'IOTF-30, est une forme sévère de surpoids	

Les seuils recommandés en France pour la pratique clinique et l'aide au diagnostic du surpoids et de l'obésité chez l'enfant et l'adolescent jusqu'à 18 ans sont ceux définis dans les courbes de corpulence du PNNS 2010. Ces seuils sont issus d'une fusion entre les références françaises et les références de l'IOTF.

**Tableau 2**  
**Termes et seuils recommandés en pratique clinique pour définir le surpoids et l'obésité selon les références des courbes de corpulence du PNNS 2010 adaptées à la pratique clinique (Inpes) – source : HAS 2011 / Service des bonnes pratique professionnelles / septembre 2011**

IMC < 3 <sup>e</sup> percentile	Insuffisance pondérale
3 <sup>e</sup> ≤ IMC < 97 <sup>e</sup> percentile	Corpulence normale
IMC ≥ 97 <sup>e</sup> percentile	Surpoids (incluant l'obésité)
IMC ≥ seuil IOTF-30	Obésité*
* L'obésité, qui débute à partir de l'IOTF-30, est une forme sévère de surpoids	

#### 4. Références de l'OMS - 2006 (enfants de 0 à 5 ans) et 2007 (enfants de 5 à 19 ans) (3)

Le premier objectif était de réactualiser et d'uniformiser les seuils de références en analysant les données d'une étude multicentrique représentative de la population internationale. Elle comportait 8500 enfants venant de milieux ethniques et culturels très différents (Brésil, Etats-Unis, Ghana, Inde, Norvège et Oman). L'objectif secondaire était de combler la zone d'ombre entre la naissance et 2 ans laissée par l'IOTF. Bien que ces nouvelles courbes de croissance ne soient destinées à servir d'unique référence internationale permettant de décrire au mieux la croissance physiologique de tous les enfants de moins de cinq ans et d'établir l'enfant allaité au sein comme modèle normal de croissance et de développement. Cependant elles sont encore peu utilisées en France. Elles se fondent sur un IMC ajusté sur l'âge et le sexe.

- **Obésité**

De la naissance jusqu'à l'âge de 5 ans : poids pour la taille supérieur à trois écarts types au-dessus de la médiane des normes de croissance de l'enfant de l'OMS.

De l'âge de 5 ans jusqu'à celui de 19 ans : IMC pour l'âge supérieur à deux écarts types au-dessus de la médiane de croissance de référence de l'OMS.

- **Surpoids**

De la naissance jusqu'à l'âge de 5 ans : poids pour la taille supérieur à deux écarts types au-dessus de la médiane des normes de croissance de l'enfant de l'OMS.

De l'âge de 5 ans jusqu'à celui de 19 ans : IMC pour l'âge supérieur à un écart type au-dessus de la médiane de croissance de référence de l'OMS.

#### ***D. Orientations étiologiques***

Dans la très grande majorité des cas, l'obésité est multifactorielle dite commune or il existe également de rares cas d'obésités dites secondaires qui nécessitent d'être recherchées en priorité. L'interrogatoire, l'analyse des courbes et l'examen clinique orienté, permettent en général d'éliminer d'emblée les obésités secondaires. Un ralentissement de la croissance contemporain à l'installation de l'obésité permet par exemple d'évoquer une cause endocrinienne ou syndromique (2).

- Obésités endocriniennes : Les principales causes endocriniennes sont l'hypercorticisme, l'hypothyroïdie et le déficit en hormone de croissance. Il peut s'agir d'un adénome corticotrope ou d'une tumeur surrénalienne. L'existence d'une obésité abdominale et d'une courbe pondérale régulière parallèlement à un ralentissement de la vitesse de croissance évoque un déficit en hormone de croissance.
- Obésités syndromiques : La présence de signes néonataux, d'hypotonie néonatale, d'un retard psychomoteur, d'un retard mental, de troubles sensoriels, d'un syndrome dysmorphique, d'un retard statural, doivent faire évoquer une obésité syndromique. Les principaux syndromes responsables d'obésité sont le syndrome de Prader-Willi, la pseudo-hypoparathyroïdie, le syndrome de Bardet-Biedl et l'X fragile (Tableau 1).
- Obésités monogéniques : Il existe des obésités monogéniques rare comme la mutation du gène de la leptine ou de son récepteur, et d'autres plus fréquentes comme la mutation du gène du récepteur 4 de la mélanocortine (MC4R) retrouvées dans 5 à 6 % des enfants présentant une obésité.

Au-delà de ces dernières étiologies il est important de signaler que l'obésité à prédominance viscérale (ou abdominale) peut donner lieu à des IMC moindres mais qu'elle est beaucoup plus à risque de syndrome métabolique avec ses complications. A l'inverse l'obésité à prédominance périphérique (ou sous-cutanée) donne lieu à des IMC souvent plus élevés avec des comorbidités principalement d'ordre mécaniques et psychologiques. Cependant, dans le temps ces deux tableaux tendent à fusionner. Cette distinction introduit peut être évaluée par des mesures cliniques supplémentaires comme le rapport taille sur hanche ou le périmètre abdominale qui sont plus couramment utilisés chez l'adulte mais ils semblent avoir le même potentiel d'évaluation de l'adiposité viscérale chez l'enfant. Si le rapport taille sur hanche est supérieur à 0,5 il existe une obésité abdominale qui est un facteur de risque métabolique important.

#### ***E. Les facteurs de risque de l'obésité commune***

L'obésité dite commune est qualifiée de multifactorielle. Il existe différentes façons d'aborder les facteurs de risque de l'obésité infantile commune. L'HAS et la société française d'endocrinologie les énumèrent de la façon suivante (2) :

- Surpoids et obésité parentale notamment de la mère au début de la grossesse,
- Grossesse : prise de poids excessive, tabagisme maternel, diabète maternel quel que soit son type, excès ou défaut de croissance fœtale (macrosomie/hypotrophie),

- Gain pondéral accéléré dans les 2 premières années de vie,
- Difficultés socio-économiques,
- Manque d'activité physique et sédentarité,
- Manque de sommeil,
- Attitudes inadaptées de l'entourage par rapport à l'alimentation (restrictives ou au contraire trop permissives),
- Facteurs psychopathologiques : dépression, troubles du comportement alimentaire, boulimique,
- Négligences ou abus physiques ou sexuels dans l'enfance ou l'adolescence,
- Handicap (moteur ou mental),

L'allaitement artificiel, est ajouté à cette liste par le service spécialisé de l'hôpital Robert Debré (4). L'HAS ne le cite pas mais qualifie par ailleurs l'allaitement maternel comme un possible effet protecteur mais de « faible importance ».

D'autres instituts de recherche comme l'université de Laval et des cours de facultés de médecine (Montpellier, Grenoble) abordent ces facteurs sous des angles : génétiques, la « prédisposition génétique », biologiques (interactions gène-environnement, endocrinologie, médicaments...), comportementaux : mode de vie, sédentarité, alimentation. Les origines ethniques, environnementaux mais aussi socio-économiques sont également pris en considération.

L'université de médecine de Paris V approche l'obésité infantile *via* :

- Les antécédents personnels notamment ceux se référant à la périnatalité et les éventuelles comorbidités.
- Les facteurs d'environnement : niveau socio-économique, environnement géographique, l'origine ethnique et culturel, l'environnement familial, l'environnement scolaire...
- L'activité physique, à l'hygiène de vie et sédentarité.
- L'alimentation, la qualité et la quantité des aliments, les éventuels troubles du comportement alimentaire.
- L'enfant lui-même (motivation, stress, état psychologique...).

Pour l'OMS, la principale cause du surpoids et de l'obésité de l'enfant est un déséquilibre énergétique entre les calories consommées et les calories dépensées qu'elle impute aux deux raisons suivantes (5) :

- Un changement de régime alimentaire observé sur le plan mondial qui se traduit par une consommation accrue d'aliments très énergétiques à haute teneur en graisses et en sucres mais contenant trop peu de vitamines, de minéraux et d'autres micronutriments bons pour la santé et,
- Une tendance à la diminution de l'activité physique en raison de la nature sédentaire de nombreuses formes de loisirs, du changement de modes de transport et de l'urbanisation galopante.

Devant la difficulté à d'identifier plus spécifiquement l'implication des différents facteurs, cette pathologie est souvent résumée comme étant le fruit d'une altération de la balance énergétique résultant d'un déséquilibre entre les apports et les dépenses. Ce déséquilibre aboutit à une inflation des réserves stockées dans le tissu graisseux qui entraîne elle-même de nombreuses complications.



## **F. Les complications chez l'enfant**

- Comorbidités et complications psychopathologiques : troubles dépressifs, troubles anxieux, troubles obsessionnels compulsifs Stress post-traumatique, troubles du comportement, troubles des conduites alimentaires, addictions.
- Complications cutanées : vergetures, hypertrichose chez la jeune fille (zones sous la dépendance des androgènes), mycoses.
- Complications et comorbidités orthopédiques : Épiphysiolyse de la tête fémorale, pieds plats, genu valgum, syndrome fémoro-patellaire, gonalgies, rachialgies, troubles de la statique vertébrale (scoliose, cyphose, etc.), épiphysite de croissance : maladie de Osgood-Schlatter, maladie de Sever, maladie de Scheuermann.
- Complications cardio-respiratoires : Hypertension artérielle, asthme (souvent associé à l'obésité), déconditionnement à l'effort, troubles respiratoires du sommeil dont apnées du sommeil.
- Complications endocriniennes : puberté avancée (plutôt chez la fille) ou retardée (plutôt chez le garçon), syndrome des ovaires polykystiques associé à un contexte métabolique, verge enfuie, gynécomastie.
- Complications métaboliques : stéatose hépatique, intolérance au glucose, insulino-résistance et diabète de type 2. (2)

En outre, nous rappelons que l'obésité de l'enfant est avant tout le plus important des facteurs de risque d'obésité à l'âge adulte.

Chez l'adulte l'obésité est connue pour être un facteur de risque majeur pour un certain nombre de maladies chroniques non transmissibles telles que les maladies cardiovasculaires, le diabète de type 2, l'hypertension artérielle, les troubles musculo-squelettique en particulier l'arthrose et certaines formes de cancer (de l'endomètre, du sein, des ovaires, de la prostate, du foie, de la vésicule biliaire, du rein et du colon). Le retentissement psychosocial est également important.

## **G. Autres particularités de l'obésité pédiatrique :**

### **1. Le dépistage :**

Le dépistage s'effectue en calculant l'IMC régulièrement et le reportant sur les courbes de croissance officielles. Les signes d'alerte retenus pour dépister un risque accru de développer une obésité sont :

- Un rebond d'adiposité précoce (c'est à dire avant l'âge de 6 ans, plus il est précoce, plus le risque de devenir obèse est élevé).

Au cours de la croissance, la corpulence varie de manière physiologique. En moyenne, la corpulence augmente la première année de la vie, diminue jusqu'à 6 ans, puis croît à nouveau jusqu'à la fin de la croissance. La remontée de la courbe d'IMC qui survient physiologiquement vers l'âge de 6 ans s'appelle le rebond d'adiposité. L'âge de survenue du rebond d'adiposité est utilisé comme marqueur prédictif du risque d'obésité. Il s'agit de l'âge auquel la courbe d'IMC est à son niveau le plus bas. Plus le rebond est précoce (avant 6 ans), plus le risque de devenir obèse est élevé.

- Une ascension continue de la courbe IMC depuis la naissance.
- Un changement rapide de couloir de la courbe IMC vers le haut.

- Un rapport tour de taille / taille supérieur à 0,5 indique que l'enfant présente un excès de graisse abdominale associé à un risque cardio-vasculaire et métabolique accru.

Ces corrélations ont fait l'objet du plan national nutrition santé en 2003 réalisé par l'INPES et est toujours en vigueur à ce jour (6). La nécessité de ce dépistage a été répétée dans les recommandations de bonne pratique de l'HAS de 2011. Il est recommandé de notifier l'IMC à chaque consultation chez tous les enfants et adolescents quel que soit leur âge, leur corpulence apparente, le motif de la consultation et avec une fréquence minimale de 2 fois par an.

Par ailleurs ce rapport souligne un fait essentiel ayant motivé notre travail de recherche : la probabilité qu'un enfant obèse pré-pubère le reste à l'âge adulte est de 20 à 50 %, et la probabilité qu'un enfant obèse pubère le reste à l'âge adulte est de 50 à 70 %. (2)

## **2. L'héritage familial au-delà de la génétique :**

Initialement l'obésité de l'enfant était perçue comme une « fatalité » liée à une transmission génétique acquise et non modifiable. Cependant l'ascension croissante de cette maladie à la fin du XXème siècle et l'émergence de nouvelles disciplines scientifiques comme l'épigénétique guident les chercheurs vers d'autres étiologies.

Une étude publiée en 1997 dans NEJM sera régulièrement citée au cours de nos recherches. C'est une des premières qui souligne l'implication directe du phénotype obèse des parents dans la prédiction de l'obésité des enfants. Elle s'intéresse à 854 sujets nés à Washington entre 1965 et 1971, dont 16% étaient obèses. Elle conclut que si un des deux parents est obèse le risque de l'enfant d'être obèse à l'âge adulte est multiplié par deux. Ce risque est franchement majoré lorsque l'obésité se déclare dès la petite enfance mais cette association restait significative aussi pour les enfants qui n'étaient pas en surpoids initialement (7).

L'HAS en 2011 a annoncé l'obésité parentale comme facteur principal de l'obésité pédiatrique. Elle s'appuie sur de nombreuses études (2).

## **3. L'impact d'environnement obésogène**

Selon le *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* publié en 2009 par P Tounian, l'environnement obésogène est un milieu sociétal où l'offre alimentaire abonde, où les déplacements sont de plus en plus motorisés, et les jeux et loisirs de plus en plus sédentaires. Il résulte du mode de vie actuel des nations industrialisées et celui que cherchent à atteindre les pays en voie de développement. Un tel environnement est pourvoyeur d'obésité infantile dans les pays en cours d'industrialisation. De plus la prévalence de l'obésité infantile augmente considérablement dans les régions urbaines alors que les zones rurales semblent plus épargnées, confirmant que l'environnement obésogène qui accompagne l'urbanisation de ces régions est nécessaire pour qu'un enfant devienne obèse (8)

L'OMS parle « d'environnement favorisant un apport énergétique élevé et un comportement sédentaire. Sont pris en considération les aliments qui sont disponibles, abordables, accessibles et dont on fait la promotion, l'existence ou non de possibilités d'activité physique et les normes sociales liées aux aliments et à l'activité physique. » Elle souligne la prédominance d'aliments malsains (nocifs pour la santé) c'est à dire les aliments riches en graisses saturées ou insaturées, en sucres libres ou en sel (ils sont donc très caloriques mais pauvres en nutriments) dans notre environnement.

L'adulte aussi est affecté par cet environnement or la conscience naïve et fragile d'un enfant en plein développement le rend plus vulnérable.

## **4. Le ressenti des enfants obèses**

Le travail de thèse mené par Laura PONTIER en 2014 a permis d'apporter une réponse à l'hypothèse d'une éventuelle crainte des médecins généralistes à annoncer le diagnostic de surpoids. Cette étude

qualitative signale que la crainte d'engendrer une souffrance à l'annonce diagnostique d'un surpoids ou d'une obésité à un enfant n'est pas justifiée. C'est la pathologie elle-même qui est source de souffrance physique, morale et sociale chez l'enfant. En parler, expliquer et proposer une prise en charge est vécu de manière très positive par ces jeunes patients. C'est surtout par le médecin que le poids des mots est ressenti. L'enfant, lui, n'a aucun problème tant qu'il reçoit des explications. Enfin il est important de prendre en considération la plainte de l'enfant s'il l'exprime même si les courbes sont rassurantes et de ne pas banaliser, faussement rassurer l'enfant sur un retour à la normale grâce à la croissance uniquement (9).

Par ailleurs Aurore LEBARON avait axé son travail de thèse en 2014 sur l'évaluation du ressenti et du vécu des parents à l'annonce d'un surpoids chez leur enfant. Cette approche qualitative montre que dans l'ensemble les parents prenaient de manière positive [ne prenaient pas de manière négative] cette annonce. Cependant ils étaient particulièrement sensibles à l'attitude globalement bienveillante du soignant à ce moment crucial de l'annonce diagnostique. La forme de la communication était perçue comme un déterminant important du positivisme accordé à la suite de la prise en charge. Cette analyse souligne l'importance de la forme bienveillante du discours pour autant que les mots soient également pesés pour choisir les termes appropriés les moins blessants pour les parents et l'enfant, car ils sont les principaux pourvoyeurs de l'embrassement de la culpabilité parentale ressentie (10).

## **5. Responsabilité parentale**

Le travail de thèse de Cécile QUENET en 2013 fournit une analyse qualitative des freins au diagnostic et à la prise en charge du surpoids de l'enfant. Elle rapporte tout d'abord qu'une grande majorité des parents n'ont pas conscience du surpoids de leur enfant. Or quand ils reconnaissent une situation de surpoids, l'enfant a déjà atteint un stade d'obésité avancé. Les explications rapportées sont un potentiel déni, mais aussi une problématique culturelle : pour certains parents le surpoids peut être vu comme un signe de bonne santé ou en tout cas de mauvaises information et représentation du surpoids et de ses conséquences (11).

Dans une étude irlandaise de cohorte, réalisée en 2009, seulement 18,2% des parents d'enfants en surpoids interrogés avaient identifié leur enfant comme en surpoids. Aucun enfant n'avait été identifié comme obèse par ses parents (12).

Ainsi face à des parents qui ne reconnaissent pas le surpoids voire l'obésité de leur enfant, les médecins généralistes ont une véritable responsabilité en matière de dépistage du surpoids infantile.

Le statut de l'enfant roi est de plus en plus prononcé dans notre société. Restreindre un enfant sur l'alimentation est difficile à évaluer et à appliquer pour les parents. Savoir dire « non » aux désirs d'un enfant soumis aux tentations omniprésentes de notre société implique directement des dimensions psycho-sociales complexes liées à l'histoire de vie et à l'éducation de ses propres parents.

## **6. Responsabilité médicale**

Dans son étude qualitative Cécile QUENET note que la définition précise du surpoids de l'enfant est souvent mal connue. Pour certains médecins la notion de surpoids « ne veut pas dire grand-chose ». D'autres pensent même que l'on ne parle plus de surpoids mais directement d'obésité à partir d'un certain seuil d'IMC. Ces confusions quant à la définition du surpoids de l'enfant laissent à penser que les médecins interrogés ne dépistent pas tous les enfants en surpoids qu'ils voient en consultation. Le manque de dépistage de certains enfants peut donc être un frein à la prise en charge précoce adaptée.

En effet, les médecins interrogés connaissent les différents outils de dépistage du surpoids infantile. Ainsi, ils utilisent l'IMC et les courbes de corpulence pour diagnostiquer un surpoids et l'expliquer à la famille. Sur les courbes de corpulence, ils recherchent une ascension continue de la courbe ou un changement de couloir vers le haut. En revanche, aucun médecin n'a cité spontanément la recherche

d'un rebond précoce d'adiposité comme critère diagnostique de surpoids. Il a fallu que la question leur soit posée pour qu'il l'évoque (11).

Ces résultats rapportent aussi que les médecins semblent avoir besoin d'informations et de formations supplémentaires en matière de dépistage du surpoids et d'utilisation des outils diagnostiques. Le rôle des médecins généralistes est majeur dans le dépistage et l'annonce diagnostique de cette maladie.

Cependant, cette tendance ne semble assez générale, en Australie par exemple un audit national prospectif réalisé auprès de pédiatres, retrouvait que 62.9% d'entre eux avaient calculé l'IMC des enfants vus en consultation. Seulement un tiers des enfants obèses avaient été diagnostiqués en surpoids ou obèses par les pédiatres (13).

Le travail qualitatif d'Aurore LEBARON a mis en évidence que l'annonce diagnostic n'était réalisée que dans un tiers des cas (10). Elle serait pourtant l'occasion d'inviter le patient et son entourage à se livrer sur cette pathologie trop souvent muette et taboue. Et elle permettrait probablement par ailleurs de lever quelques fausses croyances telles que la régression du surpoids de l'enfant à l'adolescence avec la croissance pubertaire ou le « bon appétit » de l'enfant, proche de l'hyperphagie qui est souvent perçu comme un signe de bonne santé.

Pour synthétiser, les causes rapportées de ce manque de dépistage sont :

- La sous-utilisation de l'IMC, de la courbe de corpulence et du rebond d'adiposité précoce (d'après une enquête réalisée par le réseau REPOPOP Aquitaine en 2006, auprès de 198 médecins généralistes) (14) Bien que les courbes de corpulence soient présentées dans les carnets de santé des enfants français depuis 1995, une minorité de médecins les utilise et le rebond précoce d'adiposité reste méconnu de la plupart des médecins généralistes (15).
- Le manque de connaissances et d'accès aux outils de dépistage. (14) Une étude australienne de 2010 (16), ainsi qu'une étude américaine de 2008 (17), confirment que ces résultats ne sont pas propres à la France et que le dépistage du surpoids de l'enfant reste un problème mondial.
- La difficulté à aborder sujet de la corpulence avec leurs patients a été déclarée chez 20 % de médecins. La majorité évoque la crainte de la réaction de l'enfant et de sa famille. Ceci semble être en lien avec les représentations des médecins sur l'obésité : le vécu d'échecs répétés dans ce domaine est retrouvé dans de nombreuses études sur la prise en charge de l'obésité de l'enfant et la difficulté à motiver les familles. Cependant les médecins formés déclarent éprouver moins de difficultés dans la prise en charge. (15)
- Le manque de temps a été évoqué par un tiers des médecins répondants. En effet, les consultations de prise en charge d'un surpoids ou d'une obésité sont longues, approximativement un minimum d'une demi-heure. Ceci pour faire l'objet d'une nouvelle cotation d'acte vis à vis de la sécurité sociale et d'un encouragement supplémentaire. Par ailleurs, les médecins généralistes aquitains, ne semblent pas satisfaits de la prise en charge de l'obésité chez l'enfant. Cette insatisfaction est peut-être liée à la complexité de la mission, aux insuffisances de la mise en œuvre de la prévention et de l'éducation thérapeutique dans ce domaine. (15)

L'OMS souligne que « contrairement à la plupart des adultes, les enfants et les adolescents ne sont pas en mesure de choisir le milieu dans lequel ils vivent ni les aliments qu'ils mangent. Ils ne comprennent pas pleinement non plus les conséquences à long terme de leur comportement. Il faut donc leur consacrer une attention particulière lorsqu'on combat l'épidémie d'obésité ».

Peter Gluckman, coprésident de la commission sur la fin de l'obésité infantile, a souligné un manque de responsabilité dans l'éducation alimentaire des enfants. Pour lui, les enfants ne sont pas en cause, mais ils manquent d'un accès à une nutrition équilibrée, ils sont victimes de la généralisation des habitudes alimentaires malsaines, et de la sédentarisation.

D'après V. Boggio (pédiatre et nutritionniste, est praticien hospitalier au CHU de Dijon), « l'enfant obèse est un enfant victime d'obésité infantile, maladie qu'il n'a pas choisie et dont il n'est pas responsable. Il a le droit selon la loi de recevoir des soins pour guérir et non le devoir de se soigner. Ce surpoids évolue souvent en l'absence de traitement vers l'obésité de l'adulte laquelle rend la vie compliquée physiquement, psychologiquement, médicalement et socialement. Le surpoids de l'enfant mérite donc un traitement dès son dépistage. Il s'agit par ailleurs de la seule maladie infantile pour laquelle les parents et/ou le médecin attendent parfois pour proposer un traitement que l'enfant soit motivé et lui demandent alors de se donner des soins à lui-même» (18).

## **H. Physiopathologie**

L'excès de tissus adipeux peut commencer à se développer très tôt dès la vie intra-utérine. L'obésité est principalement expliquée par un bilan énergétique positif prolongé : apports énergétiques accrus et diminution des dépenses énergétiques. L'excès calorique s'accumule sous forme de graisses dans les tissus adipeux. Cette définition semble acquise et irréfutable. Cependant les facteurs aboutissant à ce déséquilibre de la balance énergétique sont très variés, comme nous l'avons détaillé ci-dessus.

L'enfant est en pleine croissance, ce qui lui confère une différence majeure avec l'adulte et complexifie le raisonnement sur l'obésité. Dans ce contexte (Nagai *et al.* 2004) avait par exemple attribué le développement de l'obésité chez l'enfant à un système nerveux autonome moins actif à l'origine d'une baisse de l'activité physique. Par conséquent les dépenses énergétiques étaient plus faibles et ce déséquilibre de la balance énergétique favorisait la prise de poids. Durant l'enfance, le système de régulation gastro-intestinal se met en place. Les nutriments métabolisés informent le système nerveux central *via* des signaux régulateurs, modulant ainsi les sensations de faim et de satiété. Les mécanismes d'homéostasie se développent pour réguler le stockage, la libération des graisses, le métabolisme basal et les dépenses énergétiques.

Or une fois que ces processus sont ancrés, ils semblent plus difficiles à réinitialiser. L'enfance et la croissance des différents organes est une phase particulièrement sensible au conditionnement des processus métaboliques complexes qui réguleront ensuite l'énergie pour le reste de la vie. Un déséquilibre pendant cette période incite donc à craindre des répercussions fonctionnelles plus importantes.

Initialement c'est la métaplasie des adipocytes qui prédominent puis c'est l'hypertrophie adipocytaire se développera en réponse aux excès caloriques.

## **I. Adipogénèse**

L'adipogénèse est le processus de différenciation cellulaire selon lequel les fibroblastes deviennent des adipocytes matures. Il persiste encore de nombreuses inconnues dans les déterminants de ce processus complexe, cependant les chefs d'orchestres semblent être les facteurs de transcription activés par les proliférateurs des peroxyosomes récepteur- $\gamma$  (PPAR  $\gamma$ ). Les autres facteurs de croissance intervenant dans ce processus de différenciation-maturation sont les analogues à l'insuline II (IGF-2) en prénatal et nouveau-né puis l'IGF-I chez l'enfant et adulte, les facteurs d'activation des macrophages, les acides gras, les prostaglandines et les glucocorticoïdes. Les inhibiteurs comprennent des glycoprotéines, le facteur  $\beta$  de croissance transformant (TGF- $\beta$ ), des cytokines inflammatoires et de l'hormone de croissance (19).

## **J. Lipogenèse**

La lipogenèse représente le mécanisme de stockage énergétique sous forme de graisse dans l'adipocyte. Il s'agit majoritairement de triglycérides. Une augmentation du nombre et de la taille des adipocytes provoque le tissu adipeux blanc pouvant conduire à l'obésité. La graisse peut être majoritairement viscérale, menant vers une obésité abdominale (ou centrale), et / ou sous-cutanée (obésité périphérique). Cette répartition est soumise à de grandes variations interindividuelles. Elle va dépendre en premier lieu du sexe, mais aussi de l'âge et d'une somme d'autres déterminants complexes liés à l'individu, à son terrain héréditaire, à son mode de vie et son environnement.

## **K. Le tissu adipeux**

Le tissu adipeux est le tissu conjonctif qui contient principalement des adipocytes. Il est considéré comme la pierre angulaire du contrôle homéostatique du métabolisme de l'organisme. Il contrôle l'équilibre énergétique en stockant des triacylglycérides lors des périodes d'excès et en libérant de l'énergie par la lipolyse pendant les périodes de jeûne prolongé par exemple. Les acides gras libérés sont métabolisables dans les mitochondries via la  $\beta$ -oxydation ou par le foie via la cétogenèse.

Le tissu adipeux a longtemps été considéré comme un simple tissu de stockage d'énergie. En 1973 Coleman DL et son équipe émettent l'hypothèse d'une « substance » qui pourrait normaliser le poids chez des souris obèses. En 1994 Zhang Y et son équipe identifient le gène responsable de la fabrication de cette substance. Elle sera nommée la Leptine (en grec leptos, « hormone de la satiété »).

La leptine est une hormone digestive qui régule les réserves en graisses de l'organisme et l'appétit en contrôlant la sensation de satiété. Elle est majoritairement synthétisée par les adipocytes mais aussi en faible quantité par l'estomac, le muscle squelettique et la moelle osseuse. C'est une hormone anorexigène contrairement aux hormones orexigènes (ghréline, cortisol). Un pic de sécrétion est en général réalisé une quinzaine de minutes après le début d'un repas par la paroi gastrique ce qui induit un effet de satiété à trois niveaux :

- En déclenchant simultanément la sécrétion de la cholécystokinine (CCK) au niveau du duodénum, CCK est une autre hormone de la satiété dont l'action est plus longue,
- Elle favorise l'absorption intestinale des protéines (en mobilisant un transporteur spécifique des entérocytes) au détriment des lipides, intervenant ainsi dans le contrôle de la prise énergétique,
- Elle rejoint le noyau arqué de l'hypothalamus, se fixe sur ses récepteurs et stimule la sécrétion de peptides anorexigènes qui, par l'effet de satiété, diminuent la prise alimentaire. D'autres découvertes récentes tendent à démontrer que les récepteurs de la leptine se trouveraient peut-être plutôt dans le tronc cérébral où elle intervient sur la sérotonine. Citons deux neuropeptides orexigènes inhibés par la leptine et l'insuline : le neuropeptide Y et l'AgRP, et deux neuropeptides anorexigènes stimulés par la leptine et l'insuline : POMC (Pro Opio Mélano Cortine) et CART (Cocaine and amphetamine Regulated Transcript).

La leptine est par ailleurs majoritairement produite par les adipocytes, en permanence et en grande quantité. Sa quantité de sécrétion est corrélée au volume du tissu graisseux, et permet d'atteindre un équilibre (le « juste poids », appelé set point). En quantité plus importante elle augmente aussi la dépense énergétique en majorant la production de chaleur par l'organisme (thermogenèse).

Une quantité de masse grasse supérieure augmente la sécrétion de leptine. Celle-ci active la lipolyse, inhibe la lipogenèse, diminue la sécrétion en insuline et réduit la néoglucogénèse interprandiale. À l'inverse, le manque de leptine induit une augmentation du stockage de masse grasse et une augmentation de l'appétence.

Cette production de leptine proportionnelle à l'adiposité semble dérégulée chez le sujet obèse. Sur le même principe que la résistance à l'insuline dans le diabète de type 2, il semblerait que les sujets obèses développent une « résistance et une insuffisance relative à la leptine ». Or si cette production est quantitativement ou qualitativement insuffisante par rapport aux apports cela peut continuer de favoriser le stockage des graisses malgré parfois déjà une importante production de leptine. L'enjeu est donc de découvrir quels sont les éléments venant altérer les fonction et production de la leptine dans un tissu adipeux.

A quantité de tissu sous-cutané égale, les adipocytes féminins sécrètent trois fois plus de leptine que les adipocytes masculins. La leptine intervient dans le déclenchement de la puberté. La phase prépubertaire est considérée comme une phase « oréxigène » avec une augmentation naturellement du volume de tissus adipeux et du taux de leptine. Il existerait une valeur seuil lui permettant de franchir la barrière hémato-méningée. En atteignant l'hypothalamus, elle activerait la production de LH et de FSH à l'origine de la cascade hormonale pubertaire. Sans tissus adipeux, il n'y a pas de leptine et sans leptine il n'y a pas de production de d'hormones féminines. De plus, les ovaires ne synthétisent que des pré-hormones qui sont ensuite activées dans le tissu adipeux. Ce tableau explique en partie la tendance à la puberté précoce chez les jeunes femmes en surpoids et l'aménorrhée chez les anorexiques. D'autre part, la leptine intervient également dans la régulation du tissu osseux. En grande quantité, elle tend à inhiber sa formation, à faible dose elle tend à inhiber sa dégradation. Ainsi, elle participe probablement à l'augmentation de la prévalence de l'ostéoporose chez la femme.

En 1995 une autre hormone est isolée : c'est l'adiponectine elle aussi issue de l'adipocyte et intervenant dans le métabolisme avec un rôle générale « anti-diabétique », en augmentant la sensibilité des différents organes à l'insuline. D'autre part l'adipocytokines, l'angiotensinogène, l'angiotensine II, l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène, la résistine, l'interleukine 6 (IL-6), le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ) et les prostaglandines jouent un rôle dans la physiopathologie complexe des comorbidités intriquées à l'obésité.

Ces deux découvertes récentes s'intègrent dans un cocktail d'autres fonctions de l'adipocyte résumés dans le tableau ci-après (20) :

<b>Tableau 2 - Productions du tissu adipeux (adipocytes et cellules de la fraction stroma-vasculaire). Les facteurs sont regroupés selon leur principaux rôles dans le contrôle des grandes fonctions. Certains facteurs aux actions pléiotropes figurent dans plusieurs groupes.</b>	
<b>Métabolisme des lipides et des lipoprotéines</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lipoprotéine lipase (LPL)</li> <li>• Protéine stimulant l'acylation (<i>acylation stimulating protein</i> /ASP)</li> <li>• Prostaglandine E2, prostacycline</li> <li>• Autotaxine (lysophospholipase D) + phosphatidylcholine → induit la production d'acide lysophosphatidique (LPA)</li> <li>• Protéine de liaison du rétinol-4 (RBP4)</li> <li>• Protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP)</li> </ul>	<b>Système immunitaire et protéines de la phase aiguë</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Facteur de nécrose des tumeurs-<math>\alpha</math> (<i>tumor necrosis factor</i><math>\alpha</math>, TNF<math>\alpha</math>)</li> <li>• Interleukines 1<math>\beta</math>, -6, -8, -10 (IL-1<math>\beta</math>, IL-6, IL-8, IL-10)</li> <li>• Antagoniste récepteur interleukine-1 (<i>interleukin-1 receptor antagonist</i> / IL-1Ra)</li> <li>• Protéine inflammatoire-1<math>\beta</math> des macrophages (<i>macrophage inflammatory protein-1<math>\beta</math></i>) (MIP-1<math>\beta</math>)</li> <li>• Adipsine, facteurs C3, B et D du système alterne du complément</li> <li>• Protéine de chémo-attraction des monocytes (<i>monocyte chemoattractant protein-1</i>/MCP-1)</li> <li>• <i>Regulated on Activation, Normal T cell Expressed and Secreted</i> (RANTES)</li> <li>• <math>\alpha</math>1-glycoprotéine acide</li> <li>• Sérum amyloïde A 3 (SAA3)</li> <li>• Haptoglobine, pentraxine-3, lipocaline 24p3</li> <li>• Métallothionéine</li> <li>• Cathepsine 5 et L</li> </ul>
<b>Prise alimentaire et activation du système nerveux sympathique</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leptine</li> </ul>	
<b>Métabolisme et homéostasie énergétique</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leptine</li> <li>• Adiponectine</li> <li>• Résistine</li> <li>• Interleukine-6 et 8 (IL-6 et IL-8)</li> <li>• Protéine de liaison du rétinol-4 (RBP4)</li> <li>• Visfatine</li> </ul>	<b>Sensibilité à l'insuline du muscle de l'hépatocyte et de l'adipocyte</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leptine</li> <li>• Adiponectine</li> <li>• Résistine</li> <li>• Visfatine</li> <li>• Interleukine-6 (IL-6)</li> <li>• Adipsine/ASP</li> <li>• Apeline</li> </ul>
<b>Vaisseaux et angiogenèse</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (<i>vascular endothelial growth factor</i>/VEGF)</li> <li>• Monobutyrine</li> <li>• Leptine</li> <li>• Apeline</li> <li>• Protéine angiopoïétine-like-4/FIAF (<i>fasting-induced adipose factor</i>) / PGAR (<i>peroxisome proliferator-activated receptor <math>\gamma</math> angiopoietin-related gene</i>)</li> <li>• Angiopoïétine-2</li> <li>• Angiotensinogène/angiotensine-2</li> </ul>	
<b>Métabolisme de la matrice extracellulaire</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Collagène de type 6</li> <li>• Inhibiteur-1 de l'activateur du plasminogène (<i>plasminogen activator inhibitor-1</i>/PAI-1)</li> <li>• Métalloprotéases (gélatinases MMP-2 et MMP-9)</li> <li>• Inhibiteurs tissulaires des métalloprotéases (TIMP-1 à 3)</li> </ul>	<b>Facteurs de croissance influençant le développement du tissu adipeux</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Insulin Growth Factor-1</i> (IGF-1)</li> <li>• Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF)</li> <li>• Thrombopoïétine</li> <li>• Facteur de croissance nerveux (<i>Nerve Growth Factor</i>, NGF)</li> </ul>

Rev. Diabète et obésité, septembre 2011, vol. 6 n° 51

Ces dernières découvertes fondamentales ont relancé l'intérêt porté à ce tissu, qui est maintenant considéré comme organe à part entière et ce principalement pour ses importantes fonctions autocrines, endocrines et paracrines impliquées dans la régulation de l'homéostasie énergétique de l'organisme. Outre la fonction classique de stocker la graisse, il stocke aussi de nombreux composés environnementaux lipophiles et les adipocytes sécrètent de nombreux facteurs lipidiques et peptidiques. Collectivement, ils sont considérés comme constituant un organe endocrine majeur qui a un impact profond sur le métabolisme d'autres tissus, la régulation de l'appétit, la sensibilité à l'insuline, les réponses immunologiques et des maladies vasculaires.

### L. Prise en charge de l'obésité infantile :

L'émergence de l'obésité infantile dans le contexte actuel de l'épidémie d'obésité mondiale lui confère un triple enjeu de santé publique : la santé physique, mental, social et environnemental actuelle de ces enfants, celle des futures adultes obèses qu'ils sont à haut risque de devenir et celle de leurs futurs enfants. La transmission transgénérationnelle du phénotype obèse illustre le processus vicieux de cette maladie et impose d'agir à l'échelle familiale voir sociétale. Les tentatives de prises en charge actuelles



sont axées sur la pluridisciplinarité (réseaux REPOP par exemple) et visent les différents symptômes de la maladie installée. Cependant malgré des campagnes de prévention associées, leurs effets restent modestes et les perspectives curatrices de cette maladie ne sont pas atteintes.

L'émergence de la chirurgie bariatrique chez les mineurs depuis peu de temps en France est représentative de ces difficultés persistantes malgré un système de soins bien investi dans cette lutte. Les indications restent limitées puisque seulement 495 mineurs ont subi une chirurgie de l'obésité entre 2009 et 2013 d'après une étude de l'Assurance maladie. Cependant le recours à ce traitement s'accroît chaque année (114 enfants opérés en 2013). Cette prise en charge est beaucoup plus contrôlée que chez l'adulte et les indications sont mûrement pesées mais symboliquement cette croissance signifie pour nous le franchissement d'une grave limite de notre système de santé. Aux Etats-Unis, déjà plusieurs milliers d'adolescents ont bénéficié d'une chirurgie bariatrique depuis les années 1990. Il en est de même maintenant en Australie et en Nouvelle-Zélande et plus récemment en Europe comme aux Royaume-Uni et en Espagne par exemple.

Cependant l'investissement dans la prévention en France a probablement permis de freiner l'évolution de cette maladie puisque depuis quelques années la prévalence chez l'enfant semble se stabiliser. En revanche cet investissement est loin d'être équitable sur le plan national, comme l'illustre bien la répartition des réseaux REPOP sur le territoire. De plus il est loin d'être à la mesure de l'investissement au niveau international.

Parallèlement à ce constat, l'analyse de plus en plus fine de notre environnement nous permet de mieux analyser les interactions hôte-environnements potentiellement pathogènes. L'environnement est la source de notre alimentation mais aussi de notre épanouissement physique, psychique et social. Or ces domaines jouent un rôle majeur dans le développement de l'obésité. L'enfance est une période particulièrement sensible à l'environnement et au développement personnel qui en découle.

Dans ce contexte nous avons cherché à mieux documenter l'impact de l'environnement sur le développement de l'enfant dans l'espoir d'adapter au mieux la prise en charge à venir.

Pour le Pr Jean-Michel Oppert, « il faut faire la part entre ce qui relève de la physiologie, du comportement et de l'environnement, c'est-à-dire de facteurs en grande partie socio-économiques ». Le chercheur estime qu'il faudrait même considérer l'obésité comme « une réponse normale dans un environnement anormal, moyennant des susceptibilités individuelles ».

#### ***M. L'épidémie mondiale de l'obésité infantile rend légitime les questions suivantes :***

Nous avons évoqué différentes approches de l'obésité infantile à travers diverses présentations des facteurs de risques rapportés. L'OMS parle même d'obésité liée à une cause sociétale. « L'obésité de l'enfant est essentiellement associée à une alimentation malsaine et au manque d'activité physique, bien que le problème ne réside pas seulement dans le comportement des enfants mais aussi, de plus en plus, dans le développement social et économique ainsi que dans les politiques mises en œuvre dans les domaines de l'agriculture, des transports, de la planification urbaine, de l'environnement, de la préparation, de la distribution et de la commercialisation des aliments, sans oublier l'éducation. » Le problème est d'ordre sociétal et requiert donc une approche multisectorielle, pluridisciplinaire et adaptée à la population visée (5).

D'après l'INSERM l'obésité peut être analysée comme une maladie correspondant à un trouble de l'adaptation aux évolutions récentes des modes de vie. L'évolution tend vers une augmentation de la consommation d'aliments très caloriques et riches en lipides associée à une diminution de l'activité physique en raison de la sédentarisation au travail, de l'évolution des modes de transport et de l'urbanisation croissante.

Par ailleurs, une tendance récente de plus en plus forte soutient que l'obésité ne serait pas uniquement liée à l'hyperphagie et ou à une sédentarité excessive. Cette tendance prend en considération de l'implication de plus en plus forte de l'environnement dans l'analyse. Un environnement à risque (mauvaises habitudes alimentaires et sédentarité par exemple) serait capable d'interagir avec des gènes spécifiques et induire des altérations métaboliques.

Il convient donc de s'interroger sur l'essence même de cette pathologie : une origine sociale ? environnementale ? organique ? Le tissu adipeux stocke-t-il autant d'énergie uniquement parce qu'on lui en apporte toujours trop ou parce qu'il dysfonctionne ? L'obésité peut-elle s'apparenter à une forme de décompensation d'organe au même titre que les autres organes ?

Cette hypothèse expliquerait les difficultés d'un grand nombre d'individus à perdre du poids malgré la réduction des apports caloriques et l'augmentation de l'activité physique. Le processus de prise de poids et sa réversibilité ne semble pas équitable d'un organisme à un autre. L'obésité n'est donc probablement pas uniquement due à un excès d'apports ou un manque d'activité physique. L'obésité est vraisemblablement aussi une maladie favorisée par une dysfonction de l'anabolisme et du catabolisme lipidique. Ces deux hypothèses font directement référence à l'altération du système d'homéostasie énergétique. Or plus on étudie l'environnement plus on découvre son implication dans le développement des maladies chroniques et plus il est au cœur de l'actualité des débats scientifiques. Dans ce contexte nous avons cherché à approfondir son degré de son implication dans le développement de l'obésité chez l'enfant.

Notre hypothèse étant que ces facteurs environnementaux participent probablement au développement de nombreux freins et limites dans la prise en charge de l'obésité.

Nous allons donc maintenant revenir sur la notion d'environnement et plus spécifiquement de santé environnementale à travers l'exemple des maladies dites « non transmissibles » puis nous présenterons les différents domaines scientifiques qui seront développés dans nos résultats.

## II. INTERACTIONS HOMME-COMPORTEMENT-ENVIRONNEMENT

---

### A. *L'environnement*

Selon l'institut supérieur d'agriculture de Lille, l'environnement se définit, selon les approches, comme :

- L'ensemble des éléments, naturels ou artificiels, qui entourent un système défini, que ce soit un individu, une espèce, une entité spatiale, un site de production... ;
- L'ensemble des échanges (prélèvements, rejets, ...) entre un anthroposystème et les écosystèmes du milieu considéré ;
- L'ensemble des éléments objectifs et subjectifs qui constituent le cadre de vie d'un système défini (individu, espèce...).

Rapportée à la santé, cette notion peut varier selon les interlocuteurs et les points de vue. D'un point de vue médical strict et en référence à une célèbre citation d'A. Einstein l'environnement peut se définir tel que : « l'environnement, c'est tout ce qui n'est pas moi ».

Les facteurs environnementaux à l'origine des maladies sont tous ceux qui ne sont pas de nature génétique. On peut cependant nuancer cette affirmation dans la mesure où le patrimoine génétique actuel est influencé par les conditions environnementales passées.

Les pathologies environnementales font référence aux pathologies liées aux différentes catégories d'environnement que nous distinguons en environnements biologique, chimique, physique, cognitif et socio-anthropologique.

En termes de santé environnementale, l'environnement renvoie à nos milieux de vie domestiques, naturels ou professionnels et l'approche courante écarte de la catégorie environnementale ce qui relève de l'exposition volontaire et du comportement individuel (par exemple le tabagisme actif, la consommation d'alcool ou certains choix alimentaires). C'est ce sens qui a été retenu par la Commission d'orientation du plan national santé-environnement dans son rapport de février 2004.

En outre, selon les sources ou les auteurs, d'autres facteurs peuvent entrer ou non dans la catégorie des causes environnementales. Il s'agit par exemple des accidents (de la route, domestique, etc.), et pour partie des violences (criminalité, effets « indirects » des guerres, etc.). Ces facteurs sont pris en considération par l'OMS dans ses estimations de la composante environnementale des problèmes sanitaires globaux. Certains travaux (c'est le cas de ceux de l'OCDE) optent à l'opposé pour une approche plus réductrice en écartant les risques pour la santé au travail des facteurs environnementaux.

Mais cette approche est-elle une attitude satisfaisante pour le médecin ? Une part de ces comportements n'est-elle pas liée à un mal être social ou à des phénomènes sociaux complexes dont l'organisation sociale se dédouane ?

Ces différentes définitions de l'environnement et de ses risques pourraient constituer un début de réponse car elles sont une faiblesse mais aussi une richesse du concept. Une faiblesse, car elles induisent des avis divergents et une perte de puissance scientifique des analyses. Une richesse, car elles procèdent d'une analyse multidisciplinaire (toxicologie, médecine, épidémiologie, biostatistiques, biomathématiques, géographie, sociologie, économie, etc.). La médecine environnementale qui en découle permet d'apporter un éclairage multifocal sur des zones d'ombres étiologiques et sur des résistances thérapeutiques qui représentent un poids sanitaire considérable.

## **B. Le comportement**

Le comportement des animaux, humains et non-humains, peut être décrit comme l'ensemble des actions et réactions (physiques ou psychologiques par exemple) d'un individu dans une situation donnée. Le comportement est une méthode adaptative au milieu dans lequel on vit.

Les principaux comportements fondamentaux sont les comportements alimentaire, sexuel, maternel, social, d'agression, de défense ou de fuite et d'inhibition de l'action lorsque la lutte ou la fuite est impossible.

L'éthologie est la science qui étudie et décrit les comportements humains et animaux. La "psychologie comportementale" les met au centre de ses études notamment *via* une analyse physiologique et neurobiologie.

Les comportements peuvent être décrits comme innés ou acquis, conscients ou inconscients, volontaires ou involontaires et automatiques ou contrôlés.

Les comportements animaux et humains sont contrôlés par leur système endocrinien et leur système nerveux. La complexité du comportement d'un animal est en étroite relation avec la complexité de son système nerveux. Plus le cerveau est complexe, plus les comportements peuvent devenir élaborés et ainsi être mieux adaptés à l'environnement (bien que des êtres vivants sans cerveau soient parfaitement adaptés comme les bactéries). L'origine, la fonction et le développement des comportements dépendent à la fois des interactions avec l'environnement et de l'héritage phylogénétique de l'espèce. Dans tous les cas lorsqu'un individu ou un organisme est amené à évoluer dans un environnement qui est ou devient inadapté, il va être conduit à développer des processus comportementaux d'adaptation ou des processus de fuites ou d'évitement qui seront plus ou moins efficaces.

## **C. L'écosystème**

L'écosystème provient du mot grec *oikô*, « je vis », « j'habite ». Un écosystème est une association d'un biotope et d'une biocénose.

Historiquement la notion d'écosystème est née du concept de biocénose : populations qui vivent ensemble (les populations sont liées entre elles), puis de la notion de succession écologique (les populations sont liées aux milieux).

Selon Darwin, toute espèce vivante va essayer d'accaparer le maximum d'espace pour elle.

En 1953, Howard T. Odum, docteur en zoologie et spécialiste mondial en écologie, affirme que l'écosystème constitue la plus grande unité fonctionnelle en écologie.

Selon le CNRS un écosystème est un ensemble vivant formé par un groupement de différentes espèces en interrelations (nutrition, reproduction, prédation...) entre elles et avec leur environnement (minéraux, air, eau) sur une échelle spatiale donnée. L'écosystème regroupe des conditions particulières (physico-chimique, température, pH, humidité...) et permet le maintien de la vie. Et réciproquement, cette vie constitue et maintient l'écosystème (21).

Par leurs interactions entre elles et avec l'environnement, les espèces modèlent l'écosystème qui, de ce fait, évolue dans le temps. Il ne s'agit donc pas d'un élément figé, mais d'un système issu de la coévolution entre les différents êtres vivants et leurs habitats.

Il est très difficile de délimiter un écosystème – et on le fait souvent de manière arbitraire – car il ne possède pas toujours de frontières physiques. Les dimensions des écosystèmes peuvent varier considérablement : ils peuvent être très petits, comme une mare ou un arbre mort, ou être gigantesques, comme la Terre.

A partir de cette définition, il devient possible de déterminer une quantité infinie d'écosystèmes, par exemple :

- Chaque être humain est un véritable écosystème unique.

En effet il existe une symbiose complexe entre une multitude d'organismes vivants souvent microscopiques (principalement des bactéries), le système immunitaire, le métabolisme et de nombreuses autres fonctions. Nous aurons l'occasion de développer ce point essentiel au cours de notre exposé.

- La ville est un autre écosystème particulier.

Tous les écosystèmes sont influencés par l'espèce humaine, certains bien plus fortement que d'autres. La ville, créée de toutes pièces par l'homme, constitue à ce titre un écosystème original. Mais les paysages urbains n'abritent pas que nos congénères, bien au contraire, d'autres espèces y prolifèrent. Cet écosystème présente des caractéristiques particulières, la température y est légèrement plus élevée qu'en milieu naturel et le sol s'y trouve imperméabilisé sur la quasi-totalité de sa surface. La composition de l'air y est différente de celle des autres écosystèmes du fait de la forte concentration des transports et des industries. On y perçoit en permanence de la lumière et du bruit. Enfin, de nombreux endroits, parfois insolites, constituent des abris pour les êtres vivants (espaces verts, vieux murs, toits, égouts, etc.). C'est pourquoi nos villes n'abritent pas que nos congénères mais regorgent aussi de divers oiseaux, insectes, d'animaux domestiques et sauvages qui se nourrissent par exemple des ordures que les urbains génèrent.

#### ***D. Interaction entre l'homme et l'environnement :***

Selon Charles Darwin, « les espèces qui survivent ne sont pas les espèces les plus fortes, ni les plus intelligentes, mais celles qui s'adaptent le mieux aux changements ».

Depuis toujours, mais singulièrement depuis le XXI<sup>ème</sup> siècle l'homme module, façonne et tente de maîtriser son environnement. Les motivations et les conséquences de ces évolutions sont variées (gestion des matières premières, mondialisation des transports de marchandises, d'humains, urbanisation, confort, etc.).

Descartes développe, au XVII<sup>ème</sup> siècle, dans son Discours de la Méthode que la maîtrise des connaissances conduira l'homme à devenir « maître et possesseur de la nature ». Cette vision se concrétisera au XIX<sup>ème</sup> siècle avec la révolution industrielle et l'entrée dans l'Anthropocène, la période durant laquelle l'influence de l'être humain sur la biosphère a atteint un tel niveau qu'elle est devenue une « force géologique » majeure capable de marquer la lithosphère (Paul Crutzen, prix Nobel de chimie en 1995).

Cette évolution de l'ère Holocène à l'ère Anthropocène marque probablement le début de dégradation de la biodiversité animale et végétale.

Ce concept récent ne signifie pourtant pas que nous maîtrisons toutes les modalités de notre environnement.

Or ce que nous ne maîtrisons pas tend à avoir des conséquences de plus en plus inquiétantes : réchauffements climatiques et catastrophes naturelles par exemple.

De plus, certains domaines essentiels que nous maîtrisons ne le sont pas de manière équitable à l'échelle de la planète (la gestion du cycle de l'eau potable, la gestion des déchets, etc.).

### III. MISE AU POINT SUR LA SANTE ENVIRONNEMENTALE

---

#### A. *L'émergence des nouvelles maladies dites « non transmissibles » :*

##### 1. **Transition épidémiologique**

Les maladies les plus mortelles dans le monde aujourd'hui ne sont plus les infections, ou autres pathologies aiguës. Depuis les années 60, en France, et la fin du XX<sup>ème</sup> siècle, au niveau international, nous assistons à une transition épidémiologique décrite aussi comme une transition sanitaire (A. R. Omran, A. R. 1971). Ce sont maintenant les maladies chroniques et leurs complications qui représentent le principal taux de mortalité avec, en première position, les maladies cardio-vasculaires, dont l'obésité est un des facteurs de risque. Cette évolution s'effectue de façon particulièrement brutale dans les pays en voie de développement avec la notion de double fardeau. En effet, alors qu'ils continuent de faire face aux maladies infectieuses et à la dénutrition, ils connaissent également une augmentation des maladies liées au surpoids, à l'obésité et la malnutrition.

L'organisation mondiale de la santé (OMS) a défini une nouvelle catégorie nosologique : les maladies non transmissibles (MNT) elles représentent principalement les maladies chroniques, et se nomment ainsi pour leurs propriétés dites « non contagieuses » en opposition aux maladies infectieuses. Cependant, nous verrons au cours de ce travail que ce terme « non transmissible » n'est pas adapté à l'approche environnementale de la santé. Les maladies cardiovasculaires appartiennent à cette catégorie. Le rapport de mars 2013 à ce sujet est alarmant :

- Les MNT sont responsables de 36 millions de morts (sur 56 millions en 2012), dont 80% dans des pays à revenu faible ou intermédiaire.
- 9 millions des décès attribués aux MNT surviennent avant l'âge de 60 ans, dont 90% sont enregistrés dans des pays à revenu faible ou intermédiaire. La somme des décès attribués au VIH, les gastroentérites aiguës, les infections pulmonaires et la tuberculose qui sont les principales causes de mortalité infectieuses représente 7 millions de personnes en 2012.
- Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont en première position (17,3 millions de décès par an), suivies par les cancers (7,6 millions), les maladies respiratoires (4,2 millions) et le diabète (1,3 million). Ces quatre groupes d'affections regroupent 80% de l'ensemble des décès dus aux MNT.
- Elles ont souvent en commun quatre facteurs de risque : le tabagisme, la sédentarité, l'usage nocif de l'alcool et la mauvaise alimentation.

Les MNT évoluent le plus souvent lentement et touchent toutes les tranches d'âges. Les enfants, les adultes et les personnes âgées sont tous vulnérables face à ces différents facteurs de risque. Elles sont les premières causes de mortalité dans toutes les régions, sauf en Afrique. Cependant selon les projections actuelles, le continent Africain devrait enregistrer d'ici 2020 un nombre des décès dus aux MNT supérieur à celui des décès dus aux maladies infectieuses transmissibles, aux maladies liées à la dénutrition et à la mortalité maternelle et périnatale. D'ici 2030, les MNT y deviendront la cause la plus courante de mortalité.

Ces maladies sont en partie induites par des phénomènes tels que l'urbanisation rapide non planifiée et la « mondialisation » des modes de vie souvent défavorables à la santé.

L'OMS classe les facteurs de risque en deux catégories :

- Les facteurs de risque comportementaux modifiables : le tabagisme (6 millions de décès par an dus au tabagisme actif), la sédentarité (3,2 millions de décès par an dus à une activité physique

insuffisante), la mauvaise alimentation (1,7 million de décès par an imputables à une faible consommation de fruits et légumes) et l'usage nocif de l'alcool (2,3 millions de décès par an).

- Les facteurs de risques métaboliques directement induits par les comportements cités ci-dessus : l'hypertension artérielle, le surpoids, l'hyperglycémie et l'hyperlipidémie.

Ces déterminants sont rarement isolés, ils sont interdépendants les uns des autres et par conséquent leurs accumulations exposent à des risques exponentiels de développer une MNT. Le principal berceau de ces MNT et tout particulièrement les MCV est le syndrome métabolique défini par quatre critères :

Facteurs de risque	OMS (1999)	NCEP ATP III (2001)	
		Adultes	Adolescents
	Anomalies de la régulation du glucose (glycémie à jeun, intolérance au glucose ou diabète) et/ou Insulinorésistance associée à au moins deux des facteurs de risque suivants	Au moins 3 des facteurs de risque suivants	
Hypertension	≥ 140/90 mmHg ou Traitement antihypertenseur	≥ 130/85 mmHg ou Traitement antihypertenseur	≥ 90 percentile (Âge, sexe et taille)
Dyslipidémie	TG ≥ 1,5 g/l et/ou HDL-C < 0,35 g/l (H), < 0,39 g/l (F)	TG ≥ 1,5 g/l HDL-C < 0,4 g/l (H), < 0,5 g/l (F)	TG ≥ 1,1 g/l HDL-C ≤ 0,4 g/l (H et F)
Obésité viscérale ou centrale	Rapport tour de taille/tour de hanche > 0,9 (H), > 0,85 (F) et/ou IMC > 30 kg/m <sup>2</sup>	Tour de taille > 102 cm (H), > 88 cm (F)	≥ 90 percentile (Âge et sexe)
Autres	Vitesse excrétion albumine urinaire ≥ 20 µg/min ou Rapport albumine/créatinine ≥ 30 mg/g	Glycémie à jeun ≥ 1,1 g/l	Glycémie à jeun ≥ 1,1 g/l

Rev. Médecine / sciences 2005 ; 21:1045-53

La fréquence du syndrome métabolique et ses complications augmentent et cela malgré des thérapeutiques dites « curatives » en constant développement. L'hypertension artérielle, les dyslipidémies, la prévention secondaire des accidents thromboemboliques et la résistance à l'insuline possèdent un large panel de thérapeutiques, qui certes ont fait leurs preuves dans la diminution du taux de mortalité, mais le taux d'incidence des maladies cardiovasculaire continue d'augmenter. Paradoxalement les bases théoriques « hygiéno-diététiques » qui permettent d'éviter le développement de ce syndrome sont connues depuis des siècles et Hippocrate insistait sur « l'alimentation sera ton premier médicament ».

L'ascension prédominante de ces maladies nous laisse penser que l'attitude curatrice n'est pas suffisante. L'accroissement de l'obésité est un des exemples le plus significatif. Or l'obésité et le surpoids sont des tableaux cliniques francs et survenant souvent avant les autres déterminants du syndrome métabolique. Face à cette pathologie sans traitement curatif efficace, la prévention semble être notre seul outil.

Cette situation illustre un 1<sup>er</sup> paradoxe motivant notre travail. Ces nouvelles maladies « mortelles », sont-elles les fruits des limites de notre système de soins ou de son échappement ? A l'heure de la thrombolyse et de la chirurgie bariatrique parler d'insuffisance thérapeutiques nous paraît déraisonnable. En revanche l'hypothèse d'un échappement au système de soins par défaillance du système de santé nous paraît être une piste à explorer.

Nous tacherons de répondre à ces questions en prenant pour exemple l'obésité infantile.

Depuis peu, les facteurs de risques environnementaux des MNT semblent prendre une place prioritaire sur la scène internationale. Deux rapports de l’OMS ont éclairé les différentes commissions sanitaires sur l’impact direct de ces facteurs environnementaux : les rapports de Genève de 2006 et 2016. Ils estiment que près d’un quart des décès mondiaux, toutes causes confondues, pourrait être évité si les facteurs environnementaux responsables étaient modifiés.

Les principaux résultats du dernier rapport de mars 2016 sont (22):

- En 2012, 12,6 millions de décès, soit un quart des décès dans le monde, sont dû à l’environnement, c’est à dire liés à la pollution de l’air (dont le tabagisme passif), la pollution de l’eau, des sols, les expositions aux substances chimiques, le changement climatique et les rayonnements ultraviolets.
- La plupart des décès liés à des facteurs environnementaux sont dus à des maladies non transmissibles : les accidents vasculaires cérébraux, les cardiopathies, les cancers et les affections respiratoires chroniques qui représentent aujourd’hui près des deux tiers des décès liés à des causes environnementales.
- On constate, parallèlement, une baisse du nombre de décès entraînés par des maladies infectieuses, telles que les maladies diarrhéiques et le paludisme, souvent liées au manque d’eau, au défaut d’assainissement et à la mauvaise gestion des déchets.
- Les enfants de moins de 5 ans et les personnes âgées de 50 à 75 ans sont les plus exposés aux risques environnementaux. Selon l’OMS une meilleure gestion de l’environnement permettrait de sauver, chaque année, 1,7 million d’enfants de moins de 5 ans et 4,9 millions de personnes âgées de 50 à 75 ans.
- 10 constats sur l’enfant et la salubrité de l’environnement sont énumérés (23) :
  1. La prévalence de l'asthme progresse rapidement chez les enfants.
  2. Un million d'enfants meurent chaque année d'infections respiratoires aiguës et plus de 50% de ces décès sont imputables à la pollution de l'air à l'intérieur des maisons.
  3. Les facteurs environnementaux sont responsables de 88% des 1,5 million de décès dus à la diarrhée chez les enfants chaque année.
  4. Dans certaines régions en développement, plus de 33% des enfants sont exposés à des niveaux élevés de plomb, ce qui peut entraîner des troubles neurologiques.
  5. Une intoxication aiguë par les pesticides peut être mortelle pour les enfants : l'utilisation, le stockage et l'élimination sans précaution des pesticides sont les principales causes de l'intoxication aiguë. On estime que 1 à 5 millions de cas d'intoxications aux pesticides se produisent chaque année, causant 20 000 décès, notamment chez les enfants. Une exposition chronique aux pesticides est associée à des troubles neurologiques et génésiques, ainsi qu'à des troubles du développement chez l'enfant. L'exposition peut résulter de l'utilisation de pesticides dans les jardins, les habitations ou les écoles, de la dérive des pesticides employés dans l'agriculture et de la contamination des aliments ou de l'eau potable.
  6. Le mercure est toxique pour le système nerveux, en particulier aux premiers stades du développement.
  7. En Afrique et en Asie, beaucoup d'enfants sont exposés aux aflatoxines contenues dans les aliments.
  8. Des centaines de milliers d'enfants âgés de moins de 15 ans ingèrent accidentellement des substances toxiques.
  9. Les facteurs environnementaux jouent un rôle dans les cancers de l'enfant.



10. Le changement climatique accroît le risque de maladie, en particulier pour les enfants des pays en développement.

Ces longues énumérations peuvent sembler assez éloignées de notre sujet, cependant il nous paraît important de les souligner car ces constats épidémiologiques concordent et font le lien avec de nombreuses découvertes dans le domaine des sciences fondamentales que nous aborderons ci-dessous. En ce qui concerne l'obésité, elle n'est pas directement présentée comme influencée par des facteurs environnementaux dans le premier rapport de 2006. Cependant dans celui de 2016 il existe un début d'approche dans ce sens.

Le Docteur Margaret Chan, Directeur général de l'OMS, pointe du doigt les lacunes de notre système de soins en disant que « la santé de la population passe par la salubrité de l'environnement. Si les pays ne prennent pas des mesures afin que les populations vivent et travaillent dans un environnement sain, des millions de personnes continueront à tomber malades et à mourir prématurément ».

Le Docteur Maria Neira, directeur du Département de l'OMS Santé publique et environnement ajoute que « Ces investissements peuvent freiner considérablement l'augmentation de la charge des affections au niveau mondial et entraîner une baisse immédiate des dépenses de santé ».

Nous sommes donc devant le constat suivant : Les MNT ne cessent de croître. Les MCV en particulier sont souvent secondaires à une intrication entre facteurs comportementaux et retentissements métaboliques. Le syndrome métabolique est le lit de prédilection de ces MCV, mais les thérapeutiques classiques pourtant efficaces semblent insuffisantes. Une amélioration de la prise en charge des facteurs environnementaux et comportementaux semble donc être une piste thérapeutique préventive et curative à exploiter.

Nous nous interrogeons sur les déterminants de ces facteurs environnementaux, sur l'influence de l'environnement sur les facteurs comportementaux, mais aussi sur les instances et les investigateurs qui régissent une partie de notre environnement afin d'envisager des perspectives préventives et thérapeutiques durables.

A ce stade de la présentation il nous semble indispensable de revenir sur certaines définitions « législatives » historiques afin d'encadrer et ponctuer la situation sur ces maladies parfois qualifiées de maladies émergentes.

Rappelons tout d'abord la définition de la santé établie par l'OMS en 1946 : « La santé est un état de complet bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité ».

Plus récemment la charte d'Ottawa sur la promotion de la santé du 21 novembre 1986 adoptée par l'OMS mentionne que « *la santé constitue la mesure dans laquelle un individu ou un groupe est apte à réaliser ses aspirations et à satisfaire ses besoins et d'autre part à s'adapter à son environnement et à le modifier* ».

Depuis la fin des années 80 l'OMS prend conscience de l'impact du lien entre l'environnement dans le développement d'un certain nombre de maladie, un dispositif de réflexion et d'actions a donc été mis en place : le cycle des conférences ministérielles sur l'environnement et la santé initié par l'OMS Europe qui couvre aujourd'hui plus de cinquante pays.

A l'issue de cette première conférence (**Francfort 1989**) une charte de l'environnement et de la santé a été rédigée et adoptée par les ministres de l'environnement et de la santé des 29 pays représentés. Elle commence ainsi : « *Chaque personne est en droit de bénéficier d'un environnement permettant la réalisation du niveau le plus élevé possible de santé et de bien-être ; d'être informée et consultée sur les plans, les décisions et activités susceptibles d'affecter à la fois l'environnement et la santé ; de participer au processus de décisions.* » Cette charte décrit des droits et obligations pour les individus,

les gouvernements et les différents acteurs, formule des principaux fondamentaux d'intérêt général, et annonce des éléments de stratégies et des priorités d'action.

La seconde conférence (**Helsinki 1994**) aboutit à la définition suivante : « *la santé environnementale comprend les aspects de la santé humaine, y compris la qualité de la vie, qui sont déterminés par les facteurs physiques, chimiques, biologiques, sociaux, psychosociaux et esthétiques de notre environnement. Elle concerne également la politique et les pratiques de gestion, de résorption, de contrôle et de prévention des facteurs environnementaux susceptibles d'affecter la santé des générations actuelles et futures* ». Elle permet l'adoption du Plan d'action en faveur de l'environnement et de la santé dans la Région européenne.

La troisième conférence (**Londres 1999**) permet l'adoption d'un protocole sur l'eau et la santé, et une charte sur les transports, l'environnement et la santé.

La quatrième conférence (**Budapest 2004**) définit un plan d'action pour l'environnement et la santé des enfants en Europe.

La cinquième conférence (**Parme 2010**) aborde les inégalités sociales et spécifiques du genre en matière d'environnement et de santé, les besoins spécifiques des nouveaux États indépendants d'Europe du Sud-Est, le changement climatique et la santé en Europe, l'avenir du processus européen Environnement et santé.

**L'Appel de Paris, le 7 mai 2004** à l'UNESCO est une date marquant dans l'histoire de la médecine environnementale. La dégradation de l'environnement y est désignée comme responsable de nombreuses maladies, la pollution chimique de menacer l'enfant et la survie de l'Homme : notre santé, celle de nos enfants et celle des générations futures étant en péril, c'est l'espèce humaine qui est elle-même en danger.

L'Appel de Paris a recueilli l'adhésion et l'appui de personnalités éminentes telles que les deux Prix Nobel de Médecine français, les Professeurs François Jacob et Jean Dausset, de nombreux membres des Académies des Sciences et de Médecine parmi lesquels les Professeurs Jean Bernard, Yves Coppens, François Gros, Lucien Israel, Luc Montagnier, des personnalités médiatiques humanistes comme Nicolas Hulot, Albert Jacquard et Boutros Boutros-Ghali.

L'Appel de Paris est un document de référence pour les instances européennes. Aujourd'hui, plusieurs centaines de scientifiques internationaux, près de 1 000 ONG et environ 200 000 citoyens ont apporté leur signature à l'Appel. Il est signé par le Conseil national de l'Ordre des médecins des 25 États membres de l'Union européenne regroupés au sein du Comité permanent des médecins européens.

C'est en complément de l'émergence de la santé environnementale au niveau international qu'un principe essentiel intervient au niveau international il s'agit du principe de précaution. Il est formulé pour la première fois dans une dimension transversale et pas uniquement scientifique lors de la **Conférence des Nations unies sur l'environnement et le développement à Rio en 1992** : « En cas de risque de dommages graves ou irréversibles, l'absence de certitude scientifique absolue ne doit pas servir de prétexte pour remettre à plus tard l'adoption de mesures effectives visant à prévenir la dégradation de l'environnement. » (Principe 15).

En **1972 la Conférence mondiale sur l'environnement de Stockholm**, organisée dans le cadre des Nations unies, orienté déjà des objectifs dans ce sens en posant les premiers droits **et devoirs** dans le domaine de la préservation de l'environnement. Le principe 1 énonce : « L'homme a un droit fondamental à la liberté, à l'égalité et à des conditions de vie satisfaisantes, dans un environnement dont la qualité lui permette de vivre dans la dignité et le bien-être. Il a le devoir solennel de protéger et d'améliorer l'environnement pour les générations présentes et futures. »

En France, **la loi Barnier de 1995** précise que « l'absence de certitudes, compte tenu des connaissances scientifiques et techniques du moment, ne doit pas retarder l'adoption de mesures effectives et proportionnées visant à prévenir un risque de dommages graves et irréversibles à l'environnement à un coût économiquement acceptable ». La France a ajouté à la définition de Rio les notions de « réaction proportionnée et de coût économiquement acceptable ».

En 1996 le Comité de la Prévention et de la Précaution est créé en France, il a trois missions principales :

- Contribue à mieux fonder les politiques du Ministère chargé de l'environnement sur les principes de prévention et de précaution ;
- Exerce une fonction de veille, d'alerte et d'expertise pour les problèmes de santé liés aux perturbations de l'environnement ;
- Fait le lien entre, d'une part, les actions de recherche et la connaissance scientifique et, d'autre part, l'action réglementaire.

La **Charte de l'Environnement de 2004** a modifié à nouveau cette formulation, en lui donnant un sens sensiblement différent : les autorités publiques sont les seules à pouvoir appliquer le principe de précaution qui est devenu un principe d'action et non d'inaction : face à l'incertitude, il faut développer des programmes de recherche pour lever le doute. Sous cette approche les preuves scientifiques redeviennent indispensables et ne peut être entravée même face à l'incertitude générale.

Or ce principe existe à différents degrés dans les lois nationales, les chartes et les conventions internationales. Le domaine de la santé environnementale fournit l'essentiel des sujets d'inquiétudes « graves » et « irréversibles » (par exemple le réchauffement climatique, la qualité de l'air et les maladies émergentes), et donc apportent des arguments nécessitant l'application de ce principe, mais le domaine économique en pleine « crise » repose lui aussi sur des principes de précaution pour la gouvernance de l'économie, des bourses et des banques et peut expliquer une certaine organisation des priorités.

Les prémices modernes du principe de précaution viennent d'Allemagne, dans les années 1970 : *Vorsorgeprinzip* qui signifie « principe de prévoyance » ou « principe de souci ». Le philosophe Hans Jonas fut un des pionniers dans le domaine, cette éthique de précaution est développée dans une de ses principales œuvres publiées en **1979 : le Principe responsabilité**. Selon Hans Jonas les hommes doivent exiger le risque zéro de conduire à la destruction des conditions d'une vie authentiquement humaine sur Terre. « *Agis de façon que les effets de ton action soient compatible avec la permanence d'une vie authentiquement humaine.* » Hans Jonas.

Ainsi est né le principe de précaution, un principe de gestion prudente des risques incertains qui impose de définir des mesures immédiates de protection de l'environnement ou de la santé, théoriquement sans attendre des preuves scientifiques. C'est un principe d'action responsable qui permet l'équilibre entre l'utopie d'un risque zéro et celle d'un progrès insouciant des dangers qu'il comporte.

Ces deux derniers principes sont accompagnés par deux autres principes fondateurs de la santé environnementale :

- Le principe de prudence : qui vise les risques avérés, ceux dont l'existence est démontrée ou connue empiriquement suffisamment à ce qu'on puisse en estimer la fréquence d'occurrence.
- Le principe de prévention : Principe selon lequel il est nécessaire d'éviter ou de réduire les dommages liés aux risques avérés d'atteinte à l'environnement, en agissant en priorité à la source et en recourant aux meilleures techniques disponibles. (JORF n°0087 du 12 avril 2009 page 6438, texte n° 38).

En France, le principe de précaution a été introduit pour la 1ère fois dans le droit à travers la loi Barnier de 1995 qui visait à renforcer la protection de l'environnement. Cette loi stipulait que « l'absence de certitudes, compte tenu des connaissances scientifiques et techniques du moment, ne devait pas retarder l'adoption de mesures effectives et proportionnées visant à prévenir un risque de dommages graves et

irréversibles à l'environnement, à un coût économiquement acceptable ». Énoncé pour répondre à des risques complexes, ce principe, par nature gestionnaire, est rapidement devenu politique. Son champ d'application s'est étendu à d'autres disciplines, notamment au domaine de la santé, mais aussi économique répondant ainsi à un souhait de renforcement de la sécurité sanitaire.

Désormais, l'action devient possible malgré l'absence d'une causalité démontrée entre une cause possible et des dommages. Loin d'être une règle d'inaction, ce principe tend au contraire à substituer au dicton « dans le doute, abstiens-toi », l'impératif « dans le doute, mets tout en œuvre pour agir ». Ce principe marque donc théoriquement un engagement éminemment politique exercé dans des conditions d'incertitude scientifique notamment celles concernant les facteurs environnementaux.

## **2. Naissance de la médecine et la santé environnementale**

La santé environnementale relève de la sphère publique et vise à mettre en exergue les liens entre la dégradation de l'environnement et la santé, en utilisant les méthodes de l'épidémiologie, de la toxicologie et de « l'exposologie ».

La médecine environnementale, se définit par la prise en charge diagnostique et thérapeutique des maladies ou affections dont on a prouvé leur origine environnementale. Cette nouvelle pratique médicale se base comme toute pratique médicale sur une définition biologique et une classification nosologique de ces maladies.

Plus encore que l'approche médicale classique, la médecine environnementale implique la mise en œuvre de thérapeutiques étiologiques visant à traiter les causes initiales des maladies et non pas leurs effets symptomatiques. Elle doit en outre procurer aux malades des mesures préventives incluant non seulement l'hygiène de vie et la lutte contre toutes formes d'addiction, mais aussi essentiellement, une protection individuelle face aux facteurs environnementaux à l'origine des maladies et affections considérées.

L'objectif est d'agir le plus en amont possible du développement intra-organique des maladies, c'est-à-dire à l'interface entre l'environnement et l'organisme. Ainsi, l'approche globale utilisée ne peut-elle être que complémentaire aux indispensables mesures de prévention et de précaution environnementales.

Déjà Hippocrate expliquait le paradigme environnementaliste au travers du fameux traité « des eaux, des airs et des lieux ». En outre sa démarche cognitive est basée sur l'observation objective. Cela distingue fondamentalement la médecine environnementale de toute approche idéologique ou philosophique.

Bien plus tard, le concept de médecine environnementale réapparaît aux États-Unis, en 1962, sous l'impulsion de l'allergologue Theron G. Randolph qui a parfaitement décrit le syndrome d'hypersensibilité multiple aux produits chimiques. Sa pratique a été mise en œuvre à partir des années 1980-1990 dans différents pays d'Europe, en particulier en Allemagne, par un certain nombre de médecins généralistes regroupés au sein de l'Académie de médecine environnementale. C'est d'ailleurs un médecin généraliste allemand, le Docteur Peter Ohnsorge, qui sera considéré comme l'un des pionniers en la matière.

Cette médecine rencontre plusieurs difficultés. Encore souvent confondue avec la santé environnementale, elle manque de véritables bases scientifiques et de pratiques standardisées. Or ces difficultés semblent cohérentes au vu de la complexité des interactions possibles entre deux écosystèmes différents. Mais les études scientifiques expérimentales coûtent cher, seul un petit nombre d'études sont réalisées avec des financements publics.

A ce stade de l'exposé, il nous semble important de rappeler la différence entre le système de soins et le système de santé. Le système de soins est une organisation qui propose avant tout des actes diagnostiques et thérapeutiques qui visent à rétablir la santé de quelqu'un ou d'un groupe. Le système

de santé est plus une réflexion et une organisation qui propose avant tout des actions de prévention visant à maintenir la santé d'un individu ou d'un groupe.

## ***B. Evolution de notre alimentation : la transition nutritionnelle***

### **1. L'alimentation**

C'est l'ensemble des actions qu'un être vivant développe instinctivement afin de se procurer les éléments nécessaires à sa croissance et à sa survie. C'est aussi une organisation qui nécessite un stockage et un approvisionnement régulier d'un ensemble d'aliments dont la quantité et la qualité peuvent varier, l'alimentation peut donc être qualifiée de plus ou moins saine ou équilibrée. Le mode de vie vient participer à cette qualification, l'alimentation peut être adaptée ou inadaptée au mode de vie. L'alimentation est influencée par la culture et l'évolution des sociétés. Elle fait aussi référence à une dimension psychologique, moins concrète, mais qui façonne plus ou moins consciemment notre quotidien. Il s'agit de la composante neuro-sensorielle de l'alimentation souvent basée sur le plaisir alimentaire ou son caractère réconfortant. Cette dimension a été bien explorée, elle fait référence à une communication entre des substrats extrinsèques leurs stimuli sensoriels et le système dopaminergique. Plus récemment, des découvertes scientifiques passionnantes ont complété cette approche en objectivant un axe de communication intrinsèque entre l'intestin et le cerveau (24).

Ces dernières découvertes renforcent l'intérêt de la prise en compte de l'alimentation dans la recherche du bien-être physique et psychique. Ces voies complexes de communication ont permis une avancée majeure dans l'éclairage physiopathologique des troubles du comportement alimentaire.

L'alimentation est un comportement d'un être isolé ou d'un groupe d'individu. On décrit diverse façon de cuisiner, de manger, d'apprécier le repas. Ces différents paramètres permettent d'établir des codes propres à une famille, une société, une culture, un état, une situation psychologique. Nous réalisons ce processus complexe parfois plusieurs fois par jour en s'approchant d'un comportement reflexe dicté par notre éducation et nos capacités d'adaptations aux variations quotidiennes de son environnement.

Cette action, semble s'être globalement complexifiée au fil des générations. Non pas à cause des difficultés d'accès à l'alimentation comme nos ancêtres l'ont connu, mais au contraire à cause de la difficulté relative du choix face à l'offre profuse d'aliments de qualité aléatoire. Les critères de « bien-être » et de besoins vitaux initialement accordés à l'alimentation ont rétrogradés au profit des critères économiques, de facilité d'accès, de gain de temps, de mode et de marketing alimentaire. Ces derniers conditionnent directement la qualité des aliments et le comportement alimentaire qui leur sera attribué. Nous avons souhaité éclairer le lien entre Environnement-Alimentation à travers un bref rappel historique de l'évolution de l'agriculture. Nous présentons ce rappel en Annexe 3. Cette annexe mériterait plus d'explications mais elle risquerait de nous éloigner des objectifs de notre travail.

### **2. L'aliment**

L'aliment est un composé avec une structure « physique » et un contenu « chimique ». Classiquement, nous décomposons l'aliment en seulement 3 éléments : les protéines, les glucides et les lipides. Cette analyse est juste mais elle ne permet qu'une estimation de l'apport énergétique. Cette approche basique fait référence à ce que l'on appelle maintenant les macronutriments de l'aliment. Ils apportent la structure et la matière à notre alimentation et lui confère son aspect macroscopique.

Une description plus précise de la matière alimentaire prend en compte les micronutriments. Ils n'apportent que peu ou pas d'énergie au sens physico-chimique directe du terme cependant ils ont des rôles toutes aussi indispensables à notre organisme. Leur tendance à se raréfier dans notre alimentation justifie de leurs accorder une attention supérieure. Ce d'autant que notre organisme possède des capacités de stockage en énergie quasi illimitées alors que celles en micronutriments sont limitées. Les

micronutriments regroupent les vitamines, les minéraux et les oligo-éléments. Ils ont un potentiel fonctionnel essentiel. Même à très faibles doses, ils sont promoteurs de multiples fonctions, on les dénomme aussi les nutriments bioactifs ou bionutriments. Les macros et les micronutriments sont complémentaires au bon fonctionnement de l'organisme.

L'eau est également considérée comme un macronutriment. En terme de volume elle représente le plus important des macronutriments et celui pour lequel nous avons le moins de capacité de stockage (une perte de seulement 8% de l'eau de notre corps, environ 4 litres suffisent à déclencher une réaction pathologique grave). L'eau représente 60% de la masse totale du corps. Elle n'apporte aucun substrat énergétique, en revanche, elle véhicule une grande quantité de micronutriments essentiels, d'où son intérêt vital en terme de quantité mais aussi de qualité.

### **3. Les calories vides**

Ce concept fait référence à une notion de densité des nutriments, schématiquement il s'agit de la proportion de micronutriments par rapport aux macronutriments. La valeur énergétique est fixée par les macronutriments et la richesse du contenu, vide ou plein, par les micronutriments.

Une calorie vide a la même teneur en énergie qu'une autre calorie mais elle manque d'un accompagnement en micronutriments tels que les vitamines, les minéraux alimentaires, les antioxydants, les acides aminés, les acides gras essentiels ou les fibres alimentaires. Elles sont dites « vides » de ces nutriments. Glucides et graisses (à l'exception des acides gras essentiels) ont pour fonction principale d'apporter de l'énergie. Les micronutriments ont en général une très faible valeur énergétique mais sont indispensables à la modulation mécanique du transit et de sa flore digestive, à la régulation métabolique et sensorielle à la constitution et l'entretien des tissus...

Autrement dit pour le même nombre de calorie l'aliment peut être plus ou moins riche en qualité et en diversité de micronutriment ce qui lui confère une valeur nutritive et fonctionnelle très variable.

Le risque de ce déséquilibre alimentaire est la malnutrition, avec en conséquence le surpoids.

La calorie vide inclue par exemple la molécule de glucose pure ou l'huile de palme isolée. Le développement et la consommation croissante d'aliment issue de l'agro-industrie ou reconditionnés sous forme de plats préparés-transformés bon marché tend à y diminuer la densité globale en micronutriments.

Le premier à illustrer ce concept est François Magendie, en 1816. Par des expériences sur les chiens décrits dans son Précis élémentaire de Physiologie, il affirme qu'un régime alimentaire exclusif en sucre raffiné ou huile est mortel. Selon lui le sucre pur est pire que rien, il met en garde sur sa consommation et exprime les prémices du concept des calories vides.

L'alcool est un autre exemple. L'éthanol est source d'énergie, mais les boissons alcoolisées sont très pauvres en éléments nutritifs. Là encore, nous pouvons parler de calories vides. De plus l'alcool est anorexigène, le patient alcoolique peut donc être en surpoids mais dénutri.

Les aliments suivants souvent trop raffiné contiennent une majorité de calories vides et peuvent entraîner un surpoids : gâteau, biscuits, bonbons, crème glacée, sodas, bière, pâte à pizza, pain de mie ou brioché, snacks, viennoiseries, charcuterie, frites industrielles, gélatine, sirop de maïs, margarine et certaines huiles comme l'huile de palme...

### **4. Les bio-nutriments naturels**

Les bio-nutriments sont principalement représenté par les micronutriments, cette dénomination découle des propriétés bioactives de mieux en mieux documentés de ces molécules. En effet, les micronutriments n'ont pas réellement de valeur énergétique directe mais ils participent à des fonctions essentielles de l'organisme comme la communication cellulaire ou la régulation génique et probablement aussi la

régulation énergétique pour lesquels il leur sont attribués des rôles de cofacteurs essentiels pour le métabolisme (25). D'où leurs caractéristiques de bio-nutriments.

Approximativement, les micronutriments représentent tout ce qui n'est pas lipides, protides, glucides. Les trois classes principales sont :

- Des vitamines (les vitamines A, B, C, D, E et K),
- Des minéraux (par exemple le calcium et le phosphore),
- Des oligo-éléments (par exemple le fer, zinc, sélénium et manganèse).

S'associe à ces trois classes une famille moins connue les composés phytochimiques naturels (par exemple les flavonoïdes, les caroténoïdes, les coumarines, et phytostérols)

Cependant un certain nombre macronutriments peuvent posséder des propriétés de bio nutriment car en plus de leur fonction énergétique, par exemple quelques acides gras polyinsaturés essentiels (tels que l'acide eicosapentaénoïque et l'acide docosahexaénoïque qui sont des omégas 3) ou protides essentiels possédant des acides aminés essentiels.

En outre, les fibres alimentaires qui sont des glucides complexes peuvent être métabolisé par le microbiote intestinal produire des métabolites indispensables à d'autres fonctions de l'organisme. Ce sont prébiotiques, des composants alimentaires naturels non-dégérés censés améliorer la santé en influençant favorablement, par une stimulation sélective de certaines bactéries probiotiques, la flore intestinale.

Par ailleurs il existe une dernière classe de nutriment difficile à classer qui partage aussi des propriétés de bio-nutriments ce sont les produits alimentaires contenant des micro-organismes, communément appelé les probiotiques lorsqu'ils sont présentés sous forme de complément alimentaire. Ce sont des micro-organismes vivants (bactérie ou levure, notamment ferment lactique) qui, ingéré en quantité suffisante vont potentiellement remodeler la flore intestinale et l'état de santé correspondant.

Les rôles attribués à ces différentes molécules sont extrêmement variés et souvent toujours en cours d'exploration mais globalement ils semblent tous être indispensable au maintien en bonne santé.

## **5. Les bio-nutriments chimiques**

L'évolution du mode de production de nos aliments a indéniablement modifié leurs compositions. En effet, aujourd'hui au-delà des glucides, protides, lipides et micronutriments précédemment cités notre alimentation est parsemée de composés chimiques parfois simplement liés à des résidus accidentels d'exposition mais plus généralement secondaire à une exposition bien codifiée. Ces composés se regroupent au sein de la grande famille des xénobiotiques. Xéno provient du grec ancien : « étranger » et bio «vie» ce sont des substances présentes dans un organisme vivant mais qui lui sont étrangères. Elles ne sont ni produit par l'organisme lui-même, ni par son alimentation naturelle. Elles proviennent de la chimie minérale exercée par l'homme depuis le début du siècle dernier (par exemple, les pesticides, les médicaments dont les antibiotiques).

Or ces molécules possèdent elles aussi réelle des caractéristiques biactives qui sont été longtemps inconnues. Cependant leurs conditions d'études sont complexes et les rôles objectivés par de nombreux scientifiques a fait suite à de nombreux débats. Nous tacherons d'examiner leurs éventuelles implications dans le développement de l'obésité infantile au cours de notre travail.

La quantité de ces bio-nutriments est en général minime mais essentielle, leur rôle est primordial dans la croissance, la production d'énergétique, l'équilibre hormonal, les compétences immunitaires, les processus de désintoxication, ainsi que de nombreuses autres fonctions.

L'étude du resveratrol, un polyphénol qui est présent dans certains fruits comme le raisin et les mûres, a eu un retentissement médiatique et scientifique important au début des années 90. Il a été qualifié

d'inhibiteur de l'oxydation du LDL et pourvoyeur d'un effet cardio-protecteur (26) (27). Il a donc été retenu parmi les meilleurs candidat pour résoudre l'énigme du paradoxe français, une expression qui renvoie à la situation surprenante de la région du sud-ouest, où malgré une consommation élevée de graisses animales et régulière en vin il est observé un taux relativement bas de maladies cardiovasculaires (comparativement aux pays du nord de l'Europe).

Ces découvertes ont initié une pléthore d'études sur le rôle protecteur potentiel de ces polyphénols.

Aujourd'hui il est de plus en plus rapporté que des carences en bio-nutriments, sont des facteurs de risque d'instabilité du génome mais plus généralement d'altération de la santé. D'autre part la découverte d'une omniprésence des bio-nutriments chimiques laisse suggérer des interférences possibles avec le fonctionnement physiologique des bio nutriments naturels.

### ***C. Les xénobiotiques dont les perturbateurs endocriniens***

#### **1. Perturbations d'écosystèmes et découverte de perturbateurs du système endocrinien**

Un perturbateur endocrinien est « une substance ou un mélange exogène altérant les fonctions du système endocrinien et induisant de ce fait des effets indésirables sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou au niveau des (sous)-populations ». Cette définition actuellement en vigueur a été rédigé par l'OMS en 2002. Le terme de « perturbateur endocrinien » est prononcé pour la première fois en 1991 lors de la conférence de Wingspread organisée à l'initiative du spécialiste en santé environnementale : Theo Colborn.

Cependant c'est grâce à Rachel Carson, biologiste expérimentée, que l'on doit la prise de conscience sur cette notion fondamentale. C'est suite à l'observation d'une disparition progressive des oiseaux de printemps dans plusieurs régions des Etats-Unis qu'elle publie en septembre 1962 son livre « Silent Spring ». Elle y dénonce et démontre la corrélation entre l'emploi massif des pesticides, leurs présences dans les sols et rivières et les nuisances engendrées sur la faune et flore environnante, notamment en détaillant comme exemple concret et symbolique de l'amincissant réactionnel des coquilles d'œufs de ces oiseaux. Par ailleurs elle déclare aussi avoir constaté une augmentation du taux de cancer et de malformations néonatales à cette même période.

Quasi-simultanément, ce sont des troubles des fonctions sexuelles, des malformations des organes sexuels, et des féminisations des mâles de la faune marine qui sont observés à différents endroits du monde. Les animaux étaient victimes du tributylétain (TBT) contenu dans les peintures des bateaux, du dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) puissant pesticide mais aussi des polychlorobiphényles (PCB). Tous ces composés étaient retrouvés chez les poissons, les gastéropodes et les alligators atteints. Des tests in vivo et in-vitro en laboratoire reproduisaient ces mêmes effets délétères.

Dans les années 70, les preuves se multiplièrent chez les animaux mais aussi pour la première fois chez l'homme. C'est la tragédie du diéthylstilbestrol (DES), un di-phénol de synthèse. Il sera à l'origine du développement de nombreux cas d'infertilité, d'adénocarcinomes du vagin et de malformations des organes génitaux d'enfants dont les mères ont consommé le Distilbène® en prévention de fausses-couches spontanées et ces pathologies ont été transmises sur au moins trois générations.

En 1976, la catastrophe de Seveso en Italie marque les esprits, avec le rejet dans l'atmosphère d'une dioxine hautement cancérigène la 2,3,7,8-Tétrachlorodibenzo-p-dioxine. Puis de l'affaire du chlordécone ou Képone, un pesticide organochloré, qui sera finalement interdit aux USA, en 1976 pour ses effets cancérigènes, neurologiques et testiculaires. Il faudra attendre 1993 pour qu'il soit interdit dans les bananeraies des DOM-TOM françaises.



Puis d'autres études démontrèrent que le phénomène ne se restreignait pas qu'au milieu aquatique ou « ponctuellement humain » mais tous les milieux semblaient être contaminés. Ce constat alarmant, fut dénoncé en 1996 dans l'ouvrage fondateur « *Our Stolen Future* » du Professeur Colborn et son équipe.

En 1992, les premiers mécanismes physiopathologiques commencent à être bien décrits par une équipe de chercheurs danois puis confirmé par d'autres équipes internationales. Ils établissent le lien entre la baisse de la fertilité humaine, basée sur la baisse de la qualité spermatique des hommes en 50 ans et le rôle « oestrogène-like » de certains perturbateurs.

Au début 2000, le professeur Skakkebaeck et son équipe complètent l'analyse en proposant le concept du « Testicular Dysgenesis Syndrome (TDS) ». Ils objectivent que l'augmentation des cas de cancer testiculaire, de cryptorchidie, d'hypospadias et la baisse de qualité spermatique observés, ne seraient que des symptômes des effets oestrogéniques et/ou anti-androgéniques dus à l'exposition croissante et anarchiques à des substances environnementales.

Le 15 juin 2016 la commission européenne sur le sujet, 54 ans après les premiers constats, est encore au stade de la réflexion sur les critères définissant ces substances, et au débat de leurs éventuelles imputabilité.

Cette commission ayant lieu 2 ans et demi plus tard que prévu sur le calendrier réglementaire, réclame des preuves scientifiques plus fortes pour accusés les perturbateurs endocriniens (PE) avant d'établir un plan d'action : c'est un véritable coup de tonnerre, c'est un retour en arrière qualifié « d'irréalistes » par la communauté scientifiques experts sur le sujet. Le principe de précaution semble n'avoir aucune implication ici et les propositions de réglementations paraissent gelées.

L'ANSES réagit et recommande une classification en plusieurs catégories des PE : les PE avérés, présumés et suspectés. Cette déclinaison permet "une application règlementaire plus souple", argumente l'ANSES. Des niveaux d'encadrement différenciés pourraient ainsi être introduits en fonction des usages et des populations exposées. Par exemple, une interdiction des PE avérés, des PE présumés et des PE suspectés pourrait être envisagée dans la réglementation encadrant les jouets. Dans le cas de la réglementation applicable aux pesticides, seuls les PE avérés et présumés seraient interdits, et les PE suspectés feraient l'objet d'un encadrement basé sur les risques.

Dans un commentaire critique publié mercredi 27 juillet 2016, l'Endocrine Society estime que les propositions de Bruxelles en la matière ne sont pas à même de protéger la santé publique. Les termes utilisés par la société savante d'origine américaine, qui représente 18 000 chercheurs et cliniciens internationaux spécialistes du système hormonal, sont sans ambiguïté. Les critères proposés par Bruxelles ne respectent pas l'état de la science et exigent « un niveau de certitude scientifiquement presque inatteignable » pour classer une substance dans la catégorie des PE. Ils précisent leur présence à des degrés divers dans la chaîne alimentaire, dans les produits domestiques d'usage courant (contenants alimentaires, cosmétiques, retardateurs de flamme...).

L'Endocrine Society souligne que plus de 1 300 études publiées dans la littérature scientifique font état de « liens entre l'exposition aux perturbateurs endocriniens et des maladies ou des troubles sérieux comme l'infertilité, le diabète, l'obésité, des cancers hormono-dépendants et des désordres neurologiques ». Les scientifiques rappellent que des études récentes ont estimés le cout des dégâts sanitaires dus à l'exposition de la population européenne à ces substances encore non réglementées « de l'ordre de 163 milliards d'euros par an, en frais de soins et en perte de productivité économique ». « Le coût humain, lui, est incalculable », ajoute la société savante. D'autre part le cout de la souffrance des patients et de leurs entourages n'est pas non plus pris en compte financièrement. Avant d'être adoptés, les critères mis sur la table par Bruxelles devront être discutés par les Etats membres et passeront devant le Parlement européen.

## **2. Les perturbateurs endocriniens obésogènes**

Le dernier « état de la science » officiel sur le sujet publié par l’OMS en 2012 sur le sujet référence non loin de 800 substances potentiellement actives sur notre système endocrinien. L’OMS déclare le potentiel obésogène de certaines de ces substances et appelle à une forte et urgente mobilisation des instances législatives. La découverte du caractère obésogène de ces perturbateurs endocriniens (PE) n’a fait qu’augmenter et élargir la liste des récepteurs et des systèmes hormonaux affectés (28).

Les principaux messages de ce rapport sont les suivants :

- L'obésité, le diabète et le syndrome métabolique sont dus à une perturbation du stockage de l'énergie et sont donc potentiellement sensibles aux PE obésogènes.
- L'obésité, le diabète et le syndrome métabolique ont leurs origines au cours du développement et sont influencés par l'environnement tout au long de la vie.
- Les expositions de modèles animaux aux PE obésogènes ont entraîné une prise de poids. Ils ont perturbé de nombreux composants du système endocrinien impliqués dans le contrôle de la prise de poids (tissu adipeux, le cerveau, le muscle squelettique, le foie, le pancréas et le tractus gastro-intestinal)
- Des études épidémiologiques humaines ont montré une association entre l'exposition à plusieurs polluants organiques persistants (POP) in utéro, et une augmentation de la prise de poids au cours des premières années de la vie.
- Des études transversales et des études prospectives ont mis en évidence un lien solide et cohérent entre l'exposition des adultes à certains POP et le diabète de type II.

Selon l’OMS il y a suffisamment de preuves pour affirmer que la prévalence mondiale de l'obésité, du diabète et du syndrome métabolique ont augmenté sur les trois dernières décennies. Or il y a aussi suffisamment de preuves pour affirmer que ces maladies ont une origine endocrinienne et donc l’augmentation de la prévalence de ces maladies peut potentiellement être corrélée à l’augmentation de l’exposition à perturbations endocriniennes. Cependant ils signalent un manque d’études permettant de superposer les résultats obtenus chez animal à la pathologie humaine. Nous tenterons de réévaluer plus spécifiquement la situation concernant l’obésité de l’enfant à travers ce travail.

## **3. Les autres polluants chimiques (les autres PE)**

### **• Les détergents et tensioactifs**

Les tensioactifs sont les composés indispensables à l'hygiène et à la cosmétologie. Ils dispersent les corps gras dans l'eau. Ils entrent dans la composition des shampooings, gels douches, crèmes, laits, produits de maquillage, produits solaires, dentifrices, etc. Ils sont également utilisés dans de nombreuses industries (textiles, cuir, métallurgie, etc.) (cnrs.fr, 2011).

En 2001, le volume mondial de production de tensioactifs est de 11 millions de tonnes (cnrs.fr, 2011).

Ils sont introduits dans l'environnement par les industries qui les produisent et par les rejets domestiques via les stations d'épuration.

### **• Les plastifiants**

Un plastifiant est une molécule, à l'état solide ou à l'état liquide plus ou moins visqueux qui est ajouté aux formulations de différents types de matériaux pour les rendre plus flexibles, plus

résistants, plus résilients et/ou plus faciles à manipuler. Un plastifiant rend par exemple le plastique souple et flexible.

Le Bisphénol A et les phtalates sont parmi les plastifiants les plus utilisés. On les retrouve dans de nombreux objets du quotidien.

La production annuelle mondiale de BPA en 2006 était d'environ 3,8 millions de tonnes (Geens, 2009). Cette forte production est le résultat des nombreuses utilisations : ce composé est ainsi utilisé pour la fabrication de résines polycarbonates et de résines époxydiques présentes dans les bouteilles, emballages alimentaires, industries électrique et électronique, industrie du bâtiment, équipement de la maison, peintures, encres d'imprimerie, etc. (INRS.fr, 2010).

On trouve les phtalates dans pratiquement tous les articles en PVC tels que les profilés (cadre pour fenêtre), anneaux de dentition, ballons, nappes, tuyaux, rideaux de douche, colles, lubrifiants, etc. On les retrouve également dans les aliments, en partie suite à la migration des phtalates présents dans les containers et emballages. La production mondiale est d'environ 3 millions de tonnes par an (INRS.fr, 2004).

Différentes études ont révélé la présence de plastifiants dans les eaux usées après traitement en station d'épuration.

- **Les pesticides**

Ils font partie des biocides et il existe un classement fonctionnel en Herbicides, Fongicides, Insecticides, Moluscucides, rodenticides, Corvicides, etc.... et un classement moléculaire, les grandes familles sont :

- Les organochlorés (hydrocarbures chlorés), comme le DDT synthétisé dès les années 1940, sont des pesticides très stables chimiquement. Le DDT a été utilisé partout dans le monde dans la lutte contre les insectes, jusqu'à ce que l'on découvre qu'il était peu dégradé et pouvait se concentrer dans les organismes en bout de chaîne alimentaire, par bio-accumulation, avec des risques certains pour la santé humaine.
- Les organophosphorés sont des composés présents dans l'environnement qui ont des effets neurotoxiques sur les vertébrés.
- Les pyréthroïdes sont des insecticides de synthèse très toxiques pour les organismes aquatiques.
- Les carbamates, très toxiques, sont utilisés comme insecticides et fongicides.

Les pesticides sont des composés chimiques répandus volontairement dans l'environnement pour lutter contre les organismes vivants jugés nuisibles (animaux, végétaux, micro-organismes). Ils sont principalement utilisés par les agriculteurs. Le premier usage intensif d'un pesticide, le DDT, remonte à l'époque de la seconde guerre mondiale.

La France est le premier consommateur européen de pesticides en tonnage : de 70 000 à 100 000 tonnes de substances actives y sont commercialisées chaque année, qui polluent dans les sols, les eaux de surfaces et profondes et l'alimentation.

Une grande partie des pesticides épandus est dispersée dans l'atmosphère. Disséminés par le vent et parfois loin de leur lieu d'épandage, ils retombent avec les pluies directement sur les plans d'eau et sur les sols d'où ils sont ensuite drainés jusque dans les milieux aquatiques par les eaux de pluie. Les pesticides sont ainsi aujourd'hui à l'origine d'une pollution diffuse qui contamine toutes les eaux continentales.

Indépendamment de l'exposition agricole classique, il existe des sources importantes liées à des pollutions accidentelles comme, par exemple, lors du rejet de 1 250 tonnes de pesticides dans le Rhin, en novembre 1986. La sécurisation de l'usage de ces produits s'est amélioré dans le domaine professionnel cependant d'après un rapport de l'ANSES de 2010 et le CNRS il reste une contamination importante par négligence des conditions de stockage ou des techniques d'application défectueuses, ainsi que des rejets sans précaution de résidus ou d'excédents notamment dans la sphère privée.

- **Les matières eutrophisantes**

Les matières eutrophisantes sont des matières nutritives à l'origine d'une forme particulière de pollution : l'eutrophisation (ou dystrophisation). Ce type de pollution se produit lorsqu'un milieu aquatique reçoit trop de matières nutritives assimilables par les algues et que celles-ci prolifèrent. Les principaux nutriments composant ces matières eutrophisantes sont le phosphore (contenu dans les phosphates) et l'azote (contenu dans l'ammonium, les nitrates et les nitrites) (cnrs.fr, 2011c).

C'est dans les années 1960 avec la subite et rapide dégradation des lacs en aval de zones fortement urbanisées qu'on a pris conscience de ce phénomène.

Ces matières eutrophisantes ont pour principales origines les épandages agricoles excessivement riches en engrais (azote et phosphore), les rejets industriels ou urbains d'eaux usées (nitrates, ammonium, excréments, phosphates des lessives)

- **Les métaux lourds**

On parle maintenant davantage d'Eléments Traces Métalliques (ETM) qui normalement présents naturellement à l'état de traces dans le sol mais on les retrouve aussi dans de nombreux objets : les piles (cadmium), l'électronique (le cuivre), les tuyauteries (plomb), les prothèses de hanches (nickel), etc. et donc en dehors de leur environnement naturel. En outre, ces métaux peuvent être présents sous la forme de nanoparticules notamment utilisées dans certaines crèmes solaires. Ils sont alors introduits dans l'eau via le baigneur.

- **Les médicaments et cosmétiques**

En 2009, chaque français a dépensé 114 € pour l'achat de médicaments : les français sont ainsi les plus gros consommateurs européens de médicaments. Or, les substances actives qui composent ces médicaments peuvent avoir des effets sur les écosystèmes. Un exemple probant est celui de l'éthinylestradiol, hormone de synthèse présente dans la pilule contraceptive. En effet, ce composé, ingéré par la femme, est ensuite excrété puis se retrouve dans les eaux usées. Les stations d'épuration, qui sont chargées de nettoyer les eaux usées, éliminent très mal ce genre de composés. Ainsi, l'éthinylestradiol est rejeté dans les rivières où il est accusé de perturber la reproduction et les caractères sexuels (poissons mâles féminisés) de la faune aquatique : il est qualifié de perturbateur endocrinien.

Un autre exemple est le tamoxifène, un médicament utilisé dans le traitement du cancer du sein. Ce composé est lui aussi qualifié de « perturbateur endocrinien » à cause de ses propriétés anti-oestrogéniques (anti-féminisant).

Outre les eaux usées domestiques, les effluents provenant des hôpitaux sont également très chargés en résidus de médicaments.

Enfin, différents composés utilisés dans les cosmétiques peuvent aussi polluer les écosystèmes : c'est le cas du paraben utilisé comme conservateur dans de nombreux produits tels que les shampoings ou les gels douche.

- **Autres produits industriels**

Il existe une multitude de produits industriels. C'est le cas par exemple des alkylphénols, des polychlorobiphényles (PCB), des retardateurs de flammes bromés ou encore des composés perfluorés, ces derniers sont utilisés dans les revêtements imperméables des chaussures et vêtements ou dans les poêles en téflon. Par ailleurs, il existe des substances naturelles rejetées par les industries. C'est le cas par exemple du sel, qui est rejeté en grande quantité par les usines de dessalement de l'eau de mer.

**Au total**, les PE les plus connus parmi des centaines d'autres sont le Bisphénol A, les phtalates, les pesticides et résidus de pesticides organochlorés, les PCB, les parabènes, les composés perfluorés.

Ce sont les plus connus car les plus étudiés mais pas forcément les plus nocifs. Pourtant certains peuvent paraître indispensables, par exemple les retardateurs de flammes bromés (RFB) qui ont probablement évité de nombreuses catastrophes. Cependant ils ont pu parfois être utilisés par excès et sans se soucier de leurs dégradations. Aujourd'hui ils sont interdits ou limités au sein de l'Union européenne. Ils ont été reconnus PE avérés pour leurs altérations des fonctions de reproduction et thyroïdiennes. Cependant ce qui a été négligé et leurs capacités à persister dans l'environnement. Qu'ils s'agissent des produits en cours d'utilisation ou de leurs déchets, ces composés se retrouvent dans l'environnement et contaminent l'air, le sol et l'eau. Ces contaminants peuvent ensuite entrer dans la chaîne alimentaire, où ils sont présents principalement dans les aliments d'origine animale, tel que le poisson, la viande, le lait et les produits dérivés. Leurs demi-vies peuvent représenter plusieurs années, ils sont un exemple d'une catégorie particulière de PE, les polluants organiques persistants (POP).

L'enjeu est maintenant de mieux contrôler leur production, leur indication et leur destruction. Par exemple les sels de bore sont considérés comme une alternative aux RFB peu nuisible à l'égard de l'environnement. L'objectif n'est pas de régresser mais d'évoluer.

Les PE peuvent perturber la sécrétion, transports, site d'action et leurs dégradations des hormones

Les perturbateurs endocriniens fonctionnent en perturbant l'homéostasie de l'organisme. Les constats cliniques de perturbation sur la faune ou la flore sont là, des études épidémiologiques humaines les confortent. Mais il est difficile d'établir des doses acceptables et des doses toxiques.

Les définitions de toxicologie classique ne sont pas pertinentes aux PE.

La dose létale 50 (DL50) elle la dose qui induit la mort de 50% de l'échantillonnage.

Le L.O.A.E.L. (Low Observed Adverse Effect Level) est la dose minimale pour observer un effet nocif.

Le N.O.A.E.L. (No Observed Adverse Effect Level) est la dose sans effet nocif observé c'est-à-dire de la concentration maximale en dessous de laquelle aucun phénomène toxique n'est observé.

L'A.D.I. (Acceptable or Daily Intake) est la dose journalière admissible ou tolérable qui représente la quantité théorique d'une substance qu'un individu quelconque en bonne santé peut assimiler sans risque pour sa santé. Elle est calculée en divisant par 100 de façon théorique la N.O.A.E.L.

Plusieurs revues internationales ont tenté de caractériser les perturbateurs endocriniens en reportant des chiffres face au DL50, NOAEL et ADI. Les points de comparaisons des différentes études et les réglementations législatives se basent d'ailleurs sur ces seuils de référence. Seulement, il semblerait que leur fonctionnement soit bien plus complexe que cela. Ainsi, les perturbateurs endocriniens mettent en jeu les mécanismes de signalisation, de régulation et d'action physiologiques plutôt que les mécanismes classiques de la toxicité conduisant au dysfonctionnement ou à la mort cellulaire (14).

En effet, le mode d'action d'un composé peut varier en fonction de nombreux paramètres comme :

- L'espèce concernée : faune, flore, homme,
- L'individu : âge, sexe, prédisposition génétique, vulnérabilité physiologique,
- La voie d'exposition : digestif, respiratoire, cutanée,
- Les facteurs physiques climatiques : altitude, ensoleillement, température,
- La fenêtre d'exposition : par exemple l'embryogenèse, l'adolescence, la gamétogénèse,
- Les autres molécules environnantes : effet synergique, agoniste/antagoniste, inducteur/inhibiteur enzymatique,
- Le milieu : in vivo ou in vitro,
- L'effet « cocktail » lors d'une exposition à différentes classes,
- Leurs capacités de s'accumuler dans certain tissu, le tissu adipeux en particulier.

La découverte du potentiel d'action des perturbateurs endocriniens vient fendre le dogme de la toxicologie réglementaire établi au XVIème siècle :

*« Tout est poison et rien n'est sans poison ; la dose seule fait que quelque chose n'est pas un poison. »*  
Paracelse (1537).

Aujourd'hui ce dogme est toujours d'actualité mais il dichotomise la toxicologie en toxicologie antique et toxicologie contemporaine.

#### **D. Le microbiote intestinal (29)**

Le microbiote intestinal représente la communauté des micro-organismes qui habite notre tube digestif. C'est un écosystème complexe est essentiellement composé d'une grande diversité de bactéries et, dans une moindre mesure, d'archées, d'eucaryotes et de virus. Le nombre de cellules bactériennes dans cet écosystème est estimé à  $10^{14}$  soit dix fois plus de cellules que toutes cellules de l'organisme associé. Réunies, elles pèsent autour de 1,5 kg. L'étude du microbiote intestinal a recensé entre 1 000 et 1 150 espèces bactériennes différentes, chaque individu en héberge au moins 160 (espèces). Le nombre de gènes microbiens non redondants est estimé à 3,3 millions (30), soit jusqu'à 150 fois plus que le nombre de gènes codant pour des protéines dans le génome humain (20 à 25 000) (31). Ces gènes microbiens interviennent notamment dans production d'un certain nombre d'enzymes impliquées dans la dégradation des nutriments, elles sont même indispensables à celle des sucres complexes et participe à la biosynthèse de certaines vitamines (par exemple vitamine K, B12, B8).

Au cours de la dernière décennie, la composition microbienne de l'intestin a été l'objet de recherches de plus en plus intense en raison de la découverte de son impact sur divers problèmes de santé.

Le projet sur le microbiome humain (PGH), MetaHIT (Metagénome of Human Intestinal Tract) et le projet ELDERMET, ainsi que de nombreux laboratoires à travers le monde, ont profité des nouvelles technologies à haut débit (séquençage aléatoire global communautaire) pour caractériser intégralement le contenu du microbiote humain et en étudier le contenu génétique. Grâce à ces études, il est devenu évident que ces micro-organismes ne sont pas résidents simplement passifs de l'intestin, mais ont un rôle important notamment dans la nutrition et le bien-être de l'individu.

Les bactéries autochtones ont évolué dans l'intestin pour former une relation mutuellement bénéfique avec leurs hôtes humains. Les bactéries dans l'intestin ont évolué afin de survivre dans cet environnement unique, elles ont par exemple acquis des mécanismes de modulation des réponses inflammatoires de l'hôte. Parallèlement, l'évolution de l'hôte a permis d'acquérir des récepteurs Toll-like (TLR) utilisés pour identifier les antigènes tels que les bactéries et adapter les réactions de défense immunitaire.

Cette importante population microbienne vit normalement en symbiose avec son hôte et se nourrit de substrats exogènes, végétaux et animaux issus de notre alimentation, ainsi que de substrats endogènes propres à l'hôte, les mucines. Cette double fonction des mucines illustre bien ce phénomène de symbiose, d'une part elles participent à l'entretien nutritif de cette flore et d'autre part elles jouent un rôle de barrière protectrice entre l'épithélium de l'hôte et ces bactéries.

La composition globale de l'intestin dépend d'une multitude de paramètres dont les plus évidents sont l'âge, de l'état de santé, du type d'alimentation et du lieu géographique de l'individu. En fonction de ces différents paramètres un déséquilibre dans la composition et les fonctions des différentes espèces peut survenir. Dans ce cas, la symbiose devient dysbiose et potentiellement pathogène.

### **1. La genèse du microbiote intestinal**

Elle commence dès la naissance voir dès la vie intra-utérine d'après Jiménez et al. 2005 ; et al. 2008. Depuis quelques années le paradigme de l'environnement intra-utérin stérile est remis en question. Il semble exister une biotope amiotique qui participe précocement à la genèse du microbiote intestinal puis survient le bouleversement de la naissance qui expose immédiatement le nouveau-né à la complexité biologique et chimique de notre environnement. Par conséquent, le mode d'accouchement est le deuxième déterminant majeur influençant cette colonisation. C'est un véritable biofilm cutanéomuqueux qui atteint rapidement dès les premières de vie tout le tube digestif avec des espèces bactériennes spécifiques sur chaque segment.

L'enfant qui né par voie basse est influencé par une multitude de niches écologiques, en particulier la flore vaginale, fécale et cutanée. Ensuite, les intestins du nouveau-né sont rapidement colonisés par les bactéries de l'environnement périnatal global. Initialement les bactéries prédominantes semblent être des *Escherichias coli* et des streptocoques, puis simultanément l'environnement médié par l'alimentation va prendre une place prédominante. Le lait maternel, par exemple va participer à un enrichissement en bifidobactéries et les lactobacilles. Plus tard, ce seront d'autres genres bactériens qui vont s'installer dans le tractus intestinal comme *Bacteroides* et *Eubacterium*. Le sevrage en lait maternel et le début de la diversification alimentaire participent à de nouveaux changements dans la composition du microbiote. Puis le microbiote intestinal se stabilise est considéré comme en équilibre et mature entre l'âge de deux et trois ans (Palmer et al. 2007).

### **2. Diversité et composition du microbiote intestinal :**

Il s'agit d'un écosystème dynamique dont la composition varie en fonction du temps et selon les états physiopathologiques ou les changements prolongés de régime alimentaire. Cependant la composition initiale est d'une grande importance, car celle acquise à l'âge de 2 à 3 ans peut rester stable pendant des décennies. L'importante variabilité interindividuelle de sa composition complique considérablement la compréhension des fonctions du microbiote intestinal.

L'identification d'un noyau phylogénétique composé des bactéries communes à différents individus (core microbiota) s'avère toujours aussi difficile. En revanche la diversité interindividuelle du microbiote intestinal semble moins importante et donc plus facilement analysable lors que l'on se place à un rang taxonomique supérieur comme le genre ou le phylum (le phylum se place entre le règne et la classe sur l'échelle de classification des espèces vivantes). Les différentes analyses montrent que, parmi

les 50 phylums bactériens connus, quatre sont prépondérants et communs dans le microbiote intestinal distal, les deux premiers étant les plus dominants :

- Firmicutes (trois des genres principaux sont les Ruminococcus, Clostridium et Lactobacillus) ;
- Bacteroidetes (deux des genres principaux sont les Bacteroides et Prevotella) ;
- Actinobacteria (par exemple Bifidobacteria) ;
- Proteobacteria (par exemple Escherichia).

D'autre part la composition microbienne change en fonction des segments de l'intestin, la majorité des études s'intéressent à la flore colique car c'est la plus riche en biodiversité mais surtout parce qu'elle est beaucoup plus facile d'accès. L'intestin grêle par exemple contient beaucoup plus d'Actinobactéries et de Streptocoques.

Leurs proportions varient considérablement d'un individu à un autre. Etant donné que le microbiote est un système écologique complexe et clos, il semble que chaque relation microbe-hôte est caractérisée par une co-évolution continue médiée par les différents événements au cours de la vie de l'hôte. Les conséquences de cette co-évolution est la mise en place d'un microbiote d'une biodiversité unique chez chaque individu, telle **une empreinte microbiologique**.

Au contraire de l'importance de la biodiversité interindividuelle sur le plan descriptif (taxonomique), la diversité fonctionnelle du microbiote intestinal interindividuelle est moins importante. Cela a permis d'établir des profils fonctionnels du microbiote et d'introduire le concept d'un noyau fonctionnel ou core microbiome (au lieu d'un core microbiota désignant le noyau phylogénétique). Ce noyau fonctionnel est constitué de familles de gènes retrouvés systématiquement avec une abondance similaire dans le microbiote d'individus différents, malgré des profils taxonomiques différents. Cette stabilité fonctionnelle spécifique est probablement due à la redondance de dizaines, voire des centaines, de gènes issus de bactéries différentes mais codant pour des fonctions similaires.

### **3. Fonctions du microbiote intestinal :**

#### **• Des fonctions trophiques :**

Il exerce une grande influence sur la maturation du tube digestif, en particulier sur l'épaisseur de la muqueuse intestinale, la taille des villosités, la production de mucus (les mucines), la vascularisation épithéliale et l'activité enzymatique de la muqueuse.

#### **• Des fonctions protectrices :**

Le microbiote intestinal est une véritable barrière, protégeant le tube digestif de l'implantation et de la multiplication de bactéries exogènes potentiellement pathogènes. Le microbiote module l'impact des toxines produites par les micro-organismes pathogènes, soit en les dégradant, soit en agissant sur leur synthèse, soit en modifiant la sensibilité des entérocytes à ces toxines.

Le microbiote joue un rôle essentiel dans la maturation générale du système immunitaire intestinal. Cela a notamment été mis en évidence par les nombreuses anomalies constatées chez les souris élevées en conditions stériles et dépourvues artificiellement de microbiote.

#### **• Des fonctions dites « émergentes » de communication cellulaire et d'épigénétique :**

Des modifications qualitatives dans la composition du microbiote ont été mises en évidence chez les individus obèses ou enfants allergiques. Certaines bactéries peuvent avoir un rôle protecteur et d'autres un rôle inducteur de maladies inflammatoires, métaboliques, voire de troubles comportementaux. Un travail important de recherche est encore nécessaire afin de comprendre ces observations.



- **Des fonctions métaboliques :**

Le microbiote intestinal exerce des fonctions métaboliques essentielles à la digestion. Une fraction des aliments n'est pas digérée à la sortie de l'intestin grêle et subit des processus de fermentation notamment au niveau du microbiote colique. Ce processus de fermentation engendre la production de gaz mais aussi de nombreux métabolites essentiels comme les acides gras à chaîne courte qui sont de véritables nutriments pour les colonocytes. Ces acides gras à chaînes courtes participent à l'état de santé de notre muqueuse colique et sont impliqués dans un processus de récupération énergétique.

Ce processus métabolique permet de fournir jusqu'à 10 % des besoins énergétiques de l'homme.

D'autre part le microbiote intestinal participe aussi à la synthèse de certaines vitamines (vitamine K, B12, B8) et régule plusieurs voies métaboliques comme l'absorption des acides gras, du calcium, du magnésium.

« La digestion de l'indigestible »

La dégradation des sucres complexes présents dans nos aliments s'effectue au niveau du côlon par l'intermédiaire d'une grande variété d'enzymes appelées carbohydrate-actives enzymes (CAZymes). Ces enzymes sont produites quasi-exclusivement par les bactéries intestinales. Le génome humain ne code que pour 8 à 17 CAZymes qui permettent de dégrader seulement le lactose, le saccharose et l'amidon. En revanche, l'exploration de seulement 177 génomes bactériens de référence a permis d'identifier environ 10 000 enzymes impliquées dans la digestion des sucres.

Principaux substrats indigestibles par l'homme et digérés par le microbiote :

- Les « fibres alimentaires » sont des polysaccharides de plantes résistants à la digestion et à l'absorption au niveau de l'intestin grêle, mais qui subissent en revanche une fermentation complète ou partielle par le microbiote colique.
- L'amidon est un polysaccharide présent dans les graines, les tubercules, les rhizomes et les fruits. Ce substrat est la cible des amylases salivaires et pancréatiques de l'homme, et l'absorption des produits d'hydrolyse est assurée au niveau de l'intestin grêle. La structure granulaire et insoluble de l'amidon cru limite l'accès aux enzymes humaines, et sa dégradation est incomplète lorsque le bol alimentaire atteint le côlon. Cette partie résiduelle de l'amidon est un substrat du microbiote du colique.
- Les composants de la paroi de la cellule végétale sont riches en polysaccharides complexes. Ce sont la cellulose, les hémicelluloses, les pectines, la lignine et les glycoprotéines. La cellulose est constituée de chaînes avec des centaines, voire des milliers, de résidus glucoses.
- Les glycosaminoglycane qui sont des polysaccharides complexes d'origine animale et fongique.
- Les mucines qui sont des glycanes endogènes de l'hôte (protéines hautement glycosylées) recouvrant les surfaces muqueuses de l'intestin. Au niveau du côlon, elles forment une barrière physicochimique en séparant l'épithélium intestinal de la lumière colique.
- 5 % des acides biliaires sécrétés dans la bile parviennent donc au côlon où ils sont métabolisés par les bactéries du microbiote en acides biliaires dits secondaires.

Fermentation des produits d'hydrolyse des polysaccharides :

Le processus biochimique de digestion anaérobie et de fermentation des chaînes de polysaccharidiques aboutit à des métabolites intermédiaires comme l'acide formique, l'acide succinique et l'acide lactique. Les produits finaux de ce processus sont les acides gras volatils ou SCFA (short-

chain fatty acid), comme le butyrate, l'acétate et le propionate. Le butyrate est le SCFA le mieux étudié aujourd'hui, il a une fonction indispensable puisqu'il constitue la première source d'énergie des colonocytes. En cas de déficit l'autophagie ou l'autolyse de ces dernières augmentent et la qualité de la muqueuse tend à se dégrader.

Les SCFA auraient d'autres fonctions bénéfiques, telles que l'inhibition de la prolifération des cellules tumorales du côlon via la stimulation de la croissance de colonocytes sains mais également des propriétés anti-inflammatoires, et semblent jouer un rôle contre la résistance à l'insuline et contre l'obésité chez les souris.

- **Précisions techniques :**

La plupart des études métagénomiques du microbiote intestinal humain distal consistent à séquencer des fragments d'ADN bactérien extrait des selles.

On distingue deux types d'études métagénomiques :

- Celles qui se focalisent exclusivement sur l'ADN codant pour l'ARN 16S des ribosomes et donnent la répartition taxonomique de la population bactérienne ;
- Celles qui séquent un grand nombre de fragments d'ADN bactérien afin d'obtenir un échantillonnage au hasard des fonctionnalités codées par la flore microbienne.

Afin d'étudier comment la flore intestinale réagit de façon dynamique à divers facteurs, il est souvent utilisé un modèle animal faisant appel à des souris « humanisées », c'est-à-dire nées sans germes, puis ensemencées par gavage d'une flore prélevée chez des sujets humains.

- **Les dysbioses intestinales :**

Le microbiote intestinal est un écosystème en équilibre qui s'autorégule en permanence. Cet équilibre est sous la menace d'agressions pouvant conduire à sa rupture (agents infectieux, des médicaments, des produits chimiques, modification du régime alimentaire...). La dysbiose est un déséquilibre du microbiote associé à des conséquences néfastes pour l'hôte, ces conséquences peuvent être silencieuses comme celles suspectées dans l'obésité ou symptomatiques comme cela semble être le cas dans le syndrome de l'intestin irritable. Une dysbiose peut résulter d'un déséquilibre qualitatif (fonctionnel) ou quantitatif (proportionnel), par exemple un excès en micro-organismes délétères et/ou de l'insuffisance relative en micro-organismes bénéfiques pour l'hôte.

- **Dysbioses intestinales :**

Le microbiote intestinal est un écosystème en équilibre qui s'autorégule en permanence. Cet équilibre est sous la menace d'agressions pouvant conduire à sa rupture (agents infectieux, des médicaments, des produits chimiques, modification du régime alimentaire...). La dysbiose est un déséquilibre du microbiote associé à des conséquences néfastes pour l'hôte, ces conséquences peuvent être silencieuses comme celles suspectées dans l'obésité ou symptomatiques comme cela semble être le cas dans le syndrome de l'intestin irritable. Une dysbiose peut résulter d'un déséquilibre qualitatif (fonctionnel) ou quantitatif (proportionnel), par exemple un excès en micro-organismes délétères et/ou de l'insuffisance relative en micro-organismes bénéfiques pour l'hôte.

Après l'achèvement du projet du génome humain en 2003, la recherche a mis l'accent sur le microbiome humain, défini comme « la communauté écologique commensale, symbiotique, et des micro-organismes potentiellement pathogènes qui partagent notre espace corporel » (32).

Le microbiote s'étudie sous différentes approches. L'approche quantitative est basée sur l'analyse des proportions des différentes familles de bactériens, les déséquilibres sont des dysbioses intestinales. Et l'approche qualitative est basée sur l'analyse fonctionnelle de ces différentes familles, les anomalies

remarquables sont des dysbiomes. Avant de présenter les résultats issus de notre revue de la littérature nous avons jugé important de rappeler un échantillon des études les plus marquantes dans l'avancée de ce domaine de recherche.

### **Dysbiose et obésité chez la souris**

En 2004 et en 2006 des grandes études chez la souris ont objectivé la capacité du microbiote intestinal à augmenter l'extraction de l'énergie du bol alimentaire. Par conséquent le microbiote intestinal peut potentialiser l'absorption des glucides et le stockage des lipides dans le tissu adipeux de l'hôte. (Turnbaugh PJ. 2006. *Nature* ; Backhed F et al. 2004. *PNAS*). Cette capacité d'extraction calorique supérieure chez la souris phénotypiquement obèse a été objectivée par simple transplantation de flore intestinale. Lorsque la flore intestinale de souris obèses était transplantée à des souris minces, ces dernières grossissaient (Turnbaugh PJ et al. 2009. *Nature*). Par ailleurs des souris axéniques (sans flore intestinale) avaient une adiposité réduite en comparaison aux souris conventionnelles (Backhead et al. 2004. *PNAS*). Leur adiposité était restaurée lorsqu'elles étaient recolonisées pendant au moins 14 jours par une flore conventionnelle (Caesar R et al. 2012. *Gut*).

Chez la souris obèse, cette dysbiose obésogène a été bien identifiée, elle correspond à une perte de l'équilibre du ratio Firmicutes/Bacteroidetes. Ce déséquilibre correspond à une réduction de près de 50% des Bacteroidetes et une augmentation proportionnelle des Firmicutes comparativement aux souris minces. (Ley RE et al. 2005. *PNAS*). Cette corrélation a été renforcée plus récemment par Murphy et al. (2010) qui a observé une augmentation du nombre de Firmicutes chez des souris conventionnelles soumises à un régime hyperlipidique.

### **Dysbiose et obésité chez l'Homme**

Chez l'Homme, la même tendance est observée chez l'homme (Ley RE et al. 2010. *Curr Opin Gastroenterol*). Le microbiote fécal d'individus obèses montrait une capacité accrue d'extraire l'énergie.

Chez des jumeaux par exemple, il a été retrouvé une diminution de la proportion des Bacteroidetes chez les individus obèses par rapport à leurs jumeaux minces. Cependant cette diminution était accompagnée d'une augmentation des Actinobactéries. Ces glissements, même légers, semblaient assurer l'augmentation de la capacité d'extraction calorique.

En 2006, Jeffrey Gordon et son équipe ont comparé les microbiotes d'humains obèses et minces. Ils ont observé que les sujets obèses présentaient une proportion moindre en Bacteroidetes mais supérieure en Firmicutes en comparaison aux sujets minces. Afin de savoir si la composition du microbiote pouvait changer lorsque les personnes obèses maigrissaient, 12 sujets obèses de l'étude ont été soumis à un régime hypocalorique. Ces régimes se sont accompagnés d'une perte de poids et d'une modification de la flore intestinale. Ces nouveaux profils bactériens partageaient beaucoup plus de similitudes avec ceux des sujets minces. (Ley et al. 2006). Or plus la perte de poids était importante plus la proportion de Bacteroidetes augmentait dans leur microbiote.

### **Dysbiome et obésité, chez l'homme**

Aruguman et al. en 2011 a montré l'existence de corrélation entre certains gènes bactériens utilisés comme biomarqueurs, et l'âge, le sexe, l'origine géographique et l'IMC des individus. Ils ont ainsi identifié 3 biomarqueurs fortement associés à l'IMC de l'hôte, deux de ces marqueurs étaient des complexes ATPase donc potentiellement pourvoyeurs d'une extraction d'énergétique supérieure. Dans le contexte de l'obésité, cela suggère que l'analyse des fonctions dérivées de ce métagénome bactérien pourrait être plus importante que la structure phylogénétique en elle-même.

Récemment, une étude métagénomique menée par le consortium international MetaHit a porté sur une cohorte de 292 adultes danois comprenant 123 personnes non-obèses et 169 obèses. (Le Chatelier, Nielsen, Qin, Prifti, Hildebrand, Falony, et al. 2013). Il en résulte 2 groupes d'individus certains avec

un microbiome moins riche (en moyenne 500 000 gènes bactériens), et un autre plus riche (en moyenne 600 000 gènes bactériens). Les individus qui avaient le plus de complications liées à l'obésité avaient une tendance significative à avoir un microbiome plus pauvre. Au niveau phylogénétique, les individus à microbiome riche avaient une plus grande proportion de Verrucomicrobia, Actinobacteria et Euryarchaeota tandis que les individus à microbiome plus pauvres avaient une plus forte proportion de Proteobacteria et de Bacteroidetes.

Une étude menée par le consortium français MicroObes portant sur une cohorte de 49 adultes obèses ou en surpoids a confirmé les résultats de l'étude MetaHit. Par ailleurs, cette étude a montré que la prise d'un régime pauvre en calories mais riche en fibres et en protéines permettait une augmentation de la diversité bactérienne (Cotillard *et al.* 2013). Cette modification a été associée à une amélioration des caractéristiques cliniques des individus (perte de poids, amélioration de la sensibilité à l'insuline, diminution du taux de triglycérides plasmatiques).

Comme tous les écosystèmes, le microbiote présente une infinie de variantes, cependant, la multitudes d'études sur le sujet depuis une quinzaine d'année a permis d'identifier certaines compositions plus à risque que d'autres d'influencer le développement de l'obésité, et certaines pourraient même être protectrices. Concernant l'obésité, celle qui est le plus souvent associée à ce phénotype chez la souris et l'humain est l'augmentation du ratio Firmicutes / Bacteroidetes (F/B). Il est maintenant convenu que la surcharge pondérale peut être favorisée par une dysbiose bactérienne intestinale. Cependant chez l'enfant le microbiote intestinal est en constante évolution au moins jusqu'à l'âge de 2 à 3 ans puis son équilibre dynamique reste fragile ce qui explique probablement une certaine hétérogénéité des données nous allons vous présenter. L'objectif de ce travail est de mieux comprendre les interactions hôte-environnement débouchant sur une situation à risque d'obésité chez l'enfant.

Chez l'enfant certaines familles de bactéries sont plus spécifiquement citées :

- Les Lactobacillales et bifidobactéries appartenant au phylum des Firmicutes.
- Les Prevotellas, Bacteroides, bacteroides fragilis appartenant au phylum des Bacteroidetes.
- Escherichia coli étant une espèce du phylum protéobactérie.

En conclusion, d'une part les polysaccharides non digérés par le système enzymatique de l'homme fournissent les substrats nécessaire à la survie de la flore intestinale. D'autre part cette digestion secondaire par les enzymes bactériennes offre des substrats essentiels à la santé de la muqueuse colique et permet de restituer près de 10% des calories ingérées à son hôte. Au-delà de cette approche énergétique la flore digestive semble aussi intervenir dans la régulation d'autres fonctions essentielles de l'organisme (maturation immunitaire, métabolisme, protection mécaniques et d'autres fonctions émergentes en cours d'exploration tels que les troubles du comportement alimentaire). Chaque microbiote intestinal est un écosystème complexe dont les composantes microbiennes sont en équilibre dynamique avec l'hôte et son environnement. Mieux comprendre cet écosystème pour préserver sa symbiose bénéfique pour de la santé de l'hôte signe tout l'intérêt de poursuivre les recherches sur le sujet.

La genèse microbiote et son équilibre dépendent de notre environnement, nous avons donc souhaité étudier l'implication de cet écosystème à notre problématique de l'obésité infantile. La multiplication des études suggère de plus en plus l'implication du microbiote intestinal dans la physiopathologie de l'obésité. Différents profils pourraient favoriser le développement de l'obésité. Ces profils sont qualifiés de dysbioses. Dans la suite de notre travail nous consulterons notre revue de la littérature pour tenter d'établir un lien entre les éléments environnementaux impliqués dans le développement de ces dysbioses notamment celle suspectée d'intervenir dans le développement de l'obésité infantile.

### **E. Origines développementales de la santé**

Les prémices de ce concept surgissent il y a maintenant près d'un siècle grâce aux expériences du Dr CR Stockard qu'il résume dans un ouvrage complet en 1921 intitulé *Developmental rate and structural expression : an experimental study of twins, double monsters and single deformities, and the interaction among embryonic organs during their origin and development*. Il s'intéresse à l'environnement dans lequel l'embryon et le fœtus se développent et en déduit que des contraintes environnementales même modestes sur des courtes durées peuvent induire des changements spectaculaires dans le phénotype de la descendance. Par exemple, il décrit qu'une diminution de la « tension d'oxygène » de l'eau environnante pendant la courte période de la gastrulation (seconde phase de développement embryonnaire lors de laquelle l'activité mitotique est en continu ralenti), cela induit des malformations des embryons de truites qui s'accompagneront fréquemment d'altérations métaboliques. Il introduit l'idée que certaines expositions pendant la vie embryonnaire peuvent altérer le phénotypique de la progéniture (33) (34).

Ces idées pionnières restent initialement focalisées sur l'immédiateté du phénomène et n'évoquent pas d'éventuel lien entre l'exposition précoce et l'apparition tardive de maladies.

Ce n'est que dans les années 1980 qu'une véritable révolution dans la compréhension des maladies chroniques de l'adulte survient. Parmi les premiers promoteurs on peut citer l'épidémiologiste britannique David James Barker (1938-2013). Il est à l'origine de ce nouveau paradigme : les origines développementales de la santé (DOHaD : *Developmental Origins of Health and Disease*) plus communément appelé : l'origine fœtale des maladies de l'adulte, ou « hypothèse de Barker ».

Barker avait noté une curieuse coïncidence : les régions d'Angleterre où le taux mortalité infantile était le plus élevé dans les années 20 se superposent avec les régions où, 60 ans plus tard, le taux de décès à l'âge adulte par maladies coronariennes est le plus élevé. La première cause de mortalité infantile étant liée au petit poids de naissance, les enfants nés hypotrophes qui survivaient à cet état semblaient présenter plus de risque de développer une maladie coronarienne à l'âge adulte.

Afin de mieux observer ces événements des deux extrémités de la vie potentiellement liés, il participa à la constitution de plusieurs cohortes rétrospectives historiques, notamment grâce à des archives précises et minutieusement conservées dans la ville de Preston comté d'Hertfordshire en Angleterre. Il traça, avec l'aide de C. Osmond, toutes les naissances de la 1ère moitié du XXème siècle.

De ces cohortes, ressortira une association significative entre divers aspects de la croissance, avant la naissance jusqu'à la mortalité, et la présence de maladies chroniques à l'âge adulte tant chez les hommes que chez les femmes.

Au vu de ces observations empiriques DJ Barker émet une hypothèse : les maladies de l'adulte peuvent avoir une origine fœtale.

Cette hypothèse se base sur le fait que des perturbations de l'environnement nutritionnel, obstétrical, et psychosocial ayant un retentissement sur le développement fœtal peuvent aller jusqu'à entraîner des modifications métaboliques irréversibles et ainsi augmenter le risque de maladies à l'âge adulte. Il s'agit en particulier les maladies chroniques mais aussi de troubles psychiques (certains troubles de la personnalité et schizophrénie par exemple).

Ces champs de recherche se sont ensuite inspirés de deux modèles empiriques :

- L'expérimentation animale et ses manipulations nutritionnelles in-utéro

- Les cohortes rétrospectives exposées à des épisodes de famines (l'étude phare est celle de la famine hollandaise en 1945) (35).

Les principales expositions étudiées sont les produits chimiques ou médicamenteux, les agents infectieux, une nutrition déséquilibrée ou bien un stress psychosocial majeur (36).

Ainsi les fœtus qui se développent dans un environnement nutritionnel défavorable in-utero naissent avec un faible poids, présentent, dès que l'environnement le permet après la naissance, une croissance, une maturation accélérée jusqu'à parfois une réelle puberté précoce leur permettant de se reproduire plus précocement.

Aujourd'hui une multitude de cohortes rétrospectives et surtout prospectives ainsi que des études bénéficiant des progrès techniques et scientifiques s'accordent à valider l'hypothèse de Barker (34). Par exemple la revue systématique de la littérature faite par Huxley montre que le poids de naissance et le périmètre crânien à la naissance sont inversement proportionnels à la pression artérielle à l'âge adulte. La variation de la qualité de l'environnement intra-utérin, par exemple, la disponibilité des nutriments, de l'oxygène et l'exposition à différentes hormones, y sont démontrés comme des facteurs de risque de différentes maladies métaboliques.

Ses travaux ont fait resurgir un autre concept évoqué en 1962 par Neel JV : le « génotype économe » (37). Les populations exposées à un apport inadéquat, irrégulier ou fluctuant d'alimentation sont génétiquement sélectionnées pour atteindre un degré élevé d'efficacité dans l'utilisation calorique ou dans l'accumulation des graisses. De leur capacité de stockage dépendra leur capacité de survie. Lorsque l'on dispose de plus d'aliments, cette efficacité peut amener à une augmentation du risque de l'obésité-surpoids (OMS 1995).

Des gènes aujourd'hui étiquetés *diabétogènes* ont persisté à travers des siècles d'évolution parce qu'ils confèrent un avantage immédiat de survie en période de privation de nourriture. En revanche, ils sont préjudiciables lors de la surconsommation (38). A partir de ce constat Hales et Barker ont ainsi suggéré l'hypothèse du « phénotype économe » dans l'étiologie du diabète de type 2. Le concept sous-jacent est que la sous ou mal-nutrition fœtale ou postnatale précoce imposent des mécanismes d'épargne nutritionnelle qui conditionneront la programmation métabolique de l'individu à cette situation.

Par conséquent, si l'environnement nutritionnel post natal s'avère trop différent, l'individu s'expose à un phénomène « d'adversité nutritionnelle » par rapport à sa vie antérieure, la croissance des cellules et des organes sera altérée suite à cette difficulté d'adaptation. Si la privation a été sévère une simple reprise d'une alimentation « normale » peut engendrer des difficultés d'adaptation.

Ces « nouvelles » connaissances ne font que renforcer la triste vulnérabilité des plus faibles et des plus pauvres. Historiquement ils étaient beaucoup plus exposés aux carences alimentaires et donc aussi aux risques de troubles métaboliques et psychiatriques secondaires. Ces adultes aujourd'hui sont les plus exposés à l'alimentation bon marché bien souvent hypercalorique et pauvre en bionutriments.

Sur le plan psychologique, on peut aussi imaginer qu'une telle « frustration » des générations antérieures lors des périodes de restrictions soit à l'origine de certains comportements compensatoires actuels avec des comportements alimentaires proches du « passage à l'acte ». L'alimentation malsaine est propice, elle est bon marché et bénéficie d'une majoration de l'offre. Elle dégage une sensation apaisante, rassurante et nourrissante instantanément.

La corrélation entre l'environnement précoce et ses conséquences biologiques et pathologiques possibles à l'âge adulte est maintenant bien reconnue, cependant de nombreuses zones d'ombres persistent quant aux mécanismes impliqués. L'épigénétique, expliquée ci-dessous, va nous permettre d'apporter des premiers éléments de réponse, mais ce domaine de recherche n'en est probablement qu'à ces prémices. De nombreux scientifiques poursuivent ces recherches sur cette hypothèse épigénétique.

Au niveau national nous pouvons citer Claudine JUNIEN qui dans ce domaine allie connaissances empiriques et fondamentales.

### ***F. L'Épigénétique : un nouveau concept scientifique***

L'épigénétique étudie le contrôle de l'expression des gènes. Un véritable code épigénétique est en train d'être mis à jour. Au XXIème siècle, la définition maintenant couramment acceptée de l'épigénétique est « l'étude des changements héréditaires dans la fonction des gènes, ayant lieu sans altération de la séquence ADN ».

Chacune de nos cellules possède le même patrimoine génétique et pourtant, elles ne développent pas les mêmes caractéristiques. Cette distinction fondamentale résulte de l'expression des gènes. Chaque cellule est soumise à un contrôle spécifique de cette expression, à l'origine de leur différenciation : ce contrôle se nomme l'épigénétique.

La notion d'épigénétique émerge dans les années 50, mais ne se développe réellement que depuis une quinzaine d'années. Son berceau, la génétique, a alimenté la pensée scientifique pendant plusieurs siècles. Le dernier né, l'épigénétique est finalement dévolue à l'environnement. L'épigénétique, discipline passionnante et prometteuse d'après l'institut Curie en 2013, propose une nouvelle façon d'étudier le rôle fondamental de l'environnement sur l'expression de nos gènes et apporte un début d'explication sur les nombreux mécanismes physiopathologiques qui en découlent.

#### **1. Définitions de termes :**

*Un gène :*

Il correspond à une séquence d'Acide Désoxyribo Nucléique du chromosome, cette séquence d'ADN est « codante » ou, pour la majorité, « non codante ». Les fonctions de ces segments non codant sont en cours d'exploration. Le gène est transmissible d'une génération à l'autre.

*Un génome :*

Il correspond à l'ensemble du matériel génétique d'une espèce ou d'un individu.

*La génomique :*

La génomique est une discipline de la biologie moderne. Elle étudie le fonctionnement d'un organisme, d'un organe ou d'une pathologie telle le que le cancer à l'échelle du génome, au lieu de se limiter à l'échelle d'un seul gène.

Elle se divise en deux branches :

- La génomique structurale, qui se charge du séquençage du génome entier ;
- La génomique fonctionnelle, qui vise à déterminer la fonction et l'expression des gènes séquencés en caractérisant le transcriptome et le protéome.

*Un allèle :*

C'est une version variable d'un même gène. Au sein d'une même espèce, le génome d'un individu est différent d'une personne à l'autre, c'est le polymorphisme génétique. Ce polymorphisme est dû à l'apparition de mutations qui sont des variations de la séquence nucléotidique. Il peut donc exister dans les populations naturelles plusieurs séquences différentes d'ADN pour un même locus. Nous possédons pour chaque gène deux allèles un maternel et un paternel

*L'épigénome :*

L'épigénome est l'ensemble des modifications épigénétiques d'une cellule.

*L'épigénomique :*

Elle étudie l'ensemble des modifications épigénétiques d'une cellule.

*Un phénotype :*

Le phénotype est l'ensemble des caractères observables d'un individu. Très souvent, l'usage de ce terme est plus restrictif : le phénotype est alors considéré au niveau d'un seul caractère, à l'échelle cellulaire ou encore moléculaire. L'ensemble des phénotypes observables chez un individu donné est parfois appelé le phénotype.

*La protéomique :*

Ce terme désigne la science qui étudie les protéomes, c'est-à-dire l'ensemble des protéines d'une cellule, d'un organe, d'un tissu, d'un organe ou d'un organisme à un moment donné et sous des conditions données.

Dans la pratique, la protéomique s'attache à identifier de manière globale les protéines extraites d'une culture cellulaire, d'un tissu ou d'un fluide biologique, leur localisation dans les compartiments cellulaires, leurs éventuelles modifications post-traductionnelles ainsi que leur fonction et leur quantité.

Elle permet de quantifier les variations de leur taux d'expression en fonction du temps, de leur environnement, de leur état de développement, de leur état physiologique et pathologique, de l'espèce d'origine. Elle étudie aussi les interactions entre les protéines, ou entre la protéine et l'ADN ou l'ARN, ou d'autres substances.

*La métabolomique :*

La métabolomique est une science très récente qui étudie l'ensemble des métabolites (sucres, acides aminés, acides gras, etc.) présents dans une cellule, un organe, un organisme. Elle utilise la spectrométrie de masse et la résonance magnétique nucléaire. Elle nous sera particulièrement utile dans cet exposé.

## **2. Rappels historiques :**

L'épigénétique ne s'est développée que très récemment mais c'est maintenant une discipline scientifique à part entière (cf. Annexe 2). Cela étant, l'origine du concept est très ancienne : Aristote (384-322 av. J-C) croyait en une épigénèse, c'est-à-dire au « développement d'une forme organique individuelle dérivée de l'informe », marquant l'entrée dans un long débat entre l'épigénèse et la préformation.

Encore aujourd'hui, la question est de savoir dans quelle mesure nous sommes préprogrammés ou façonnés par l'environnement.

Si cela continue à susciter des controverses, il reste que l'épigénétique peut être perçue comme une science venant combler la brèche entre l'inné et l'acquis.

## **3. ADN et mécanismes modulateurs à l'origine du développement de l'épigénétique**

L'ADN est une longue macromolécule composée de nucléotides. Chez l'humain, il fait environ 2 mètres de long, le tout contenu dans le noyau de la cellule d'un diamètre d'environ 5 µm. La macromolécule d'ADN y est enroulée et compactée autour de protéines complexes appelées histones. L'ADN ainsi embobiné et entouré est alors appelé chromatine.

Au sein d'un noyau, il est possible de visualiser différents états de condensation de la chromatine, allant de l'ADN condensé dans les chromosomes à l'ADN nu. L'état de condensation est un facteur de contrôle



de l'accessibilité à l'information génétique. La chromatine condensée est appelée hétérochromatine. Dans cette phase, l'accessibilité des éléments de transcription à l'ADN est réduite. L'ADN est alors principalement silencieux et faiblement transcrit. L'euchromatine est sa phase décondensée. L'ADN y est plus accessible et peut être potentiellement transcrit.

L'état de la chromatine est un premier facteur qui peut être modifié de façon épigénétique.

Les marqueurs épigénétiques sont des marqueurs chimiques se fixant sur les histones et l'ADN.

L'ajout ou le retrait de ces marqueurs modifient les interactions entre les nucléosomes, unités d'ADN enroulé autour de quatre histones.

Les marqueurs épigénétiques influencent ainsi localement le degré de condensation de la chromatine sur le gène. Si les nucléosomes sont proches les uns des autres, ils « cachent » une partie de l'ADN qui ne pourra être lue par la machinerie de transcription.

Des modifications épigénétiques qui affectent les histones permettent à la chromatine de passer de l'un à l'autre de ces états.

La structure de l'ADN va être plus ou moins accessible à la transcription via 3 mécanismes fondamentaux et un quatrième plus indirect :

- **Les positions des nucléosomes :**

Si les nucléosomes sont déplacés le long de l'ADN par des enzymes, ils libèrent la séquence d'ADN reconnue par le facteur de transcription. La position des nucléosomes peut donc limiter l'accès à l'ADN.

- **La méthylation de l'ADN :**

L'ajout de groupes méthyles (-CH<sub>3</sub>) peut empêcher les facteurs de transcription de se fixer à l'ADN, l'accès de la lecture est réprimé. Elle concerne principalement les cytosines de l'ADN placées dans les séquences CG, CHG et CHH (H = A, T ou C). Une autre modification, la 5-hydroxyméthylation, a été mise en évidence plus récemment. Par conséquent, si les méthylations se font dans les régions promotrices des gènes, c'est généralement une répression de l'expression génique, alors qu'une méthylation à l'intérieur des gènes est souvent corrélée à une forte expression.

Les méthylations sont maintenues au cours des divisions cellulaires à condition que les enzymes de méthylations soient présentes et actives.

Plusieurs catégories d'enzymes de méthylation ont été caractérisées : des enzymes qui apposent des marques de novo et des enzymes dites de maintenance.

Les enzymes de maintenance permettent de maintenir la méthylation lorsque l'ADN se réplique avant la division cellulaire. Ce maintien des méthylations au fil des divisions cellulaires permet leur transmission à la génération suivante. Dans le cas contraire, les méthylations sont perdues.

Il existe également des déméthylases qui retirent activement la méthylation.

L'apposition de marques *de novo* nécessite une information spécifique qui peut être un ARN complémentaire de la séquence à méthyler, ou une modification d'histone particulière : leur rôle le mieux documenté à ce jour a lieu pendant les premiers stades du développement embryonnaire par les *de novo* méthyltransférases Dnmt3a, Dnmt3b et Dnmt3L. Il en résulte un processus très complexe appelé « reprogrammation épigénétique ». C'est un peu le Big Bang de la méthylation débouchant sur le concept « d'empreinte parentale ».

- **Les modifications des histones**

Pour une identification correcte de l'ADN codant par les éléments de transcription, les histones doivent être modifiées pour rendre « lisible » la séquence de nucléotides. Ces modifications régulent l'expression des gènes et leurs altérations entraînent une régulation anormale.

Chez l'homme les modifications des histones consistent en des méthylations mais aussi des acétylations. Les histones étant les protéines associées à l'ADN au sein de la chromatine, leurs modifications influent sur la structure de la chromatine, donc sur l'expression des gènes.

Lorsque ces modifications provoquent une condensation de la chromatine, le gène devient inaccessible aux complexes de transcription, son expression est donc réprimée. Il existe plusieurs histones qui peuvent être modifiées en plusieurs endroits (notamment sur les acides aminés lysines et méthionines).

- **Les ARN non codants (notamment les miARN):**

Ils représentent 98% du génome et peuvent provoquer des variations de structure de l'ADN, des méthylations d'ADN ou des modifications des histones et réguler ainsi l'expression des gènes. Il semble qu'il y ait une coordination entre les différents processus épigénétiques pour créer des domaines chromatiniens aux capacités de transcription différentes, pilotant ainsi l'expression des gènes... (cf mi ARN gamète mâle)

#### **4. Les enjeux dans la recherche actuelle :**

La génétique et le décodage complet du génome ne parvenaient pas à expliquer l'ensemble des mécanismes de différenciation observé, il persistait des zones d'ombre entre les génotypes et les phénotypes. L'épigénétique, cette nouvelle discipline scientifique complémentaire à la génétique commence enfin à éclaircir ces zones d'ombres.

Elle étudie les mécanismes de mémoire de l'influence de l'environnement sur la cellule aboutissant le plus souvent à une modulation de la régulation de l'expression des gènes.

Les jumeaux monozygotes, dits « vrais jumeaux », sont issus d'un même œuf. Ils possèdent le même génotype. Clones naturels, ils développent pourtant au cours de leur vie de nombreuses différences. Leur environnement et leur style de vie influenceraient-ils leur différenciation ?

Pourquoi les clones d'animaux artificiels s'avèrent-ils être différents de leur « mère » ?

L'épigénétique correspond à l'étude des changements dans l'activité des gènes, n'impliquant pas de modification de la séquence d'ADN et pouvant être transmis lors des divisions cellulaires. Contrairement aux mutations qui affectent la séquence d'ADN, les modifications épigénétiques sont réversibles mais transmissibles.

Les gènes sont donc toujours tous présents et dans toutes les cellules mais leurs « états » varient considérablement d'un tissu à l'autre, d'un moment à l'autre en fonction de l'environnement qui entoure la cellule. Ils sont dit : Actifs ou inactifs, allumés ou éteints, exprimé ou réprimés.

Ces différents termes définissent l'état d'un gène. Ils font tous référence au même phénomène : un gène est un segment d'ADN qui contient l'information nécessaire à la synthèse d'une ou de plusieurs molécule(s) qui constitue(nt) l'organisme.

L'épigénétique permet une adaptation relativement rapide sur l'échelle de l'évolution. Les plantes, par exemple, ont cette faculté de s'adapter à leur environnement, de fleurir lorsque les températures s'élèvent et de réduire leur activité au maximum durant l'hiver. De manière générale, des études montrent que de nombreux facteurs environnementaux peuvent induire des modifications épigénétiques contrôlant ainsi l'expression de nos gènes.

L'épigénétique peut elle aussi se transmettre d'une génération à l'autre.

Une étude montre que des femmes hollandaises ayant porté un enfant pendant la famine de l'hiver 1944 ont ensuite accouché d'enfants plus petits que la moyenne. Des enfants qui, tout au long de leur vie, ont vécu les séquelles de ce manque de nutrition in utero et qui, malheureusement, l'ont ensuite transmis à leurs enfants. Ainsi, si la nutrition peut induire des modifications épigénétiques importantes, celles-ci peuvent, dans certains cas, se transmettre d'une génération à l'autre. La transmission intergénérationnelle des caractères épigénétiques est une révolution puisque l'hérédité des caractères était vue comme l'apanage de la génétique.

La consommation d'alcool, le stress et l'état psychologique pourraient aussi être des facteurs potentiels de modifications épigénétiques. On comprend dès lors, et après tous ces constats, que les études épigénétiques soient reconnues d'utilité publique.

La découverte des mécanismes épigénétiques montre la complexité de la régulation de nos gènes. Sa compréhension apportera probablement de nouveaux outils de traitement.

La visualisation de l'épigénome, se développe grâce à de nouvelles technologies dans le domaine de microscopie. Elle permettra de visualiser des états de la chromatine, et observer l'état actif ou inactif des gènes. Ces nouvelles technologies aideront probablement à mieux comprendre le rôle de l'ADN non codant.

Le mécanisme de méthylation est celui qui, pour l'instant, concentre le plus l'attention des chercheurs. Des altérations du degré de méthylation à différents gènes clés de la régulation de l'identité cellulaire ont été observées dans de nombreuses pathologies. Ainsi l'inhibition, par un mécanisme de méthylation, de gènes « suppresseur de tumeurs » a été corrélé au développement de certains cancers.

L'épigénétique est déterminée par deux variables majeures :

- L'environnement cellulaire mais plus largement de l'individu ;
- Le temps c'est à dire plus précisément « l'âge physiologique de la cellule »

Ces deux variables vont aboutir à des conditions « bio-physico-chimiques » particulières qui vont moduler toute la structure de l'ADN sans en modifier le contenu. La modulation est spécifique en fonction des régions. L'accessibilité de ces régions déterminera le niveau d'expression de la molécule correspondante.

« Si l'on compare l'élaboration d'un être vivant à la construction d'une maison, les gènes permettent la synthèse des briques [...] Mais l'agencement de ces briques, le nombre de briques à fabriquer à un moment donné ne sont pas le ressort du code génétique, et dépendent de processus cellulaires interactifs. » Conrad Waddington

« L'ADN est comme une bande magnétique porteuse d'information, mais qui ne sert à rien sans magnétophone. L'épigénétique joue en quelque sorte le rôle du magnétophone. » Bryan Turner (Birmingham, RU)

« On peut sans doute comparer la distinction entre la génétique et l'épigénétique à la différence entre l'écriture d'un livre et sa lecture. Une fois que le livre est écrit, le texte (les gènes ou l'information stockée sous forme d'ADN) seront les mêmes dans tous les exemplaires distribués au public. Cependant, chaque lecteur d'un livre donné aura une interprétation légèrement différente de l'histoire, qui suscitera en lui des émotions et des projections personnelles au fil des chapitres. D'une manière très comparable, l'épigénétique permettrait plusieurs lectures d'une matrice fixe (le livre ou le code génétique), donnant lieu à diverses interprétations, selon les conditions dans lesquelles on interroge cette matrice ». Thomas Jenuwein (Vienne, Autriche)

## 5. Applications cliniques :

« L'épigénétique archive les contraintes de l'environnement »

Par quels mécanismes les stress environnementaux très précoces peuvent-ils s'incorporer dans le programme génétique et affecter durablement le phénotype ?

On sait maintenant que les modifications moléculaires complexes induites par ce stress ne changent pas le code génétique mais agissent sur le niveau d'expression des gènes, c'est-à-dire sur la quantité de protéines produites à partir de ces gènes.

Depuis une vingtaine d'années, des données scientifiques de plus en plus nombreuses ont mis en évidence le fait que des marques épigénétiques s'apposent sur les gènes tout au long du développement et, en particulier, au moment de la vie in utero. Au cours de ces dernières années, trois grandes découvertes vont révolutionner l'épigénétique.

1. Les marques épigénétiques peuvent être, à tout instant, perturbées par l'environnement, mais ces perturbations sont réversibles. Cependant, selon le phénomène biologique et tout particulièrement la phase du développement où survient la perturbation, leurs conséquences peuvent être, elles, irréversibles.
2. Ces perturbations peuvent avoir des conséquences pour la santé des années plus tard.
3. Ces marques épigénétiques peuvent exercer des effets transgénérationnels, transmis aussi bien par la mère que par le père.

Notre intérêt accordé à l'environnement et à l'augmentation de la prévalence de l'obésité infantile a nécessité de développer l'approche épigénétique de cette pathologie. Nous la développerons tout particulièrement dans la partie facteurs environnementaux biologiques.

## Partie 2 - RESULTATS

### I. METHODOLOGIE

---

Nous avons choisi de réaliser une revue de la littérature afin de mieux comprendre l'impact de l'environnement sur l'obésité de l'enfant et de résumer ce que sous-entend la notion de « facteurs de risques environnementaux » de l'obésité infantile. Puis, nous avons déterminé cinq entités à notre environnement afin de mieux analyser sa complexité : l'environnement biologique, chimique, physique, cognitif et socio-anthropologique.

Ensuite, nous avons utilisé le module CRBM (Constructeur de Requêtes Bibliographiques Médicales) du moteur de recherche CISMEF (Catalogue et Index des Sites Médicaux de langue Française) établie par le Centre hospitalier universitaire de Rouen. Ce moteur de recherche a utilisé la base de recherche PUBMED.

Il nous a permis d'établir une équation de recherche avec les mots-clés MeSH correspondant à notre sujet d'étude. La définition de l'équation de recherche la plus appropriée n'a pas été facile, soit trop restrictive, soit trop évasive.

Après de nombreuses tentatives voici l'équation de recherche retenue :

```
(((((environment.mc[TER_MSH]) OR exposition environnementale.mc[TER_MSH]) OR  
polluants environnementaux.mc[TER_MSH]) OR troubles liés à une substance.mc[TER_MSH]) OR  
perturbateurs endocriniens.mc[TER_MSH]) OR dysbiose.mc[TER_MSH]) OR Microbiome gastro-  
intestinal.mc[TER_MSH]) OR microbiote.mc[TER_MSH]) OR épigénèse génétique.mc[TER_MSH])  
OR régulation de l'expression des gènes au cours du développement.mc[TER_MSH]) OR  
pesticides.mc[TER_MSH]) OR adipogenèse.mc[TER_MSH]) OR qualité alimentaire.mc[TER_MSH])  
OR contrôle des aliments.mc[TER_MSH]) OR publicité comme sujet.mc[TER_MSH])) AND obésité  
infantile.sr[TER_CIS]
```

« Environnement » : en référence au cadre global de notre sujet d'étude comprenant ainsi des notions de l'environnement physique et socio-anthropologique.

« Exposition environnementale », « polluants environnementaux », « troubles liés à une substance », « perturbateurs endocriniens », « pesticides », « qualité alimentaire », « contrôle des aliments (en référence à la valeur nutritionnelle) » : en référence à l'environnement chimique.

« Dysbiose », « Microbiome gastro-intestinal », « microbiote », « épigénèse génétique », « régulation de l'expression des gènes au cours du développement », « adipogenèse » en référence à l'environnement biologique et à la physiopathologie de cette maladie.

« Publicité comme sujet » : en référence à l'environnement cognitif.

Et « obésité infantile ».

Cette équation de recherche a sélectionné un total de 2140 articles, le 20 mai 2016.

Deux critères d'inclusions appliqués :

- Seuls les articles en français et anglais étaient sélectionnés.
- Seuls les articles des 5 dernières années étaient sélectionnés.

1) A l'issue de ces 2 critères d'inclusions : 898 articles ont été retenus.

2) A l'issue d'une première lecture des titres et des résumés : 485 articles ont été exclus.

134 articles ont été exclus après la lecture du titre de l'article. Ils ne comprenaient aucun terme évoquant le surpoids ou l'obésité de l'enfant, et aucun terme évoquant l'environnement (en référence aux termes de notre équation de recherche).

125 articles ont été exclus sur des caractéristiques liées à la population de l'étude : 104 articles étudiaient des adultes, 9 s'intéressaient uniquement aux femmes enceintes, 3 étudiaient des enfants asthmatiques, 1 article concernait des anorexiques, 1 étudiait des enfants atteints de malformations cardiaques, 2 portaient sur une des complications de l'obésité : la stéato-hépatite non-alcoolique, 2 concernaient une population atteinte du syndrome d'alcoolisation fœtale, 3 autres articles portaient sur des populations très spécifiques ( sujets uniquement à peau noire, autistes et polytraumatisés).

119 articles ont été exclus car après avoir lu leurs résumés ils ne répondaient pas à la problématique. Ils ne parlaient ni d'environnement ni d'obésité pédiatrique.

42 articles ont été exclus après lecture de la méthodologie dans le résumé : programme thérapeutique exclusif, études interventionnelles sans approche étiologique développée, études transversales de faibles effectifs, simples commentaires ou lettres, les approches éthiques, psychologiques ou sociales isolées.

Devant le grand nombre d'articles redondant sur le même thème (par exemple épigénétique, environnement et grossesse) : 27 articles ont été exclus après comparaison des méthodologies et de l'intérêt qu'ils apportaient au sujet.

1 article était en doublon.

37 articles portaient sur des cas d'obésité secondaire (principalement maladie génétique bien identifiée ou maladies endocriniennes...).

3) A l'issue d'une deuxième relecture des résumés et des corps des articles : 128 articles ont été exclus.

15 articles étaient exclus pour leur redondance ou leurs qualités discutables.

19 articles n'ont pas pu être lus car ils n'étaient pas accessibles ou étaient payants.

94 articles ont été classés comme « intéressants pour la discussion ou l'introduction », il s'agissait notamment de certaines études interventionnelles répondant à notre problématique. D'autres études étaient souvent pertinentes sur le sujet et de bonne qualité mais n'apportaient pas de résultats précis.

A l'issue de ces 3 étapes nous avons retenu : 285 articles intéressants pour répondre à notre problématique.

Seulement 136 ont été utilisés pour notre revue.

Ces articles ont ensuite été répartis selon leurs thèmes :

42 traitant des facteurs environnementaux biologiques,

28 traitant de facteurs chimiques,

21 traitant des facteurs physiques,

39 traitant des facteurs cognitifs et,

Seulement 6 articles introduisaient la notion de facteurs environnementaux socio-anthropologique qui à notre grand regret n'a pas pu être développée dans ce travail.

Au cours de notre travail nous avons intégré manuellement 14 articles supplémentaires pour la partie biologique et 14 articles pour la partie chimique. Ils nous ont paru intéressants pour leur éclairage physiopathologique.

Les 149 articles étaient initialement inclus mais une trentaine a été utilisée pour introduire et discuter les résultats, une vingtaine traitait de la partie socio-anthropologique que nous n'avons pas pu développer faute de temps. Les autres abordaient des thèmes déjà largement relatés, nous avons donc sélectionné ceux qui nous ont parus les plus parlants.

Par ailleurs, lorsque des OR étaient cités, les P et les intervalles de confiance n'ont pas été précisés lorsque les résultats étaient significatifs afin d'essayer d'alléger le texte.

## II. FACTEURS ENVIRONNEMENTEUX BIOLOGIQUE

---

### A. *La phase pré-conceptionnelle : période pré-déterminante*

Nous rappellerons tout au long de cet exposé que la clé d'une prise en charge durable de l'obésité réside dans l'anticipation, la prévention et l'éducation à la santé. Les connaissances physiopathologies récentes de cette maladie, notamment épigénétiques, ne font que renforcer cette idée. L'obésité est un processus métabolique complexe, lentement évolutif, qui ne s'exprime parfois physiquement qu'après une longue phase de latence. La période conceptionnelle est une étape déterminante dans le processus. Cependant, une prévention primaire efficace en période pré-conceptionnelle semble importante afin d'anticiper le risque d'obésité infantile. Cette mission de prévention est un rôle fondamental pour le médecin généraliste, le médecin de la future femme enceinte, le médecin de famille et le médecin de l'enfant à venir.

Cette partie s'est principalement inspirée des faits rapportés par deux revues de la littérature issus de notre équation de recherche (39) (40). Elles mettent l'accent sur six problématiques conditionnant le risque d'obésité de l'enfant à venir :

Le premier point important concerne la biodiversité alimentaire qui est présentée par les auteurs comme l'un des problèmes primaires pré-conceptionnels de l'obésité. Les micronutriments indispensables à la régulation de l'équilibre énergétique, en particulier le fer, le zinc, l'iode et la vitamine A jouent un rôle dans la composition corporelle. « **L'écosystème nutritionnel prénatal** » peut être perturbé, notamment dans les foyers à faibles revenus. Selon Wahlqvist, chaque système économique est en transition continue, et les individus les plus vulnérables sacrifient les écosystèmes pour leur survie. Le dernier rapport de la FAO (Organisation des nations unies pour l'alimentation et l'agriculture) relate une augmentation globale des différentes productions associées à une diminution des retards de croissance tandis que le surpoids et l'obésité augmentent, introduisant la notion de surproduction. Parallèlement, aux États-Unis, l'accès à la consommation de fruits et légumes par localité est inversement proportionnel à la prévalence de l'obésité. De même, la consommation de fruits et légumes diminue proportionnellement à l'augmentation du chômage. L'OCDE de 2014 affirme que la crise financière mondiale de 2008-2009 a provoqué une forte augmentation des mauvaises habitudes alimentaires dans les sociétés : les gens achètent des aliments de moins en moins chers mais de plus en plus caloriques, « par conséquent, la pauvreté croissante contribue à l'augmentation de l'obésité ». Les plus vulnérables sont les femmes et les pauvres. « L'adiposité reflète donc l'environnement financier ».

Le deuxième point essentiel est la transmission transgénérationnelle des altérations épigénétiques induites par un environnement nutritionnel malsain.

Le troisième point important concerne les grossesses non désirées. En effet au cours d'une grossesse non désirée, la future mère va avoir moins recours aux soins, va prêter moins d'attention vis-à-vis des conseils prénataux et va moins allaiter. Cette situation est là encore très souvent liée au niveau socio-économique bas. Aux États-Unis, 51% des grossesses sont non désirées et représentent jusqu'à 40 % des naissances d'après les auteurs. Selon Finer, 53% des grossesses non désirées se produisent là où aucune méthode contraceptive n'a été utilisée, alors que seulement 2% touchent les femmes utilisant des méthodes de contrôle des naissances efficaces. Par ailleurs, l'obésité féminine induit une diminution de l'efficacité des méthodes contraceptives et augmente le risque de grossesses non désirées.

Le quatrième point important est la contribution paternelle via la transmission d'altérations épigénétiques tel que les miARN dans le sperme.

Le cinquième point est le rôle du microbiome sur la santé mondiale. Maria Gloria Dominguez-Bello a discuté de la complémentarité fonctionnelle entre microbiome microbien et génome humain. Elle insiste sur l'impact des fonctions endocrines, immunitaires et métaboliques du microbiome bactérien. Elle nous rappelle son implication dans le développement de l'obésité et nous alerte sur la baisse de la biodiversité



du microbiome chez les personnes occidentalisées. Elle précise son implication dans l'environnement prénatal car il est lui aussi sujet à la transmission transgénérationnelle maternelle.

Le dernier point de cette revue concerne les effets de l'activité physique maternelle avant et pendant la gestation. Ces bénéfices sur la santé sont bien acquis pour la population générale mais restent méconnues chez les femmes enceintes. L. M. Szymanski a enquêté sur les bienfaits de l'exercice physique avant, pendant et après la grossesse, il rapporte qu'une activité physique préconceptionnelle augmente sur la sensation de bien-être aussi pendant la grossesse. D'autre part il objective qu'une activité physique préconceptionnelle est un facteur protecteur robuste de diabète gestationnel (réduction du risque estimé à de plus de 50%).

Le fœtus n'existant pas encore, cette analyse de la phase pré-conceptionnelle se base sur une approche un peu abstraite qui s'intéresse à l'environnement intra-utérin à venir. Cette démarche s'inscrit dans deux logiques : d'une part celle de répondre à l'objectif primaire de la prise en charge de l'obésité en général par anticipation et prévention, d'autre part elle permet de prendre en considération les nouvelles connaissances qu'apportent l'épigénétiques et le concept DOHAD.

### **1. Conséquences directes de l'obésité parentale prénatale :**

Les résultats de l'étude Nutrition Examination Survey National Health de 2003-2009 rapportent que plus de la moitié des femmes enceintes étaient en surpoids ou obèses avant la grossesse. En comparaison avec leurs homologues de corpulences normales, elles étaient plus à risque d'avoir des enfants macrosomes à la naissance et obèses ultérieurement. C'est pendant le premier trimestre de la grossesse que l'influence de l'obésité maternelle est la plus forte. Dans ces circonstances, un enfant avait deux fois plus de risque d'être obèse à 2 ans (40).

Une méta-analyse de 2013 incluait 45 études traitant les relations entre l'IMC maternel pré-conceptionnel et le poids de naissance du nourrisson. L'insuffisance pondérale avant la grossesse augmente le risque fœtal de petite taille pour l'âge gestationnel (OR = 1,81) et de petit poids (OR = 1,47). A l'inverse le surpoids et l'obésité avant la grossesse augmentent le risque de macrosomie (surpoids : OR = 1,67 et obésité : OR = 3,23), ce qui augmente le risque de surpoids (OR = 1,95) ou obésité (OR = 3,06) pour l'enfant (41).

Ce scénario expose à un réel risque d'augmentation exponentielle de la prévalence de l'obésité infantile et l'obésité en générale si une prise en charge optimisée n'est pas engagée en pré-conceptionnelle. Le premier risque de d'obésité infantile retenu est l'excès de poids de la mère avant la conception (40).

Il existe des preuves émergentes que les deux parents contribuent au poids corporel de leur progéniture avant la conception par des mécanismes épigénétiques.

Les modèles animaux ont montré des changements épigénétiques dans la descendance résultant de modifications apportées à l'environnement nutritionnel du père. L'environnement paternel peut également affecter le développement des spermatozoïdes, ce qui conduit à l'héritage des modifications épigénétiques (42).

Dans la nature, certaines espèces, animales comme végétales, se reproduisent par parthénogenèse, c'est-à-dire uniquement à partir du gamète femelle, sans participation du gamète mâle. Chez les mammifères, la parthénogenèse naturelle n'a jamais été observée, ce qui suggère que le développement de leurs embryons requiert la présence des deux génomes, maternel et paternel. Cela est dû à un phénomène découvert au début des années 1980, appelé « **empreinte génomique parentale** ». Il apparaît que, chez tous les mammifères, les génomes mâle et femelle qui se rencontrent dans l'œuf fécondé sont marqués d'un sceau différent, nommée empreinte. Par la suite, l'identification de gènes spécifiques soumis à empreinte parentale a permis de montrer que cette empreinte conduit à une expression monoallélique d'un certain nombre de gènes dépendante de l'origine parentale. Les caractéristiques moléculaires de ce

phénomène découlent du marquage épigénétique et permettent d'expliquer certaines maladies humaines liées à des gènes soumis à empreinte.

□ **L'apposition du « sceau parental » a lieu au cours de la gamétogenèse : (43)**

La complexité de la régulation au niveau des domaines soumis à empreinte, les rend particulièrement sensibles aux facteurs environnementaux et aux nutriments. L'empreinte parentale est rarement un phénomène du tout ou rien. Son effet varie d'un individu à l'autre et, pour un même individu, d'un tissu à l'autre, ainsi qu'au cours de l'embryogenèse, du développement et du vieillissement, voire dans certaines situations pathologiques comme le cancer ou l'athérosclérose.

Ainsi, les modifications épigénétiques associées à l'empreinte pourraient se comporter comme un système tampon, une sorte de rhéostat, permettant une adaptation rapide du génome aux conditions environnementales. Les gènes s'exprimant de façon mono-allélique étant plus facilement influençables et régulables que les bi-alléliques, ils peuvent facilement passer au stade silencieux (allèle inactif) ou, à l'inverse, être réactivé augmentant leur expression (allèle actif). Nous n'avons pas encore la preuve formelle de l'implication de gènes soumis à empreinte parentale dans les processus d'adaptation de l'espèce à son environnement, mais un faisceau d'arguments vient étayer cette hypothèse : L'empreinte parentale a fait son apparition au cours de l'évolution des mammifères en même temps que la placentation. On estime aussi que l'ensemble des quatre-vingts gènes soumis à empreinte parentale connus à ce jour s'expriment dans le placenta.

1. Au niveau du placenta, ces gènes assurent le contrôle des flux d'approvisionnement fœtal en nutriments tout en contrôlant la croissance des organes fœtaux.
2. Les gènes soumis à l'empreinte paternelle et maternelle semblent jouer des rôles spécifiques importants dans le développement de régions clés du cerveau (rôle clé dans la régulation des processus de l'homéostasie énergétique, exemple des gènes PEG1 et PEG3.)
3. Les variations épigénétiques transmises par cette empreinte sont théoriquement requises pour assurer l'adaptation métabolique post-natale du nourrisson à son alimentation
4. La labilité épigénétique (allèles métastables) en réponse aux nutriments semble jouer un rôle important au cours des processus d'adaptation et d'évolution.
5. La marque épigénétique des gènes soumis à empreinte parentale échappe à une déméthylation massive et reméthylation (reprogrammation), étapes clés de l'activation de l'embryogenèse. Des altérations acquises pourraient laisser des marques épigénétiques stables, responsables d'effets transgénérationnels.
6. Chez l'homme comme chez la souris, des anomalies dans les mécanismes d'empreinte parentale, peuvent être associés à un retard de croissance intra-utérin (RCIU), une hypotrophie, une macrosomie, un hyperinsulinisme néonatal, un diabète néonatal, une hypothyroïdie, une obésité ou une maigreur.

L'embryon résultant de la fusion des gamètes possède un allèle transmis par le père avec une empreinte paternelle, et un allèle transmis par la mère avec une empreinte maternelle. Ces empreintes sont transmises de façon stable au cours des divisions cellulaires tout au long de la vie. Il existe cependant une exception pour les cellules germinales. En effet, ces cellules doivent être en mesure de reconfigurer l'empreinte reçue des parents afin de la transmettre à la génération suivante. Les cellules germinales sont les seules de l'organisme possédant la faculté d'effacer et de remettre en place l'empreinte.

- **L’empreinte paternelle :**

Une revue de la littérature a étudié ce phénomène d’empreinte paternel impliquée dans le développement de l’obésité infantile. Elle propose deux théories complémentaires pour expliquer l’implication paternelle dans la transmission de certains déterminants de l’obésité infantile (42) :

- Le stress oxydatif de l’obésité augmenterait le risque de dommages sur l’ADN des spermatozoïdes et donc des mutations de novo dans l’embryon.
- Les miRNA obésogènes et l’hypométhylation de l’ADN des pères obèses seraient transmis à l’enfant par les spermatozoïdes. Ces mécanismes modifieraient la transcription et la traduction des gènes soumis à l’empreinte paternelle au cours de l’embryogenèse précoce.

La majorité de ces altérations de l’intégrité de l’ADN des spermatozoïdes peuvent être restaurées par des interventions pré-conceptionnelles sur l’alimentation et l’activité physique des pères obèses. Cependant la majorité des données sont issues de modèles de rongeurs et nécessitent une vérification chez l’homme.

L’équipe de Ida Donkin a approfondi les recherches sur les facteurs environnementaux à l’origine des altérations épigénétiques dans les gamètes paternels. Elle objective tout d’abord des différences entre l’épigénome du sperme des hommes minces *versus* obèses puis elle suppose que la perte de poids peut remodeler la signature épigénétique de spermatozoïdes chez les obèses. Pour ce faire, les chercheurs ont analysé l’épigénome des spermatozoïdes d’une cohorte d’hommes souffrants d’obésité morbides avant et après la chirurgie bariatrique. Une modification brutale du poids induit un remodelage important de la méthylation de l’ADN du sperme, notamment à des endroits génétiquement impliqués dans le contrôle central de l’appétit. Le positionnement des histones reste globalement similaire, mais les profils d’expression des miARN et la méthylation de l’ADN sont nettement différents. L’épigénome des spermatozoïdes humains est donc dynamique et vulnérable à la pression de l’environnement. (44)

Une autre étude a examiné l’ADN des leucocytes sanguins du cordon ombilical de 79 nouveau-nés à l’hôpital universitaire de Duke, Caroline du Nord. Elle s’intéresse à la méthylation préconceptionnelle de l’ADN dans les régions différentiellement méthylés (DMR) du facteur de croissance analogue à l’insuline 2 (IGF2). Ce gène est soumis à l’empreinte paternelle et joue un rôle crucial pour le développement placentaire, la croissance fœtale, le risque de macrosomie et d’obésité précoce. Les résultats montrent une association significative entre l’hypométhylation du DMR d’IGF2 de l’enfant et l’obésité paternelle. Moins ce gène est méthylé, plus son expression augmente (45).

Ces données signent l’impact de l’obésité paternelle sur la reprogrammation lors de la spermatogenèse laissant une empreinte génomique dans les cellules germinales.

Rebecca M. Reynolds nous présente deux exemples de syndromes issus d’une empreinte parentale aberrante sur l’IGF-2 : le syndrome de Beckwith-Wiedemann (marqué par une surcroissance prénatale et une macrosomie) et le syndrome Silver-Russell (marqué par retard de croissance intra-utérin). Ces aberrations sont issues d’altérations épigénétiques sur l’allèle hérité du père, le seul qui sera exprimé dans la descendance. Les deux syndromes sont caricaturaux mais illustrent bien la relation entre l’altération moléculaire et les manifestations phénotypiques dues aux perturbations de l’expression de IGF2 (46).

- **L’empreinte maternelle :**

Les mécanismes pré-conceptionnels purs sont plus difficiles à préciser puisqu’ils surviennent en général au sein d’un phénomène dynamique en continuité directe avec la conception. La seule certitude est la corrélation entre obésité maternelle pré-conceptionnelle et le risque de macrosomie, ou moins fréquemment, le RCIU puis l’obésité pédiatrique. Contrairement à l’obésité paternelle, nous n’avons pas isolé de résultats spécifiques à cette période dans les articles issus de notre revue de la littérature.

En revanche une étude a relevé que l'obésité maternelle pré-conceptionnelle induit une modification de la composition lipidique et de la fonction mitochondriale des ovocytes et des spermatozoïdes, ce qui peut en partie conditionner la reprogrammation épigénétique lors de la fécondation (47).

- **L'empreinte mixte paternelle et maternelle :**

Deux revues incluses dans notre travail traitent de ce sujet :

La première a examiné l'impact de l'obésité pré-conceptionnelle parentale sur les profils de méthylation d'ADN de multiples gènes soumis à l'empreinte jouant un rôle dans la croissance et le développement normal de l'homme tels que le gène maternellement exprimé 3 (MEG3), le transcrit spécifique-mésoderme (MEST), le gène paternellement exprimé 3 (PEG3), l'adénome pleïomorphe gène-like 1 (PLAGL1), l'épsilon sarcoglycane et paternellement gène exprimé 10 (SGCE / PEG10) et le neuronatin (NNAT). Les auteurs ont mesuré les pourcentages de méthylation dans les DMR de l'ADN extrait des leucocytes sanguins du cordon de 92 nouveau-nés. Après ajustement pour les facteurs confondants potentiels, l'obésité paternelle était significativement associée à une hypométhylation de MEST, PEG3 et NNAT dans le sang des nouveau-nés respectifs comparés à des nouveau-nés issus de pères non obèses. L'obésité maternelle était associée à des variations des niveaux de méthylation significatives pour PLAGL1 et MEG3 (48).

Ces données suggèrent que l'influence pré-conceptionnelle du style de vie des parents, en particulier ici la surnutrition. Cette mémoire parentale épigénétique est transmise à la descendance au moment de la fécondation et elle est maintenue tout au long de la vie. Toutefois, elle tend à s'effacer dans les gamètes du descendant, notamment au moment de la gamétogénèse grâce à un processus de reprogrammation spécifique du genre mais on peut imaginer que si l'environnement n'a pas fondamentalement changé elles réapparaîtront.

D'autres résultats suggèrent que des caractéristiques socio-économiques maternelles et l'origine ethnique des parents peuvent avoir une influence directe sur la régulation épigénétique des gènes soumis à l'empreinte et donc participer à l'explication de l'augmentation des risques de maladies chroniques dont l'obésité notamment dans les groupes de bas NSE (49).

Le 1<sup>er</sup> facteur de risque environnemental pour l'enfant est donc l'environnement obésogène parental global.

## **2. Les conséquences indirectes de l'obésité parentale prénatale :**

- **Complications gynécologiques et obstétricales**

L'environnement obésogène maternel est à risque de complications gynéco-obstétricales multiples. Nous présenterons les résultats issus d'une revue de la littérature pouvant retentir sur l'IMC de l'enfant à venir (50) :

- Le risque de diabète gestationnel est 4 fois plus élevé chez les femmes souffrant d'obésité et 9 fois plus élevé chez les femmes souffrant d'obésité sévère.
- Les femmes souffrant d'obésité et d'obésité sévère sont 4,5 à 8,7 fois plus susceptibles de développer une hypertension gravidique et ont un risque relatif de pré-éclampsie augmenté respectivement de 2,68 et 3,43.
- Les femmes obèses sont plus à risque d'accoucher par césarienne que les femmes de poids normal (OR = 2,36) et de naissances instrumentalisées (OR = 1,17).
- Le risque de prématurité inférieure à 32 semaines d'aménorrhées augmente de façon significative pour les femmes avec un IMC  $\geq 40$  kg m<sup>-2</sup> (OR ajusté = 2,27) mais aussi pour les femmes ayant un IMC  $\geq 35$  kg m<sup>-2</sup> par (OR ajusté = 1,33).
- L'obésité avant la grossesse augmente le risque de macrosomie (OR = 3,23).

- Les femmes souffrant d'obésité étaient moins susceptibles d'allaiter leur bébé que femmes de poids normal (OR allant de 1,38 à 3,09 et de 1,19 à 3,65 dans une 2ème revue). La durée de l'allaitement était plus courte. Les auteurs suggèrent des causes physiologiques, comportementales, socio-culturelles, psychologiques et médicales. Par exemple, l'obésité tend à augmenter la concentration de progestérone et peut nuire à la chute habituelle de la progestérone après la naissance, nécessaire au déclenchement de la lactogénèse. L'hypertrophie mammaire pourrait conduire à des difficultés mécaniques.
- Une méta-analyse retrouve que les femmes souffrant d'obésité étaient plus susceptibles d'être dépressives en période prénatale (OR = 1,43) et en période post-natale (OR = 1,30).
- Le surpoids ou l'obésité maternelle augmentait le risque de fausses couches spontanées (OR= 1,31 pour de IMC  $\geq$ 30).
- Une méta-analyse rapporte que les femmes avec un IMC  $\geq$ 30 ont un risque plus élevé de mort fœtale in utero (RR = 1,34). Plus le grade d'obésité était élevé plus la mortalité toutes causes confondues était élevée. Cette association reste significative pour la mortalité périnatale (RR = 1,16), néonatale (RR = 1,15) et pour la mortalité infantile en général (RR = 1,18).

L'anticipation d'une grossesse par un projet nutritionnel et une diminution de l'IMC aurait donc un très grand impact.

- **Difficultés de conception**

L'hypofertilité est un problème de santé publique de plus en plus fréquent et de plus en plus exploré (51). Les étiologies de nature environnementale font partie des causes possibles mais elles ne sont pas encore bien élucidées. L'obésité en elle-même est un facteur de risque d'hypofertilité. Nous nous sommes intéressés à l'éventuelle association entre l'environnement obésogène parental, l'hypofertilité et le risque surajouté d'obésité pédiatrique induit en partie par le recours à la procréation médicalement assistée, risque supplémentaire de RCIU ou de macrosomie.

Une étude de cohorte en Australie du Sud a examiné un total de 306 995 dossiers de procréation médicalement assisté (PMA) de 1986 à 2002 (52). Par rapport à des conceptions spontanées, les nouveaux nés étaient plus à risque de faible poids de naissance (-109 gr), voire d'hypotrophie vraie (OR = 2,74), ou de prématurité (OR = 2,30). La sévérité de ces effets survenait volontiers après la technique d'injection intra cytoplasmique de spermatozoïde (ICSI) mais rarement après fécondation in vitro (FIV). L'utilisation d'embryons surgelés tend à éliminer la majorité de ces complications mais est associée à un risque accru de macrosomie pour les 2 techniques FIV et ICSI (Respectivement : OR = 1,36 et OR = 1,55).

Une méta-analyse de 2015 a étudié 115 158 hommes répartis dans 30 études. Les hommes obèses sont plus sujets à une infertilité (OR = 1,66), et les chances de réussite de procréation médicalement assistée sont moins bonnes (OR = 0,65) (53). En outre, les hommes obèses ont en général une qualité de spermatozoïde inférieure (un plus grand pourcentage de spermatozoïdes avec un faible potentiel de membrane mitochondriale, plus tendance aux fragmentations de l'ADN, et une morphologie anormale). A partir de ces constatations, on peut conclure que l'obésité masculine est elle aussi associée à une capacité de reproduction réduite (42).

## ***B. Phase conceptionnelle***

### **1. Le concept de la programmation fœtale**

Ce concept s'inspire de l'hypothèse de Barker. Il représente la fusion du concept de l'origine développementale des maladies avec la notion de plasticité du génome. Il met en avant le rôle majeur du placenta dans la régulation des interactions hôte-environnement et les conséquences épigénétiques et

métaboliques qui en découlent. Il accorde une place primordiale à l'environnement nutritionnel maternel et insiste sur la spécificité de certaines fenêtres d'exposition. La programmation fœtale s'intègre dans la globalité du concept des 1000 premiers jours déterminant la santé de l'individu.

La plasticité du génome fait référence à sa capacité de modifier son expression en réponse à des stimuli environnementaux et cela sans modifier sa séquence. L'épigénétique est la signature moléculaire qui en découle. Cette capacité est considérée comme un moyen de maximiser les chances de survie d'un organisme. Pendant les périodes critiques du développement, un organisme peut utiliser cette plasticité pour modifier l'expression des gènes en fonction de l'environnement. Cependant alors que cette capacité est nécessaire pendant la période de développement exponentiel du fœtus ou du nouveau-né, elle peut être transmise de façon stable et ubiquitaire à tout l'organisme ce qui rend sa réversibilité plus difficile (40).

De cette façon, l'expérience *in utero* offre un aperçu de l'environnement futur au fœtus pour qu'il commence à s'y adapter *via* la plasticité de son génome. Ces adaptations peuvent avoir des conséquences multiples d'ordre morphologique, métabolique, psychologique et épigénétique.

S'il existe un décalage entre l'environnement intra-utérin et l'environnement postnatal, le potentiel santé de la progéniture peut être mis à défaut. Par exemple, un RCIU ou un petit poids de naissance peut être interprété comme une nécessité d'adaptation du fœtus à un stress oxydatif d'une intoxication tabagique par exemple or si en post natal précoce et dans la petite enfance il est exposé à un environnement hypercalorique cette capacité d'adaptation sera dépassée et le risque d'obésité sera majoré.

Par ailleurs, des études ont déjà mis en évidence des associations entre un régime hypercalorique gravidique, une altérations épigénétiques fœtales et une adiposité supérieure dans l'enfance (54).

Les mécanismes recensés modulant la programmation fœtale sont là sur, sous et malnutrition maternelle (caractérisé par une restriction en protéine, en bio-nutriments ou certains lipides essentiels et un excès en lipides non essentiels). Mais ces mécanismes peuvent aussi découler de pathologies placentaires, d'une exposition aux glucocorticoïdes ou autres xénobiotiques, d'effets intergénérationnels, et toutes manifestations épigénétiques parentales acquises.

L'épigénome qui en découle est considérée comme un mécanisme d'adaptation par lequel l'organisme en développement ajuste son métabolisme et ses systèmes homéostatiques en fonction de l'environnement extra-utérin. Une adaptation inappropriée peut produire un décalage qui augmente la susceptibilité à diverses maladies dont l'obésité.

## **2. Nutrition et grossesse**

Trois types de situations sont possibles dénutrition, surnutrition et malnutrition. Elles peuvent être intriquées, il est par exemple fréquent d'avoir une alimentation hypercalorique mais très pauvre en micronutriments. Historiquement ce sont surtout des études sur les conséquences de la dénutrition maternelle qui ont stimulé les recherches, aujourd'hui des preuves de plus en plus fortes suggèrent que la dénutrition, la surnutrition ou la malnutrition peuvent avoir des effets de gravité comparable. L'expérimentation humaine étant éthiquement inenvisageable l'expérimentation animale a été largement utilisée pour explorer ces suspicions. Les régimes alimentaires testés vont de la restriction en protéines, à la restriction alimentaire globale, en passant par un régime riche en matières grasses (55).

### **• Epigénétique et nutrition :**

L'exemple historique de la souris agouti illustre bien la relation entre alimentation maternelle et méthylation de l'ADN fœtale (56) :

Les variations dans l'alimentation maternelle peuvent aboutir à une modification de la couleur de la robe de la progéniture. Lorsque le gène agouti n'est pas méthylé, il induit un pelage jaune (dit agouti), lorsqu'il est méthylé il induit un pelage brun (dit pseudo-agouti). Une alimentation maternelle

supplémentée par des nutriments riches en méthyle, tels que la bétaine, la choline, l'acide folique et la vitamine B12 induit un changement de couleur du pelage de la progéniture. Il migre du jaune au brun. Ainsi, l'apport maternel de nutriments peut induire des modifications de méthylation de l'ADN et l'expression d'un gène dans la descendance.

Sur le même principe il a été rapporté qu'une restriction en protéines chez des rates gestantes induit des modifications des histones et une hypométhylation des régions promotrices des GR et PPAR  $\alpha$ , ces dernières facilitent l'accès à leur transcription et une augmentation de leurs expressions dans le foie de la progéniture. Ces résultats objectivent pour la première fois que des changements modérés dans l'apport en macronutriments pendant la grossesse peuvent modifier l'épigénome.

Dans cette même étude, la sous nutrition humaine était corrélée à une hypométhylation du gène IGF-2 dans l'ADN génomique isolé à partir du sang total d'individus qui ont été exposés à la famine in utero au cours de la faim d'hiver néerlandais par rapport aux frères et sœurs non exposés de même sexe. Le même groupe a également constaté une hypomethylation d'IGF-2 chez les individus dont les mères ont été exposées à la famine en période périconceptionnelle, alors que l'interleukine-10, la leptine, ATP-binding cassette A1, guanine protéine nucléotidique de liaison et maternellement exprimé 3 (meg3) étaient hyperméthylés.

#### ***Autres exemples de manifestations épigénétiques :***

Une revue de la littérature a identifié des corrélations entre des altérations de la méthylation des gènes et des circonstances socio-économiques (sept études), mais aussi entre altération épigénétique et obésité infantile (dix études) ainsi que des corrélations entre altération épigénétique et nutrition périnatale (six études) (57).

Une étude a examiné les profils épigénétiques et retrouve une association significative forte entre l'hyperméthylation du gène de l'antigène des lymphocytes 86 de l'ADN et l'obésité chez l'enfant ainsi que la résistance à l'insuline et les marqueurs inflammatoires (58).

Une autre étude retrouve une association significative entre l'hyperméthylation ciblé du gène POMC et l'obésité chez l'enfant. Cette hyperméthylation de POMC réduit son l'expression. POMC intervient dans la régulation centrale de l'appétit, avec un effet anorexigène et cataboliseur énergétique. La réduction de son expression favorise l'hyperphagie, la baisse du catabolisme et donc une obésité. Les auteurs concluent que cette variante épigénétique est un facteur de risque majeur d'obésité pédiatrique (59).

D'autres auteurs objectivent une association complexe entre le degré de méthylation d'IGF2 et le profil lipidique des enfants (60).

Une étude sur un petit effectif s'est intéressée aux profils des miARN de femmes souffrants d'obésité en pré-conceptionnelle et aux femmes ayant pris anormalement du poids pendant la grossesse et fournit la première identification des miARN circulants spécifiques de l'obésité maternelle et potentiellement impliqués dans la macrosomie et la croissance post natale excessive (61).

Une autre revue de la littérature a repris les principaux résultats concernant l'impact d'une nutrition hypercalorique pendant la grossesse et l'allaitement. Les auteurs objectivent des modifications épigénétiques des profils de miARN notamment ceux corrélé à une sur-expression d'IGF2 (62).

Les conséquences épigénétique du diabète gestationnel sont soulevé par divers études notamment une qui rapporte une association significative entre le diabète gestationnel et l'hypométhylation et la réduction de l'expression de deux gènes (sur sept étudiés), le gène MEST et NR3C1. Ce dernier code pour un récepteur aux glucocorticoïdes. Ces gènes sont impliqués dans la régulation métabolique et leurs altérations peuvent contribuer à une prédisposition à l'obésité toute la vie (63).

Une revue de la littérature insiste sur les relations nutrition-épigénétique et épigénétique-microinflammation. Les mécanismes épigénétiques peuvent être amplifiés ou altérés par des facteurs alimentaires et environnementaux maternel. Ces mécanismes peuvent avoir des conséquences seulement pendant la grossesse et/ou directement sur l'épigénome du fœtus. Elles énumèrent plusieurs exemples qui semblent impliqués dans l'installation d'une micro-inflammation chronique et le risque d'obésité de l'enfant (64). Elle suggère par ailleurs que ces dernières découvertes offrent de nouvelles perspectives thérapeutiques, et introduit deux nouveaux concepts, repris par un certain nombre d'auteurs, il s'agit de la :

**La nutriginétique**, à travers les nutriginomiques consiste à étudier la façon dont les gènes et les nutriments interagissent, et la raison pour laquelle les personnes réagissent différemment aux nutriments en fonction des variations génétiques. De cette façon, la nutriginomique peut être en mesure de fournir des recommandations nutritionnelles personnalisées afin d'améliorer la prévention et le traitement des pathologies dans lesquelles chacun serait prédisposé (65).

**L'épigénétique nutritionnelle** qui concerne les connaissances sur les effets des nutriments sur l'expression des gènes. Le lait maternel humain en est un exemple bien étudié mais cette discipline s'intéresse à l'impact épigénétique des nutriments au sens large. Elle suggère que si le génome peut être en mesure d'influer les processus nutritionnel et métabolique, les nutriments peuvent aussi être capables de réguler l'expression génique (65).

- **Dénutrition**

- **L'expérimentation animale :**

Le modèle animal le plus étudié consiste à alimenter les rats avec un régime restrictif en protéines (RP) tout au long de la grossesse. Dans certaines études, cette contrainte nutritionnelle se poursuit pendant l'allaitement.

Une corrélation nette est retrouvée entre un régime maternel RP et le développement des maladies cardio-métaboliques. Les résultats significatifs retrouvés sont une augmentation de l'HTA quasi-systématique, une augmentation des dépôts de graisse, une modification du comportement alimentaire, une altération de l'homéostasie du glucose, une dyslipidémie, un dysfonctionnement vasculaire et immunitaire (56).

Les mécanismes physiopathologiques évoqués sont des altérations épigénétiques perturbant les processus homéostatiques glucidiques et lipidiques.

En effet, ont été constatés une augmentation de l'expression du récepteur glucocorticoïde (GR), et une réduction de l'expression de l'enzyme qui inactive les corticostéroïdes (11 $\beta$ -hydroxystéroïde de type II déshydrogénase) notamment au niveau du foie de la progéniture. Par conséquent ces altération augmentent la capacité de néoglucogénèse et induisent une résistance à l'insuline.

D'autre part l'exposition au régime RP pendant la gestation et/ou la lactation modifie l'expression de gènes spécifiquement impliqués dans l'homéostasie lipidique. (Augmentation de l'expression de l'acétyl-CoA carboxylase et de l'acide gras synthase dans le foie, augmentation de l'expression du peroxyosome récepteur activé par les proliférateurs (PPAR)  $\alpha$  de la progéniture)

Le régime de restriction globale (30% du régime standard) pendant la gestation induit des changements plus sévères du phénotype par rapport au régime RP.

Les progénitures souffrent de RCIU et présentent significativement plus d'HTA systolique, d'hyperinsulinémie, d'hyperleptinémie, d'hyperphagie, de comportements sédentaires et d'obésité.

Cette contrainte nutritionnelle est comparable à celle subie par les femmes enceintes pendant la famine Néerlandaise.



Contrairement à l'effet du régime alimentaire type RP, c'est une hyperméthylation et une diminution de l'expression des promoteurs GR et PPAR  $\alpha$  dans leur foie que Gluckman *et al.* a observé chez les descendants nés après un régime de restriction globale.

- ***Chez les humains :***

L'hypothèse acceptée de Barker et la théorie du phénotype économe, les études sur la famine Hollandaise et celles sur les conséquences globales des RCIU objectivent les mêmes tendances que celles observés dans les modèles animaux mais de façons plus disparates et plus complexes car une multitude de facteurs confondants sont présents.

Certains auteurs supposent que les altérations métaboliques résulteraient de l'hypoglycémie intra-utérine subie par le fœtus. Il réduirait sa sécrétion d'insuline, mimant une situation d'insuffisance en insuline, nécessitant d'augmenter les résistances périphériques à l'insuline pour privilégier sa distribution pour le cerveau et le cœur.

Si les apports nutritionnels se normalisent rapidement ou deviennent excessifs pendant la période postnatale, le déficit en cellules bêta du pancréas acquis au cours du développement fœtal entraîneraient une intolérance au glucose, un excès de poids voire un diabète.

Gluckman et Hanson soutiennent également cette théorie. Selon eux, le fœtus « se préparerait » ainsi à la vie extra-utérine, et serait conditionné à faire face à un contexte de sous-nutrition.

Ce phénomène est observable chez les fœtus de mères dénutries pendant la grossesse, dont l'enfant est ensuite nourri par du lait artificiel trop riche dans certains pays en voie de développement (56).

• **Sur nutrition**

- ***L'expérimentation animale :***

Les rats avec un régime alimentaire riche en graisses saturées pendant la grossesse génèrent une descendance résistante à l'insuline, avec une altération du métabolisme du cholestérol et une tension artérielle élevée à l'âge adulte. Ces résultats sont très proches de ceux observés après une grossesse sous un régime RP ou globalement restreint pendant la gestation. En outre ils rapportent aussi une diminution de la masse musculaire et de l'activité physique globale et une accélération du processus de puberté.

L'exposition à ce régime alimentaire uniquement avant la conception ou uniquement pendant l'allaitement peut avoir des conséquences physiopathologiques similaires. (56)

Ces mécanismes sont expliqués par des altérations épigénétiques de l'expression de PPAR $\gamma$ 2, 11 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase type I et les  $\beta$ 2 et  $\beta$ 3 adrénergiques récepteurs, dans le tissu adipeux de la progéniture, conduisant à une augmentation de l'adipogenèse et de diminution la lipolyse chez ces rats. Un foie stéatosique et inflammatoire a aussi été rapporté. Cette situation serait dûe a une dysrégulation du métabolisme lipidique hépatique via une réduction de l'activité de complexes de phosphorylation oxydative mitochondriale.

L'exposition au diabète gestationnel peut induire des changements significatifs dans l'architecture de l'hypothalamus (augmentation de neuropeptide y et des neurones galanine dans le noyau hypothalamique arqué), induisant potentiellement des troubles du comportement alimentaire à type d'hyperphagie.

Un autre résultat assez remarquable concernait l'analyse en fonction du type de graisse. Les mères alimentées par des régimes riches en acides gras essentiels pendant la gestation et la lactation produisent une progéniture moins hyperphage, moins obèse avec une meilleure sensibilité à l'insuline à l'âge adulte par rapport à l'autre régime riche en graisse.

- ***Chez l'homme :***

Le diabète gestationnel représente le modèle d'étude le plus étudié et le plus fréquent. Il reflète l'environnement obésogène précoce dans lequel le fœtus est amené à évoluer. (56)

Les enfants nés au décours d'un diabète gestationnel sont souvent macrosomes. Plus l'hyperglycémie durant la grossesse est élevée, plus le risque d'obésité de l'enfance est important. Ces enfants montrent également une croissance corporelle généralement plus rapide jusqu'à 4 ans par rapport aux enfants de non-exposés.

Deux revues issues de notre recherche traitent de ce sujet :

La première évoque les conséquences de l'insuffisance utéro-placentaire sur la progéniture en concluant que l'exposition fœtale au diabète gestationnel multiplie par deux le risque d'être obèse ou en surpoids dans la petite enfance (2,34 ; IC 95% [1,25 à 4,36]) et ce même après ajustement pour l'IMC avant la grossesse maternelle. Les auteurs s'appuient sur les modèles animaux et incombent les altérations des voies hypothalamiques dédiées à l'organisation du comportement alimentaire, aux altérations de la voie PPAR, à une diminution du taux de prostaglandines, à une surreprésentation des motifs de site de liaison pour FOX01, FOX04 et NRF2, qui sont des gènes connus pour être associés au stress oxydatif. Ces résultats sont cohérents avec l'idée que la modification de l'expression du génome des fœtus exposés au diabète maternel contribue à la programmation fœtale à risque d'obésité ultérieure. (66)

La deuxième discute les mécanismes physiopathologiques. L'hypothèse de la « tératogenèse médiée par les régimes hypercaloriques » a d'abord été proposée pour expliquer l'association entre l'hyperglycémie maternelle pendant la grossesse et la croissance excessive dans le développement du fœtus. Bien que le glucose maternel traverse librement le placenta vers le fœtus, l'insuline maternelle, quant elle, non. Le pancréas fœtal en développement est donc obligé de réagir à la charge de glucose supplémentaire en produisant de l'insuline, ce qui à son tour agit comme une hormone stimulant la croissance fœtale et l'adipogenèse. L'effet spécifique direct du glucose intervient dans le développement de la macrosomie mais son rôle spécifique sur les troubles métaboliques est moins facile à prouver. D'autres substrats sont présentés par les auteurs comme potentiellement responsables : les acides gras libres et les triglycérides. Lors d'un excès d'apports ou d'une altération du métabolisme des lipides maternels, ceux-ci peuvent passer la barrière placentaire et intervenir dans la stimulation de la différenciation adipocytaire. Il peut en résulter un excès d'adiposité, une hyperphagie, et une dysrégulation du bilan énergétique. L'hyperinsulinémie a été rapportée chez les fœtus exposés au diabète gestationnel, augmentant à la fois le nombre et la taille des adipocytes. Des altérations hypothalamiques seraient également possibles. Une augmentation significative des concentrations de leptines fœtales ont été mesurées après exposition au diabète gestationnel. Ces concentrations sont positivement corrélées au poids de naissance et à l'adiposité. Récemment, selon Bouchard et *al*, l'hyperglycémie maternelle est corrélée au niveau de méthylation d'ADN du gène de la leptine placentaire. Ces résultats suggèrent que ce que l'environnement intra-utérin des femmes diabétiques et obèses peuvent impacter l'épigénome de la progéniture (67).

- **Malnutrition**

Samuelsson et coll. ont également montré que la progéniture de rats nourris avec un équivalent de « régime malbouffe » (soit 16% de matières grasses et 33% de sucre) pendant la gestation et la lactation présentait une HTA, une plus grande adiposité et une résistance à l'insuline. Différentes études s'attèlent à nuancer sur et malnutritions (56). Cependant globalement les effets et les conséquences sont superposables.

## **C. Phase périnatale et post natale précoce**

### **1. Le mode d'accouchement**

Une étude longitudinale sur 10 219 enfants de la cohorte Avon au Royaume-Uni a évalué les conséquences des césariennes sur les IMC de la naissance à l'adolescence. 926 enfants (9,06%) sont nés par césarienne. Dans les modèles multivariés ajustés sur les FDR d'obésité, les auteurs retrouvent une association significative entre l'accouchement par césarienne et une augmentation modérée de l'adiposité, à partir de 6 semaines (+0,11 unité d'IMC), à 15 ans (+0,10 unité d'IMC). Lorsque les résultats sont ajustés sur le poids maternel avant la grossesse, l'association chez les enfants nés de mères en surpoids était plus forte et de longue durée. En revanche, la preuve d'une association entre les enfants nés de mères de poids normal était faible. Des recherches sont nécessaires pour mieux caractériser cette association chez les enfants des femmes de poids normal (68).

### **2. La croissance de rattrapage jusqu'au rebond d'adiposité précoce**

Chez l'homme, le gain de poids jusqu'à 25 semaines de gestation est principalement linéaire. L'accumulation de graisse corporelle débute à la 25<sup>ème</sup> semaine de gestation et environ 40% de la variation du poids de naissance reflète les différences dans l'ampleur de déposition graisse. Ainsi, les enfants nés avec un faible poids de naissance sont susceptibles d'avoir une masse réduite en matières grasses. Les bébés qui subissent une croissance de rattrapage trop rapide sont sujets à développer une plus grande quantité de masse grasse par rapport à la masse maigre. Par conséquent cela induit un facteur de risque d'obésité ultérieure (56).

Une mal ou sous-nutrition maternelle pendant la gestation contribue à un faible poids de naissance. Voici les résultats d'une cohorte de 2414 personnes, âgées de 50 ans, né à terme à l'époque de la famine 1944-1945 néerlandaise. Ils souffraient plus de maladies coronariennes, de dyslipidémies, de troubles de coagulation et d'obésité par rapport à ceux non exposés à la famine en début de gestation. L'exposition à mi gestation a été associée à une augmentation de la prévalence de maladie obstructive des voies respiratoires et à la microalbuminurie. Une diminution de la tolérance au glucose chez les personnes exposées à la famine à la fin de la gestation a également été notée. Ces résultats illustrent l'importance du phénomène spécifique de la fenêtre d'exposition (35).

Les poids de naissance inférieurs à la normale sont associés à un risque accru de développer plus tard des maladies cardiovasculaires et un syndrome métabolique. Un poids de naissance élevé augmente aussi ces risques. Ces relations existent indépendamment de l'âge gestationnel, chez les enfants comme chez les adultes, dans les deux sexes et dans toutes les ethnies. Le poids de naissance semble être un marqueur du degré des contraintes de l'environnement intra-utérines (56), (34).

### **3. L'implication de l'allaitement maternel**

Le lait maternel est un noble l'exemple de bio nutriment. La diversité de ses composants lui confère plusieurs fonctions, une fonction nutritive évidente mais aussi des fonctions de maturation et de stimulation organique encore en cours d'exploration. Les composants sont impliqués dans le développement de l'organisme et conditionnent son environnement microbiologique et nutritionnel dès les premières heures de la vie. Nous n'aborderons qu'une partie des vertus de l'allaitement maternel : les vertus biologiques et nutritives avec leurs effets présumés bénéfiques pour la santé et notamment face aux maladies métaboliques.

Longtemps débattus et remis en cause, son caractère protecteur face à l'épidémie d'obésité est maintenant bien documenté. En effet la dernière méta analyse réalisée par l'OMS en 2013 à partir de 75 études conclut que l'allaitement maternel est significativement associé à une réduction de 24% du surpoids chez l'enfant mais aussi chez l'adulte (11 études sur 75), en ne prenant en compte que les cohortes prospectives de plus de 1500 personnes et en ajustant de nouveau sur les biais de publication

et de confusion résiduels, l'effet reste significatif avec une réduction estimée à 12% du taux de surpoids (69).

Il est maintenant de plus en plus admis que la qualité de l'alimentation précoce influence l'état de santé futur (70) :

- **L'apport en protéines est plus faible chez les sujets allaités**, hors une augmentation des apports en protéines dans l'enfance est associée au risque de développer une obésité. Or le lait artificiel contient un taux de protéine significativement plus élevé que le lait maternel
- **Le lait maternel contient plus d'acides gras polyinsaturés à longue chaîne (AGPILC) mais aussi plus de cholestérol**, éléments essentiels au développement du système nerveux central, organe en pleine croissance de 0 à 3 ans gagnant 2gr par jour. En 2005 le professeur Frank W. Pfrieger et son équipe du CNRS de Strasbourg ont mis en évidence le rôle du cholestérol dans l'établissement de connexions entre les neurones. Le lait maternel contient aussi plus de glucides complexes dit non digestibles, substrat stimulant le développement de souches bénéfiques de la flore intestinale notamment pour Bifidobacterium et Lactobacillus sp. De plus, le DHA présent dans le lait maternel réduirait le risque de stéatose hépatique selon les expérimentations animales et ce probablement par un mécanisme épigénétique modulant HMG-CoA réductase.
- **Le lait maternel contient des hormones comme la ghréline, la leptine et la cholécystokinine qui permettent de réguler la satiété** en attendant la maturation du système nerveux central. Elles peuvent également intervenir dans le développement des préférences gustatives. Scholtens et al a indiqué qu'à 7 ans, les enfants néerlandais ayant été allaités pendant plus de 16 semaines avaient une plus grande appétence pour les fruits et légumes que ceux qui n'avaient jamais été allaités. Ces derniers consommaient moins de pain blanc, de boissons gazeuses, de barres de chocolat ou d'aliments frits. Les nourrissons nourris artificiellement avaient une réponse insulinique à l'alimentation plus marquée, entraînant des dépôts de graisse et l'augmentation du nombre d'adipocytes.
- **L'allaitement maternel permet la transmission d'immunoglobulines** mais aussi de molécules comme la lactoferrine. Celles-ci semblent moduler les réponses immunitaires relatives au développement de la flore digestive (inhibition du facteur nucléaire kappa de chaîne légère activateur des cellules B activées présent dans les follicules lymphoïdes de l'intestin du nourrisson).
- **L'allaitement maternel à un rôle de modulateur épigénétique** : Une revue s'est particulièrement intéressée à cette thématique, les auteurs ont étudié les interactions entre l'allaitement maternel et l'épigénome pour essayer de trouver des explications supplémentaires à ses bienfaits (65). Ils ont mis en évidence l'effet de certain AGPILC tel que la prostaglandine J2 sur la régulation du PPARy, facteur de transcription principalement exprimée dans les adipocytes.

Les effets épigénétiques des composants du lait maternel sur la santé des enfants sont résumés dans le tableau ci-dessus (70) :

**Table 1.** Epigenetic effect of human breast milk components on the child's health outcomes.

Human Milk Component	Prevention of	Gene (Expression)
Lactoferrin	NEC	NF-κB (reduced) <sup>(a)</sup>
Prostaglandin J	Disorders of immune system Obesity and related-disorders	PPAR $\gamma$ (increased) <sup>(b)</sup>
LCPUFA <i>n</i> -3	NAFLD	liver lipogenic and cholesterol biosynthesis enzymes (reduced) <sup>(a)</sup>
	Progression of NAFLD	PPAR $\alpha$ and $\gamma$ (increased) <sup>(b)</sup>
	High blood total cholesterol in adulthood	HMGCoA reductase (reduced) <sup>(a)</sup>
Cholesterol content	High blood total cholesterol in adulthood	HMGCoA reductase (reduced) <sup>(b)</sup>
Undigestible oligosaccharides	Gut dysbiosis and related alterations (NEC, infectious diseases, disorders of immune system, obesity and linked disorders)	action on expression of different genes (e.g., NF-κB) <sup>(b)</sup>

<sup>(a)</sup> proved *in vitro* and/or animals <sup>(b)</sup> hypothesized in humans.

#### 4. L'implantation et stabilisation du microbiote intestinal

- **Facteurs environnementaux et génèse du microbiote intestinal**

Il existe une corrélation significative entre l'évolution de la grossesse et les modifications du microbiote intestinal entre le 1<sup>er</sup> et le 3<sup>ème</sup> trimestre. Il a été constaté par exemple un développement important des Proteobacteries. Cette dysbiose semble induite par la grossesse (71). Cette dysbiose gravidique est à priori systématique, sa composition et son retentissement métabolique présentent de nombreuses similitudes avec celles observées chez les individus présentant un syndrome métabolique et un surpoids. Par exemple lorsque l'on transfère le microbiote maternel du 3<sup>ème</sup> trimestre à des souris sans germes il induit une plus grande adiposité qu'après l'instillation du microbiote du 1<sup>er</sup> trimestre de la même mère.

Ces dysbioses gravidiques n'aboutissent pas systématiquement vers une pathologie telle que le diabète gestationnel, seuls les terrains prédisposés y sont sujets. Elle est donc interprétée comme un mécanisme d'adaptation physiologique par les auteurs. L'hypothèse mécanique avancée est que cette dysbiose résulte du bouleversement rapidement progressif du système hormonal et immunitaire au niveau des surfaces muqueuses pendant le 3<sup>ème</sup> trimestre (32).

Ces phénomènes ont été objectivés chez l'homme mais aussi chez la souris et semblent être communs à la reproduction des mammifères (72).

Selon les auteurs, l'hôte interagit avec son microbiote intestinal afin d'optimiser son métabolisme. Cette dysbiose gravidique est probablement essentiels à une grossesse normale pour répondre aux besoins nécessaires à la maturation de la croissance fœtale notamment pendant le troisième trimestre, période correspondant à la constitution du tissu adipeux qui lui assurera des réserves énergétiques satisfaisantes en post natal précoce.

Cette situation métabolique maternelle est en général réversible.

L'autre phénomène intéressant rapporté par cette étude est que quel que soit l'âge des enfants, leurs microbiotes avaient beaucoup plus de similitudes avec le microbiote du 1<sup>er</sup> trimestre de leurs mères qu'avec celui du 3<sup>ème</sup> trimestre. Ce constat étonnant laisse imaginer des mécanismes de sélection des taxons bactériens entre flore maternelle constitutionnelle et flore maternelle gravidique.

La complexité de ces échanges nous renvoi aux effets indésirables que peuvent induire les antibiothérapies à ces périodes. Ils seront abordés dans la prochaine partie.

- **Mode d'accouchement : « L'inoculum initial »**

Les enfants nés par voie vaginale sont exposés à un environnement biologique bactérien de transmission verticale par la flore vaginale, fécale et cutanée puis secondairement à celle du milieu environnant. Ce mode d'accouchement leur confère une diversité microbienne initiale et un degré de similitude avec le microbiote maternel supérieure à ceux nés par césariennes qui sont plus directement en contact avec l'environnement biologique de l'air, des vêtements et de la peau de leur mère et du personnel soignant. Trois méta-analyses récentes objectivent une association modérée à forte entre l'accouchement par césarienne et le risque de surpoids et obésité dans l'enfance, à l'adolescence et à l'âge adulte, un risque estimé pouvant s'élever jusqu'à 33% de plus que ceux nés par voies basses (71).

Les enfants nés par césarienne présentent en général une plus faible proportion de bifidobactéries et de *Bacteroides* sp et sont plus souvent colonisés par *Clostridium difficile* que les enfants nés par voie basse. L'acquisition d'une colonisation à bifidobactéries reste pourtant possible chez des enfants nés par césariennes sous allaitement mixte dans l'étude mais la maturation de cette colonisation est en général acquise quelques mois plus tard par rapport aux enfants nés par voie basse. Le même phénomène était objectivé chez les prématurés. Cependant cette même étude nous rapporte que plus les Bifidobactéries colonisent tôt et plus elles protègent du risque d'obésité ou de surpoids à 18 mois (73).

Cette association s'atténue après ajustement sur l'allaitement maternel conduit pendant une durée de 12 mois dans cohorte Brésilienne (74).

- **Environnement alimentaire :**

Qualité et quantité nutritionnelle module la composition et les fonctions du microbiote intestinal.

Les références sont issues de 3 revues de la littérature récentes de notre équation de recherche (75), (76), (32).

De Filippo *et al.* a montré que le microbiote fécal dans une cohorte d'enfants italiens était différent de celui des enfants dans un village rural au Burkina Faso. Comme pour les différentes populations microbiennes rapportées par le consortium ELDERMET, les enfants italiens, qui consommaient moins d'aliments à base de plantes, abritaient plus de *Bacteroides* et *Alistipes* dans leur microbiote. Le microbiote des enfants du Burkina Faso rural avait une abondance de bactéries du genre *Prevotella*, et produisaient plus d'acides gras à chaîne courte fécaux que les enfants italiens. Une tendance semblable était retrouvée chez les individus la cohorte ELDERMET qui avait un régime alimentaire plus sain et donc plus riche en fibres d'origines végétales.

La cohorte ELDERMET nous rapporte un autre exemple de cette interaction entre l'environnement alimentaire géographique et culturel et le microbiote intestinal. *Xylanibacter*, qui était absent dans les microbiotes des communautés italiennes, alors qu'il était présent dans les selles des enfants du Burkina Faso. Or cette bactérie est connue pour contenir un ensemble de gènes codant pour des enzymes qui métabolisent la cellulose et hydrolysent le xylane, les principales fibres alimentaires qui atteignent le côlon distal. Cette digestion médiée par le microbiote intestinal permet de produire des glucides et des protéines qui sont indispensables et normalement réfractaires à la digestion « classique » de l'hôte. L'alimentation dans ces régions étant globalement plus pauvre en sucres accessibles à la digestion « classique », et en protéine d'origine animale, mais par ailleurs beaucoup plus riche en fibres illustre une véritable capacité d'adaptation du microbiote intestinal tout d'abord à l'environnement mais aussi aux besoins de son hôte.

Filippo *et al.* émet l'hypothèse d'une évolution du microbiote intestinal induite par le régime alimentaire riche en polysaccharides des individus Burkinabais, ce qui leur permet de maximiser l'apport d'énergie

à partir de fibres alimentaires, tout en amortissant l'inflammation et donc en prévenant les maladies non-infectieuses coliques.

Wu *et al.* a également constaté que la composition du microbiote était fortement associée à l'alimentation à long terme, avec *Bacteroides* étant associé à des régimes enrichis en produits d'origine animale. Le genre *Prevotella* a été associé à des régimes alimentaires qui contenaient plus d'aliments à base de plantes.

Chez la souris, le taux de graisse semble être un critère majeur de modulation du microbiome intestinal. Chez l'enfant une étude *in vitro* a examiné l'impact des différentes charges alimentaires sur la fermentation des trois types de microbiotes colique chez les enfants (obèse, normal, maigre). L'étude reproduit des modèles de la fermentation colique *in vitro* et analyse le métabolisme réactionnel des différents microbiotes. Elle démontre que sa composition s'adapte en fonction de la charge de nutriments. Le milieu simulant le microbiote obèse était plus fortement butyrogène et entraînait une stimulation significative spécifique des membres de butyrate producteurs de cluster de *Clostridium*. Les 2 autres milieux avaient une réponse métabolique beaucoup moins intense en réponse aux différentes charges nutritives. D'autre part une vaste réorganisation de la composition commensale s'observait. Ces résultats suggèrent que selon le profil de microbiote intestinal, l'adaptation métabolique et bactériologique aux différentes charges nutritives est différente (77).

Un dernier exemple illustre l'implication de l'environnement microbien intestinal dans le développement de l'obésité. L'étude de son fonctionnement via l'analyse de sa production de métabolites, par exemple les enterolignans (enterolactone et entérodiol) qui proviennent des lignanes qui se retrouvent dans les végétaux et les céréales mais principalement dans les légumineuses et les graines. Ces molécules peuvent se mesurer facilement dans les urines et fournissent un marqueur des différences de microbiome inter individuelles. Une analyse sur 6806 personnes rapporte qu'une forte concentration urinaire en enteridiol ou en enterolactone était respectivement associée à une réduction du risque d'être obèse de près de 42 à 64 %. L'âge et le sexe ne sont pas des modificateurs de ces associations. Une concentration faible de ces enterolignans urinaires peut donc être analysée comme un marqueur d'un environnement microbien obésogène (78)

Bien que le microbiote ait la capacité de répondre aux changements à court terme dans le régime alimentaire, ce sont les changements sur le long terme qui semblent définir les différents phylums dominants qui détermineront à leur tour les métabolites produits et leurs impacts potentiels sur la santé de l'hôte.

La symbiose du microbiote intestinal permet de consommer moins en potentialisant les apports alimentaires. Cependant au vu de ce processus, il convient de penser qu'un apport excessif de nourriture peut finir par le déséquilibrer avec un mécanisme exponentiel probable, aboutissant une absorption excessive des apports. La qualité des nutriments joue un rôle aussi notamment en produisant des éléments essentiels type vitamines ou butyrates dont les fonctions sont importantes dans la répartition des glucides complexes et la génération de métabolites bénéfiques.

#### L'impact des pré et probiotiques : (71)

Des études sur des adultes et des souris montrent que l'administration de probiotiques est associée à une diminution du gain de poids corporel, de la masse du tissu adipeux, du taux de leptine, et du taux de cholestérol, et améliore la sécrétion d'insuline et du GLP-1. Nous pouvons donc supposer que les nouveau-nés seraient sensibles à l'utilisation de probiotiques notamment ceux à risque d'obésité. Cependant, deux études de cohortes récentes avec des données sur un suivi de 8 et 10 ans sur 120 et 113 enfants ont trouvé aucune association significative entre la supplémentation en probiotiques dans la première année de la vie et le développement de l'obésité ou de syndrome métabolique.

Les prébiotiques sont des ingrédients alimentaires non digestibles, mais fermentescibles tels que l'inuline. Ils stimulent sélectivement l'apparition ou l'activité d'espèces microbiennes intestinales. L'utilisation de suppléments prébiotiques est très répandue, chez les nourrissons elle a montré des effets bénéfiques sur la consistance et la composition bactérienne des selles : effet bifidogène chez les nourrissons et une augmentation de *Bifidobacterium* dans la petite enfance, à une protection contre l'obésité. Une supplémentation en prébiotiques chez l'adolescent obèse permettrait également de réduire l'IMC et la masse grasse totale.

Au total les auteurs de cette revue s'accordent à dire que les pré et probiotiques présentent un effet potentiellement protecteur contre l'obésité mais les preuves chez l'enfant sont encore insuffisantes.

### Allaitement maternelle et microbiote

Ces données justifient l'intérêt particulier que nous avons accordé à la composition du lait maternel et son impact de la précocité de l'environnement nutritionnel en général (79) (65).

#### - ***Les bienfaits de ses composants : modulateur du microbiote intestinal***

Les liens de causalité entre le microbiote intestinal, l'alimentation et les phénotypes de l'hôte ont longtemps été débattus et le sont toujours mais il est maintenant largement convenu que le régime alimentaire précoce détermine la composition et la fonction du microbiote indépendamment de l'obésité (80) (65).

Ils suggèrent que les teneurs naturelles de pré et probiotiques dans le lait maternel humain sont la raison pour laquelle les nourrissons allaités ont un microbiote plus symbiotique que les nourrissons nourris au lait artificiel.

Une différence importante entre le lait humain et artificiel réside dans sa composition en oligosaccharides, les HMO. Le lait de femme mature contient en moyenne 75 g/L de glucides, dont 63 g de lactose et 12 g d'oligosaccharides, alors que le lait de vache ne comporte que du lactose. Les oligosaccharides constituent de véritables prébiotiques, il en existe environ 130 différents qui varient selon le groupe sanguin et le statut de sécréteur maternel (75). Dans cette revue, les auteurs développent l'implication spécifique et significative des oligosaccharides du lait humain dans le processus de colonisation du microbiote intestinal et leurs attribuent un rôle majeur dans la réduction des risques de surpoids. Une autre différence importante concerne la présence nombreuses molécules bioactives, dont des anticorps, type immunoglobuline à prédominance A (IgA) semblent avoir la capacité de moduler la composition du microbiote intestinal (71).

Une méta-analyse récente a conclu que l'allaitement artificiel est associé à une masse grasse légèrement plus élevée après l'âge de 12 mois. En outre, l'allaitement maternel est un facteur protecteur contre l'obésité en particulier lorsqu'il est maintenu pendant une durée de 3 à 4 mois minimum, (69), (74).

#### - ***Transmission microbiote intestinal mère-nourrisson :***

Les probiotiques dans le lait humain et le microbiome de lait maternel sont des domaines de recherche récent, ils ont été découverts seulement il y a une décennie.

Le lait humain a longtemps été considéré comme exempt de bactéries. Mais en 2001, l'équipe de M Rescigno et SJ Bell suggère que les cellules dendritiques de la *lamina propria* peuvent communiquer avec la lumière intestinale via des dendrites qui s'intercalent entre des jonctions serrées. Ces dendrites leur permettent de capturer les bactéries au contact de la muqueuse et de les transporter à travers la *lamina propria* puis par voie hématogène. Ce processus a initialement été interprété comme un processus propre au système immunitaire mésentérique (32). Cependant en 2003 l'équipe de R Martin objective la présence de bactéries lactiques d'origine endogène et non par contamination cutanée dans le lait des femmes en bonne santé (81).



Cette découverte est reprise par trois articles de notre revue de littérature (75), (76), (32)). Les scientifiques émettent alors l'hypothèse d'un transport des bactéries du microbiote intestinal maternel à travers la barrière épithéliale intestinale et vers les glandes mammaires par l'intermédiaire d'une voie cellulaire endogène, **la voie entéro-mammaire**.

En 2007, l'équipe de PF Perez confirme cette voie entéro-mammaire en objectivant la signature d'ADN bactérien dans le microbiote intestinal maternel puis dans le lait maternel de femmes en parfaite santé ainsi que dans les cellules mononuclées périphériques du sang maternel et dans les selles de leur nourrisson. Depuis 2003 ce phénomène a été vérifié et l'allaitement est maintenant perçu comme source importante de bactéries lactiques participant au développement du microbiote intestinal du nourrisson.

Récemment McGuire & McGuire démontrent l'existence d'un microbiome de lait humain d'une grande richesse avec une diversité d'espèces comprenant Bifidobacterium, Lactobacillus, Staphylococcus et Streptococcus. Au total, plus de 200 espèces ont été identifiées par l'équipe de KM Hunt en 2011 (32). En utilisant des techniques de culture indépendante, J Penders et son équipe constatent que les nourrissons nourris exclusivement au lait maternel ont été le plus souvent colonisés par E. coli, C. difficile, Bacteroides, et lactobacilles, par rapport aux nourrissons allaités artificiellement (75).

L'équipe de Cabrera-Rubio a caractérisé le microbiote du colostrum de 18 mères en prenant en compte les variations de l'IMC pendant la grossesse et le mode d'accouchement (rapporté par (75), (32)). Une diversité microbienne inférieure était observée dans le colostrum et le lait maternel les 6 premiers mois chez les mères obèses comparativement aux mères de poids normal. Cette composition évoluait au cours du temps mais globalement il s'avère que le nombre de bactéries Staphylococcus et Lactobacillus était plus abondant et les Bifidobacterium moins abondant dans le lait maternel des mères obèses par rapport aux mères de poids normal. La concentration bactérienne dans la glande mammaire débute en fin de 1<sup>er</sup> trimestre, serait à son maximum à la naissance, elle se modifierait au cours des 6 mois d'allaitement puis déclinerait progressivement lors du sevrage. (32)

En outre, le lait prélevé chez les mères ayant accouché par césarienne non programmée avait une composition bactérienne plus semblable au lait des mères ayant accouché par voie vaginale qu'au lait des mères ayant accouché par césarienne programmée. Ceci indique qu'il peut y avoir des facteurs tels que le stress et les sécrétions hormonales pendant l'accouchement qui influencent la composition bactérienne du lait. (32)

Sinkiewicz & Nordström ont constaté que la composition du microbiote du lait maternel est également influencé par des facteurs géographiques et culturels. Ils ont étudié la présence de lactobacilles dans des échantillons de lait maternel provenant de différentes parties du monde. Ils retrouvent en général un plus grand nombre de lactobacilles et de bifidobactéries dans des échantillons prélevés dans les zones rurales qu'en zones urbaines. Les variations géographiques montrent que le microbiote de lait humain est adapté à l'environnement et aux modes de vie maternel, et prépare l'enfant à ses conditions spécifiques dès la naissance. Plus récemment l'équipe de L Grzeskowiak a confirmé l'influence majeure de l'environnement maternel dans la composition du microbiote du nourrisson en comparant les microbiotes intestinaux de nourrissons âgés de six mois vivant en milieu rural au Malawi ou en milieu urbain en Finlande. (32)

Ces découvertes ouvrent un nouveau champ de recherche et de prévention mais complexifient l'analyse du lait maternel. Il en découle qu'une éventuelle dysbiose intestinale maternelle initiale pourrait être en partie transmise au nourrisson. Lorsque l'on compare le microbiome de jeunes enfants à ceux de mères obèses ou non. On retrouve une homogénéité et une diversité significative entre les microbiomes parent/enfant, les enfants nés de mère obèse avaient une dysbiose à potentiel obésogène reconnu.

Une autre étude fournit de nouvelles preuves que l'obésité maternelle et sa dysbiose intestinale sont en partie transmises à l'enfant dès le début de vie. Cette association était significative seulement chez les SES supérieurs. Les enfants nés de mères obèses sont à risque accru d'obésité, mais les mécanismes

derrière cette association ne sont pas entièrement définis. Une nouvelle explication de la corrélation entre l'IMC maternel et l'IMC de l'enfant est la transmission du microbiome obésogènes de la mère à l'enfant (82).

D'autre part, la composition des autres éléments du lait maternel dépend de la qualité de l'environnement nutritionnel maternel.

Ce constat suggère que ces deux facteurs influencent la composition de l'allaitement maternel et donc celle du microbiote intestinal l'enfant. Certains auteurs parlent d'un réel risque de cycle intergénérationnel de l'obésité (83).

Or de nombreuses inconnues persistent dans ce processus. Par exemple, il a été suggéré que cette voie de communication entéro-mammaire était soumise à des mécanismes de sélection préférentielle des taxons bactériens bénéfiques au développement du nourrisson (72). Par ailleurs, malgré de grandes variations interindividuelles dans des espèces bactériennes, il y semble exister un « microbiome de base » objectivé par la présence de certaines espèces bactériennes dans la quasi-totalité des échantillons de lait humain et un « microbiome variable » (les variations de la diversité de l'ADN bactérien). Ces derniers peuvent être expliquées par des facteurs externes tels que la nutrition, la physiologie de l'hôte et le système immunitaire, ainsi que d'autres facteurs environnementaux (32). Comme nous l'avons déjà rapporté la concentration plus importante des AGPILC, cholestérol et glucides complexes sont des substrats idéaux pour entretenir le processus de colonisation de souches bénéfiques tel que *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* spp au sein du microbiote intestinal du nourrisson (79) (65).

Ces derniers éléments laissent suggérer que malgré tout l'allaitement maternel reste l'environnement nutritionnel le plus approprié au développement du microbiote de l'enfant. La méta-analyse de l'OMS de 2013 est en accord avec cette suggestion.

Ces dernières découvertes, associées à celle d'un MI préexistant in-utéro illustrent un véritable phénomène de transmission de microbiote maternelle à l'enfant et renforcent l'impact de l'environnement biologique maternel transmis à l'enfant.

#### - ***Le génome de l'hôte***

La régulation immunitaire dépendante du génome de l'hôte interagit directement avec le microbiote intestinal. Les microbiotes de jumeaux humains présente plus de similitudes entre eux qu'avec le reste de la population. Cependant la puissance et la diversité des facteurs environnementaux interindividuels est telle qu'il semble difficile de trouver des corrélations entre le génome de l'hôte à la composition aux fonctions du microbiote. En dépit de ces défis, une vaste étude récente sur plus de 1000 échantillons fécaux de 416 paires de jumeaux a récemment rapporté une association significative entre le génotype de l'hôte et le microbiome intestinal, montrant que certaines familles de bactéries (en particulier la famille nouvellement nommée, Christensenellaceae) sont plus héréditaires que d'autres, tandis que d'autres (principalement *Bacteroides*) sont plus sensibles à l'environnement alimentaire qu'au génome de l'hôte. Les mécanismes par lesquels les gènes de l'hôte affectent le microbiote restent à définir mais les systèmes de régulation immunitaire et métabolique sont des hypothèses qui ont été proposées.

Une étude sur le microbiote de jumeaux humains discordants pour l'obésité, a démontré que l'inoculation de matières fécales des jumeaux en surpoids à des souris axéniques de poids normal a donné lieu à un développement rapide de la surcharge pondérale, alors que le poids des souris inoculées par le microbiote des jumeaux maigres resté dans les normes. D'autre part lorsque l'on fait cohabiter ces souris en surpoids avec leurs congénères maigres, leur nature coprophage s'exprime et les souris en surpoids arrêtent leur prise de poids et leur microbiote se modifie et retrouve des similitudes avec le microbiote des jumeaux maigres. (71)

#### - ***L'exposition aux antibiothérapies***

L'exposition aux antibiotiques peut perturber la composition du microbiote intestinal tant avant, pendant et après la grossesse. Les antibiotiques semblent être l'un des facteurs les plus puissants influant la composition bactérienne dans lors d'une exposition avant 1 an et jusqu'à 4 ans (71). Nous développerons leurs impacts sur la composition corporelle dans l'environnement chimique.

- **Dysbiose et obésité infantile :**

En Corée une étude chez 67 adolescents obèses ne retrouve pas cette différence significative pour le ratio Firmicutes/Bactéroïdètes entre les microbiotes d'adolescents obèses et ceux de corpulence normale. Cependant au sein du phylum Bactéroïdètes, Bacteroides est beaucoup plus présent chez les enfants de corpulence normale (45%), que chez les adolescents obèses (25%). A l'inverse, la proportion de Prevotella (un autre genre de Bacteroidetes) était de 16% chez les adolescents normaux alors qu'elle était de 35 % chez les adolescents obèses. (Cela laisse suggérer le rôle protecteur de Bacteroides et inducteur métabolique de Prevotella). Cette tendance a persisté lors de l'analyse des microbiotes à l'échelle familiale. (84)

D'autres études rapportées objectivent que les microbiotes d'enfants obèses ont une plus faible quantité de bifidobactéries (une espèce du phylum Firmicutes) et une plus grande quantité d'Escherichia coli (une espèce du phylum des protéobactéries) (71). A contrario lorsque la concentration en Bifidobacteries était élevée, cela diminuait le développement de l'adiposité et protégeait l'enfant du surpoids (73) . Cette association a aussi été retrouvée plus tard chez l'adulte.

Une étude récente sur cohorte de 330 enfants Danois âgés de 1 à 3 ans, démontre que la prise de poids est positivement associée à la prévalence des bactéries productrices de butyrate notamment celles issus du phylum des Firmicutes (71). La cohorte prospective Néerlandaise KOALA, elle, objective un risque modéré de surpoids associée à la prévalence de bactéroïdes Fragilis. (85). Une étude Suédoise sur un plus petit effectif rapporte une association positive entre la quantité d'entérobactéries et le surpoids chez les enfants de 3 à 4 ans. Ces enfants en surpoids avaient tendance par ailleurs à avoir une biodiversité bactérienne inférieure.(86)

Une enquête métagénomique et métaprotéomique comparative des communautés microbiennes intestinales chez des adolescents retrouve l'association bien connue chez l'adulte et la souris, c'est à dire une abondance importante du phylum Firmicutes (94,6%) par rapport à Bacteroidetes (3,2%) dans le microbiote des sujets obèses par rapport aux maigres. Cette étude objective de nouveau la production supérieure de butyrates par la flore obèse alors que celle des maigres semblait produire plus de vitamine B6 (87).

En outre, il semblerait que cette dysbiose s'exprime aussi au niveau du microbiote oral, le biofilm sous-gingival orale chez des adolescents obèses est différent de celui des plus minces (88).

- **Dysbiose et métabolisme :**

L'activité métabolique du microbiote dépend des nutriments persistants dans l'intestin distal. Nos quatre revues de la littérature nous permettent de présenter les trois principales hypothèses physiopathologiques reliant dysbiose du MI et obésité. (75) (76) (32) (71).

- ***Accentuation inappropriée de la production et l'absorption d'énergie secondaire à un dérèglement des cascades enzymatiques complexes médiés par la fermentation***

Lorsque l'on colonise l'intestin des souris vivant initialement sans germes par un microbiote normalement sain, ces souris augmentent leur masse grasse corporelle de 60%, malgré une réduction des mêmes apports alimentaire de 30%. Ce phénomène illustre que le microbiote intestinal joue un rôle majeur dans la balance énergétique, c'est un écosystème puissant capable de produire de l'énergie via une cascade enzymatique complexe débouchant sur une phase de fermentation. Ce processus aboutit à la production d'un certain nombre de molécules dont les d'acides gras à chaîne courte (AGCC), les

principaux sont l'acétate, propionate et butyrate. Ces derniers fournissent de l'énergie à l'épithélium de l'intestin ou à l'hôte notamment en stimulant la synthèse de novo de glucose et de triglycérides.

Cela a été vérifié par l'équipe de Turnbaugh sur la communauté microbienne intestinale de souris obèses. Leurs génomes sont enrichis avec des gènes codant pour des enzymes qui utilisent des glucides alimentaires non digestibles pour produire les acides gras à chaîne courte (AGCC). Chez l'être humain, les AGCC synthétisés sont absorbés dans le côlon et contribuent à la production de novo de lipides en servant de substrats énergétiques ou de molécules de signalisation.

En effet les AGCC sont décrits comme des ligands importants aux récepteurs couplés aux protéines G situées sur les cellules endocrines intestinales, via ces récepteurs ils stimulent la libération du peptide insulino-trope dépendant du glucose (GIP, qui potentialise les effets de l'insuline) et le GLP-1 (qui agit au niveau des cellules bêta du pancréas en stimulant la sécrétion l'insuline et inhibant la sécrétion de glucagon, et au niveau hypothalamique où il aura un effet anorexigène central). Ces hormones incrétines (hormone intestinale) catalysent la libération de nombreuses autres hormones qui participent à la régulation de l'appétit et à l'homéostasie du glucose et des lipides.

L'étude de Payne et *al.* sur les métabolites fécaux chez les enfants en surpoids par rapport aux enfants minces soutient également l'augmentation de la récolte d'énergie hypothèse. Les enfants en surpoids avaient des niveaux beaucoup plus faibles de métabolites intermédiaires tels que le lactate, encore des niveaux plus élevés de butyrate, un sous-produit du microbiote utilisant le lactate. Leur profil de métabolite suggérait l'utilisation du substrat exhaustive par obèses microbiote intestinal.

D'autres études rapportent que le microbiote intestinal interviendrait aussi dans la régulation de l'oxydation des acides gras et la lipolyse via des interactions complexes avec les résidus lipidiques du colon et les sels d'acides biliaires persistants. Des mécanismes de déconjugaisons puis déshydroxylations par des bactéries sur les acides biliaires participeraient à cette régulation.

L'hypothèse d'extraction d'énergie supérieure chez les obèses a récemment été appuyée par l'étude de Jumpertz et *al.* chez l'homme. Elle compare l'impact de différents régimes caloriques (2400 ou 3400 Kcal/j) chez 12 individus de morphotypes maigres et 9 obèses. Chez les sujets maigres la modification de la charge de nutriments induit des changements rapides dans le microbiote intestinal. On note une augmentation de 20% en Firmicutes et une diminution correspondante de Bacteroidetes qui a été associée à une récolte d'énergie accrue de  $\approx 150$  kcal. Comparativement aux sujets obèses la suralimentation chez les sujets maigres a été accompagnée d'une plus grande perte d'énergie dans les selles. Cette étude certes de petit effectif démontre également le caractère dynamique de la communauté microbienne intestinale qui semble pouvoir s'adapter rapidement à un régime enrichi, en modulant sa composition et l'assimilation des nutriments (75).

#### - ***Modulation du système immunitaire et altération de la perméabilité intestinale (75)(76).***

La contribution du microbiote intestinal à la genèse d'un état inflammatoire systémique minime chronique semble de mieux en mieux établie. Cet état participerait au développement et à l'entretien de l'obésité.

La corrélation entre les dysbioses induites par des régimes riches en lipides et une augmentation de la perméabilité de la barrière intestinale peut s'expliquer par la mise en évidence d'altérations de la distribution et des fonctions de certaines protéines des jonctions serrées (ZO-1 et occludines) dans ce contexte spécifique. La paroi tend à devenir plus perméable ce qui est maintenant bien illustré par l'élévation réaction des taux plasmatiques de lipopolysaccharide bactérien (LPS, un composant de la paroi cellulaire des bactéries Gram-négatives).

Ce phénomène de translocation du LPS de la lumière intestinale vers muqueuse et la circulation plasmatique a été bien étudiée notamment par P Cani et son équipe. Cela déclenche une inflammation

par l'activation des récepteurs de type Toll sur les macrophages et les cellules épithéliales de l'intestin. Cette situation aboutit à une **endotoxémie métabolique chronique**.

Ils attribuent aux LPS un rôle dans le déclenchement des processus métabolique menant à l'obésité, notamment dans un modèle murin exposé à un régime à haute teneur en graisses. Ces souris avaient des niveaux de LPS de plasma plus élevé et cette élévation été corrélée avec une prise de poids et une augmentation de la résistance à l'insuline en particulier dans le foie, le muscle et le tissu adipeux. Une élévation des taux circulants de LPS par perfusion reproduisait ce phénomène chez les souris pourtant nourries avec un régime de contrôle. nous rapporte des résultats similaires chez l'homme (71).

Une autre étude souligne ce phénomène chez l'enfant en insistant sur l'effet synergique des troubles du sommeil type apnée du sommeil (89).

D'autres études expérimentales ont également mis en évidence que certaines bactéries intestinales avaient la capacité de stimuler la sécrétion de l'hormone trophique intestinale, le GLP-2. Cette hormone est connue pour diminuer la perméabilité intestinale et de ce fait présente un effet « antiobésité ». En effet, il est confirmé qu'une altération perméabilité intestinale et la réaction immunitaire associée sont des facteurs déterminants dans la genèse des dysfonctions métaboliques retrouvé dans les dysbioses chez l'obèse (71).

Une étude interventionnelle comportant un rigoureux programme d'activité physique et un régime hypocalorique chez trente-neuf adolescents obèses retrouve une corrélation significative entre un changement dans la composition bactérienne, le taux de réponse médié par IgA et le degré de perte de poids induit par cette intervention sur le style de vie. Ces résultats suggèrent des interactions entre l'alimentation, la microflore intestinale et le métabolisme de l'hôte et l'immunité de l'obésité (90).

#### - *Modulation des fonctions endocrines voir neuro-endocrines*

Les AGCC peuvent agir comme métabolites simple mais aussi comme des molécules de communication cellulaire en stimulant une cascade de réaction pouvant aboutir à une augmentation du stockage des graisses et de la conservation de l'énergie en se liant à G récepteurs, GPR41 et GPR43.

Au niveau local, l'équipe de Cani nous rapporte une implication de la dysbiose intestinale dans l'activation du système endocannabinoïde via les récepteurs CB1 qui participerait à l'altération de la perméabilité intestinale.

Mais aussi indirectement via la régulation d'hormones régulant la sensation de faim (comportement alimentaire) et de la lipogenèse. Nous rapporterons par exemple l'association entre la production d'AGCC et libération de PYY via RCPG 41 et 43, mais aussi avec la libération de GLP1 et la diminution d'AMPK. Ces différents phénomènes tendent à favoriser l'adipogénèse en diminuant l'oxydation des AG.

Notons par exemple qu'une proportion plus élevée de Bacteroides a été négativement associée aux taux de triglycérides (TG), de cholestérol total (avec pourtant un effet positif sur HDL), et des protéines C-réactives (CRP), alors que celle de Prevotella était positivement associée aux taux de TG et CRP (84).

#### • **Dysbiose et épigénétique**

Nous ne développerons pas ce vaste domaine de recherche complexe et récent. Nous nous contenterons de le souligner son existence à travers quelques exemples.

Elvira Verduci et son équipe dans leur revue de la littérature (65) s'intéressèrent en partie ces mécanismes d'interaction entre le microbiote intestinal et épigénétique de l'hôte en étudiant l'implication du microbiome du lait maternel avec l'épigénome de l'hôte.

Par exemple il semble que le microbiote intestinal participe à la régulation de l'expression de la protéine FIAF (également connu sous le nom ANGPTL4), qui est inhibitrice de la lipoprotéine lipase (LPL). Certaines dysbioses seraient capables de diminution l'expression de la FIAF induisant une augmentation de l'activité LPL, qui est un catalyseur du stockage des acides gras dans le tissus adipeux et le tissu musculaire.

Une autre étude nous rapporte que lorsque les Firmicutes sont dominantes elles pourraient induire des changements méthylations dans la méthylation de certains gènes qui expliquerai l'augmentation du risque de maladie cardiovasculaire en modifiant le métabolisme lipidique, de l'obésité et de l'inflammation (71)

Mischke M et *al* souligne le rôle actif probable des certains métabolites, tels que l'acide folique et des acides gras à chaîne courte (butyrate et acétate) sur l'épigénome. Cependant la production de ces métabolites dépend de la composition de la microflore intestinale et des nutriments. Par conséquent, il est probable que des changements dans le microbiote intestinal et de la composition de métabolite qui résultent puissent influencer l'épigénome des cellules intestinales directement adjacentes, mais aussi, les hépatocytes et les adipocytes (91).

### III. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX CHIMIQUES : TOXICOLOGIE ET METABOLISME

---

#### A. *Substances ingérées :*

##### 1. **Analyse chimique des nutriments**

Nous abordons pour commencer un point bien connu par la population en surpoids, le sucre et ses fantômes : **les édulcorants artificiels**.

Susan E. Swithers a publié un rapport de recherche en octobre 2015 sur les effets des édulcorants chez les enfants, produits sucrés et hypocaloriques encore largement vendus aux personnes en surpoids ou diabétique de type 2 sous l'argument du produit idéal pour remplacer les méfaits des produits sucrés. Aucune preuve d'amélioration de la santé par les édulcorants, en particulier sur l'IMC, n'était retrouvée. La consommation d'édulcorants artificiels était associée à un risque de développer les mêmes maladies chroniques que celles liées à la consommation accrue de sucre. L'exposition aux édulcorants artificiels dans l'enfance serait capable de favoriser les préférences sucrées. Or, l'acquisition de ces préférences persisterait jusqu'à l'âge adulte (92).

Plusieurs mécanismes biologiquement étaient évoqués : interférence avec les processus d'apprentissage de base servant à anticiper les conséquences normales de la consommation de sucre, suralimentation suite à une libération anormalement basse d'hormones de la satiété, induction de troubles glycémiques, altération du microbiote intestinal induisant une dysrégulation du glucose.

Les édulcorants artificiels ne sont donc pas la réponse à l'obésité infantile. Une des meilleures stratégies de lutte contre le surpoids et l'obésité est la réduction de la consommation d'édulcorants artificiels et ce que quel que soit le statut calorique qui les accompagne.

Un autre moyen de mieux appréhender notre environnement alimentaire aujourd'hui est d'analyser le contenu des aliments non pas en valeur calorique mais en **index glycémique**.

L'index glycémique se base sur l'observation des variations de la glycémie durant les deux heures suivant l'ingestion d'un aliment. L'index glycémique d'un aliment est donné par rapport à un aliment de référence, auquel on attribue l'index 100 (généralement glucose pur ou un équivalent type « pain de farine fine dit pain blanc »).

MH Rouhani et al. a évalué l'effet d'aliments d'index glycémiques (IG) variables sur la consommation d'énergie totale des enfants en effectuant une méta-analyse des essais cliniques randomisés publiés. Ils concluaient que consommer des aliments à plus faible index glycémique diminuait spontanément les apports énergétiques notamment en limitant le grignotage hypercalorique. Cet effet bénéfique diminuait le risque d'obésité chez l'enfant (93).

Une étude transversale sur 3734 enfants italiens âgés de 6 à 11 ans s'est plus spécifiquement intéressée à l'évaluation de l'association entre l'IG alimentaire, l'IMC et la distribution corporelle des graisses chez ces enfants. Ils concluaient que l'IG alimentaire était un déterminant indépendant de la distribution de la graisse corporelle chez les enfants, ainsi que de l'adiposité totale.

Une augmentation d'environ 6 unités d'IG alimentaire global chez l'enfant était associée à deux fois plus de risques de développer un surpoids et était préférentiellement associée au développement de l'adiposité abdominale. Dans cette étude, l'IG était le seul des facteurs nutritionnels étudiés étant significativement associé au tour de taille (94).

L'intérêt de souligner l'analyse nutritionnelle via l'index glycémique et non uniquement le contenu en glucides est essentiel à la compréhension de lien entre l'ascension de la prévalence de l'obésité et l'évolution de notre alimentation. La consommation de plats préparés et transformés n'a jamais été aussi

importante. Or, le contenu et le conditionnement de ces condiments favorisent des index glycémiques élevés. Ces produits sont donc plus obésogènes malgré parfois un contenu en calories adapté.

Au Brésil, une enquête sur 190 159 personnes a évalué la relation entre la disponibilité des produits transformés et ultra-transformés dans les foyers, la moyenne de l'IMC et le pourcentage de personnes ayant un excès de poids. Le total des produits transformés et ultra-transformés représentait entre 15,4% (quartile inférieur) et 39,4% (quartile supérieur) de la disponibilité énergétique alimentaire des foyers. Les auteurs retrouvaient une association significative entre la prévalence du surpoids et la disponibilité des foyers en produits ultra-transformés. L'analyse des produits transformés seule n'était pas significative. La population des foyers disposant de plus de produit ultra-transformés comparés à ceux qui en disposaient le moins était 37% plus susceptible d'être obèse. Une plus grande disponibilité des produits alimentaires ultra-transformés dans les foyers au Brésil est positivement et indépendamment associée à une prévalence plus élevée de surpoids dans tous les groupes d'âge (95).

Cependant l'évolution de la composition des aliments ne concerne pas uniquement l'index glycémique, elle concerne aussi son contenu **en micronutriments**.

Au Mexique des chercheurs ont examiné l'apport en vitamines B, la concentration sérique en vitamines B-12 et folates en fonction l'IMC et de la composition corporelle chez 1 131 enfants américains mexicains âgés de 8 à 15 ans. La composition corporelle a été mesurée par DEXA (double énergie à rayons X absorptiométrie). Ils objectivaient une relation inversement significative entre la graisse corporelle et les concentrations sériques de vitamine B-12 et folates et l'apport per os en thiamine et de riboflavine. Cela suggère que ces micronutriments jouent un rôle dans l'adipogenèse et le risque d'obésité infantile (96).

Afin de compléter ce point de vue, nous avons intégré une autre étude transversale à cette revue. Une autre équipe Mexicaine a évalué la relation entre les concentrations sériques d'autres micronutriments (le zinc, le fer et les vitamines A, C et E) et l'obésité, la composition corporelle par DEXA, les lipidémies, la résistance à l'insuline et l'inflammation chronique chez 197 enfants. Ils objectivaient qu'une faible concentration de vitamine C et de vitamine E était corrélée avec à une hyperlipidémie et une obésité. De plus les faibles concentrations en zinc, vitamines A et E retrouvés chez les enfants surpoids ou obèses étaient significativement associés à des dyslipidémies, une inflammation et une résistance à l'insuline plus élevées (97).

## **2. Les perturbateurs endocriniens et autres xénobiotiques**

La présentation du tissu adipeux tel un nouvel organe à part entière est indispensable pour deux raisons : C'est un organe endocrinien directement impliqué dans l'obésité. Ses fonctions de stockage attribuées initialement uniquement aux triglycérides (TG) sont finalement sensibles à une multitude d'autres composés souvent lipophiles, dont les polluants environnementaux comme par exemple les perturbateurs endocriniens (PE).

Les études animales indiquent que l'exposition dans l'enfance aux PE tels que le tributylétain, les produits chimiques oestrogéniques tels que le bisphénol A, et les produits chimiques agissant par l'intermédiaire d'autres mécanismes tels que le plomb, l'acide perfluorooctanoïque, les phtalates, les polychlorobiphényles (PCB), certains pesticides, le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) peuvent conduire à long terme à un surpoids. En effet, ces composés s'accumulent dans le tissu adipeux et perturbent son fonctionnement. L'obésité et le diabète sont deux conséquences fréquentes de ce dysfonctionnement.

Les explorations scientifiques chez l'homme sont plus complexes à développer et n'en sont qu'à leurs prémices, cela explique probablement une partie de l'hétérogénéité des résultats que nous allons vous présenter.



Notre revue de la littérature a permis d'étudier 17 articles dont 10 revues de la littérature et 1 méta-analyse. Afin de mieux élucider les mécanismes physiopathologiques potentiels de ces perturbateurs nous avons inclus 5 articles supplémentaires.

### **Concernant les principaux PolyChloroByphényles :**

Trois articles sur les neufs étudiant le PCB concluent à une corrélation de forte probabilité entre l'exposition aux PCB notamment en prénatale et le risque de développer un surpoids ou une obésité chez l'enfant (98), (99), (100). L'un ne retrouve cette association positive que chez les filles, et ce d'autant plus que les mères ont un IMC élevé (99).

Trois de ces neufs articles concluent à une corrélation de probabilité intermédiaire entre l'exposition aux PCB et le risque de développer surpoids ou obésité chez l'enfant (101), (102), (103).

Trois articles insistent sur l'impact spécifique du moment d'exposition malgré les difficultés d'analyse de ce facteur. Il semblerait qu'une exposition prénatale et périnatale soit plus facilement associée à un faible poids de naissance, voire parfois à une prématurité et un retard de croissance intra utérin (104), (105) et un dernier article reprenant 7 cohortes (106). Le RCIU étant un facteur de risque connu d'obésité.

Aucun article ne conclut à une absence d'effet sur le métabolisme.

Au cours de ces études le PCB le plus fréquemment étudié est le PCB 153.

*Les particularités discutées sont multiples mais il semble que :*

- L'âge soit un facteur de confusion important : une majorité d'étude retrouve une association uniquement après 5-7 ans mais rarement avant cet âge.
- le genre féminin semble plus sensible à ce PE (99).
- De faibles doses d'exposition peuvent être retentissantes (103).
- Selon certains auteurs la grande variété de molécules complexifie les études et limite les possibilités d'analyses statistiques. Les résultats ambigus pourraient aussi s'expliquer par l'effet cocktail quasiment présent dans chaque étude (compétition entre les différents PE et équilibre subtils).
- Certains auteurs remettent en question l'utilisation du poids ou de l'IMC comme critère de jugement principal. Effectivement, chez un sujet au petit poids de naissance, l'exposition aux PCB aurait tendance à favoriser préférentiellement le développement de la graisse viscérale sans pour autant avoir des conséquences sur l'augmentation de l'IMC.

### **Concernant le bisphénol A :**

Six articles sur les neufs étudiant le bisphénol A (BPA) ont des arguments forts pour une corrélation entre son exposition et le risque de développer un surpoids ou une obésité chez l'enfant (101), (98), (107), (108), (104), (109).

Trois articles soulignaient la corrélation forte chez l'animal, mais deux ne concluent qu'à une corrélation de probabilité intermédiaire entre l'exposition aux BPA et le risque de développer un surpoids ou une obésité chez l'enfant par manque de preuve chez l'Homme (110), (100). Un article plus ancien (2011) ne concluait pas par manque d'étude chez l'homme au moment de l'étude (103).

*Avec quelques nuances :*

Cette exploration est difficile chez l'homme notamment suite à la demi vie très faible du BPA (100).

Rubin et al. a démontré son potentiel inducteur d'adipogénèse sans réellement parler d'obésité (109).

Wang et al. a étudié l'exposition aux xénobiogènes dans leur ensemble dont les BPA et conclu à un risque de macrosomie et d'obésité secondaire plus important mais uniquement chez les garçons (108).

Govarts et al. a évoqué un possible lien entre l'exposition prénatale et le risque de prématurité voir d'un faible poids de naissance (104).

Tang-Peronard et al. s'est intéressé particulièrement à une molécule cousine au BPA bien connu : le Diéthylstilbestrol (DES), un œstrogène synthétique. In vivo et in vitro, l'exposition prénatale et périnatale sont associées à une augmentation de l'adiposité, une modification de l'adipogénèse et du métabolisme du glucose. Même à des doses plus faibles que celles pharmacologiquement requièrent, l'exposition aux hormones pendant la grossesse est liée à un risque élevé d'obésité chez les enfants (98).

La mise en évidence d'une partie des mécanismes d'actions impliqués renforce cette imputabilité notamment chez l'homme. Son caractère « œstrogène like » peut perturber de multiples voies et sites d'action métaboliques à l'origine de son caractère obésogène. Ces effets sont médiés par les récepteurs œstrogène-dépendants et suggèrent que le bisphénol A et ses dérivés agissent en induisant la différenciation des adipocytes, et en modulant l'expression de différents gènes impliqués dans l'adipogénèse.

D'autre part, les études de laboratoire sur les animaux ont attiré l'attention sur les effets neurologiques médiés par l'exposition au BPA et leurs conséquences sur la prise de poids. Les souris femelles exposées au BPA pendant leurs gestation et nourries avec un régime alimentaire riche en graisses consommaient plus de nourriture et prenaient plus de poids que les animaux témoins sur la même alimentation (111). Ces résultats sont expliqués par une altération du système de régulation de l'homéostasie énergétique par l'hypothalamus dans le noyau arqué. En effet, sont constatées une réduction de l'expression de l'ARNm proopiomélanocortine (inducteur de lipolyse) et une augmentation du neuropeptide Y (oréxigène).

Les modifications du profil d'expression des récepteurs des œstrogènes  $\alpha$  au niveau du noyau arqué se rapprochent de ceux observés chez le mâle. Cela suggère une masculinisation due au BPA compatible avec les modifications du comportement alimentaire observé, c'est le phénomène du dimorphisme sexuel. Cela se traduit par une sensibilité accrue au développement de l'obésité induite par l'alimentation riche en lipide. (Les doses d'exposition correspondaient au domaine de l'écologie plausible et voir même bien en dessous de la dose de référence Environmental Protection Agency de 50 microg / kg par jour.)

Plusieurs autres études chez les animaux et les humains ont trouvé des associations directes entre l'exposition au BPA et le gain de poids, sans médiation « œstrogène like ». Cette association directe peut s'expliquer par la présence du BPA glucuronide, principal métabolite du BPA, généralement considéré comme inactif. Or une étude récente vient de rapporter son effet inducteur dans l'adipogénèse, sans effet sur l'activité oestrogénique.

Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour définir les propriétés métaboliques du bisphénol A chez les humains et les modèles animaux.

### **Concernant les phtalates :**

Les six articles étudiant ce perturbateur endocrinien concluent à une corrélation de forte probabilité entre l'exposition aux phtalates et le risque de développer un surpoids ou une obésité chez l'enfant ((101), (98), (102), (104), (103), (100)).

#### *Particularités rapportées :*

Pour Tang-Peronard et al cette corrélation est forte chez l'animal, l'adulte et la jeune fille (102).

Govards et al évoque, en plus du potentiel obésogène des phtalates, leur implication probable dans le risque de prématurité (104).

Les phtalates semblent favoriser la puberté précoce (102).

Les phtalates sont des diesters de l'acide phtalique, ils sont couramment utilisés pour conférer de la flexibilité aux produits en plastique, y compris le chlorure de polyvinyle, et en tant que support pour des parfums dans les produits cosmétiques. Ces composés sont également présents dans une variété de produits ménagers et de soins personnels, y compris les emballages alimentaires et dispositifs médicaux.

Les métabolites des phtalates semblent être associés à l'obésité dans le modèle animal. L'exposition prénatale et néonatale au diéthylhexylphthalate chez des souris enceintes conduit à une augmentation du poids, du nombre et de la taille des adipocytes, notamment via l'activation de voie PPAR- $\gamma$  chez les descendants mâles. Ceci suggère un effet de dimorphisme sexuel de type antiandrogénique. L'exposition in utero et pendant l'allaitement conduit à un surpoids augmenté qui persiste chez l'adulte jeune. Ces deux études ont signalé des réponses doses dépendantes : à doses plus faibles (0,05 et 0,5 mg / kg / jour) on observe un surpoids, mais aucun effet à la plus forte dose de 500 mg / kg / jour. Après 8 semaines d'exposition à diéthylhexilphthalate à différentes doses, les souris adultes augmentaient leurs apports alimentaires, leurs poids, leurs volumes de tissu adipeux, ainsi que les taux plasmatiques de leptine, en revanche l'expression d'adiponectine diminuait dans le tissu adipeux.

*In vivo* ces résultats ont été confirmés en rapportant leurs rôles dans l'activation de la différenciation des cellules 3T3-L1 préadipocytes en adipocytes.119 via l'activation de PPAR- $\gamma$  (100).

Ces données suggèrent que les phtalates ont la capacité d'augmenter la masse de tissu adipeux à la fois au cours de la phase de développement et aussi à l'âge l'adulte.

D'autre part il a été rapporté par d'autres articles que l'exposition aux phtalates est corrélée à une diminution des stéroïdes sexuels et des niveaux d'hormones thyroïdiennes, une mauvaise qualité du sperme, une résistance à l'insuline, et à une augmentation du taux d'endométriose et de cancer du sein (102).

### **Concernant les principaux pesticides et dérivés étudiés : les biocides**

Il existe des centaines de molécules différentes, un seul est très fréquemment étudié, le dichlorodiphényldichloroéthylène (DDE) qui est un dérivé du début de la décomposition du Dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) un insecticide interdit dans le milieu agricole depuis 1972 aux Etats Unis et depuis le début des années 2000 en Europe (convention de Stockholm) mais il reste utiliser à grande échelle à visée antipalludéenne dans un certain nombre de pays en développements. Il appartient à la famille des polluants organiques persistants (POP) donc reste très présent dans l'environnement même en l'absence d'utilisation. Autre molécule souvent étudiée l'hexachlorobenzène (HCB) un fongicide.

Parmi eux, six ont conclu à une corrélation de forte probabilité entre l'exposition aux biocides étudiés et le risque de développer surpoids ou obésité chez l'enfant (101), (99), (112), (103), (106), (100).

Un article a conclu à une corrélation de probabilité intermédiaire, les auteurs souhaiteraient plus d'études pour mieux clarifier cette possible association(98)

Aucun article n'a conclu à une corrélation de probabilité faible ou non prouvée.

Trois études se sont plus particulièrement intéressées au poids de naissance (104), (112), (106). Deux d'entre elles objectivent un lien de corrélation entre le l'exposition à certains de ces biocides et le faible poids de naissance (104), (112).

### *Particularités rapportés :*

Heindel et al. conclut de nouveau à une corrélation uniquement chez les filles et ce d'autant plus si la mère avait initialement un IMC élevé (99).

Tang-Peronard fait le point sur les phytoestrogènes, classé PE naturel issu du le soja et ses dérivés alimentaires. Les molécules les plus étudiées sont les isoflavones, elles sont faiblement oestrogéniques. Parmi les deux études cités dans cette revue ces molécules ne semble pas avoir de conséquence sur l'IMC de l'enfant (98).

Ce même auteur fait également le point sur un autre pesticide couramment utilisé et bien connu pour s'accumuler chez l'homme, l'hexachlorobenzène (HCB) et retranscrit les résultats de deux études espagnoles indépendantes ayant démontré que ce POP utilisés en tant que fongicide, est positivement associé au développement de l'obésité infantile. Une plus forte exposition prénatale à l'HCB semble significativement majorer ce risque avec un surpoids apparaissant dès l'âge de 14 mois et persistant à 6,5 ans. Chez l'adulte, des effets ont déjà été observé dans le développement de diverses maladies chroniques telles que les maladies cardiovasculaires, cependant la recherche sur ce fongicide reste limitée. (98).

### **Concernant le tributylétain (TBT)**

Les deux articles étudiés concluent à une corrélation de forte probabilité entre l'exposition aux TBT et le risque de développer surpoids ou obésité chez l'enfant (101), (100).

Le tributylétain est un organoétain qui est utilisé comme fongicide et comme stabilisant thermique du chlorure de polyvinyle. Ce produit chimique obesogène se retrouve dans les sédiments et un certain nombre de poissons en fin de chaîne alimentaire ou dans les crustacés.

Chez l'homme on le retrouve dans le foie et le plasma humain. Bien que les données sur l'exposition humaine soient limitées, son caractère obesogène revient à son impact en tant qu'agoniste du récepteur de l'acide X de la PPAR- $\gamma$ . Le TBT a une forte affinité pour ce récepteur, il l'active et augmente son activité de transcription. Il s'en suit une stimulation de l'adipogenèse par différenciation des préadipocytes. Cela a lieu à des concentrations nanomolaires. Cette différenciation des cellules souches mésenchymateuses humaines et de souris s'effectue au dépend des différenciations en pré ostéoblastes.

L'exposition prénatale au tributylétain induit une augmentation de l'accumulation de lipides dans le tissu adipeux et le foie, et réduit la masse musculaire chez les souris néonatales. Ces effets persistent à l'âge adulte et même plusieurs générations après. L'exposition à l'âge adulte ou la puberté semble avoir le même effet chez les souris.

### **Concernant les retardateurs de flammes :**

La première étude retenue, une revue de littérature, conclut à une corrélation d'une forte probabilité entre l'exposition aux retardateurs de flammes et le risque de développer surpoids ou obésité chez l'enfant. (100)

Les retardateurs de flamme sont des produits chimiques appliqués à une variété de matériaux, y compris les matériaux meubles, de l'électronique et de la construction, afin de réduire leur inflammabilité ou de retarder leur combustion. Biphényles polybromés et polybromodiphényléthers (PBDE) sont largement utilisés comme retardateurs de flamme et, bien qu'un sous-ensemble soit interdit conformément à la Convention de Stockholm, certains ont été détectés à des niveaux biologiquement actifs dans le sang chez les enfants et dans la majorité de la population des USA. Les retardateurs de flamme ont été associés à une variété de résultats négatifs sur la santé, notamment l'obésité et les dysthyroïdies.

Dans plusieurs études, l'exposition prénatale des enfants est associée à un faible poids de naissance et à une dysfonction thyroïdienne. Dans une étude de cohorte d'enfants d'origine hispanique en Californie, l'exposition in utero au PBDP a été associée à une augmentation de l'IMC chez les garçons de 7 ans, mais pas chez les filles.

Le BDE-47 stimule la prise de poids et l'adipogenèse via la différenciation adipocytaire 3T3-L1 chez les rats exposés in utero.

Le FIREMASTER® 550 est un mélange retardateur de flamme vendu aux Etats-Unis venu remplacer sur le PBDP qui a été progressivement supprimée. L'évaluation de sa toxicité chez des rates gravides a trouvé une expression plus élevée des biomarqueurs associés au syndrome métabolique dans la progéniture. Un autre effet observé est la puberté féminine précoce, la prise de poids, l'hypertrophie cardiaque mâle, l'intolérance au glucose, l'augmentation du taux de thyroxine, ainsi que la diminution de l'activité de la carboxylestérase hépatique. D'autres études ont rapporté que l'effet obésogène pourraient être médiés par la liaison à et l'activation de PPAR- $\gamma$ , semblables à celles de organotins. (100)

La deuxième aborde plus rapidement cette famille de molécule, et évoque une corrélation probable entre exposition et risque d'obésité. Elle insiste surtout sur les potentiels dyslipidémiants et diabétogènes. (103)

### **Concernant les perfluorés :**

Un article conclut à une corrélation de forte probabilité entre l'exposition aux perfluorés et le risque de développer surpoids ou obésité chez l'enfant (113).

Un article conclut à une corrélation de probabilité intermédiaire (101) et l'autre étude ne retrouve pas d'effet chez l'homme mais reconnaît une tendance chez l'animal (100).

La tendance globale rapporte un effet stimulant sur la sécrétion d'insuline et de leptine mais pour le moment les auteurs semblent d'accord pour dire qu'il y a trop peu d'études disponibles chez l'homme pour pouvoir statuer.

Les produits chimiques perfluorés, l'acide perfluorooctanoïque et sulfonate de perfluorooctane, qui persistent dans l'environnement, sont utilisés pour repousser la graisse et l'huile. Ils se trouvent dans le Teflon, des tapis et des vêtements.

Deux études ne concluent pas sur un avis précis car elles n'étudient pas spécifiquement l'impact sur l'obésité. En revanche elles s'accordent toutes les deux sur l'implication évidente de ces PE dans des processus physiopathologiques endocrinien complexes. Dans l'attente d'études supplémentaires, elles appellent à appliquer le principe de précaution et encouragent les recherches à poursuivre ce qui a été avancé dans « l'état de l'art de l'OMS 2012 » ((114), (102))

### **Les xénoestrogènes en général**

Une étude a analysé l'effet combiné des mélanges de xénoestrogènes pendant la grossesse sur les résultats de la croissance infantile. Au cours de cette étude 490 placentas ont été recueillis de façon aléatoire et prospective dans une cohorte de naissance. L'analyse multivariées objective que l'exposition à des niveaux plus élevés (troisième tertile) de xénoestrogènes est associée à une augmentation de poids de naissance mais uniquement chez les garçons. L'analyse au 6<sup>ème</sup> et 14<sup>ème</sup> mois ne retrouvait pas de résultat significatif (108).

### Concernant les Métaux lourds :

Nous rapportons essentiellement une revue de la littérature qui fait le point (98). Trois exemples sont rapportés.

L'exposition au plomb semble favoriser le RCIU et la prématurité chez l'homme. Chez la souris les effets sont variables, l'exposition favorise l'hyperphagie et l'augmentation de la résistance à l'insuline. Une étude longitudinale humaine suggère que l'exposition chronique au plomb dans l'enfance peut entraîner une obésité persistante à l'âge adulte.

L'exposition à l'Arsenic dans l'eau et les aliments (par exemple, le riz) est associée au diabète, au syndrome métabolique et au risque d'obésité chez les adultes. Les données sur l'enfant sont rares. Une étude récente a révélé que l'arsenic urinaire total a été négativement associé à l'IMC chez les adolescents taïwanais. Au Bangladesh une étude sur des nourrissons / enfants, évoque que l'exposition à l'arsenic postnatale induirait un retard de croissance chez les filles.

Les organoétains sont utilisés comme biocides ou dans des procédés industriels pour la fabrication du chlorure de polyvinyle (PVC). Ils se trouvent chez l'homme, mais les auteurs n'ont pas trouvé d'études montrant son implication dans la physiopathologie du surpoids.

### Pour résumer les différents résultats énumérés nous présentons le tableau issu de la revue de Heindel et al ainsi que ses hypothèses physiopathologiques : (100)

<b>Table 1</b>   Environmental chemicals associated with obesogenic properties		
Chemical	Source/commercial use	Potential mechanism
Cigarette smoke	First-hand and second-hand smoke	Prenatal nicotine exposure alters neurological development and exposures ↑ rates of preterm and low-weight births <sup>41,46,47</sup>
Air pollution Polycyclic aromatic hydrocarbons	Incomplete combustion of fossil fuels	↑ Accumulation of visceral fat <sup>55</sup> Inflammation <sup>56</sup>
Tributyltin	Fungicide in paints and components of polyvinyl chlorides	Activation of peroxisome proliferator-activated receptor $\gamma$ <sup>37,58,59</sup> and increased fat cell differentiation <sup>60-63</sup>
Bisphenol A	Plastics and epoxy resins	Estrogenic <sup>82,83</sup> Inhibition of proliferation of neural progenitor cells <sup>86</sup>
Flame retardants	Chemicals applied to furniture and electronics	↑ Rate of adipogenesis <sup>105</sup> ↑ Glucose intolerance <sup>106</sup>
Polychlorinated biphenyls	Coolants, plasticizers and flame retardants	Altered thyroid function <sup>96,101</sup> Altered metabolism <sup>112</sup> Bioaccumulation in fat cells <sup>109</sup>
Phthalates	Plasticizers, adhesives and personal care products	↑ Rate of adipocyte differentiation <sup>117,120-122</sup>
Perfluorooctanoic acid Perfluorooctanoate sulphonate	Components of lubricants, nonstick coatings and stain-resistant compounds	↑ Serum levels of insulin <sup>126</sup> ↑ Serum levels of leptin <sup>126</sup>

## **L'action Obésogène des PE au cours du développement** (100)

90% des personnes qui perdent beaucoup de poids, le reprenne en moins d'un an.

Plusieurs facteurs physiologiques dictent la régulation métabolique, mais ils ne sont pas encore bien compris. Le système endocrinien, qui participe au contrôle du comportement alimentaire, est extrêmement sensible aux perturbations dès la vie intra-utérine. Ces perturbations peuvent être irréversibles et induites par les PE.

Les PE peuvent affecter le développement du tissu adipeux du fœtus en augmentant le nombre et la taille des adipocytes. Ils peuvent influencer les cellules souches mésenchymateuses à se différencier plus en adipocytes qu'en ostéoblastes ou en chondroblastes, et promouvoir l'accumulation de TG dans les adipocytes matures. Ces effets peuvent entraîner des modifications dans le paramétrage du système de régulation de l'homéostasie énergétique entraînant une prise de poids.

Certains PE peuvent également provoquer des changements dans la région de l'hypothalamus qui participe à la régulation du comportement alimentaire. Ces altérations de la programmation hypothalamique pourraient participer aux troubles métaboliques observés plus tard chez les adolescents et les adultes. L'exposition aux PE pourrait également modifier l'organisation des voies dopaminergiques dans le cerveau en cours de développement et participer à divers troubles du comportement tout au long de la vie. Par exemple, l'exposition précoce au BPA peut modifier l'activité de la dopamine présynaptique et postsynaptique dans les régions du cerveau associée à un comportement addictif et impulsif.

Ainsi, l'obésité et les habitudes alimentaires obsessionnelles observées chez les individus adultes pourraient être, en partie, due à des altérations induites chimiquement dans la programmation neurale tôt dans la vie.

Les modifications épigénétiques ainsi que d'autres changements de programmation représentent un mécanisme plausible qui relie les gènes, les facteurs de stress environnementaux et la susceptibilité à l'obésité.

Le stress oxydant est un effet secondaire fréquent de l'exposition aux polluants, en particulier par l'intermédiaire de l'induction de cytochromes P450. Des polluants peuvent entraîner également l'induction de cytokines et une situation inflammatoire qui peut être liée au stress oxydant.

### **Par ailleurs l'INSERM rapporte des effets épigénétiques dans la lignée germinale :**

Il a été montré récemment qu'une exposition transitoire au cours de l'organogenèse gonadique à deux perturbateurs endocriniens, la vinclozoline ou le méthoxychlore, réduisait la fertilité et la production de sperme du testicule adulte. De manière frappante ce phénotype était transmis à travers la lignée germinale mâle sur au moins quatre générations sans exposition additionnelle. Ce phénotype a été associé à une modification globale de la méthylation du génome dans la lignée germinale mâle. Ce phénomène a ouvert un nouveau champ de recherche au travers des effets épigénétiques induits par les perturbateurs et qui pourraient être transmis de génération en génération (115).

Pour exemple nous citerons juste une revue de la littérature qui s'est intéressé à l'exposition aux composés xénobiotiques obésogènes en prénatal et à leurs effet transgénérationnel. Il développera l'exemple des tributylétains (TBT) bien connus pour être activateurs de PPAR $\gamma$  (chef d'orchestre de l'adipogenèse). Les auteurs soulignent son exposition prénatale TBT peut persister à travers au moins la génération F3. Ils seraient dus à des changements de méthylation de l'ADN qui prédisposent les cellules souches mésenchymateuses multipotentes à devenir des adipocytes (116).

## **Conclusion :**

Les propriétés obésogènes d'un échantillon de produits chimiques environnementaux sont de mieux en mieux identifiées. Compte tenu de la difficulté à traiter l'obésité, l'hypothèse obésogène ouvre la porte à la réduction de l'incidence de ce problème mondial de santé en mettant l'accent sur la prévention par la réduction de l'exposition aux produits chimiques au début de la vie.

### **3. L'approche toxicologie de la dysbiose du microbiote intestinale**

#### **• Antibiothérapie et autres exposition médicamenteuses**

Nous avons présenté les dysbioses du microbiote intestinal pouvant participer au développement de l'obésité. Nous avons par ailleurs rapporté des ébauches des processus physiopathologiques impliqués dans cette relation. Cependant la physiopathologie de cette corrélation n'est pas encore bien élucidée. L'objectif de cette partie est de poursuivre la réflexion via une approche plus toxicologique des origines de cette dysbiose.

Nous nous intéressons tout particulièrement aux antibiotiques, leurs effets sont connus depuis longtemps par les vétérinaires, pour leurs effets stimulateurs de croissance notamment sur la prolifération graisseuse.

Une revue déjà citée précédemment a souligné l'existence d'une corrélation de forte probabilité entre l'exposition précoce aux antibiotiques et le risque d'obésité secondaire (75).

Les résultats de neuf études sont presque univoques : huit d'entre elles concluent à une corrélation entre l'exposition précoce aux antibiotiques et le risque de développer une obésité ultérieurement et ce indépendamment des facteurs de risque d'obésité déjà établis.

La seule étude qui ne retrouvait pas d'association significative est la plus récente (117), il s'agit d'une étude rétrospective longitudinale sur 38522 enfants (50% de femme; poids moyen à la naissance de 3,4 kg) et 92 jumeaux (38% de femmes; poids moyen de naissance de 2,8 kg). Gerber et al. s'est intéressé à l'exposition au cours des six premiers mois de vie. Au total 5287 (14%) et 46 jumeaux avaient été exposés à des antibiotiques et cette exposition n'était pas associée à une différence de poids à l'âge de 7 ans. Il concluait que nous avons beaucoup de bonnes raisons de limiter l'exposition aux antibiotiques chez les enfants mais le risque de surpoids n'est pas prouvé.

En revanche, deux grandes cohortes de naissance, la cohorte nationale danoise (28354 binomes mères-enfants) (118) et de l'Étude longitudinale Avon du Royaume-Uni (11532 enfants) (119), ont étudié l'impact de l'exposition aux antibiotiques avant l'âge de six mois sur le poids à l'âge de 38 mois et 7 ans et elles ont toutes les deux trouvé des augmentations significatives du risque de surpoids.

L'étude danoise n'est basée d'abord sur des enfants issus de mères avec un poids normal afin de limiter les biais liés à ce facteur de risque indépendant. L'OR était à 1,54. Or d'autres résultats plus étonnants concernaient les mères en surpoids au moment de la grossesse. L'administration d'antibiotiques avait tendance à diminuer significativement le risque d'obésité des enfants issus de mère en surpoids OR à 0,54, et des enfants issus de mères obèses OR à 0,85. Ce dernier phénomène est intéressant d'autant plus depuis que nous savons qu'il existe un processus de transmission du microbiote maternel à l'enfant (118).

Collado et al a déclaré que les femmes enceintes en surpoids ou les femmes ayant pris un poids excessif pendant la grossesse avaient des concentrations supérieures en Bacteroides, Clostridium et Staphylococcus. Cette dysbiose se retrouvait aussi chez les enfants de 7 ans en surpoids. Le risque de surpoids d'un enfant né d'une mère en surpoids, restait supérieur à l'effet protecteur retrouvé par l'administration d'antibiotiques au début de la vie, en particulier chez les garçons.



L'étude sur la cohorte Avon retrouvait une corrélation plus modeste mais l'exposition aux antibiotiques pendant les six premiers mois de la vie a systématiquement été associée à une augmentation constante de la masse corporelle à 10 et 38 mois. L'impact de l'exposition serait dépendant de la période car l'association n'a pas été retrouvée lors d'une exposition entre 6 et 14 mois, par contre la tendance redevient de nouveau significative lors du zoom d'exposition sur la 3<sup>ème</sup> fenêtre à l'étude (15-24 mois) (119).

Cependant cette notion de sensibilité liée à la période d'exposition a été nuancée par une cohorte américaine de 64580 enfants. Ils ont été recrutés entre 2001 et 2013, tous les enfants d'un réseau multicentrique qui se présentaient pour une visite entre 0 à 23 mois étaient inclus et suivis jusqu'à 5 ans. Les informations recueillies sur dossiers de santé électroniques ont indiqué que 69% des enfants ont été exposés à des antibiotiques avant l'âge de 24 mois, avec une moyenne de 2,3 épisodes par enfant. L'exposition cumulative aux antibiotiques a été associée un risque minime d'obésité (RR = 1,11 ; pour  $\geq 4$  épisodes). Cet effet a été plus fort lorsqu'un antibiotique à large spectre était impliqué (RR = 1,16). Pour les antibiothérapies uniquement à spectre étroit l'association dépendait de la fréquence d'administration et parfois de l'âge d'exposition.

D'autre part l'étude soulevait qu'une bonne partie des antibiotiques à large spectre était prescrits de façon abusive (infections bénignes). Pour les auteurs diminuer la prescription inappropriée des antibiotiques à large spectre est un facteur de risque modifiable de l'obésité infantile. (120)

Une étude canadienne s'est intéressée à l'enfant un peu plus grand. Elle a étudié l'impact de l'exposition aux antibiotiques au cours de la première année de vie et le risque de surpoids chez les enfants de 9 et 12 ans (respectivement n= 616 et n= 431). Les nourrissons recevant des antibiotiques dans la première année de vie étaient plus susceptibles d'être en surpoids plus tard dans l'enfance par rapport à ceux qui n'étaient pas exposés (32,4 contre 18,2% à 12 ans, P = 0,002). Cependant après ajustement pour le poids de naissance, l'allaitement, les facteurs confondants maternels de surpoids, cette association significative n'a persisté que chez le garçon (à l'âge de 12 ans OR = 5,35, et à l'âge de 9 ans OR = 2,19), elle n'était pas significative chez les filles (OR = 1,13, IC 0,46 à 2,81). L'évaluation plus spécifique de l'adiposité viscérale retrouvait un phénomène similaire à 12 ans chez les garçons avec un OR = 2,85 (121).

Cet effet spécifique du sexe a été signalé de façon similaire par une grande étude transversale sur 74 946 enfants de 31 centres dans 18 pays réalisé par Murphy et al. (122). Ces résultats sont issus des données de l'étude internationale de l'asthme et les allergies dans l'enfance. Ils ont fourni des données sur l'utilisation des antibiotiques au cours des 12 premiers mois de la vie et IMC actuel les enfants. Après ajustement, une association significative était de nouveau établie avec l'augmentation de l'IMC uniquement chez les garçons de 5 à 8 ans.

Mueller N et al s'est intéressée plus particulièrement à l'exposition aux antibiotiques pendant la vie intra-utérine. L'idée était que l'utilisation d'antibiotiques pendant la grossesse peut potentiellement modifier le microbiote maternel et sa transmission à la future progéniture, contribuant ainsi à une colonisation microbienne pré-dysbiotique dans l'intestin du nourrisson, situation augmentant la susceptibilité au risque d'obésité ultérieure. L'étude s'est basée sur un suivi pendant 7 ans de 436 dyades mère-enfants dans le Nord de Manathan. L'exposition pendant le deuxième ou troisième trimestre, a augmenté de 84% le risque de développer une obésité. Après ajustement multivarié cette exposition est resté positivement associée à l'IMC z-scores, le tour de taille et le pourcentage de graisse corporelle. L'étude de cette cohorte permet d'apporter une nuance intéressante, l'exposition aux antibiotiques dès le deuxième ou troisième trimestre pourrait participer au risque de développer une obésité infantile (123).

Une nouvelle étude sur 142 824 enfants âgés de 3 à 18 ans (124) souligne des effets réversibles, persistants et progressifs de l'utilisation des antibiotiques sur les trajectoires de l'IMC. La particularité de cette étude est qu'elle suggèrait que l'utilisation d'antibiotique précoce pouvait influencer la prise de

poids pendant l'enfance mais aussi plusieurs années plus tard, notamment jusqu'à 18ans comme c'est le cas dans cette étude.

Dans une vaste étude longitudinale représentative de la population générale dans la région, il y avait des associations entre la prise d'antibiotiques et l'augmentation de l'IMC. Plusieurs types d'association ont été mis en évidence :

- Des associations réversibles en fonction des prescriptions d'antibiotiques dans l'année précédente et ce d'autant plus si c'était dans les années 6-8 ans.
- Des associations persistantes en fonction des prescriptions cumulées, ces associations se renforçaient en fonction l'âge.
- Des associations progressistes en fonction des prescriptions cumulées décalées qui ne varient pas selon l'âge.
- Des relations dose-réponse ont été observées pour les deux associations persistantes et progressives.

Les enfants ayant eu au moins une cure d'antibiotiques dans l'année précédente et au moins 7 depuis la naissance avaient un gain de poids moyen d'environ 1,4 kg à l'âge de 15 ans. Lorsque les classes d'antibiotiques ont été évaluées séparément, le plus grand gain de poids à 15 ans a été associé à l'utilisation des macrolides.

Une dernière étude de cohorte Finlandaise sur 6114 garçons et 5948 filles (125) vient souligner l'importance de l'impact de l'exposition précoce, notamment au cours de la période critique des 6 premiers mois de la vie.

Les enfants exposés avaient un IMC moyen supérieur aux enfants non exposés. Les différences ajustées en unité d'IMC pour l'âge étaient de 0,13 SD chez les garçons et de 0,07 SD chez les filles. L'exposition aux antibiotiques avant 6 mois a été associée à une augmentation de la masse corporelle chez les enfants en bonne santé et l'effet était plus prononcé si les expositions étaient répétées ou aux macrolides.

Au total, La prise en compte de ces différentes études laisse suspecter une influence obésogène assez forte à l'exposition « excessive » aux antibiotiques pendant l'enfance. Cette imputabilité a récemment été nuancée par une étude de qualité. Il n'est donc pas possible d'affirmer ce phénomène, ce d'autant que des explications physiopathologiques supplémentaires sont nécessaires notamment sur les probables modifications du microbiote intestinal, cependant cette tendance obésogène paraît forte. Bien qu'en France la campagne de prévention a permis de freiner la prescription inappropriée d'antibiotiques, la consommation excessive a probablement participé à l'épidémie de l'obésité infantile et adulte d'aujourd'hui. Ces résultats soulignent l'importance de l'utilisation judicieuse des antibiotiques pendant la petite enfance, favorisant des antibiotiques à spectre étroit.

Un certain nombre de médicaments prescrits régulièrement ont des effets indésirables qui se traduisent par un gain de poids, notons par exemple les thiazolidinediones (médicaments antidiabétiques), les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs de l'absorption de 5-hydroxytryptamine sélectifs et les médicaments antipsychotiques atypiques. Ces situations se retrouvent principalement chez l'adulte or elles illustrent bien le principe. Un produit chimique extrinsèque peut influencer le développement de l'obésité. Des molécules environnementales avec des structures semblables et des modes d'action similaires pourraient avoir un rôle dans l'épidémie d'obésité. (100)

#### • **Les xénobiotiques**

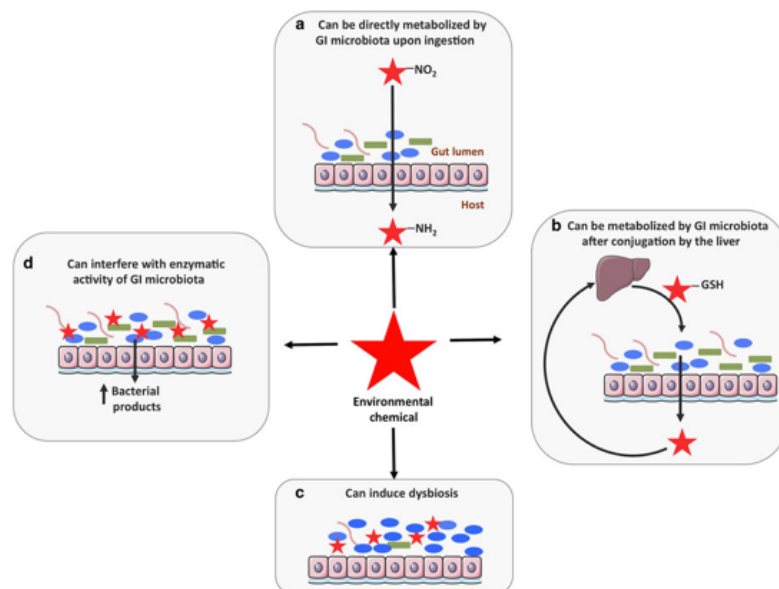
Cette revue récente étudie la toxicité des polluants environnementaux sur le microbiote intestinal. Elle illustre l'impact dysbiotique de certains facteurs environnementaux potentiellement obésogène. (126)

Les produits chimiques synthétiques actuellement utilisés pour des applications industrielles et agricoles diverses conduisent à une contamination généralisée de l'environnement. Des preuves croissantes

indiquent que l'exposition à ces xénobiotiques contribue au développement de plusieurs pathologies. Des études *in vitro*, *in vivo* et des études épidémiologiques ont, par exemple, lié l'exposition humaine aux perturbateurs endocriniens à l'obésité et au syndrome métabolique. Cependant, nous ne savons pas comment le microbiote intestinal (MI) et les xénobiotiques interagissent et influencent la santé humaine. Le MI pourrait influencer l'obésité et le diabète en régulant l'absorption, la disposition, le métabolisme et l'excrétion de PE. Les bactéries intestinales ont la capacité de métaboliser les produits chimiques environnementaux grâce à cinq familles enzymatiques essentielles (azoréductases, nitroréductases,  $\beta$ -glucuronidases, sulfatases et  $\beta$ -lyases). Ainsi les bactéries modulent la toxicité de ces polluants pour l'hôte.

A l'inverse, il a été montré que les xénobiotiques peuvent modifier la composition et / ou l'activité métabolique du MI, et donc le microbiotype d'un individu. Les conséquences physiologiques de ces modifications n'ont pas été étudiées dans les détails, mais il a été objectivé que les altérations induites que ces différents polluants contribuaient à une toxicité bactérienne directe.

From: *The gut microbiota: a major player in the toxicity of environmental pollutants?*



Par exemple, le **glyphosate**, composant actif du Roundup (Monsanto, USA), est l'herbicide le plus largement utilisé dans le monde. Il a été démontré que, même aux faibles concentrations réglementaires, il pouvait inhiber la croissance d'*Enterococcus faecalis* dans des matières fécales de bovins ou chevaux, favorisant l'augmentation du botulisme chez les bovins.

Chez les volailles, les bactéries pathogènes telles que *Salmonella enteritidis*, *Salmonella gallinarum*, *Salmonella typhimurium*, *Clostridium perfringens* et *Clostridium botulinum* sont très résistantes au glyphosate, alors que les bactéries bénéfiques telles que *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Bacillus badius*, *Bifidobacterium adolescentis* et *Lactobacillus* sp. sont modérément à fortement sensibles. L'ingestion de glyphosate déséquilibre ainsi l'équilibre bactérien au profit des germes pathogènes.

Le **chlorpyrifos** est un insecticide organophosphoré couramment utilisé pour traiter les cultures de fruits et légumes et de vignes. L'effet de l'exposition chronique au chlorpyrifos a été étudiée dans un simulateur *in vitro* du tractus gastro-intestinal humain inoculé avec des matières fécales provenant d'êtres humains en bonne santé, et *in vivo* chez des rats exposés de la gestation jusqu'à 60 jours après. Il a été objectivé que Chlorpyrifos induit une dysbiose de la communauté microbienne par prolifération de *Bacteroides* sp. et diminution des *Lactobacillus* sp. et *Bifidobacterium* sp. 92. A ce jour, c'est la seule étude montrant

l'impact de l'exposition périnatale à de faibles doses de xénobiotiques sur la colonisation du tractus gastro-intestinal.

En conclusion, les bactéries intestinales ont de grandes capacités enzymatiques et peuvent métaboliser les xénobiotiques. Ceux-ci peuvent induire une dysbiose ou modifier l'efficacité de la barrière intestinale, augmentant ou diminuant ainsi leur toxicité pour l'hôte.

Dans l'ensemble, nous estimons que le microbiote représente un acteur majeur de la gestion de la toxicité des xénobiotiques.

Néanmoins, il reste de nombreux défis à relever afin d'établir le niveau de risque associé aux polluants environnementaux dans l'interaction avec les bactéries de l'intestin. Les mécanismes d'interaction entre les bactéries intestinales et les enzymes endogènes impliquées dans les voies de désintoxication doivent être identifiés. Il faut également évaluer l'impact de l'exposition à long terme aux xénobiotiques à faible dose sur l'écosystème intestinal microbien.

Ceci est particulièrement pertinent pour les troubles métaboliques qui ont déjà été associés à des modulations du microbiome intestinal. Dans ce contexte, l'exposition aux produits chimiques environnementaux pendant la période périnatale et la petite enfance peut avoir un impact décisif sur le développement du microbiote gastro-intestinal et l'accueil des fonctions physiologiques microbiote-dépendants, tels que le développement du système immunitaire. Les conséquences de l'exposition précoce aux polluants doivent donc être étudiées comme un nouveau facteur favorisant les maladies non transmissibles.

#### • **Les émulsifiants alimentaires**

Certains émulsifiants alimentaires seraient également capables d'influencer le microbiote intestinal et de promouvoir des maladies inflammatoires chroniques intestinales ou un syndrome métabolique. (127)

Le dernier demi-siècle a connu une augmentation constante de la consommation des additifs alimentaires, dont beaucoup n'ont pas été testés car ils ont reçu le statut de « généralement considérés comme sûrs » au moment où les entités gouvernementales chargées de la réglementation de la sécurité alimentaire ont été créés. Le peu de tests effectués avaient pour but de détecter l'impact cancérigène de ces molécules sur des modèles animaux.

Une étude intégrée à notre revue, s'intéresse à deux émulsifiant fréquent, la carboxyméthylcellulose et de polysorbate-80 chez la souris. L'exposition alimentaire à ces deux composants génère deux phénomènes :

- L'altération de la qualité et la quantité (50%) du mucus
- L'installation d'une inflammation chronique de bas grade (lipopolysaccharide (LPS) et flagelline récepteurs TLR4 et TLR5)

Ces deux phénomènes favorisent une augmentation de la perméabilité de l'intestin et une augmentation des taux d'anticorps sériques à flagelline et LPS retrouvé chez les souris exposées. Parallèlement, le microbiote empiète sur la muqueuse digestive avec notamment une augmentation de la proportion de bactéries adhérentes. Ces agents possèdent en générale des caractéristiques « détergentes » et donc peuvent induire un effet direct sur la translocation bactérienne.

D'autre part cette étude objective des modifications dans la composition du microbiote :

- La réduction du taux de Bacteroides, bénéfiques pour la santé
- L'augmentation du taux d'unités mucolytiques opérationnelles (*Ruminococcus gnavus*)
- La réduction de la diversité microbienne
- L'inflammation de la muqueuse (enrichie en *Akkermansia muciniphila*)

Ainsi, l'exposition chronique à des émulsifiants alimentaires altère la fonction protectrice du mucus, augmente l'adhérence bactérienne et sélectionne un microbiote pro-inflammatoire.

Les émulsifiants modifient aussi les taux fécaux d'acides gras à chaîne courte, dont le butyrate, qui a une tendance anti-inflammatoire.

Nous rapportons ici que, chez des souris, des concentrations relativement faibles de deux émulsifiants couramment utilisés, induisent une inflammation de bas grade, un syndrome métabolique chez des hôtes de type sauvage et des colites robustes chez des souris prédisposées à ce trouble.

Ces résultats soutiennent le concept émergent que ces agents émulsifiants peuvent perturber les interactions hôte-microbiote, les conséquences étant une inflammation de bas grade chronique pouvant favoriser l'adipogénèse et ses effets métaboliques. La large utilisation des agents émulsifiants comme c'est le cas actuellement pourrait contribuer à l'incidence accrue de l'obésité, du syndrome métabolique et d'autres maladies inflammatoires chroniques.

Cet article nous permet d'apporter des éléments de réponse supplémentaire à la corrélation entre l'alimentation transformée et le risque d'obésité. Les additifs alimentaires ont un impact sur la flore intestinale, et peuvent être pourvoyeur d'une inflammation intestinale chronique de bas grade, elle-même pourvoyeuse d'hyperphagie et de syndrome métabolique.

Parfois ces additifs sont d'origine naturelle, l'huile de palme en est un exemple. Elle est utilisée en tant qu'« exausteur de goût » et favorisant l'hyperphagie. Or il est bien établi que sa qualité nutritionnelle est médiocre.

Au total, la combinaison de plusieurs facteurs dont le génotype, le mode de naissance, l'antibiothérapie précoce, la composition de l'alimentation, le mode de vie, les interactions sociales et l'exposition environnementale à divers xénobiotiques façonnent le microbiote intestinal jusqu'à constituer un microbiote unique et spécifique. Cette acquisition est essentielle car le microbiote remplit plusieurs rôles tels que la protection contre les agents pathogènes, la modulation du système immunitaire, la fermentation des fibres alimentaires non digestibles, le métabolisme anaérobie des peptides et des protéines et la biotransformation de xénobiotiques.

Une telle interaction symbiotique complexe est le résultat d'une activité métabolique remarquable issue d'un pool génétique dont la taille est cent fois supérieure à celle de l'humain.

## **B. Substances inhalées : le tabac et les particules fines**

### **1. Le tabac :**

Depuis près de 60 ans, les études épidémiologiques démontrent l'effet délétère du tabagisme pendant la grossesse. Le tabagisme augmente les risques de grossesses extra-utérines, les fausses couches spontanées et un certain nombre de complications allant de la prématurité avec hypotrophie, à la mort fœtale via les hématomes rétro-placentaires, les *placenta praevia*, ou les ruptures prématurées des membranes. L'élévation du risque est dose-dépendante via la perméabilité transplacentaire de la majorité des composés toxiques de la fumée de cigarette, ce risque débute à partir de la consommation d'une cigarette par jour (128).

Au cours du XXe siècle, les comportements des hommes et des femmes face à la cigarette se sont reproduits de façon comparable dans tous les pays industrialisés. En France, la chute a été plus lente que dans les autres pays européens, résultant d'une hausse du tabagisme féminin notamment gravidique jusqu'au début des années 2000. En 2004, la France était ainsi le pays où l'usage de tabac pendant la grossesse était le plus élevé d'Europe, avec 21,8% de fumeuses au 3e trimestre de la grossesse. Une

chute notable a été enregistrée depuis, avec 17,1% de fumeuses en 2010, plaçant la France au second rang des pays européens, juste derrière l'Écosse.

Selon ce rapport de l'INPES 2014, tous niveaux sociaux confondus, c'est encore 16,1% des femmes qui fumaient pdt la grossesse contre 33% avant (la moitié arrive à arrêter de fumer). (128).

Deux méta-analyses antérieures (Ino T et al en 2010 et E Oken et al en 2008) s'intéressent au lien entre le tabagisme gravidique et le risque d'obésité.

La particularité de la méta-analyse issu de notre équation de recherche par rapport aux deux précédentes est qu'elle prend en considération des principaux facteurs de confusions, par exemple : l'exposition au tabagisme passif par le père ou l'entourage proche pendant et après la grossesse.

Un des buts de cette étude était d'évaluer la différence d'impact entre ces différentes possibilités d'expositions. Elle reprend un total de 109 838 couples mères-enfants, répartis dans 12 études de 2008 à 2013 (Taiwan, Australie, USA, Ukraine, Allemagne, Brésil, Finlande, Pays Bas, et Russie). Les mesures anthropométriques des enfants ont été réalisées de 3 à 18 ans (129).

Les trois résultats principaux sont :

- Une association significative entre l'exposition tabagique intra-utérine et l'obésité infantile ultérieure, OR= 1,33 pour le surpoids et 1,6 pour l'obésité.
- L'impact de l'exposition au tabagisme maternel isolé pendant la grossesse reste plus important qu'une exposition au tabagisme paternel, OR = 1,07 pour le surpoids et OR=1,23 pour l'obésité.
- L'impact du tabagisme maternel gravidique serait comparable à une exposition de l'enfant à un tabagisme passif continu pendant la petite enfance, OR=1,22 pour le surpoids et OR=1,31 pour l'obésité.

Dans cette méta-analyse **l'effet spécifique et indépendant de l'exposition intra-utérine** était soulignée. Il est particulièrement important pendant le 1<sup>er</sup> trimestre. L'exposition au cours des deux autres trimestres ne ferait que potentialiser les autres facteurs de risques. D'autres études citées débattaient aussi du potentiel effet d'une exposition pré-conceptionnelle isolée.

Les effets plus élevés pour le tabagisme maternel pendant la grossesse par rapport au tabagisme paternel seraient compatibles avec un **effet dose linéaire** alors que d'autres suggèrent un **effet de seuil**. En supposant un effet de seuil, l'exposition au tabagisme paternel au-dessus du seuil pourrait produire des effets similaires à ceux de l'exposition au tabagisme maternel pendant la grossesse. Cette association persiste à l'âge adulte, l'étude The Nurses' Health Study II de 2013 sur 35 370 femmes le confirme et soutien l'hypothèse d'un effet dose potentiel (130).

En conclusion, le tabagisme maternel et paternel pendant la grossesse augmentent le risque de surpoids et d'obésité chez l'enfant mais aussi à l'âge adulte avec un effet dose-réponse. Ces deux types d'exposition semblent avoir des effets spécifiques et indépendants mais peuvent aussi se potentialiser. En outre, le tabagisme maternel semble avoir un effet plus prononcé lorsque l'exposition est précoce. L'exposition prénatale au tabac et ses conséquences sur la santé à long terme est un exemple concret du concept précédemment décrit des origines développementales de la santé et de la maladie (DOHaD).

Les hypothèses physiopathologiques :

Des études récentes ont observé un lien entre l'exposition au tabac in-utéro et les manifestations épigénétiques via l'implication des mi-ARN. Par exemple une étude prospective de couples mère-enfant,

a rapporté une corrélation entre l'exposition à la nicotine et l'augmentation des niveaux de miR-223 dans le sang du cordon ombilicale du nourrisson. (62)

Une revue de la littérature portant sur 101 études (83 chez l'Homme et 18 chez les animaux) nous rappelle la difficulté d'analyse des 4000 composants de la fumée de cigarette. Cependant les études, notamment chez l'animal, objectivent l'implication spécifique de la nicotine dans la prise de poids accélérée et l'obésité. Elle perturberait le système métabolique via une réduction et une altération de la masse  $\beta$ -cellulaire. Ce phénomène serait accentué par l'effet « gachette » de l'alimentation hyperlipidique chez les souris exposées. Les animaux exposés et nourris par une alimentation hyperlipidique sont plus lourds alors qu'ils ne consomment pas plus de kilocalories que les témoins nourris avec le même régime alimentaire. Le développement psychomoteur serait lui aussi affecté, les animaux exposés à la nicotine étaient moins actifs physiquement que les animaux témoins ayant consommé le même régime alimentaire. Ces résultats suggèrent que la prise de poids chez les animaux était attribuable à la dysrégulation du développement du tissu adipeux. (131)

Une étude japonaise, sur 2508 enfants, apportait une hypothèse physiopathologique. L'obésité de la progéniture serait plus liée à une dysfonction neurologique qu'adipocytaire. Elle évoque des altérations du système hypothalamique qui induirait des dysfonctions de l'homéostasie. La nicotine est anorexigène et le monoxyde de carbone est vasoconstricteur, l'association de ces deux effets pourrait mimer l'effet d'une famine gestationnelle sur le développement pour le fœtus et induire des changements permanents dans la régulation hypothalamique de la prise alimentaire et des dépenses énergétiques. (132)

L'impact de l'exposition au tabagisme pendant la grossesse est un exemple assez concret de l'hypothèse de Barker et du concept de DOHAD présenté dans l'introduction : exposition à un toxique in-utero, la nicotine et du monoxyde de carbone qui induit un stress oxydatif, vasoconstriction placentaire, une ischémie dans le fœtale chronique et malnutrition fœtale induite par le caractère anorexigène du tabagisme. Une hypotrophie néonatale est souvent la résultante de ces phénomènes. Cette hypotrophie est ensuite à haut risque d'évoluer vers une obésité et des complications cardio-vasculaires.

Les mécanismes en jeu semblent être épigénétique : méthylation de l'ADN et régulation des mi-ARN, altération du système de régulation de l'homéostasie énergétique au cours du neuro-développement suite au stress oxydatif et au caractère anorexigène de la nicotine.

## **2. Les particules fines de l'air**

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) sont une famille de produits chimiques environnementaux issus de dépôts pétroliers, du charbon et de goudron, et une majorité des sous-produits de la combustion de différents carburants (à la fois des combustibles fossiles et de la biomasse). Certains composants de la fumée de cigarette appartiennent à cette famille mais c'est l'effet spécifique des sous-produits de la combustion gaz d'échappement que nous étudierons dans cette partie, les gaz d'échappement diesel sont les dominants.

A l'heure où les pics de pollution atmosphériques sont de plus en plus fréquents et où plus de la moitié de la population mondiale s'est urbanisée, il est important de s'intéresser aux effets de cette exposition aux HAP, d'autant plus que le diesel va bientôt devenir le carburant le plus consommé sur la planète.

Notre revue de la littérature nous a permis d'inclure quatre articles en rapport avec le sujet. Ils ont tous conclu à une corrélation positive entre l'exposition aux particules fines (pollution atmosphériques hydrocarbures principalement) et le risque de développement d'une obésité chez l'enfant. Nous avons inclus un article supplémentaire pour améliorer la compréhension physiopathologique de cette association.

Voici une analyse transversale des concentrations urinaires de métabolites d'HAP, de l'IMC, du tour de taille, et du niveau d'exposition à la fumée de tabac ambiante (FTA). Elle se base sur des données de 1985 personnes âgées de 6 à 18 ans issues de l'Enquête Nationale examinant l'axe nutrition santé aux

Etats-Unis de 2003 à 2008. L'objectif était d'essayer de dissocier l'effet de la FTA, facteur obésogène acquis, de celui des HAP, facteur obésogène potentiel mais souvent intriqué au tabagisme. L'augmentation du taux de métabolites urinaires d'HAP a été significativement associée à une augmentation de l'IMC et du tour de taille, quel que soit leur exposition à la FTA. Le groupe à haute exposition aux HAP et à la haute exposition à la FTA avait 33,85 fois plus de risque d'être obèse et 17,64 fois plus de risques de développer une obésité viscérale par rapport au groupe à faible exposition aux HAP et absence d'exposition à la FTA (133).

→ L'exposition environnementale aux HAP peut être associée à l'obésité infantile, indépendamment de la FTA. L'association des métabolites d'HAP à l'obésité varie en fonction de la cotinine sérique. L'exposition simultanée aux HAP et à la FTA peut augmenter considérablement le risque d'obésité, leur association provoque un phénomène de synergie.

Fleisch AF s'est intéressé aux conséquences morphologiques de l'exposition prénatale aux polluants atmosphériques lors d'une étude de cohorte prospective sur des nourrissons américains du projet Vival dans la région de Boston. Les mensurations étaient réalisées à la naissance et à 6 mois. Au total, 2114 fœtus et 689 nourrissons ont été évalués. L'exposition à la pollution de l'air a été estimée pendant le troisième trimestre en utilisant des modèles spatiotemporels qui analysent la densité du trafic automobile de voisinage. Après ajustement sur les variables sociodémographiques, la croissance du fœtus, et l'âge gestationnel à la naissance, les nourrissons les plus exposés à la densité du trafic de voisinage ont eu une croissance fœtale plus faible (-0.13 unités d'IMC), mais une croissance plus rapide de 0 à 6 mois, (0,25 unités d'IMC). Les nourrissons exposés à la pollution atmosphérique liée au trafic en début de vie peuvent présenter un gain de poids postnatal plus rapide, phénomène à risque d'obésité ultérieure (134).

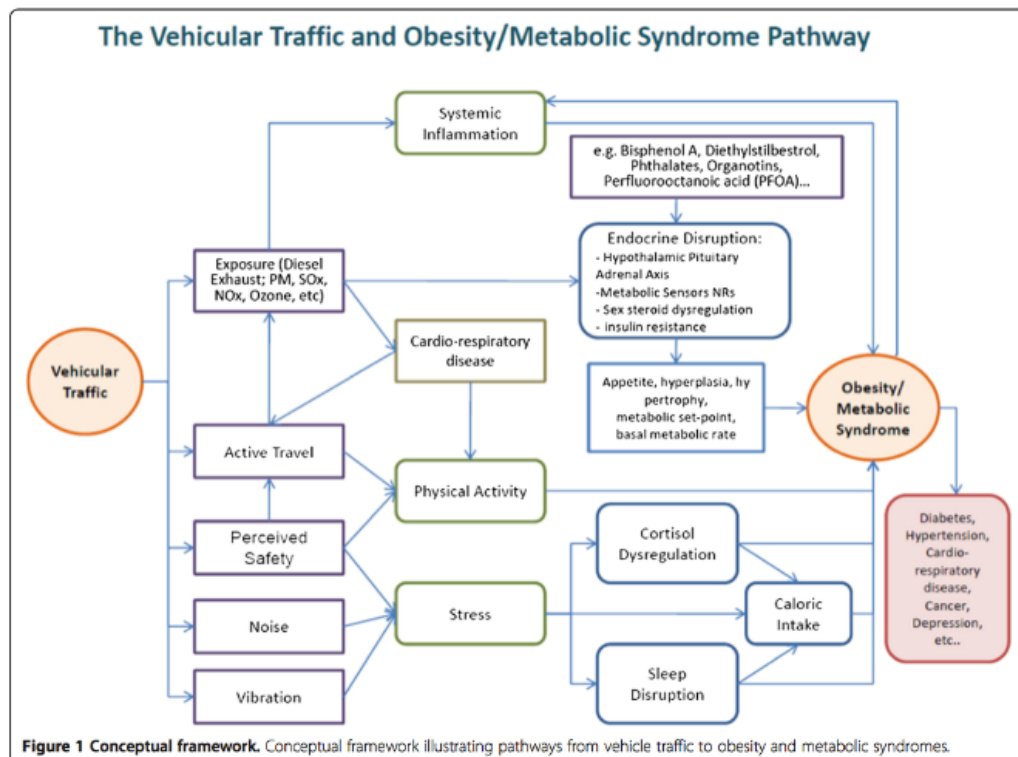
Une cohorte incluait des enfants afro-américains et hispaniques nés dans le Bronx du Nord de mères non fumeuses. Les mères ont bénéficié d'une évaluation individuelle de leur exposition aux HAP sur 48h pendant leur troisième trimestre de grossesse. Les enfants ont été suivis jusqu'à l'âge de 5 ans (n = 422) et 7 ans (n = 341). A ces deux âges une mesure de la composition corporelle a été faite par impédancemétrie. À l'âge de 5 ans, 21% des enfants étaient obèses, à l'âge de 7 ans ils étaient 25%. Après ajustement sur le sexe de l'enfant, l'âge des mesures, l'origine ethnique, le poids de naissance, le droit ou non aux allocations familiales et l'obésité de la mère pendant la grossesse, des taux élevés d'exposition aux HAP prénatales étaient significativement associés à un IMC supérieur, RR = 1,79 à 5 ans et RR=2,26 à 7 ans (135). L'effet observé de l'exposition prénatale aux HAP sur la composition corporelle de l'enfant semble être due à l'accumulation spécifique de la masse grasse et non à des différences dans la masse maigre.

Ces résultats fournissent la première preuve que l'obésité infantile peut être influencée par l'exposition prénatale aux HAP. Les points forts de cette étude comprennent l'utilisation de la surveillance individuelle pour mesurer l'exposition aux HAP pendant la grossesse, la conception de cohorte prospective, et l'utilisation de données sur la composition du corps pour démontrer des **effets spécifiques sur la masse grasse**. Ces résultats fournissent des données supplémentaires sur les conséquences néfastes de la pollution de l'air et suggèrent que l'exposition prénatale à des produits chimiques perturbant le système endocrinien contribue au risque de l'obésité.

Une étude de cohorte prospective sur 4550 enfants vivants dans 13 communes en Californie du Sud s'est intéressée au retentissement de la pollution de l'air liée à la circulation sur l'obésité infantile après 4 ans de suivi. La mesure de l'exposition à la pollution de l'air a été effectuée à l'aide du modèle de dispersion CALINE4, il prenait en compte différents facteurs d'émission, et la météorologie locale pour estimer l'exposition au mélange des polluants au niveau de la chaussée proche du domicile des enfants. Il se basait notamment sur l'analyse de l'augmentation progressive des oxydes d'azote. Elle retient une association fortement positive entre la pollution liée à la circulation et l'IMC. Cette association persistait après l'ajustement pour de nombreux facteurs confondants. Entre les enfants les moins exposés à la pollution de l'air et les plus exposés, la différence de croissance annuelle de l'IMC était de 13,6%, ce qui correspond à une augmentation de près de 0,4 unités d'IMC à 10 ans. La densité du trafic avait



également une association positive avec la croissance de l'IMC, mais cet effet était moins robuste dans les modèles multivariés. (136)



→ L'ensemble de ces données nous permet de conclure à une corrélation hautement significative entre l'exposition précoce aux hydrocarbures aromatiques polycycliques et le risque l'obésité dans l'enfance.

Heindel et al signale aussi dans sa revue l'implication hautement probable de ces molécules polluantes l'atmosphères dans le développement de l'obésité. Voici quelques résultats intéressants (100) :

- La pollution de l'air peut entraîner une hypertrophie néonatale et une prématurité, qui sont deux facteurs de risque indépendants acquis de trouble métabolique et d'obésité
- Les animaux exposés à l'échappement diesel in utero et ensuite exposés à un régime alimentaire riche en graisses identique aux témoins non exposés sont plus à risque de grossir et de développer une neuro-inflammation
- L'exposition aux particules de pollution de l'air chez la souris conduit à une augmentation de l'obésité viscérale, de la résistance à l'insuline et à une inflammation

En conclusion, nous récapitulons les cinq points importants :

- L'association forte entre l'importance du trafic automobile et le risque d'obésité est expliquée par le rôle anxiogène et toxique des gaz d'échappements dont les HAP.
- L'exposition aux HAP semble retentir sur la composition corporelle, par accumulation anormale de graisse sans modifier la masse maigre.

- Dès la période prénatale, l'impact de cette exposition aux HAP est significatif.
- Le mécanisme physiopathologique serait un le retard de croissance intra-utérin suivi d'une croissance post-natale accélérée.
- L'exposition aux HAP et à la FTA ont un effet obésogène indépendant et synergique.

### Physiopathologie

Ces résultats sont cohérents avec des expériences de laboratoire chez les murins. Le benzopyrène, un exemple d'HAP, altère la stimulation bêta-adrénergique de la lipolyse du tissu adipeux et entraîne un gain de poids chez la souris. Les HAP auraient une action inhibitrice sur la lipolyse Cette corrélation se retrouve aussi in vitro sur des adipocytes humains, le traitement par le benzopyrène, supprime la libération normale des acides gras libres par les adipocytes. Les caractéristiques xénoestrogènes des particules fines inhalées pourraient également expliquer ce surpoids. L'effet oestrogénique induit une libération accrue d'insuline, favorisant ainsi le stockage lipidique (137).

Afin de mieux comprendre les hypothèses physiopathologiques nous avons introduit l'étude de Sarah A. Valentino, publiée récemment. Celle-ci étudie le développement foeto-placentaire des lapines exposée au gaz d'échappement de moteur diesel. Les femelles gravides ont été exposées soit à des gaz d'échappement des moteurs diesel dilués, filtrés ou soit à l'air pur pendant 2 h par jour, 5 jours par semaine par la respiration nasale. Cette exposition était considérée comme comparable à celle qu'une femme enceinte subirait en restant 2h par jour sur les bords de grands axes routiers (138). Plusieurs types d'altérations pendant la gestation chez les lapines exposées ont été notés :

- Retard de croissance fœtale à mi gestation calculé sur le poulx ombilical et la taille de la tête,
- Diminution de la sécrétion d'insuline plasmatique et diminution des concentrations en IGF1 maternelles,
- Insuffisance placentaire en fin de gestation,
- Présence des nano particules dans le plasma maternel, dans les cellules trophoblastiques et dans le sang du fœtus. L'observation en microscopie électronique démontre le transfert transplacentaire de ces particules.
- L'étude de la deuxième génération issue d'un male né du groupe contrôle et d'une femelle née d'une mère exposée n'a pas retrouvé de nouvelle anomalie biométrique foetoplacentaire. En revanche, une dyslipidémie a été observée chez les fœtus avec augmentation de 25,9% des concentrations plasmatiques de triglycérides et diminution de 26% des concentrations en cholestérol total pourtant essentiel au développement néonatal. L'exposition de la grand-mère pourrait être à l'origine de cette différence.

Les auteurs concluent que l'exposition gestationnelle aux HAP peut affecter le développement foeto-placentaire. Des effets transgénérationnels semblent possibles. Ainsi, pendant les pics de pollution, les femmes enceintes encourent un vrai risque pour leur progéniture.

#### IV. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX PHYSIQUES :

---

La majorité des études sur ce domaine concerne les États-Unis d'Amérique. La superposition des points de ventes alimentaires ou des lieux de restauration sont difficilement superposables aux structures françaises.

Nous avons traduit de cette façon les différents termes :

- Supermarché : *supermarket*
- *Fast-food* : anglicisme largement utilisé pour définir la restauration rapide
- Restaurant : *full-service restaurants et sit-down restaurants*, ces termes se rapprochent du concept du restaurant européen sans présager de la qualité alimentaire, le plus souvent en service continu et à des prix accessibles
- Enseigne de proximité : *convenience stores, bodega stores*, ces structures correspondent à des grossistes de l'alimentation en France, le plus souvent ouverts 24h sur 24
- Epicerie de dépannage : *grocery stores*, vente aux détails par un commerçant indépendant
- Commerces spécialisés : boulangerie, primeur, boucherie... (structures citées uniquement dans une étude canadienne).

##### A. Répercussions de l'accès à l'alimentation sur l'IMC :

**« L'IMC d'une population est d'autant plus faible, qu'elle vit proche d'un supermarché »**

Cette association significative était retrouvée sur une cohorte de 49770 patients âgés de 4 à 18 ans dans le Massachusetts (139). Vivre proche de supermarchés et plus loin des fast-food ou des restaurants était associé à un IMC z-score inférieur. Au contraire, la densité des enseignes de proximité et des restaurants dans les quartiers était associée à un IMC z-score plus élevé.

Les auteurs avancent que la proximité des supermarchés est un facteur favorisant l'accès aux fruits, aux légumes et aux autres aliments frais et donc plus sains. De plus, ces produits sont moins chers dans les supermarchés que dans les petits commerces. Au contraire, l'éloignement de ces centres incite à acheter des produits à longue durée de conservation, possiblement de moins bonne qualité nutritive que les produits frais.

Les supermarchés ont l'avantage de proposer une grande diversité de produits à moindres coûts. Ils permettent une meilleure adaptation aux contraintes budgétaires et temporelles des familles vivant à proximité, tout en favorisant l'accès aux produits frais.

Une étude réalisée en Caroline du Sud montre également que la fréquentation des supermarchés donne accès à une plus grande variété d'aliments sains. Dans cette région cela améliorerait de manière significative la qualité de l'apport alimentaire, réduisant ainsi l'adiposité notamment chez les jeunes atteints de diabète (140).

Une étude sur 1035 enfants à Toronto, d'une moyenne d'âge de 11 ans dont 26% étaient en surpoids, atteste que plus l'enfant habitait loin d'un supermarché et plus son IMC était augmenté. Un kilomètre supplémentaire de distance entre le lieu de vie et le supermarché augmentait les risques d'être en surpoids ou obèse par près de 1,5 fois. L'analyse de la répartition des 8124 commerces dans cette ville indiquait que la plupart des ménages avait un accès plus facile aux fast-food, aux superettes et épiceries de dépannage proposant en général une alimentation moins saine. En revanche l'accès aux commerces spécialisés (primeurs, boucherie, boulangerie...) en produits frais était plus difficile. (141)

**B. Cas particuliers des quartiers à faible revenu :**

**« L'IMC moyen dans les quartiers à faible revenu est d'autant plus élevé que les fast-food et les enseignes de proximités sont proches des lieux de vie »**

L. Fiechtner cite une étude américaine de 2004 montrant que les enfants qui mangiaient dans les fast-food consommaient en moyenne 187 kcal de plus par jour que les autres enfants (plus de graisse totale, de d'acides gras saturés, de glucides totaux, de sucres ajoutés ainsi que moins de lait, de fruits et de légumes. (139)

Dans les quartiers à faible revenu du Massachusetts, l'accès facile des enseignes de proximité et des restaurants était positivement associé à un IMC plus élevé que dans les autres quartiers. En outre, l'étude soulignait que la densité des restaurants et des fast-food était en générale plus importante dans ces quartiers à faible revenu. Par commodité de la proximité, ces familles sont clientes de ces lieux, d'autant plus qu'elles n'ont bien souvent pas de moyen de transport. (139)

Une autre étude sur 10513 étudiants du Massachusetts de la maternelle au lycée, trouvait une association significative entre l'augmentation de la densité des restaurants, fast-food et épicerie de dépannage et l'élévation de l'IMC. Cette tendance se majorait de nouveau chez les minorités ethniques à faible revenu. (142)

A Taiwan, une étude souligne aussi l'impact de la densité des fast-food et épicerie de dépannage sur l'IMC de 2283 élèves âgés de 6 à 13 ans. Dans les modèles entièrement ajustés, elle retrouvait une association significative entre la densité de fast-food et les marqueurs prédictifs d'adiposité viscérale chez les garçons (augmentation du tour de taille) (143). L'étude laissait suggérer que la force de l'association dépendait surtout de la densité des fast-food que de celle des épicerie de dépannage. Cependant leur addition augmente le risque d'obésité et d'adiposité abdominale chez les garçons.

**C. Organisation de la distribution des produits sains et malsains :**

**« La présentation des produits alimentaires influence nos choix »**

Une étude en Louisiane (94) soulignait l'ambiguïté concernant l'offre alimentaire proposée par les supermarchés, avec une double influence. Un supermarché peut autant favoriser l'alimentation saine que malsaine et donc avoir des conséquences discutables sur l'obésité. Elle s'est concentrée sur l'analyse du contenu des magasins et sur la mesure de la qualité de l'environnement alimentaire. Elle comparait les quantités relatives d'aliments sains (fruits, légumes...) par rapport aux aliments malsains (collations riches en énergie, sodas...). Elle constatait qu'un environnement alimentaire de meilleure qualité, au-delà du type de magasin, diminuait le risque d'obésité (RR à 0,474) et de surpoids (RR à 0,532). L'ajustement sur le type de magasin ne modifiait pas les résultats.

Le rapport de l'offre entre les aliments sains et malsains dans un quartier est un meilleur prédicteur de l'embonpoint, que l'analyse de la densité des types de magasins.

Une étude contrôlée randomisée a évalué les effets des stratégies de marketing en magasin pour promouvoir l'achat d'articles plus sains. Elle s'est déroulée dans 8 supermarchés à Philadelphie (144). Ces données indiquaient que les stratégies de placement simples pouvaient améliorer de manière significative les ventes d'articles.

En modifiant simplement la disposition des différentes catégories de lait, la vente de laits plus riches en matière grasse (lait entier) a diminué de 30% et la vente des autres catégories de laits moins caloriques (laits écrémés) a augmenté de 10%. Au total cela correspondait à une diminution de 32720 kilocalories par magasin et par semaine.

Un simple changement de disposition des produits (changement du mode d'empilage et mise à hauteur des yeux) favorisait l'augmentation modeste mais significative de la vente de repas surgelés à faible teneur en calories par rapport à des repas surgelés plus caloriques comparables dans les magasins contrôlés. L'intervention n'a eu aucun effet sur les ventes de céréales et des sodas, probablement à cause d'une plus grande fidélité des clients à leurs marques favorites.

#### **D. Environnement alimentaire périscolaire :**

##### **« L'environnement alimentaire scolaire et périscolaire influence la consommation des écoliers »**

Au Canada, l'analyse de 810 élèves de 11 à 14 ans, révélait que les enseignes de proximités autour du domicile de l'adolescent étaient associées à la qualité du régime alimentaire. Mais aussi que la forte densité des enseignes de proximités et des fast-food à proximité des écoles influençait de façon significative le choix du régime alimentaire. Ces résultats mettent en évidence l'importance de l'influence de l'environnement alimentaire du domicile et du quartier de l'école sur les possibilités de choix d'aliments malsains. (145)

Une grande étude réalisée dans la région métropolitaine de Kansas City s'est intéressée à l'environnement scolaire, englobant les dispositifs sportifs, les parcs et les sources alimentaires aux alentours de 46 écoles. Cette analyse incluait 12118 enfants âgés de 4 à 12 ans. L'objectif de cette étude était d'examiner les associations entre les aspects de l'environnement dans les quartiers scolaires et les percentiles de l'IMC de l'enfant. (146)

- Une plus grande densité de population ainsi que le nombre de fast-food et d'épicerie de dépannage (en général offre alimentaire moins saines que certaines enseignes de proximités) augmentaient significativement les risques d'être en surpoids.
- Inversement, une densité inférieure de population et la présence de parcs, de centres de « fitness » ou de salles de sport était significativement associées à une baisse de l'IMC.
- De même, l'appartenance à un groupe socio-économique plus élevé, le déclin démographique, ainsi que l'accès facile à des enseignes de proximités (produits de meilleures qualités que les épicerie de dépannage selon l'étude), aux centres de fitness et aux parcs était associées de manière significative à des facteurs protecteurs de surpoids.

En conclusion, la proximité des magasins offrant des produits frais, et leur densité semblent être des facteurs protecteurs d'obésité. Mais au-delà de l'analyse du type de structure, l'analyse du contenu des magasins semble plus proche de la réalité et plus déterminant sur la santé nutritionnelle de la population alentour. L'analyse plus globale comme l'analyse à l'échelle de l'école et de son quartier permet d'affiner ces corrélations. En revanche, la présence de fast-foods ou épicerie de dépannage semble avoir un effet indirect, c'est à dire dépendant d'autres facteurs comme la densité de ces structures et les statuts socio-économiques de ses consommateurs. Ainsi, l'environnement plus global dans lequel se trouve une structure commerciale et le niveau socio-économique du quartier semblent être des facteurs confondants majeurs.

#### **E. Accessibilité à l'activité physique**

##### **« La proximité et l'utilisation des espaces publics de loisirs sont des facteurs protecteurs contre le surpoids de l'enfant »**

Une étude transversale londonienne portant sur de 1048 élèves âgés de 10 à 14 ans dans 28 écoles a cherché à examiner les facteurs environnementaux influençant l'obésité chez l'enfant. Elle a dissocié

l'environnement scolaire et l'environnement du domicile. 24,5 % des enfants étaient en surpoids, l'analyse multivariée montrait que les caractéristiques de l'environnement bâti autour des maisons et des écoles avait un effet modeste mais significatif sur l'IMC des enfants :

- Un espace public de loisir à proximité du domicile (< ou égale à 500m) était associé à une baisse de l'IMC.
- La présence de fast-foods à proximité de l'école était associée à un IMC plus élevé. (147)

Une autre étude transversale sur 1885 enfants portugais, âgés de 3 à 10 ans, vivant à Coimbra, analysait les associations entre l'obésité, l'activité sportive, la perception de l'environnement bâti, et le niveau socio-économique (NSE) des familles. Les auteurs constataient une augmentation du taux d'obésité et une diminution de l'activité physique chez les enfants de bas NSE vivant dans les quartiers perçus comme à risques. Par ailleurs ils constatent plus de difficultés d'accès à des ressources alimentaires saines et aux espaces publics de loisirs dans ces quartiers à niveau socio-économique bas. Au vu de la somme des difficultés les auteurs suggèrent un véritable modèle d'injustice environnementale. (148)

A Hong Kong, une étude de cohorte prospective a suivi 20 933 enfants sur une durée moyenne de 16 mois. Une association a été recherchée entre la disponibilité perçue des installations sportives du quartier, le temps libre pour l'activité physique, ainsi que les effets modérateurs potentiels de l'âge et du comportement face à l'activité physique, et du poids. L'étude a permis de sensibiliser les adolescents à la proximité des installations sportives ce qui a entraîné une augmentation significative du temps de loisir dédié à l'activité physique pendant le suivi. Cela a augmenté l'activité physique globale, surtout chez les adolescents qui pratiquaient déjà du sport 3 fois par semaine et plus. (149)

On retient de cette étude que la sensibilisation aux installations sportives de quartier ou la construction de ces installations peut aider les adolescents actifs à maintenir ou à augmenter leur temps d'activité physique. Pour les adolescents inactifs, ces modifications environnementales ne semblent pas suffisantes.

Cette corrélation se retrouvait dans une étude australienne mais avec une spécificité du genre. L'accès aux espaces verts avait tendance à faire baisser les tours de taille et le rapport taille sur hanche chez les garçons de 7 ans et plus. (150)

Dans le Minnesota, une étude transversale sur 130 908 lycéens, garçons et filles, montrait l'impact de la disponibilité des ressources de loisirs sur la prévision de l'activité physique et du statut pondéral. (151)

Les principaux résultats retenus de cette étude sont :

- La disponibilité des ressources de loisirs prédisait l'activité physique (AP) et le statut pondéral.
- Les parcours de santé étaient corrélés à une augmentation de l'AP et le maintien d'un statut pondéral normal en 9e année.
- Les espaces de loisirs augmentaient la prévision d'AP pour les filles en 12e année.
- Les types de structures de loisirs pouvaient avoir des impacts différents sur AP et la santé des jeunes.

Il semble donc important de continuer à développer ces dispositifs, notamment les parcours de santé tout en continuant à les étudier afin de mieux adapter les offres aux besoins et aux demandes des jeunes. Ces résultats apportent une réflexion complémentaire à celle déjà menée sur l'impact des espaces verts.

### **« Un environnement bâti incitant à la marche est un facteur protecteur contre le surpoids »**

Une étude réalisée dans la région d'Harvard sur 49 770 enfants et adolescents de moins de 19 ans objectivait que dans l'ensemble, les caractéristiques de l'environnement bâti augmentant la marche

étaient associées à la baisse de l'IMC. Ces caractéristiques comprenaient l'accessibilité aux espaces verts, l'abondance du trafic routier, la qualité des trottoirs, le nombre d'intersection et le caractère plus ou moins résidentiel du quartier. Modifier notre environnement bâti existant pour le rendre plus accessibles et agréable à explorer à pied peut réduire l'obésité infantile. (152)

**« Une meilleure accessibilité aux espaces verts participe à la réduction du surpoids »**

Il est acquis que les espaces verts apportent un certain nombre d'avantages à l'environnement urbain, cependant leurs impacts sur le pronostic métabolique de la population ne semble pas évident nous présenterons donc trois articles étudiant ce sujet.

Une étude transversale sur 11562 enfants âgés de 3-5 ans dans la région de New-York objectivait une corrélation significative entre les quartiers avec une densité plus élevée d'arbres (au 75e vs 25e centile) et une prévalence de 12% plus faible d'obésité. (153)

Une étude Européenne s'est intéressée plus particulièrement à examiner les déterminants de la corrélation entre le revenu familial et l'IMC des enfants. Elle confirmait que le revenu du ménage était proportionnellement inversé à l'IMC chez les 1184 enfants, âgés de 6-18 ans. En modélisant l'équation structurelle, elle retrouvait une relation indirecte entre l'accès aux espaces verts, l'activité physique et par conséquent l'IMC chez les enfants issus des familles à faibles revenus. Ces familles vivaient en général plus éloignées des espaces verts, ce qui pouvait statistiquement nuire à la pratique d'une activité physique. Selon cette étude menée sur huit villes européennes (Forli, Vilnius, Ferreira do Alentejo, Bonn, Genève, Angers, Bratislava, Budapest) les inégalités d'IMC chez les enfants étaient partiellement expliquées par l'accès aux espaces verts et à l'activité physique. (154)

En Australie, une étude sur 4423 enfants de 6 à 13 ans retrouvait cette association entre la facilité d'accès aux espaces verts et la diminution des critères cliniques prédicteurs d'adiposité viscérale (tour de taille et du rapport taille sur hanche) chez les garçons de 7 ans et plus. Ce résultat n'a pas été retrouvé chez les filles. (150)

***F. La sécurité de l'environnement***

La sécurité et la sérénité de l'environnement sont à prendre en compte dans l'analyse de la relation entre la sédentarité, l'environnement et l'obésité. Nous avons retenu trois articles parlant spécifiquement de ce thème.

**« Plus l'insécurité est présente, plus la sédentarité s'installe favorisant le développement du surpoids ou l'obésité. »**

D'après une étude transversale sur 11 562 enfants âgés de 3 à 5 ans, vivant dans la région de New-York, ce phénomène impactait les enfants dès leur plus jeune âge. Le taux d'homicide élevé d'un quartier (75e vs 25e centile) était associé de façon significative à une augmentation de la prévalence de l'obésité de 22 %. Plus ces enfants, issus de familles à faibles revenus, vivaient dans un quartier à haut taux d'homicides et plus le risque de développer une obésité était élevé. (153)

Au Portugal, étude transversale sur 1885 enfants, dont 952 filles et 933 garçons, âgés de 3 à 10 ans affinaient cette corrélation par une analyse plus subjective mais intéressante. Les auteurs retrouvaient une différence marquée entre les genres. Les filles vivant dans les quartiers perçus comme insalubres avaient plus de risque d'être obèses (OR = 1,47 ; p <0,005), et les filles vivant dans les quartiers perçus comme dangereux avaient également plus de risques d'être obèses (OR = 1.339; p <0,005). Ces relations n'étaient pas significatives chez les garçons. Ces perceptions de l'environnement social et bâti semblent prédictives d'obésité chez les filles probablement via une accentuation de la sédentarité. Cette différence

de perception entre les genres évoque des effets pervers et des inégalités dans l'adéquation environnementale face au risque d'obésité. (155)

L'étude Australienne citée précédemment soulevait elle aussi cette corrélation via d'autres critères de jugement. Seuls les garçons des quartiers pourvus d'espaces verts avaient un tour de taille et un rapport taille/hauteur inférieur. Les auteurs suggèrent que ce résultat n'est pas significativement retrouvé chez les filles car l'insécurité des espaces verts diminue leur fréquentation par les filles. (150)

L'amélioration de l'environnement des quartiers pourrait être à la fois une stratégie de lutte contre l'épidémie croissante de l'obésité infantile et contre les inégalités en matière de santé dans les sous-groupes de la population.

### ***G. Analyse globale de l'environnement physique :***

Une étude transversale sur 2682 adolescents (53% de femmes, 14,5 ans de moyenne d'âge) à Minneapolis, reprenait les différents facteurs environnementaux physiques rapportés. Elle cherchait à identifier les caractéristiques de l'environnement alimentaire des quartiers, de l'activité physique, des axes de communications, les caractéristiques socio-économiques et leur éventuelle association avec le poids des adolescents. (156)

Chez les filles et les garçons, la régression multivariée des quartiers distincts mettait en évidence une association significative entre une faible surface dédiée aux espaces de loisirs, l'insécurité ressentie et le risque d'augmentation excessive de l'IMC

Plus spécifiquement chez les filles, manger loin de chez soi et avoir un accès limité ou éloigné aux espaces de loisirs ont été retenus comme facteurs de risque de surpoids. Cette association n'est pas toujours significative chez les garçons.

Plus spécifiquement chez les garçons, l'analyse des différentes combinaisons complexes de facteurs environnementaux positives et négatives retenait un modèle représentant près de 29,8% d'adolescent obèse. Cette combinaison correspondait à un quartier à niveau socio-économique faible, une surface de parcs réduite mais relativement proche des gymnases, une insécurité prononcée et une haute densité et accessibilité des enseignes de proximité et des fast-food, des supermarchés à une distance moyenne et de nombreux arrêts de transport en commun avec une densité de trafic autoroutier élevé.

Les résultats décrits ici mettent l'accent sur la complexité des différents facteurs déterminants de l'environnement dans l'accès à la nourriture et les possibilités d'activité physique. Cette étude rapporte des associations entre le statut pondéral et l'environnement bâti qui diffèrent en fonction des quartiers d'habitation (revenu élevé versus inférieurs).

Une étude Québécoise s'est intéressée à l'histoire familiale de 630 jeunes obèses âgés de 8 à 10 ans. L'analyse des 417 familles respectives retenait un certain nombre de déterminants précédemment décrits mais elle insistait sur une nuance importante, l'obésité était significativement liée au NSE du foyer mais aussi au NSE de l'ensemble du quartier. Résider dans un quartier défavorisé était un facteur de risque d'obésité indépendamment du NSE de la famille (OR = 1,51). Demeurer dans une zone de trafic routier plus faibles a été significativement associé à un risque inférieur d'obésité (OR = 0,69) (157). Cette tendance se retrouvait aussi dans l'étude sur 1048 adolescents à New Haven, où la concentration de voisins de haut NSE avait un effet protecteur sur la qualité du régime alimentaire et l'activité physique (temps plus faible devant les écrans et usage plus importants des espaces de loisirs) (158).

Un rapport réalisé par Leonard H. Epstein et son équipe, reprenait les résultats de quatre essais contrôlés et randomisés sur la prise en charge de l'obésité pédiatrique. Les données de 191 enfants âgés de 8-12 ans ont été analysées (159). Après 2 ans de suivi, les résultats étaient clairs : plus de parcs, moins



d'enseignes de proximités, et moins de supermarchés étaient associés à une réduction de l'IMC dans toutes les interventions et en particulier sur le long terme. Ce rapport fournit la preuve qu'une adaptation de l'environnement bâti est significativement associée à la diminution de l'IMC d'un enfant obèse indépendamment de la prise en charge familiale comportementale.

Les épiceries de dépannages favorisaient le grignotage et facilitaient l'accès aux aliments hypercaloriques. Elles étaient corrélées, comme dans les études précédentes, à une augmentation de l'obésité. Les supermarchés, étaient considérés par les études précédentes comme bénéfiques pour la santé, car les fruits et légumes peuvent y être achetés alors qu'ils sont peu disponibles dans les enseignes de proximité ou les épiceries de dépannage. Cependant, cette dernière étude objectivait que la densité et la proximité des supermarchés pouvait avoir une influence négative sur le contrôle du poids chez les enfants en surpoids. Cet effet négatif semblait être encore plus fort et plus durable que celui des épiceries de dépannage. Cela suggère que les supermarchés offrent aux enfants obèses et à leurs familles un accès encore plus important et plus varié à des aliments malsains à des prix toujours plus attractifs. Cette situation peut facilement compromettre le contrôle du poids.

Les auteurs citent des études antérieures montrant qu'il est difficile d'augmenter la quantité de fruits et légumes achetée par les clients des supermarchés, de réduire la consommation des aliments très caloriques ou d'en améliorer la qualité nutritive. D'autre part les promotions publicitaires influencent fortement les choix des familles portant rarement sur les aliments les plus sains.

Les auteurs suggèrent que l'efficacité de la prise en charge pourrait être améliorée en individualisant les traitements sur les caractéristiques de l'environnement bâti.

Pour finir nous présentons une dernière étude, réalisée dans les régions de Seattle et de San Diego. Les quartiers avaient été classés en quatre niveaux du plus obésogène au moins obésogène selon l'accessibilité à l'activité physique et l'évaluation de l'environnement nutritionnel. Les familles de 730 enfants de 6 à 11 ans, ont été incluses. La différence entre les quartiers les plus et les moins obésogènes était notable. La prévalence de l'obésité était supérieure de 8% chez l'enfant et de 7% chez les adultes. (160)

Ces résultats suggèrent que les changements environnementaux pourraient avoir un impact sur les taux d'obésité des enfants et des adultes. Il est à craindre que de nombreux enfants et leurs aidants naturels, notamment aux Etats-Unis, continuent de vivre dans des environnements défavorables qui n'offrent pas un accès à une alimentation saine et des activités physiques adaptées.

## V. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX COGNITIFS

---

Les facteurs environnementaux cognitifs regroupent à tous les signaux de notre environnement venant pré-conditionner et influencer nos choix, nos comportements, notre mode de vie. Les principaux thèmes extraient de notre revue de la littérature sur le sujet sont l'influence du marketing alimentaire sur l'obésité infantile, le potentiel addictogène des calories vides, puis nous présenterons les répercussions d'un contexte psychique défavorable tel que l'insécurité sur l'obésité infantile. Le retentissement des troubles du sommeil sur l'obésité en sera un exemple concret.

A propos de cet environnement, nous partageons la définition que Sperber et Wilson (1989 : 66) en donnent : « L'environnement cognitif total d'un individu est l'ensemble de tous les faits qu'il peut percevoir ou inférer, c'est-à-dire de tous les faits qui lui sont manifestes. L'environnement cognitif total d'un individu est fonction de son environnement physique et de ses capacités cognitives. Il inclut non seulement tous les faits dans son environnement dont il a pris connaissance, mais aussi tous ceux dont il est capable de prendre connaissance » (161).

Les facteurs environnementaux cognitifs influencent l'attitude de l'individu exposé par exemple à un aliment.

Les enseignements de marketing alimentaire sont des experts sur le sujet. Ils définissent « l'attitude » comme le fruit de l'ensemble des éléments d'évaluation personnelle dont dispose l'individu à l'égard d'une marque ou d'un produit. L'attitude se décompose en groupes d'éléments.

- Les éléments cognitifs qui sont relatifs à ce que connaît ou croit connaître l'individu sur le produit.
- Les éléments affectifs qui regroupent les sentiments éprouvés à l'égard du produit ou de la marque.
- Les éléments conatifs qui se composent des différentes intentions d'actions éprouvées à l'égard de la marque (essai, achat...).

La communication publicitaire a pour but d'influencer l'attitude à l'égard de la marque sur ces trois dimensions.

Sur les 25 articles issus de notre revue de la littérature sur cette thématique, l'intégralité des études a conclu à une corrélation significative entre l'exposition des enfants au marketing alimentaire et le risque de développer ou de majorer l'obésité infantile. Notons dès maintenant que la problématique n'est pas le marketing alimentaire en lui-même mais l'aliment proposé par ces médias, qui dans la grande majorité des cas sont des aliments riches en sucres et ou en graisses non essentielles.

Une étude Malaisienne a mis en évidence ce phénomène en analysant les publicités sur plusieurs chaînes télévisuelles populaires entre Novembre 2012 à Août 2013. Les publicités alimentaires visant le public infantile, vendaient majoritairement des produits hypercaloriques et non essentiels. De plus, Elles étaient plus fréquentes pendant les vacances scolaires. Le même phénomène était retrouvé pour les sodas. La fréquence des offres promotionnelles pour les sodas avait doublé pendant les vacances scolaires (162).

Une analyse prospective réalisée sur la publicité diffusée sur des chaînes du Royaume-Uni et d'Irlande retrouvait la même tendance sur les aliments hypercaloriques non essentiels. Toutefois, les résultats étaient un peu plus modérés pour les sodas. Par ailleurs ces produits hypercaloriques étaient régulièrement représentés dans un contexte festif et de bien-être social (163).

Une analyse de 80 heures de publicité diffusée sur les chaînes télévisuelles les plus populaires en Honduras rapportait les mêmes conclusions en soulignant que la majorité des publicités d'aliments

malsains était destinés aux enfants. Les chaînes publiques diffusaient moins d'images de marque mais offraient plus grande place à la promotion des supermarchés (164).

En Europe, une analyse des programmes pour enfants de six chaînes Suisses, une Allemande et une Italienne pendant 6 mois a comptabilisé un total de 3061 messages publicitaires alimentaires. La majorité (55%) faisait la promotion de produits non recommandés par l'OMS car trop riches en sucre et en gras. Les auteurs considèrent que l'exposition au long court à cette distorsion de la pyramide nutritionnelle recommandée contribue au développement de l'obésité (165).

#### **A. Impact du marketing alimentaire sur l'obésité de l'enfant**

Le marketing alimentaire concernait initialement les affiches publicitaires, les journaux puis la radio et la télévision. Mais de plus en plus d'études s'orientent maintenant vers de nouveaux vecteurs tels que les sites web ou les *advergames* (jeu vidéo cherchant à promouvoir l'image d'une marque, ils sont particulièrement faciles d'accès sur les tablettes tactiles et différents accès à internet)

##### **1. Télévision**

L'étude de 483 enfants chiliens d'âges différents (9, 12, et 15 ans) a étudié un phénomène plus subtil, de plus en plus dominant dans les stratégies de marketing alimentaire, il s'agit du « placement » de la marque c'est à dire son infiltration, l'exposition indirecte dans les films, les séries, et les jeux vidéo. C'est à dire qu'un spot publicitaire ne lui ait pas spécialement accordé mais la marque apparaît telle une image subliminale. Pour essayer d'évaluer l'impact de cette exposition les enfants ont été répartis en quatre groupes : exposition à la publicité seule, exposition au placement seul, exposition aux deux par une vidéo de 45 minutes, le dernier groupe était le groupe contrôle qui regardait une vidéo sans publicité ni placement. Les résultats montrent que la notoriété de la marque (éléments cognitifs), et son attirance immédiate (éléments du comportement affectifs et conatifs) a augmenté juste après le film lorsque les enfants étaient simplement exposés à un placement de la marque dans le film (166).

Les enfants de 12 à 15 ans semblaient plus sensibles à la notoriété de la marque que les plus jeunes, mais leurs comportements semblaient moins influencés que celui des plus jeunes.

L'exposition conjointe à un spot publicitaire et son « placement » dans le film avait un effet synergique fort et sur les trois champs d'évaluation dans les trois catégories d'âges.

Une étude transversale à trois moments différents (2004, 2006, et 2008) sur la cohorte GUTS II dans la région de Boston a permis d'analyser le temps total consacré aux écrans (TV, vidéos diverses, internet, jeux vidéo, séries...) et le régime alimentaire de 4604 filles et 3668 garçons ayant répondu à 2 ou 3 questionnaires consécutifs. Les auteurs retrouvent une association significative entre l'augmentation du temps consacré aux écrans et la consommation accrue d'aliments et de boissons hypercaloriques et de faible qualité nutritionnelle associée à une diminution de la consommation de fruits et légumes. Les auteurs concluent que cette association est potentiellement le fruit d'une exposition accrue au marketing alimentaire par l'usage des écrans. Et ils soutiennent l'hypothèse que ce régime alimentaire pourvoyeur d'obésité chez les jeunes est influencé par cette exposition au marketing alimentaire (167).

Une autre s'est intéressait plus particulièrement à l'exposition précoce du marketing alimentaire. Les auteurs ont évalué la capacité des enfants âgés de 3 à 6 ans à restituer l'image d'une marque sous forme d'exercice de collage. Ils rapportent une association positive et significative entre le degré de restitution précoce de l'image de marque et l'IMC. La connaissance des marques proposant des produits riches en sucre, en sel et en graisse par l'enfant semble être un facteur prédictif significatif de surpoids de l'enfant et cela même après ajustement sur le temps d'exposition aux médias télévisuels. D'après les auteurs, cette mesure pourrait être utilisée comme un indicateur de l'impact de l'exposition et du risque encouru sur la consommation des produits concernés. D'autre part les auteurs discutent de la sensibilité toute

particulière de la période de la petite enfance ou le développement gustatif occupe une place prioritaire et ou l'exposition à des excès de sucres et de gras peut être amenée à influencer les goûts à l'âge adulte. Cette période semble déterminante dans la mémorisation des seuils de sensibilité pour le sucré et le salé. Manger trop salé trop jeune pourrait déterminer une appétence excessive pour le sel persistante dans la vie à venir (168).

Une étude rétrospective sur un échantillon de 2541 jeunes américains, âgés de 15 à 23 ans c'est intéressé plus spécifiquement l'impact de la publicité des fast food à la télévision sur l'obésité juvénile en recueillant des données par questionnaire. Des indices évoquant 20 publicités parmi 535 différentes référencées étaient rappelés aux participants. Les questions étaient : « Avez-vous vu cette publicité ? » « L'avez-vous aimée ? » « Pouvez-vous nommer la marque ? » Un point était attribué si la réponse aux trois questions était positive. Pour chaque augmentation de 1 point (sur 20), le risque d'obésité a augmenté significativement de 19%. Une plus grande connaissance des publicités de restauration rapide était associée à l'obésité juvénile (169).

Une autre étude s'est intéressée aux techniques de marketing utilisées sur les emballages des produits destinés aux enfants et vendus dans les supermarchés d'Australie du Sud. Sur cent cinquante-sept produits étudiés, la majorité (75,2%) représentait des aliments non essentiels riches en graisse ou en sucre. Plus de seize techniques de marketing pour promouvoir les produits alimentaires axés sur les enfants ont été recensés, avec une médiane de 6 techniques de marketing par produit. Par ailleurs dans 55,5% des cas, des allégations concernant la santé et la nutrition étaient retrouvées sur les emballages de ces aliments non essentiels. Cette étude souligne la capacité d'incitation forte de ces aliments non essentiels uniquement par l'intermédiaire de leur emballage. Les auteurs invitent les décideurs politiques qui souhaitent améliorer le régime alimentaire des enfants et lutter contre l'obésité infantile à mieux réglementer ce domaine. Ils soulignent la nécessité de ne pas confondre la sensibilité d'un consommateur adulte avec celle d'un enfant. Ils insistent par ailleurs sur l'urgence de réformer les fausses allégations concernant la santé et la nutrition pouvant induire en erreur les consommateurs (170).

Malgré la réglementation, les enfants du Royaume-Uni sont exposés à un nombre considérable d'annonces alimentaires à la télévision, principalement pour les aliments riches en matières grasses, en sel et en sucre, avec toujours la promotion publicitaire du plaisir. Emma J. Boyland a montré dans cette revue de la littérature que les enfants les plus exposés aux médias télévisuels sont aussi les plus exposés aux annonces publicitaires et consomment par conséquent plus d'aliments à haute teneur en glucides et en graisses. Cette association est d'autant plus forte que l'enfant est en surpoids ou obèses (171).

Les premières associations significatives entre le temps d'exposition télévisuels et le risque de surpoids ont été mises en évidence il y a 25 ans. En 2008, une méta-analyse a trouvé une relation dose-réponse entre l'augmentation de la durée moyenne devant les écrans et la prévalence du surpoids et de l'obésité. En outre chaque heure de télévision regardée correspond à un stockage de 100 calories. D'autre part un essai contrôlé randomisé rapporté dans cette méta-analyse démontre que l'IMC peut être réduit en diminuant le temps d'exposition à la télévision (172).

Une étude de cohorte prospective sur 2 ans a évalué l'effet de l'exposition aux publicités alimentaires sur la consommation de 9760 enfants d'école primaire. Cette analyse retient qu'une exposition à 100 publicités télévisées supplémentaires sur les sodas induit une consommation de 9,4% de plus de sodas chez ces enfants. Une augmentation de l'exposition aux publicités de restauration rapide induisait aussi une augmentation significative de leurs consommations mais minime. Par ailleurs, les enfants les plus exposés aux publicités de fast-food avaient un IMC significativement supérieur (173).

## 2. Advergames

Une étude prospective randomisée s'est intéressée à un média plus récent et beaucoup moins contrôlé : les *advergames*. Elle a été menée auprès de 261 enfants âgés de 7 à 10 ans. Les enfants étaient amenés à jouer à deux *advergames* différents, un récompensé par des gains symbolisant des collations riches en calories, l'autre par des produits non alimentaires. Les enfants pouvaient manger librement pendant le jeu, mais dans un groupe, les enfants étaient récompensés s'ils réussissaient à s'abstenir de manger, l'autre groupe ne l'était pas (174).

Les conclusions retenues sont tout d'abord l'effet oréxigène significativement supérieur des *advergames* qui récompensaient l'enfant par des indices alimentaires. Cette exposition était associée à l'augmentation des collations hypercaloriques. Les récompenses attribuées aux enfants restreignant leurs consommations réduisaient leurs apports caloriques. Cependant les *advergames* qui faisaient la promotion de collations riches en calories favorisaient une levée d'inhibition chez les enfants impulsifs. Ils éprouvaient plus de difficultés à s'abstenir de manger même si une récompense leur était attribuée. Ils consommaient significativement plus que les enfants exposés à l'autre jeu. Chez les enfants moins impulsifs ce phénomène était moins marqué mais une diminution du seuil de tolérance a tout de même été objectivée.

Ces résultats suggèrent que l'impulsivité joue un rôle important dans la susceptibilité aux publicités alimentaires.

Une autre étude prospective randomisée sur 92 enfants a analysé l'impact de ces jeux sur la consommation de confiseries post expositions. Le biais attentionnel était chiffré (c'est à dire la durée du regard, le nombre de fixations, la latence de la fixation initiale) lors de cette exposition. Pour cela des méthodes d'*eye-tracking* étaient utilisées pendant le jeu. Après la phase de jeux les enfants pouvaient manger librement et les quantités ingurgitées étaient mesurées. Les enfants ayant joué à un *advergame* avec récompense en collations riches en calories consommaient plus de confiseries après le jeu. Deux critères sur les trois étudiés objectivaient que le biais attentionnel était plus marqué chez les enfants exposés aux récompenses hypercaloriques. Ces résultats suggèrent l'implication de ce phénomène dans l'augmentation de la consommation même après la phase de jeu. Selon les auteurs il semblerait que plus la publicité impacte sur le biais attentionnel plus son effet peut être important (175).

## 3. Web

L'équipe de A. E. Ustjanauskas et al a analysé les publicités alimentaires diffusés sur les sites Web populaires pour enfants. Au total, 3,4 milliards de spots publicitaires alimentaires ont été consultés sur les sites Web populaires pour enfants de Juillet 2009 à Juin de 2010. Les trois quarts de ces annonces étaient générées par des marques véhiculant l'image de produit pourvoyeur de bonne santé infantile. 84% de ces annonces correspondaient en fait à des produits riches en matières grasses, en sucre ou en sel. La majorité de ces spots publicitaires étaient axés sur des céréales pour petit déjeuner et des fast-foods (64% des annonces) (176).

La plupart des aliments annoncés sur les sites Web populaires pour enfants ne répondent pas aux normes nutritionnelles adaptées aux enfants.

## 4. Les personnages fétiches sur les emballages

Une revue systématique de la littérature a mesuré l'influence des mascottes de bandes dessinés ou de dessins animés utilisés dans le marketing alimentaire chez les enfants. Au total 11 études ont été analysées, les enfants avaient entre 2 à 11 ans, les méthodologies étaient très hétérogènes mais les auteurs ont tout de même isolé trois phénomènes marquants (177) :

- Le développement du marketing pourrait être une stratégie prometteuse pour favoriser la consommation de fruits et légumes chez les enfants, par rapport à aucune marque de caractère.

- Un personnage fétiche médiatique de bande dessinée peut augmenter l'appétence et les préférences des enfants pour les aliments plus sains, par rapport à aucune marque de caractère.
- Cependant les aliments sains (fruits et légumes par exemple) ont moins de succès vis-à-vis des enfants lorsqu'ils sont en compétition avec les aliments moins sains et plus riches en calories (biscuits, bonbons ou chocolat par exemples). Cela peut s'expliquer par une imprégnation cognitive plus marquée et plus familière vis-à-vis des aliments moins sains.

Une autre étude reprenait des conclusions similaires chez des enfants du Guatemala (178).

Pour conclure, un article a évalué le rôle joué par les médias pour contribuer à l'épidémie actuelle d'obésité infantile. L'utilisation des médias électroniques, souvent désigné comme le temps d'écran, est significativement corrélée avec l'adiposité des enfants. Bien que le mécanisme causal qui tient compte de cette relation soit difficile à objectiver, il est bien établi que la réduction du temps d'écran améliore le statut pondéral. La publicité notamment télévisuelle a donc un double effet, elle augmente le temps de sédentarité et favorise la promotion de la publicité dans les médias pour les aliments malsains contribuant à l'obésité en influençant les préférences alimentaires, les demandes, et le régime alimentaire des enfants. Les efforts de l'industrie ont échoué à améliorer la qualité nutritionnelle des aliments vendus à la télévision pour les enfants, ce qui conduit les défenseurs de la santé publique de recommander des restrictions gouvernementales sur les publicités des enfants ciblés pour les aliments malsains (179).

### **B. La réglementation du marketing alimentaire**

L'impact du marketing alimentaire sur la santé des enfants est reconnu par tous les experts sur le sujet depuis près de 25 ans. La nécessité de mettre en place une réglementation paraît évidente.

Ainsi la publicité visant les enfants est interdite en Suède depuis 1991, en Norvège depuis 1992 et au Québec (Canada) depuis 1980. En Australie il est interdit de faire de la publicité à la télévision sur les programmes destinés aux enfants d'âge préscolaire, et la répétition des publicités chez les enfants plus grands et l'usage de personnages appréciés des enfants est limité. À cette réglementation, s'ajoutent des codes de conduite mis en place par les télévisions commerciales ou par l'association des publicitaires. Aux États-Unis, l'autorégulation est la règle. En France le projet est encore en discussion malgré une série d'études récentes réalisées par l'INPES qui objectivent cette corrélation (180).

Ces réglementations doivent s'adapter à l'évolution des médias, et toucher par exemple les *advergames* ou les publicités sur le web.

Certaines études objectivaient des réglementations ou auto-régulations insuffisantes (181), (182), (183), (184), (185), (186), (187) ou mal-adaptées (183), (188), (184), (176), (187) et d'autres soulignaient en plus le non-respect de l'engagement pris par certaines marques pour améliorer la qualité nutritionnelle de leurs aliments (183), (188), (184), (176).

Certains articles concluaient en demandant ouvertement l'aide des pouvoirs publics pour mettre en place ou renforcer une législation sur cette problématique (189), (178), (163), (188), (179), (170).

Une étude a comparé l'auto-régulation la qualité nutritionnelle par l'industrie (Ontario, Canada) et la réglementation stricte (Québec). Après sept jours d'observation de 32 chaînes télévisuelles pour enfant, un total de 429 publicités a été recensé et analysé. Les auteurs objectivent que la réglementation plus stricte du Québec aboutit à la diffusion d'un programme publicitaire de meilleure qualité nutritionnelle. Ils suggèrent donc qu'une réglementation bien conduite permettrait d'influencer les adolescents à faire des choix alimentaires plus sains (190).

Par ailleurs, le débat mené dans la revue de Rodrigo Uribe et *al* retient qu'il serait probablement plus bénéfique pour la population de réglementer les différentes formes de marketing vers un marketing

alimentaire plus sain que d'établir des restrictions fortes ou des interdictions drastiques de la publicité (166).

### **C. Cognition et obésité de l'enfant**

La puissance du marketing alimentaire va au-delà du raisonnement cartésien face à notre problématique. La majorité de la population a conscience du fait que manger des produits trop gras ou trop sucrés n'est pas bon pour la santé et pourtant elle en consomme. Ce paradoxe illustre que l'inertie du marketing peut amener à surpasser les capacités de raisonnement. Ceci est d'autant plus marqué chez les individus vulnérables que sont les enfants. Les enfants issus d'un milieu en difficulté socio-économique ou psycho-sociale seraient encore plus vulnérables que les autres, notamment par un accès à l'éducation sanitaire plus limité (191), (192), (193), (194), (195), (196).

Deux études évoquaient un réel potentiel addictif aux calories vides (175), (168).

Une méta-analyse s'est intéressée à l'association entre différents types de sévices (physique, émotionnel, sexuel ou global) subit dans l'enfance et le développement d'obésité ultérieure. Sur les 112 708 adultes examinés dans 4 cohortes prospectives et 19 rétrospectives il a été retrouvé une association significative forte entre avoir déclaré des sévices dans l'enfance et le risque d'être obèses ultérieurement (OR = 1,34, 95% intervalle de confiance : 1,24 à 1,45, P <0,001). Certaines études rapportaient une association positive dose-réponse. Les quatre types de sévices étaient indépendamment associés à l'obésité à l'âge adulte avec des OR comparables. Le biais de publication était évident (test P Egger = 0,007), mais la taille de l'effet est restée statistiquement significative dans les analyses de sensibilité. Cette méta-analyse souligne l'importance de l'environnement psychologique dans lequel vit l'enfant et suggère qu'un environnement hostile pendant l'enfance joue un rôle majeur dans le développement de l'obésité (197).

D'autre part, trois études rapportent qu'il est indispensable d'aborder cette problématique sous l'angle familiale car un phénomène de transmission de l'environnement cognitif obésogène de la mère à l'enfant est probable.

### **D. Stress et troubles du sommeil**

L'environnement cognitif peut être plus ou moins sécurisant, stressant, bruyant ou au contraire apaisant. Il participe aux conditions plus ou moins propices d'endormissement.

Par définition le stress correspond à l'ensemble des réponses d'un organisme soumis à des pressions ou des contraintes environnementales, que ce soit suite à une exposition précise comme un agent infectieux ou une situation plus subjective comme une situation angoissante. L'ensemble des réponses provoquées par le stress dépend de la nature de l'exposant et des grandes variabilités interindividuelles.

Une revue de la littérature fait le lien entre le stress chronique, les troubles du sommeil, les troubles du comportement alimentaire et l'obésité. Le stress est défini comme une perturbation de l'équilibre dynamique complexe de l'organisme. Il est associé à l'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et du maintien en éveil via le réseau complexe du système nerveux sympathique. Ce système physiologique est cyclique, un mode circadien de base et interagit avec d'autres systèmes de l'organisme pour réguler les comportements endocriniens, métaboliques, immunitaires et les fonctions cardiovasculaires. Un stress chronique non contrôlé peut donc conduire à des dysfonctionnements de ce système. L'anxiété est une manifestation fréquente, mais l'obésité, le syndrome métabolique, l'ostéoporose, l'infertilité, le déficit immunitaire peuvent en être d'autres.

L'obésité peut résulter ou être majorée par un stress chronique par altération soit du comportement soit de la biologie soit des deux (198). La méta-analyse citée ci-dessus laissait aussi suggérer cette association entre le stress chronique et l'adiposité (197).

L'alimentation est souvent soulignée par les individus comme un ascenseur émotionnel et vécue comme un réconfort réactionnel à un stress. Les troubles affectifs ou les troubles du sommeil sont d'autres types de manifestation comportementale qui peuvent s'associer à la genèse de ces troubles du comportement alimentaire (198).

Les situations de stress sont souvent le lit d'aval des comportements impulsifs augmentant le risque de « passage à l'acte » sur l'alimentation le plus souvent hyper calorique, non essentielle mais facile d'accès et bon marché.

En plus, de ces troubles du comportement, une dysrégulation du système de stress s'accompagne d'une augmentation simultanée des sécrétions en cortisol, catécholamines, et d'insuline en particulier en soirée et augmente considérablement le risque de développer une obésité viscérale.

En outre, le jeune enfant et l'adolescent en plein développement pubertaire sont particulièrement vulnérables aux effets du stress chronique. Ces altérations survenues suite un stress chronique pendant l'enfance peuvent se poursuivre à l'âge adulte même après disparition de l'exposant.

Une équipe Danoise a réalisé une étude transversale 676 enfants de 8 à 11 ans. Les auteurs ont cherché des corrélations entre le sommeil et l'alimentation. Ils ont observé qu'une durée de sommeil plus faible, et une moins bonne qualité de sommeil étaient associées à une consommation de produits plus riches en sucre. Ces associations ont persisté après ajustement sur les facteurs confondants potentiels, y compris le temps d'écran, l'activité physique, le niveau d'éducation des parents et l'origine ethnique des parents, cela suggère que le manque relatif de sommeil semble être un facteur de risque indépendant de choix d'aliments malsains favorisant ainsi l'obésité chez les enfants (199).

Cette même équipe Danoise a ensuite réalisé une étude longitudinale pour étudier le lien entre l'évolution du temps de sommeil et la consommation alimentaire chez 441 enfants de 8 à 11 ans sur 2 périodes de 7 jours à 200 jours d'intervalle. L'analyse statistique des résultats ne permet pas d'établir un lien de causalité entre la durée du sommeil moyenne et la modification des apports alimentaire ou *vice versa*. Cependant, une association significative a été retrouvée entre une heure de sommeil en moins par jour et une plus grande consommation d'aliment et boissons riche en sucres ajoutés (200).



## VI. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX SOCIO-ANTHROPOLOGIQUES

---

Pour aborder ces différents facteurs qui correspondent aux conséquences l'évolution de notre société et notre environnement il nous a semblé intéressante de rappeler l'évolution de conception de cette maladie complexe : l'obésité.

### *A. Histoire naturelle de la maladie :*

Georges Vigarello, historien français s'intéresse depuis des décennies à la santé et aux différentes représentations du corps. Il s'est récemment concentré sur un sujet d'actualité, l'obésité. En 2010 il publie « La métamorphose du gras ». Nous nous inspirerons de cet ouvrage. Il retrace l'évolution de la représentation du corps obèse. Les premiers écrits datent du Moyen Âge.

A cette époque le corps gros a du prestige, il est associé à la force et à la santé. Les périodes où famine et disette sont courantes, avoir des rondeurs signifie avoir un ventre bien plein et donc « avoir de la santé ». Cependant assez rapidement différents types de « grosseurs » sont décrits. Ils étaient déterminés par la perception visuelle, la notion de maladie apparaît chez ceux décrit « très gros » notamment par ses extrémités et surtout à partir du moment où elle s'accompagne d'un manque de mobilité. Les premières dénonciations viennent des médecins, des clercs et des cours médiévales.

Au XVe siècle les « grosseurs banales » commencent à être plus critiquées, mais une ambiguïté demeure sur le seuil du « gros » et de l'inacceptable, d'un côté la grosseur représente le péché et est un danger, de l'autre elle est toujours associée au pouvoir, à l'abondance, la force et la santé et tant qu'elle ne dépasse pas la limite du handicap physique. Il faut être capable de continuer à monter à cheval seul.

C'est avec la Renaissance que la critique du « gros » change et se précise, il devient la lenteur, la fainéantise, l'inintelligence. Même si les banquets énormes ne disparaissent pas, même si, rappelant les famines, les décharnements, la peste, le maigre fait peur ; les lourdeurs sont davantage stigmatisées par la paresse qu'elles évoquent;

Peu à peu la médecine des XVIe et XVIIe siècles confirme l'établissement de norme autour du « gros » et commence à cerner des comorbidités associées type hydropisie et crise de goutte. Il apparaît le concept des régimes (réductions alimentaires, pesée des objets consommés, éloignement d'humeurs superflues) et des contraintes physiques (appareils de rétention, corset), alors que l'évaluation se base toujours sur des formes.

Il faut attendre la culture des Lumières pour voir émerger les premiers procédés de mesures, la différenciation de grosseurs et le poids déterminé selon la taille. Ainsi Buffon est le premier à établir une échelle chiffrée des « gros ». Un terme nouveau et savant apparaît : l'obésité, signalant un excès de graisse ou de chair. Le siècle des Lumières stigmatise plus fortement les excès et le refus de la silhouette énorme. Cependant des distinctions subsistent, la grosseur du profil féminin demeure inacceptable, celle de l'homme est tolérée et l'embonpoint masculin signifie l'aisance financière.

Au XIXe siècle l'évaluation chiffrée des morphologies se développe et la mesure du poids apparaît. Néanmoins une ambivalence est toujours latente entre le « gros » qui représente la force et qui peut séduire et le gros qui suscite des moqueries et qui représente les faiblesses. Avec notamment une pression sociale sur l'image du corps féminin qui tend à s'accroître. A cette époque la médecine évoque pour la première fois l'élaboration d'un dysfonctionnement interne à l'origine d'obésité morbide.

Durant la seconde moitié du XIXe siècle la généralisation de la pesée se fait avec le recours aux balances (1870), l'exposition des corps dénudés devant un miroir en pied et à la plage amorce la chasse minutieuse de l'embonpoint et le fatalisme bourgeois de l'obésité, dont les ouvriers seraient épargnés. Georges Vigarello détaille combien une nouvelle manière de saisir et de juger les formes corporelles apparaît avec l'avènement des loisirs, le bouleversement des modes vestimentaires et le réaménagement de l'espace intime. D'autre part l'obésité entre dans sa phase scientifique, la chimie et la physiologie s'en

préoccupent et établissent des stades de grosseur (petite, moyenne, grande obésité). Pour la première fois également une cause de prédisposition est annoncée (une ascendance parentale), une maladie du gros se dessine, qui n'est ni due à une suralimentation, ni à une sédentarité. Cependant ces avancées n'atteignent toujours pas les mentalités et le très gros se retrouve parfois exposé dans des foires tel un monstre anormal. Une compassion pour l'obésité est rapportée pour la première fois après la première guerre mondiale. Les projets de prévention précoces de l'obésité sont évoqués pour la première fois. Apparaît le maigrir à tout prix et des pratiques d'affinement qui s'imposent acquises par des régimes, massages, exercices, séjours à la montagne ou encore thermalisme.

Au fur et à mesure du XXe siècle l'obsession du couple grosseur/minceur se démocratise, jusqu'à arriver à aujourd'hui où la menace est devenue collective et sanitaire au point de parler « d'épidémie » et d'en faire un problème de santé publique.

Car cette histoire exprime plus que jamais combien l'identité vient du corps, combien le corps peut venir la trahir, et combien l'identité peut souffrir dans et par le corps. Cette passionnante histoire de l'obésité elle aussi est l'histoire de la stigmatisation du gros dominant. Finalement cette Histoire de l'obésité a le mérite de rendre aussi plus lisible la lente évolution des normes de corpulence vers l'obsession actuelle de la minceur.

### ***B. L'évolution de l'agro-alimentaire***

Nous avons effectué un bref résumé chronologie de cette évolution en annexe 3.

Cette partie nécessiterai un travail de recherche à elle seule. Elle sous-entend que manger plus s'accompagne souvent de manger moins cher et fait directement référence à notre société de consommation actuelle. Nous présenterons juste les résultats d'une étude issu de notre revue de la littérature qui s'est intéressé à l'impact de la baisse relative du coût de l'alimentation par rapport à sa valeur calorique entre 1976 et 2001 sur le risque d'obésité. L'hypothèse était que manger pour « moins cher » augmente le risque d'obésité. Cette analyse a été fait sur la population Américaine. Elle rapporte la réduction relative de prix des denrées alimentaires au cours de cette période de temps pourraient expliquer de manière plausible environ 18% de l'augmentation de l'obésité chez les adultes américains dans les régions métropolitaines. Les personnes de bas niveau socio-éducatif étaient plus sensible et cet impact (201). Certes les résultats concernent des adultes d'hier mais ce sont nos enfants d'aujourd'hui.

### ***C. Obésité et bien-être dans son environnement***

Une étude sur un petit effectif offre une analyse plus fine et détaillée sur 61 enfants de la région de Huston. Les auteurs de cette étude nous rapportent une association significative entre l'augmentation de l'IMC des enfants et le bas niveau l'éducation de la mère en revanche l'IMC était plus bas si un espace vert se trouvait au maximum à 0,5 miles du logement. Un autre résultat intéressant était l'association positive retrouvée entre l'IMC et le nombre de voitures dans chaque ménage. Le plus intéressant dans cette étude de petits effectifs est finalement son analyse qualitative de l'environnement. Les auteurs insistent sur le rôle des espaces verts urbains non seulement pour promouvoir la pratique d'une l'activité physique régulière mais aussi permettre un accès à une sensation de bien-être (202).

Par conséquent, ils soulignent les avantages de la verdure urbaine, en particulier les espaces bien connectés, comme les voies piétonnes et rues bordées d'arbres, les parcs de loisirs et les espaces verts, semblent jouer un rôle important dans la prévention de l'obésité mais aussi dans l'accès à la sensation de bien-être. (L'étude reprenait les termes d'une amélioration significative de la « qualité visuelle » et du « confort thermique », mais de la sensation « d'allègement des contraintes quotidiennes »). Or la valeur statistique de ces effets subjectifs est difficilement quantifiable mais cette relation entre la verdure urbaine, le bien-être et la composition corporelle semble pourtant spontanément assez cohérente.

L'environnement familial joue lui aussi une grande importance nous avons pu le constater dans plus étude, les éléments marquant rapporté augmentant le risque d'obésité chez l'enfant était :

- Le nombre de repas pris en dehors du domicile familial, le petit déjeuner par exemple a été bien identifié comme un facteur de risque d'obésité chez l'adolescent. Une étude de cohorte sur 113 457 Chinois suivi sur deux ans a mise en évidence ce phénomène (203).
- La facilité d'accès aux écrans et jeux vidéo dans les chambres d'enfant (204) (205).
- Les quartiers socio-économiques défavorisés en particulier plus spécifiquement que le NSE car ils auraient tendance à favoriser la sédentarité (204), (206).

Ces résultats sont loin d'être exhaustifs. Ils invitent à plus de recherches et une réflexion sociologique plus avancée.

## I. DISCUSSIONS

---

### A. *Concernant les facteurs environnementaux biologiques*

Ces facteurs sont étudiés par différentes disciplines scientifiques riches de données et pas toujours évidentes à relier entre elles. Pourtant elles apportent toutes des éléments de réponses à la même problématique initiale, l'obésité du sujet jeune. Malgré les limites de notre analyse nous avons pu observer une certaine continuité entre ces différents champs de connaissances abordés.

D'abord, nous avons rappelé l'impact de l'obésité maternelle sur la fertilité et les complications gynéco-obstétriques. Ces circonstances exposent le fœtus à un environnement plus hostile et donc plus à risque de troubles de croissance et d'obésité ultérieure.

Ensuite, nous avons montré l'implication de l'obésité parentale, acceptée comme l'un des principaux facteurs obésogènes de l'enfant. Ce phénomène a longtemps été attribué à une hérédité génétique isolée. Cette vision allouait une certaine fatalité à l'obésité.

Cependant, depuis 2004 l'accès à l'analyse de l'intégrité du génome par des méthodes de séquençage de plus en plus efficace, a permis d'identifier les gènes impliqués dans le métabolisme et plus spécifiquement l'obésité. A l'issue d'une méta-analyse récente sur ce sujet, les chercheurs s'aperçoivent que, dans 50% des cas, la génétique ne permet pas d'expliquer le phénotype obèse. (207) En outre, l'augmentation exponentielle de la prévalence de l'obésité au niveau international ne semble pas compatible avec une maladie génétique isolée. Paradoxalement, une « pré-détermination » à l'obésité est de plus en plus acceptée.

Ce paradoxe s'explique par l'essor d'une discipline complémentaire à la génétique : celle de l'épigénétique dont nous en avons présenté certains exemples. Ces deux disciplines objectivent l'implication forte de l'environnement dans la régulation de l'expression des gènes susceptibles de développer une obésité.

Ces découvertes renforcent ainsi l'hypothèse établie par Barker dans les années 1980. Les nombreuses corrélations rapportées sur l'impact de la sous ou sur-nutrition pendant la grossesse, le poids de naissance (hypo ou hypertrophie néonatale) et les complications métaboliques ultérieures illustrent bien ce phénomène. Plus récemment, le concept de l'origine développementale de la santé et des maladies a réactualisé cette hypothèse et généralise l'application de ce raisonnement à l'obésité mais aussi à d'autres maladies chroniques.

Ce phénomène observé depuis longtemps de « pré-détermination » à l'obésité a d'ailleurs été réactualisé avec les connaissances actuelles et rebaptisé la « programmation fœtale ».

Elle fait référence, comme en génétique, à un vecteur de communication, le code épigénétique. Il permet de transmettre une hérédité épigénétique transgénérationnelle. La particularité majeure de ce code épigénétique réside dans sa capacité à évoluer dans le temps afin de toujours chercher à adapter l'expression des gènes à l'environnement. Cependant cette plasticité n'est pas infinie, elle a ses limites et certaines périodes de la vie sont particulièrement sensibles à l'environnement.

La fécondation et l'embryogenèse, par exemple, sont extrêmement sensibles car le taux de synthèse d'ADN est élevé et il est en pleine restructuration via les mécanismes de démethylation et de remethylation de la chromatine. C'est une phase équivalente à une réinitialisation du code épigénétique ou seuls les gènes soumis à l'empreinte garderont leurs informations. Ensuite, certaines portions du génome seront sensibles aux variations environnementales tout au long de la vie mais elles y seront plus sensibles pendant la gestation, le développement néonatal, la puberté et la vieillesse. On les nomme les épiallèles métastables. Ces allèles sont variablement exprimés chez les individus génétiquement

identiques en raison de modifications épigénétiques établies au cours du développement précoce. Ils font référence à la « métastabilité continue du génome » et participe aux variations interindividuelles face à la prise de poids tout au long de la vie.

Cette sensibilité variable des gènes à l'environnement dépend du type de gène mais aussi du type d'exposition, de son intensité et du moment de la vie qu'elle affecte. Ces critères détermineront si le gène subira ou non des modifications épigénétiques spécifiques. Ces modifications peuvent être transmises par les gamètes ou acquises pendant la vie périnatale et la petite enfance. Les deux périodes clés sont la période préconceptionnelle, qui est marquée par la transmission des gènes soumis à l'empreinte de l'environnement parental et la période conceptionnelle, qui est marquée par les diverses expositions du fœtus dans son environnement intra utérin. Dans ce contexte l'organe placentaire a un rôle majeur par ses fonctions endocrines, de régulation des échanges materno-fœtaux (nutriments, oxygène) et de filtre vis-à-vis des toxiques et agents infectieux. Il régule avec certaines limites les influences de la nutrition maternelle, la glycémie, les métabolites lipidiques et protéiques ainsi que les glucocorticoïdes, déterminants importants de la programmation métabolique de l'enfant à naître. En outre, la fenêtre d'exposition au sein de la période conceptionnelle sera elle aussi déterminante : deux expositions identiques en début ou en fin de conception n'auront en général pas la même conséquence phénotypique (46).

**(i) *Le microbiote intestinal se stabilise vers l'âge de 3 ans et est un facteur déterminant de l'environnement obésogène.***

Nous avons appuyé une partie de notre travail sur cet écosystème car il fait partie des grandes découvertes de ces quinze dernières années qui semblent commencer à résoudre certaines énigmes dans la physiopathologie de l'obésité à l'âge l'adulte et aussi, plus récemment, chez l'enfant. Les différents critères guidant la colonisation du microbiote intestinal pendant l'enfance s'avèrent particulièrement intéressants puisque le microbiote intestinal devient stable dans sa composition dès l'âge de trois ans. Il existe de plus en plus de preuves qu'une dysbiose intestinale est un facteur de risque d'obésité, tout âge confondu. Les facteurs environnementaux influençant la composition du microbiote intestinal commencent probablement dès l'environnement intra-utérin *via* le liquide amniotique, puis l'allaitement maternel et ses HMO en particulier, le mode d'accouchement, la voie entero mammaire, les éventuelles expositions aux antibiotiques ou autres xénobiotiques, la diversification alimentaire, mais aussi les origines géographiques et ethniques vont être déterminant.

**(ii) *L'allaitement maternel et les bionutriments sont des facteurs protecteurs contre l'obésité infantile.***

Nous avons présenté les résultats concernant les répercussions bénéfiques de l'allaitement maternel sur la santé et plus spécifiquement son effet protecteur face à l'obésité quel que soit l'âge. Cet effet est en partie lié à sa composition spécifique en IgA, sa concentration moindre en protéines mais supérieure en AGPII et sucres complexes type HMO participant ainsi à une modulation du MI et diminuant le risque de dysbiose ultérieure. Par ailleurs, nous avons vu que l'allaitement pourrait participer au conditionnement du comportement alimentaire et, selon la méta-analyse de l'OMS, il favoriserait un meilleur développement neuro-psychomoteur. Ces différences font référence à nombreux mécanismes biochimiques directs et à la probable induction de mécanismes épigénétiques. (65)

Ces connaissances affiliées au microbiote intestinal et à l'épigénétique comprennent encore beaucoup de zones d'ombres et d'imprécisions. Cependant elles ouvrent de plus en plus de portes permettant ainsi de mieux en mieux comprendre ce que la génétique n'expliquait pas auparavant concernant les variations interindividuelles. L'augmentation croissante du nombre et de la qualité des études avec maintenant des cohortes prospectives devrait permettre d'approfondir nos connaissances sur les mécanismes impliqués dans la corrélation entre le phénotype obèse et les altérations microbiologiques spécifiques.

En réponse à ces nouvelles connaissances sur l'épigénétique et le microbiote intestinal, certaines perspectives thérapeutiques se dessinent. Certes notre alimentation est devenue trop riche par rapport à la baisse de notre activité physique, mais il est maintenant admis que d'autres facteurs environnementaux sont nécessaires pour expliquer l'augmentation constante de la prévalence de l'obésité.

De nombreuses études ont évalué l'impact des pro et prébiotiques, parfois dans l'objectif de mieux comprendre leurs interactions avec le microbiote intestinal de l'hôte, mais souvent aussi dans l'objectif de prouver leurs bénéfices dans la prévention des maladies chroniques impliquant cette flore digestive telles que l'obésité. Les études interventionnelles actuelles ne permettent pas encore de conclure. Les pré et probiotiques semblent avoir des bénéfices fonctionnels sur le court terme (qualité des selles) mais leur éventuel effet protecteur pour l'obésité ou les autres maladies chroniques n'est pas encore clairement démontré. Ces pré et probiotiques sont présents naturellement dans certains aliments et nous regrettons le faible intérêt porté par les études sur ces sources au profit des compléments alimentaires pharmaceutiques.

« Le lait maternel couvre à lui seul les besoins nutritionnels du nourrisson pendant les six premiers mois de la vie, il a également des effets bénéfiques sur la santé du nourrisson ainsi que sur celle de sa mère ». L'allaitement maternel est vivement recommandé mais malheureusement en France seule une femme sur cinq arrive à atteindre le 6ème mois d'allaitement recommandé par l'OMS. Près de 70% de mères initient un allaitement mais la moyenne de durée totale est de 17 semaines et celle de l'allaitement prédominant est de 7 semaines (alors que l'OMS recommande un allaitement d'un minimum de 4 mois complet pour profiter de ses bénéfices mais dans l'idéal 6 mois complet et partiel jusqu'à l'âge de 2 ans). Une étude a tenté de comprendre ces difficultés en suivant plus de 18 000 enfants nés dans 320 maternités françaises (208). Elle souligne l'importance du contexte dans lequel vit la mère. Par exemple, la durée d'allaitement était plus courte chez les mères âgées de moins de 30 ans, ayant un faible niveau d'études ou ayant repris le travail moins de 10 semaines après l'accouchement. Cette tendance se retrouvait aussi chez les mères vivant seules ou avec un conjoint ne s'impliquant pas dans le projet d'allaitement. Les mères cadres allaitaient plus longtemps que les mères employées. La durée de l'allaitement maternel serait en moyenne plus courte de deux semaines pour les mères en surpoids et de quatre semaines pour les mères obèses. En effet, ces mères ont une plus faible sécrétion de prolactine. La mauvaise image de leur corps jouerait également un rôle psychique.

Par ailleurs, l'implication de la voie entéro-mammaire chez les enfants de femmes obèses potentiellement porteuse d'une dysbiose intestinale laisse suggérer un facteur de risque d'obésité supplémentaire pour l'enfant. Cependant la conclusion de la dernière méta-analyse de l'OMS est claire : quel que soit le statut pondéral maternel, l'allaitement reste bénéfique au développement corporel de l'enfant. En revanche, l'obésité maternelle participe probablement à une minoration de l'effet protecteur de l'allaitement.

### **1. La réversibilité de certains mécanismes épigénétiques**

Andrew Pospisilik et al a récemment publié une étude prouvant l'existence d'un mécanisme épigénétique aboutissant à un véritable phénomène de régulation binaire de l'obésité qu'ils schématisent par la fonction d'un interrupteur ON/OFF. Même si les analyses ont principalement été menées sur le génome de la souris, il existerait des similitudes chez l'homme. Dans cette étude des individus avec un même capital génétique identique présentaient deux phénotypes distincts : obèse ou maigre. En observant le génome des souris, le groupe de chercheurs n'a trouvé qu'une seule des deux copies (maternelle ou paternelle) du gène Trim28 chez toutes les progénitures. Cependant chez les souris ascendantes, une des deux avait le gène Trim28 qui était exprimé en quantité réduite (« haplo-insuffisant »). Chez les souris descendantes de poids normal, l'expression du gène Trim28 était suffisante (« mode ON »). Chez les souris descendantes obèses, qui ont reçu la même copie de gène mais dans sa version haplo-insuffisant n'exprimait plus ce gène (« mode OFF »). En observant les mécanismes moléculaires

de plus près, les scientifiques ont observé des modifications épigénétiques au sein d'un réseau de gènes liés à Trim28 et soumis à l'empreinte parentale (Nnat, Peg3, Cdkn1c et Plagl1).

Il résulte de cette étude :

- Pour Andrew Pospisilik, que la découverte du gène Trim28 prouve qu'au-delà de maladies rares bien spécifiques, l'obésité n'est pas génétique, mais épigénétique ;
- Que ces altérations épigénétiques mènent habituellement à des changements physiologiques nuancés : dans ce cas les modifications aboutissent à une décision binaire qui est traditionnellement liée aux variations purement génétiques.

Des spécialistes de l'obésité Allemands ont alors analysé les tissus adipeux d'enfants obèses et maigres, notamment chez des jumeaux – l'un maigre, l'autre obèse. L'expérience a montré des niveaux d'expression du gène TRIM28 et des autres gènes soumis à l'empreinte parentale diminués chez les enfants obèses. Les recherches ont permis de comprendre qu'un même ADN pouvait favoriser ou non l'obésité. Il s'agit de la première preuve d'un polyphénisme chez l'homme. Le polyphénisme est la capacité d'une espèce à se présenter sous différentes formes avec un même patrimoine génétique.

Andrew Pospisilik explique d'ailleurs que cette découverte est une preuve de plus pour la théorie de l'évolution : « si un caractère ne convient pas pour des conditions environnementales critiques, le polyphénisme propose un plan B, ce qui pourrait contribuer à la survie de l'espèce » (209).

Malgré les incertitudes sur les mécanismes physiopathologiques, la somme des connaissances d'aujourd'hui concernant l'implication de l'environnement biologique parentale semble suffisante pour lui accorder un rôle déterminant important dans la prédisposition à l'obésité infantile. Cette situation est d'une part alarmante pour son caractère transgénérationnelle mais d'autre part stimulante et rassurante car certains phénomènes ont fait preuve d'une réversibilité lorsque l'environnement défavorable était corrigé.

## **2. Quels sont les champs d'action accessibles en santé primaire ?**

Malgré les incertitudes sur les mécanismes physiopathologiques, la somme des connaissances d'aujourd'hui concernant l'implication de l'environnement biologique parentale semble suffisante pour lui accorder un rôle déterminant important dans la prédisposition à l'obésité infantile. Cette situation est d'une part alarmante pour son caractère transgénérationnelle mais d'autre part stimulante et rassurante car certains phénomènes ont fait preuve d'une réversibilité lorsque l'environnement défavorable était corrigé.

A nous médecins d'aider nos patients à reprendre force et motivation dans cette lutte quotidienne contre le surpoids et à nous médecins de prévenir au mieux les individus les plus à risque pour essayer d'éviter leur entrée dans cette spirale vicieuse.

Cependant, chacun d'entre nous en a déjà fait l'expérience, la lutte est de taille pour un médecin seul dans son cabinet de consultation contre cette pathologie, enjeu de santé publique. Le médecin généraliste, à son niveau, peut envisager tout de même plusieurs actions.

Tout d'abord, se mobiliser pour adapter l'enseignement les jeunes médecins en cours d'internat et proposer des formations au médecin en cours d'exercice semblent indispensables.

Puis nous pourrions, intégrer dans notre formation une initiation à la santé environnementale en général et apprendre l'art de la communication afin que l'information délivrée au patient soit percutante sans être culpabilisante. L'enjeu est de taille puisqu'il s'agit de convaincre le patient de modifier ses mauvaises habitudes de vie, qui sont bien souvent celles qui lui procure du plaisir et du bien-être.

Nous pourrions, poursuivre et approfondir les programmes d'enseignement en nutrition et « hygiène » de vie jusqu'à l'examen national classant, afin de développer ces trois mots clés « mesures hygiéno-diététiques » en prévention du syndrome métabolique ne sont que très peu détaillées.

Nous pourrions, envisager un complément de formation en nutrition pour tous médecins généralistes afin de guider au mieux nos patients dans la complexité de l'environnement alimentaire d'aujourd'hui. Cela serait l'opportunité de rappeler un des piliers fondamentaux de notre médecine : « l'alimentation sera ton premier médicament », Hippocrate Le grand.

Et sur les trois années d'internat, la formation théorique de médecine générale, l'approche nutritionnelle des pathologies d'aujourd'hui comme l'obésité semble délaissée.

En revanche, les troubles du comportement alimentaire font partie intégrante de notre formation, cependant ils semblent être encore trop souvent sous diagnostiqués. Des outils de dépistage simple et facile d'accès sont en cours d'évaluation et nous espérons qu'ils permettront d'optimiser leurs prises en charge. Chez l'adulte il existe le SCOFF test et chez l'enfant il semble que ça soit le *Children's Eating Attitude Test* (ChEAT) qui soit de rigueur cependant il date de 1988 et ne permettrait de développer uniquement l'anorexie et la boulimie (210).

Ensuite, il faudrait intégrer à notre emploi du temps un moment dédié à la prévention des maladies chroniques. Nous débattons sans cesse sur le tarif de la consultation mais rarement sur sa durée. Or, tout comme une consultation d'annonce, la consultation de prévention devrait être codifiée, avec une durée plus longue, une information écrite remise au patient à la fin et pourquoi pas doublée d'une consultation de contrôle afin de s'assurer de la bonne compréhension du discours.

Et enfin, nous devons rompre les tabous sur l'obésité, rompre la stigmatisation, mais rentrer dans le vif du sujet chaque fois que le patient laisse percevoir une disponibilité à l'écoute.

- **Information de la femme enceinte ou désirant le devenir**

L'information sur les bénéfices attendus par l'allaitement maternel et par une nutrition saine et équilibrée doit être largement diffusée. Le conjoint doit également recevoir l'information, et nous devons l'encourager à s'impliquer dans cette démarche car son absence tend à diminuer le temps d'allaitement (208). Nous pourrions anticiper les éventuelles problématique de l'allaitement maternel pour aider nos patientes à trouver des alternatives et éviter le pic de « décrochage » à 1 mois d'allaitement rapporté par l'étude Epifane. Nos voisins européens, comme l'Allemagne et l'Italie, ont une prévalence de l'allaitement prédominant à 3 à 4 mois qui avoisine les 50% contre 18,3% en France, il serait d'approfondir ces résultats pour ajuster nos conseils. (211)

A ce stade de la discussion, nous nous demandons même s'il serait bénéfique de proposer un réel parcours de santé plus spécifique au couple désireux d'enfanter dont l'un des parents est obèse.

Peut-être que l'heureux évènement à venir serait une source de motivation supplémentaire pour les parents, l'occasion de modifier leur environnement et d'adopter un mode de vie plus sain. Ces efforts demandent beaucoup d'énergie, et seraient peut-être plus acceptables avec cet objectif précis d'offrir un environnement propice à la bonne santé a notre enfant. Le nombre de femmes réussissant à arrêter de fumer lorsqu'elles tombent enceintes, alors qu'elles n'avaient jamais réussi ou essayé avant prouve bien le tremplin motivationnel que peut représenter un projet de grossesse. Cette fenêtre d'action semble être une période adaptée pour mener à bien nos devoirs d'information et de prévention.

Une méta-analyse de 2016 s'est intéressée à l'impact de la chirurgie bariatrique sur les difficultés de conception. Cette méthode radicale au moins sur le moyen terme a permis de résoudre près de 58% des cas d'infertilité chez les femmes obèses en âge de procréer (212). Sur un total de 589 femmes obèses infertiles opérées 342 d'entre elles ont déclaré une grossesse après la chirurgie. Cette thérapeutique reste une indication extrême et les résultats doivent être interprétés avec prudence. Cependant, la reprise d'une



fertilité après cette intervention bouleversant brutalement l'environnement nutritionnel maternel illustre bien l'effet néfaste et inadapté de cet l'environnement. C'est pourtant celui qui aurait peut-être été transmis à l'enfant si cette situation avait été surpassée par les techniques de plus en plus performantes de procréation médicalement assistée. Les découvertes de Ida Donkin et *al.* sur l'épigénome des gamètes masculines après la chirurgie bariatrique masculine est un deuxième exemple extrême mais symboliquement fort (44).

Antérieurement, il existait la consultation prénuptiale qui impliquait un programme dédié aux maladies transmissibles. Son rétablissement sous une autre forme plus actuelle serait le moment de rappeler les facteurs de risques environnementaux d'obésité de l'enfant modifiables par les parents : l'obésité parentale, le tabac, la malnutrition pendant la grossesse, les antibiotiques dans la petite enfance... L'accent sera mis sur les facteurs protecteurs que sont l'allaitement maternel et l'alimentation plus saine, sa force sera mise sur l'implication du couple.

L'objectif serait que tous les patients reçoivent une information équitable et approprié quelques soit les niveaux socio-économiques ou socio-éducatifs, libre à eux ensuite d'en tenir compte.

En attendant une amélioration dans la sensibilisation et la formation des médecins généralistes sur cette approche environnementale des pathologies chroniques nous nous sommes légitimement posés la question d'envisager l'aide des sages-femmes dans la prévention spécifique d'une pathologie telle que l'obésité infantile. Les femmes enceintes représentent le cœur sanitaire de cet enjeu de santé publique.

Les consultations de sages-femmes représentent une source d'information complémentaire et un temps précieux, peut-être plus propice pour aborder des thématiques précises comme l'environnement nutritionnel. Cette vision sous-entend aussi la mise en place d'un enseignement adapté. Toutefois l'ensemble des professionnels du domaine de la périnatalité semble concerné par l'évolution de cette pathologie. Car certes l'idée du développement d'une spécialité médicale en médecine environnementale pourrait être l'ultime solution, cependant l'ampleur de la problématique nécessite une approche pluridisciplinaire qui aidera à la diffusion d'une information régulière, répétée et adaptée à la complexité du sujet.

- **Dépistage systématique de l'obésité infantile par le médecin traitant :**

Un outil simple et gratuit est accessible dans tous les carnets de santé : les courbes de croissance. Lorsqu'elles sont remplies régulièrement, l'observation d'un changement de couloir ou d'un rebond d'adiposité précoce sont des arguments fortement prédictifs d'obésité. Lorsque ces signes sont détectés, il est nécessaire d'aborder le sujet en toute franchise avec les parents. Car l'enfant naif n'est pas responsable de la situation, et seuls les adultes responsables qui l'entourent peuvent rectifier le tir. Les facteurs de risques modifiables doivent être expliqués, un plan d'action doit être proposé, et l'enfant doit être suivi régulièrement avec ses parents par des consultations dédiées à cette problématique spécifique. Lorsque l'obésité est établie, une prise en charge pluridisciplinaire semble la meilleure solution, les réseaux Répop en sont un bon exemple.

Au final, l'obésité n'est plus une fatalité, une prise de conscience de la programmation fœtale et de l'impact d'un environnement obésogène pourrait motiver les futurs parents à lutter contre l'obésité, pour eux et pour leur progéniture.

L'objectif est de permettre à chacun de faire ses propres choix après avoir eu une information claire, loyale et appropriée sur les risques et les solutions potentielles. Cet objectif devrait d'autant plus cibler et être adapté aux familles de bas niveau social et économique qui vivent dans des environnements plus à risque.

## **B. Concernant les facteurs environnementaux chimiques :**

### **1. Le microbiote intestinal : un écosystème sensible, pouvant être déséquilibré par notre environnement chimique malgré sa capacité de résilience**

Nous avons présenté les résultats concernant l'exposition des femmes enceintes, des nourrissons et des enfants d'âges différents aux antibiotiques et le risque d'obésité. La majorité des études ont conclu que cette exposition chimique induit un effet obésogène. Cet effet serait en partie expliqué par la pression de sélection qu'ils génèrent sur la flore digestive et le haut risque de dysbiose qui en découle.

Cependant l'âge est un facteur déterminant important du degré de maturation et de stabilité de cette flore. Cela explique l'hétérogénéité des résultats. La fréquence et le spectre d'action de l'antibiotique sont deux autres facteurs déterminants majeurs. Au vu de ces différentes études il semble que moins la flore est mature, l'exposition est fréquente ou à large spectre, et moins la capacité de résilience de la flore digestive est importante. Cette situation augmenterait le risque de dysbiose intestinal et d'obésité secondaire.

La cohorte de Davon a bien mis en évidence cet effet différent selon la fenêtre d'exposition. D'autre part l'étude réalisée par Mueller et son équipe objectivent une corrélation entre l'exposition aux antibiotiques dès la période prénatale (2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre) et le risque de surpoids ultérieur. Ces résultats nécessitent d'être confirmés par d'autres études mais ils semblent cohérents avec les autres études et représentatifs du concept de DOHAD. Il serait tout aussi intéressant de poursuivre les recherches sur ce domaine en examinant si cette exposition modifie le « destin » constitutionnel du microbiote intestinal néonatale. (123)

De façon plus surprenante dans les résultats, les antibiotiques ne semblent pas avoir le même impact selon le sexe de l'hôte. L'explication biologique reste à déterminer, mais certains auteurs émettent l'hypothèse d'une différence de métabolisme intestinal des antibiotiques en fonction du genre. Les répercussions systémiques seraient donc elles aussi différentes. En effet il a été rapporté l'existence d'interaction complexe entre le genre, le microbiote intestinale, système immunitaire et synthèse d'hormones stéroïdes sexuelles (213). La flore digestive contribuerait au métabolisme des hormones stéroïdes sexuelles qui à leurs tours participent à la régulation de la distribution des graisses dans le tissu adipeux. Une autre étude démontre l'existence d'interactions spécifiques entre le genre et son microbiome particulier (214). Selon cette étude la communauté microbienne commensale serait capable de modifier les niveaux d'hormones sexuelles et de moduler le risque de développer des maladies auto-immunes. Les effets spécifiques du genre au cours d'une exposition aux antibiotiques sur le métabolisme lipidique pourraient donc être liées à des différences de microbiome masculin et féminin. Par conséquent le microbiome masculin semble donc plus sensible au développement d'une dysbiose obésogène après une exposition aux antibiotiques. Ces hypothèses ouvrent une nouvelle porte sur la complexité d'analyse de cet écosystème.

Au total, l'implication des antibiotiques dans le métabolisme de l'enfant semble de plus en plus probable. Les antibiotiques doivent donc être considérés comme un facteur de risque obésogène. Cependant le degré du risque varie selon le sexe, la quantité et le type de molécules administrées. Une étude récente de bonne qualité n'a d'ailleurs pas retrouvé de résultats significatifs entre l'exposition aux antibiotiques les 6 premiers mois de vie et l'obésité à 7 ans. Cette dernière étude vient donc modérer les effets rapportés par les 8 études précédentes et laisse suggérer la nécessité de réaliser une méta-analyse tout en poursuivant les explorations des différents mécanismes physiopathologiques impliqués.

Quel que soit les résultats de la méta-analyse leurs impacts potentiels sur la flore digestive et le risque obésogène secondaire probable semblent être un bon argument pour poursuivre nos efforts d'ajustement des indications d'antibiothérapie.

Au-delà du nombre de prescriptions, la durée de la cure et le choix du spectre d'action de l'antibiotique sont des leviers d'action primordiaux et accessibles à l'échelle du cabinet de consultation.

D'autre part, nous pouvons aussi espérer des découvertes de marqueurs biologiques permettant de distinguer plus facilement l'infection bactérienne de l'infection virale, ainsi que des antibiotiques à spectre encore plus étroit voir même des thérapies antibactériennes personnalisées et adaptées au microbiome de l'hôte. En outre même si les résultats sont encore trop hétérogènes pour pouvoir conclure, nous pouvons espérer le développement des pro et prébiotiques atténuant les effets collatéraux des antibiotiques sur les germes commensaux bénéfiques.

## **2. Implication de la qualité de l'air sur le métabolisme des enfants**

Les articles de notre revue s'accordent pour dire que l'exposition aux particules fines telles que les hydrocarbures est un facteur de risque de développement de l'obésité chez l'enfant tout comme le tabac.

Le 27 septembre 2016, l'OMS, grâce à 3000 stations de surveillance en milieu rural et urbain, a établi des cartes interactives selon les données satellites recueillies. Elles confirment que 92% de la population mondiale vit dans des lieux où les niveaux de qualité de l'air ne respectent pas les limites sanitaires fixées par l'OMS. Or si toutes les régions du monde sont touchées, les habitants des villes à revenu faible sont ceux qui en subissent le plus les conséquences.

98% des villes de plus de 100 000 habitants dans les pays à revenu faible ou intermédiaire ne respectent pas les lignes directrices de l'OMS relatives à la qualité de l'air. Néanmoins, dans les pays à revenus élevés, ce pourcentage tombe à 56%.

Les niveaux mondiaux de pollution atmosphérique en milieu urbain ont augmenté de 8% depuis 2008 malgré quelques améliorations enregistrées des villes de pays développés.

Ils se basent sur l'analyse des MP10 et des MP2,5 qui comprennent des polluants comme le sulfate, les nitrates et le carbone noir, et qui pénètrent profondément dans les poumons et dans le système cardiovasculaire.

Les niveaux les plus élevés de pollution atmosphérique en milieu urbain étaient constatés dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (Méditerranée orientale et de l'Asie du Sud-Est, où les niveaux annuels moyens dépassaient souvent entre 5 et 10 fois les limites fixées par l'OMS). Dans la région africaine, les données relatives à la pollution atmosphérique en milieu urbain restent très lacunaires, mais les données à disposition ont révélé des niveaux de matière particulaire (MP) supérieurs au niveau médian. Dans de nombreuses villes les taux ont presque doublé par rapport à la précédente évaluation.

Selon l'OMS l'exposition à ces particules participera à près de 3 millions de décès prématurés chaque année dans le monde.

La dégradation de la qualité de l'air notamment en ville est donc croissante. Or il est important de préciser que d'un quartier à l'autre les différences peuvent être importantes en fonction de la densité du trafic automobile et celle des espaces verts par exemple. Nous avons présenté les conséquences potentielles que cela peut avoir sur le développement de l'obésité.

Certaines villes réussissent à réduire leurs niveaux de pollution atmosphérique de plus de 5% en 5 ans en limitant les émissions des cheminées industrielles, en favorisant l'utilisation des sources d'énergie renouvelable, en privilégiant les transports en commun rapide, la marche et les réseaux de pistes cyclables.

Cependant ce phénomène se produit de nouveau avec une inégalité socio-économique importante, puisque les améliorations ne sont constatées que dans quelques pays bien développés, les pays à revenu intermédiaire ou faible sont quant à eux laissés en marge. « La pollution de l'air continue de peser

lourdement sur la santé des populations les plus vulnérables, à savoir les femmes, les enfants et les personnes âgées » déclare le Dr Bustreo.

Face à ce phénomène, le médecin généraliste est impuissant. Seules les autorités sanitaires et politiques peuvent intervenir efficacement. Ce lent processus est lancé en France et en Europe depuis déjà plusieurs années mais doit être poursuivi.

Le tabagisme gravidique est une exposition chimique encore trop importante :

Par ailleurs le récent rapport de l'INPES 2014, tous niveaux sociaux confondus, c'est encore 16,1% des femmes qui fumaient pendant la grossesse contre 33% avant (128). La moitié arrive à arrêter de fumer spontanément à l'annonce de la grossesse. Ce phénomène nous paraît symboliquement fort. Il souligne un élan vers le changement, une motivation à entretenir, une période où l'individu développe une sensibilité à la santé probablement plus prononcée. Voici une bonne occasion pour nous médecins d'aborder d'autres thématiques de santé tel que la santé environnementale et la nutrition par exemple.

D'autant plus que l'information des femmes enceintes sur la santé semble limitée. Par exemple, lors que l'INPES interroge les femmes sur la nature des risques liés du tabac pendant grossesse, fumeuses et non-fumeuses évoquent de manière spontanée des possibles « problèmes respiratoires » pour l'enfant. Et pour 78,2% des fumeuses, le « stress » provoqué par le sevrage tabagique serait plus nocif pour l'enfant qu'une consommation modérée de tabac. Pour plus de la moitié des fumeuses (53,8%), les traitements de substitution nicotinique seraient déconseillés pendant la grossesse. Ces d'idées reçues sous entendent un manque d'information pouvant participer à un manque de motivation à arrêter. 19,8% des 3603 femmes interrogées ont entendu parler du RCIU mais n'en connaissent pas les conséquences. Aucune n'avait connaissance du lien entre le tabagisme et le risque d'obésité pédiatrique (128).

Il n'est pas assuré qu'une amélioration du niveau d'information diminuera le nombre d'enfants exposés cependant au regard de ces chiffres, il semble indispensable d'intervenir sur ce potentiel d'action et de respecter le droit à l'information sur ce facteur de risque modifiable. En revanche, les grossesses non programmées ne peuvent pas bénéficier d'une anticipation à l'aide au sevrage en pré-conceptionnel, il est donc nécessaire d'encourager régulièrement cette discussion, lors des renouvellements de contraception par exemple. D'autre part d'après Finer, un expert sur l'obésité infantile il est essentiel de poursuivre encore nos missions de prévention sur l'accès à la contraception. Il a souligné le risque accru d'obésité dans le cas particulier des grossesses non désirées. La prévalence de grossesses non désirées est souvent corrélée à une catégorie socio-économique inférieure, elle-même un facteur de risque d'obésité infantile à part entière. En France, les modalités d'accès semblent assez bien développées avec notamment un accès gratuit possible au mineur mais il paraît important de continuer à informer les jeunes filles en âge de procréer pour optimiser l'accès à ces droits pas toujours bien connus (39).

### **3. Participation des perturbateurs endocriniens dans l'environnement obésogène de l'enfant :**

Les perturbateurs endocriniens ont d'abord été étudiés pour leurs effets potentiels sur la fertilité et les pathologies tumorales (cancer des testicules par exemple), aujourd'hui les scientifiques s'interrogent sur leur imputabilité dans l'ascension croissante des dysfonctions endocriniennes (dysthyroïdies par exemple) et métaboliques dont l'obésité est une des principales. Ces substances sont nombreuses, le dernier rapport de l'OMS évalue à plus de 800, les molécules présentes dans notre environnement et potentiellement perturbatrices de nos fonctions endocriniennes (28). Les propriétés de ces molécules sont toujours en cours d'évaluation et malheureusement celles-ci risquent de durer encore longtemps car nous l'avons signalé, la définition d'un perturbateur endocrinien fait encore débat et les études sur leurs potentiels physiopathologiques présentent de nombreuses limites surtout chez l'homme. Donc chercher à isoler leurs effets spécifiques dans une pathologie aussi multifactorielle que l'obésité n'est pas une chose aisée.

Chez l'animal, les conditions d'études permettent de limiter les biais et la somme des études récentes s'accorde à attribuer un caractère obésogène à certaines de ces molécules. Chez l'être humain, le phénomène est plus nuancé, cependant des études de qualité concluent à une implication d'un échantillon ces molécules dans le développement de l'obésité chez l'enfant.

Elles sont capables d'agir à différents niveaux par leur toxicité directe sur le microbiote intestinal et l'épigénome, par une altération des fonctions endocriniennes au niveau glandulaire mais aussi par une altération de certaines fonctions du système nerveux central.

Certes les résultats des études citées par notre revue sont hétérogènes, mais même si leurs conséquences sont encore sujet à débat, ils sont omniprésents et de surcroît, ils sont bioaccumulables. En effet, une majorité des perturbateurs endocriniens sont lipophiles et de demi-vie longue (plusieurs dizaines d'années pour certains). Dans ce contexte autant chez l'homme que chez l'animal, ces molécules s'accumulent volontiers dans le tissu adipeux. Ce phénomène favorise l'interaction entre les PE et les adipocytes par proximité prolongée. Une étude a mis en évidence un phénomène de relargage sanguin lors d'une perte de poids importante, une partie infime des PE sera éliminée par les urines, mais leurs affinités pour le tissu adipeux est telle qu'ils finiront rapidement par s'y loger de nouveau. C'est le phénomène de bioaccumulation. Ce mécanisme pourrait participer à l'effet « yoyo » retrouvé lors de certain régime.

Une étude Belge a suivi la perte de poids de quarante-cinq femmes obèses. 20 femmes avaient reçu des conseils diététiques et 25 avaient subi une chirurgie bariatrique. Six mois plus tard toutes les patientes ayant perdu du poids ont augmenté de 50% leurs taux de PCBs sériques. Or plus leurs pertes étaient liées à une diminution de l'adiposité viscérale plus le taux était élevé, ces résultats n'étaient significatifs que les chez les femmes ayant perdu du poids suite aux mesures diététiques. Cette étude objective premièrement le phénomène de relargage secondaire à la bioaccumulation et la perte de poids. Deuxièmement, elle suggère une bioaccumulation plus importante dans le tissu adipeux viscéral (215). Ces résultats nécessitent confirmation mais ils laissent imaginer une hypothèse expliquant les différents profils d'adiposité et leurs complications associées.

Bien que notre alimentation soit soumise à de plus en plus de normes sur la qualité, notre environnement alimentaire est pollué sans limite par les PE. Et parallèlement, la concentration en bionutriments de nos produits d'origines végétales (céréales et les fruits et légumes) issus de l'agriculture conventionnelle ne cesse de diminuer.

Les pesticides et les engrais ont par exemple permis d'augmenter le rendement de notre agriculture grâce à une croissance accélérée, mais au détriment de la maturation des végétaux. Ceci se répercute sur leur qualité nutritionnelle en diminuant leur concentration en bionutriments et en protéines (l'exemple le plus documenté est celui du blé).

#### **4. Appauvrissement de nos aliments en bio-nutriments**

Nous vous présenterons un rapport permettant de mieux illustrer ce processus d'appauvrissement de notre alimentation en nutriments :

Tout d'abord le rapport « *Still No Free Lunch* » de 2007 de Brian Halweil, reprenant une dizaine d'études canadiennes, américaines et britanniques publiées depuis 1997, fait état d'une décroissance importante de la concentration en nutriments dans nos aliments. Il s'intéresse aux produits frais et donc élimine tous biais éventuels liés aux processus de transformations.

Les concentrations des aliments frais en vitamines A et C, protéines, phosphore, calcium, fer et autres minéraux ou oligo-éléments ont été divisés par deux, par 25, voire par 100, en un demi-siècle.

Cela suggère que pour ingérer la même qualité nutritionnelle que celle accessible dans les années 50, il faudrait aujourd'hui manger au moins deux fois plus de fruits ou de légumes.

Nous citerons quelques exemples marquants (216):

- La Vitamine C contenue dans une pomme des supermarchés d'aujourd'hui serait 100 fois moins importante que celle des années 50. Hier, quand nos grands-parents croquaient dans une transparente de Croncels, ils avalaient 400 mg de vitamine C, indispensable à la fabrication et à la réparation de la peau et des os. Aujourd'hui, les supermarchés nous proposent des bacs de Golden standardisées, qui ne nous apportent que 4 mg de vitamine C chacune. Philippe Desbrosses, docteur en sciences de l'environnement à l'université Paris-VII et militant pour la préservation des semences anciennes, déplore : « Après des décennies de croisements, l'industrie agroalimentaire a sélectionné les légumes les plus beaux et les plus résistants, mais rarement les plus riches sur le plan nutritif. »
- Aujourd'hui, il faudrait manger 21 oranges pour ingurgiter la même quantité de vitamine A que dans une orange des années 50. De même, une pêche des années 50 équivaut à 26 pêches aujourd'hui. Le déclin est total pour la pomme de terre et l'oignon qui, aujourd'hui, n'en contiennent plus du tout.
- La viande actuelle contient deux fois moins de fer que celle des années 50. Le rendement et la croissance du blé, du maïs et du soja d'aujourd'hui a appauvri ces céréales en zinc, en cuivre et en fer par des décennies d'agriculture intensive et de sélections variétales. Notre bétail est nourri avec ces céréales. En bout de chaîne, le steak apportera moins de micronutriments dans nos assiettes.
- D'après Philippe Desbrosses, le lait aurait perdu une partie de ses acides gras essentiels.
- Les brocolis d'aujourd'hui contiennent quatre fois moins de Calcium. Il en est de même pour le chou. Sur les 25 légumes étudiés par l'équipe de recherche canadienne, 80% ont vu leur teneur en calcium et en fer décliner.

Un tel déclin peut s'expliquer par des sols plus pauvres, des végétaux cueillis trop tôt, des traitements de conservation plus fréquents, des croissances plus rapides dopées par les engrais, une réduction du nombre de variétés, sélectionnées pour leur résistance aux parasites et leur rapidité de croissance... Autant d'éléments imputables à une quête de meilleurs rendements. « Pour le maïs, le blé et le soja, plus le rendement est important, plus le contenu en protéines est faible », note Brian Halweil, dans son étude. Même schéma pour les concentrations de vitamine C, d'antioxydants et de bêta-carotène dans la tomate : plus les rendements augmentent, plus la concentration de nutriments diminue.

Ces résultats mériteraient une analyse plus approfondie de la méthodologie mais quel que soit les valeurs absolues de ces résultats, la tendance à l'appauvrissement en micronutriments de notre alimentation semble de plus en plus évidente. Nos études chez les enfants obèses soulignent une corrélation entre des concentrations sériques en micronutriments et un risque d'obésité.

Notre alimentation est grandement influencée par les industries agro-alimentaires, or force est de constater que la santé n'est pas prioritaire vis-à-vis de la croissance économique. Les industriels sont en partie responsables de l'environnement obésogène des enfants mais aussi de leurs parents.

Le piège des édulcorants est particulièrement symbolique. Puis, il a été prouvé que les émulsifiants sont significativement responsables de dysbioses intestinales.

Voici un autre exemple récemment décrit : tous les aliments transformés ou emballés avec des plastiques contiennent du bisphénol. Le caractère obésogène du bisphénol A est hautement probable, ce critère parmi d'autres a conduit à son interdiction progressive. Il est maintenant remplacé principalement par le Bisphénol S et F. Cependant ces deux molécules, comme le BPA n'ont pas été sujettes au principe de précaution avant leurs mises sur le marché. De nombreuses études récentes ont comparé leurs effets et les résultats semblent clairs, le bisphénol S et F ont exactement le même potentiel obésogène que le

BPA. Une revue systématique de la littérature de 2015 sur 32 études in vitro et in vivo objective des effets de perturbateurs endocriniens similaires entre ces trois molécules, (oestrogénique, antiestrogénique, androgène et anti-androgène). (217) Une autre étude plus spécifique en 2016 montre que le BPS altère l'expression des gènes spécifiques du tissu adipeux notamment ceux liés à l'induction de l'adipogenèse et au métabolisme des lipides. Cet effet est similaire à celui observé avec le PBA mais tend à survenir plus rapidement après l'exposition. (218) Une autre étude en 2016 objective que le BPS favorise l'accumulation des lipides et la différenciation des pré-adipocytes humains en adipocytes, cet effet serait probablement médié par une voie PPAR. (219)

### ***L'alimentation biologique serait-elle une solution pour retrouver des aliments riches en bio nutriments et éviter les xénobiotiques ?***

L'agriculture biologique pourrait contribuer à inverser la tendance, indique Brian Halweil dans son étude. En effet, à conditions climatiques équivalentes « les aliments biologiques contiennent significativement plus de vitamine C, de fer, de magnésium et de phosphore que les autres. Le chercheur met pourtant en garde : *« Si les agriculteurs bios développent un système riche en intrants avec des rendements comparables aux exploitations conventionnelles, le bio verra son avantage nutritionnel s'éroder. De même, si les produits sont bios lorsqu'ils sont cueillis avant maturité, ils peuvent finalement être moins riches en nutriments que des produits mûrs de l'agriculture traditionnelle. Seule stratégie pour remettre de la vie dans son assiette : choisir des aliments mûrs, produits de manière non intensive et partir à la chasse aux variétés oubliées. »*

Trois méta-analyses très récentes traitent de ce jeune sujet de recherche :

La première, basée sur l'analyse de 343 publications scientifiques internationales, compare des produits végétaux issus de l'agriculture biologique avec ceux issus de l'agriculture conventionnelle (fruits et légumes, céréales, herbes et épices, graines oléagineuses). Elle rapporte plusieurs différences significatives. Les végétaux issus de l'agriculture biologique ont des concentrations nettement plus élevées en antioxydants (des différences de 19 % à 68 % pour certains polyphénols et flavonoïdes), plus faible en métaux lourds (le cadmium par exemple) et azote (nitrates et nitrites, liées à l'utilisation d'engrais). De plus ces végétaux ne contiennent que de très faibles quantités de résidus de pesticides (220).

Notons que cette méta-analyse survient après des avis assez partagés de la communauté scientifique sur l'existence de différences nutritionnelles entre les aliments biologiques et conventionnels.

La deuxième est basée sur l'analyse de 67 publications scientifiques internationales comparant la viande issue de l'élevage biologique et celle issue de l'élevage conventionnelle. La viande biologique, toutes catégories confondues, contient en moyenne 23 % de plus d'acides gras polyinsaturés (AGPI) et 47% de plus d'oméga 3. Le poulet biologique contient moins d'acides gras saturés et plus AGPI n-6. Le manque de données sur la composition des viandes en antioxydants, vitamines (la vitamine A, la vitamine B1, B6 et B12, riboflavine, acide folique, la niacine, l'acide pantothénique) et minéraux (par exemple Fe, Zn, se) de la viande n'a pas permis de mener à bien la méta-analyse sur ce versant. (221)

La troisième, basée sur l'analyse de 196 publications scientifiques internationales compare le lait biologique et lait conventionnelle. Le lait biologique contient plus d'AGPI et d'oméga 3, et en moyenne 69 % de plus d'acide  $\alpha$ -linoléique, 57 % de plus d'oméga 3 à très longues chaînes et 41 % de plus d'acide linoléique conjugué. Par ailleurs il contient davantage de fer, de vitamine E et de quelques caroténoïdes mais moins d'iode et de sélénium que le lait conventionnel (222).

Les méthodes de production biologiques semblent donc conduire à des niveaux accrus de composés potentiellement bénéfiques pour la santé et réduisent les composés indésirables.

Notons que ces trois méta-analyses ont été publiées par l'Université publique de Newcastle avec la collaboration de l'INRA pour la première, ce qui limite les conflits d'intérêts potentiels sur ce terrain sensible de recherche.

D'après Carlo Leifert, Professeur à l'Université de Newcastle, ces résultats constituent un point de départ mais il serait essentiel de les consolider par des études médicales dans des conditions bien contrôlées et spécifiquement conçues pour identifier et quantifier les impacts sur la santé d'un passage à une alimentation issue de l'agriculture biologique.

En septembre 2016, aucune étude n'a examiné l'association entre l'alimentation biologique et le risque d'obésité, raison pour laquelle ceci n'est pas relaté dans notre revue de la littérature. Nous laissons cet axe de recherche en suspend mais nous pouvons espérer qu'il ouvrira sur des perspectives « thérapeutiques » ou du moins préventives, une fois les problématiques de coût et de rendement résolues.

### ***Une supplémentation en bio-nutriments serait-elle bénéfique ?***

La majorité des auteurs s'accorde sur le fait que l'environnement nutritionnel périnatal conditionne la sensibilité sur le fœtus au risque accru d'obésité ultérieure. Le concept des 1000 jours symbolisera cette période particulièrement sensible. Certains se sont intéressés aux bénéfices potentiels d'une supplémentation en micronutriments pendant la grossesse. En particulier, l'acide folique (connu en tant que donneur de méthyle) qui semble être un candidat de valeur.

Un nombre croissant d'études ont montré que les suppléments alimentaires maternels (à savoir, la taurine, la glycine, la vitamine D, et n-3, des acides gras) peuvent atténuer les conséquences néfastes de la programmation périnatale. Une étude cas témoins récente (femmes enceintes obèses versus poids normal) objective des concentrations statistiquement plus faibles en micronutriments et assimile cette situation à l'équivalent d'un stress oxydatif responsable d'une micro inflammation du nourrisson (223). Ainsi, à l'avenir, une meilleure connaissance des changements de l'épigénome lié à la malnutrition maternelle permettra d'offrir une supplémentation alimentaire thérapeutique en se basant sur des schémas spécifiques pour contrer la programmation épigénétique défavorable de l'adipogenèse chez les femmes enceintes soumise à la malnutrition. C'est l'objectif de la nutriginétique et de l'épigénétique nutritionnelle de demain.

Rebecca M et al nous rapporte qu'effectivement une alimentation trop riche en matières grasses peut induire des altérations épigénétiques sur lesquelles il est possible d'intervenir au cours de la grossesse. Par exemple, la supplémentation en micronutriments en début de gestation est associée à des changements de méthylation détectables dans le sang du cordon et dans des échantillons de sang prélevés dans la petite enfance. La supplémentation alimentaire spécifique avec la choline (donneur de méthyle) dans le troisième trimestre modifie le profil de méthylation des gènes dans les tissus fœtaux dérivés et dans les gènes qui régulent le métabolisme des glucocorticoïdes fœtaux (46)

Malheureusement, les facteurs conduisant à la nécessité de cette supplémentation sont rarement étudiés et les projets semblent plus orientés vers la conception de compléments nutritionnels que vers l'amélioration de notre environnement alimentaire global.

Le rôle du médecin est limité face à l'emprise de l'industrie agro-alimentaire sur notre environnement alimentaire. Cependant, il semble nécessaire d'inviter à la discussion de ces thématiques avec les patients, tout en respectant les limites liées aux opinions et libertés de chacun.

Le CHU de Lille, par exemple, propose des formations « La nutrition ne s'improvise pas. C'est une science qui évolue, qui s'adapte. Certes le bon sens est utile, mais il se perd. Pour être à la page mais aussi pour que votre travail s'enrichisse d'une nouvelle dimension, il est important d'acquérir les nouveaux savoirs mais aussi les savoir-faire pédagogiques et éducatifs. Nous proposons ainsi des



formations en nutrition aux professionnels de santé et aux entreprises et organisons des journées thématiques chaque année ».

La politique qui nous régit à les moyens d'agir sur notre environnement alimentaire. D'une part, elle régleme l'organisation du système de production agro-alimentaire et d'autre part elle participe à la régulation des taxes et du coût de l'alimentation, la saine comme la malsaine. Les communautés scientifiques et politiques ont malheureusement des avis divergent sur les problématiques nutritionnelles, notamment sur les perturbateurs endocriniens, empêchant les avancées. Nous regrettons que le principe de précaution ne soit pas utilisé, dans l'attente d'infirmier ou de confirmer les faits.

Heureusement nous avons comme allié le système éducatif pour expliquer la nutrition aux enfants, qui, dans l'idéal, véhiculent le message à la maison au sein de la famille. Les programmes de l'éducation nationale accordent de plus en plus de temps à ce sujet. Quelques cantines, grâce à la motivation des parents d'élèves, des acteurs de l'éducation et des mairies, propose des produits frais et locaux.

Une étude longitudinale a évalué la qualité nutritionnelle des aliments choisis par les étudiants et les taux de participation aux repas avant et après la mise en œuvre de nouvelles normes de repas scolaires autorisés par la loi *Healthy Hunger-Free Kids* visant à améliorer la qualité de l'offre alimentaire aux enfants. Au total, 1 741 630 repas ont été examinés provenant de trois collèges et de trois lycées de janvier 2011 à janvier 2014 dans un district urbain de l'école dans l'État de Washington (224).

La mise en œuvre de la loi a été associée à une amélioration significative dans la qualité nutritionnelle des aliments choisis par les étudiants (plus de calcium, vitamine C, vitamine A, fer, fibres et protéines) et donc une augmentation du ratio d'adéquation énergétique moyen mensuel. Ce ratio est passé de 58,7 à 75,6 après la mise en œuvre de la politique. En outre ils rapportent une diminution de la densité d'énergie moyenne des repas de 1,65 à 1,44. Il n'a été observé qu'une différence négligeable du taux de participation avec une baisse de 1 % après la mise en place des nouvelles normes nutritionnelles.

Cette étude objective deux phénomènes majeurs. Tout d'abord, la mise en place de politique de santé active peut être efficace et représente un potentiel d'amélioration significative de la qualité de l'alimentation et donc de la prévalence de l'obésité. Ensuite, la différence à peine remarquable concernant le taux de participation au repas laisse suggérer que le comportement alimentaire des enfants s'adapte aux repas proposés malgré parfois un environnement cognitif particulièrement hostile. La politique alimentaire basée sur l'amélioration des normes nutritionnelles a été associée à la sélection des aliments qui sont plus riches en nutriments et plus faible en densité énergétique, deux critères majeurs du développement de l'adolescence.

Il est regrettable que ce programme ne soit appliqué que dans une minorité d'états des USA.

Cette étude souligne l'importance de l'environnement alimentaire scolaire. D'autre part elle nous rappelle le potentiel d'éducation à la santé et de sensibilisation à l'environnement que représente l'école. Ces sujets sont abordés dans les programmes nationaux à différents niveaux mais mériteraient probablement un surinvestissement. D'autre part si le programme d'éducation est déjà développé pourquoi ne pas le compléter d'une dimension pratique sur la découverte de l'aspect culinaire et culturelle de l'alimentation, des valeurs propres à chaque nation qui semblent se dégrader au profit de la mondialisation des modes d'alimentation.

### ***C. Concernant les facteurs environnementaux physiques nous avons rapportés :***

Le choix de la traduction des points de ventes alimentaires aux états unis a été longuement réfléchi, malgré tout, elle reste discutable. Il est difficile de superposer l'urbanisme alimentaire américain au nôtre, européen. En effet, aux USA rares sont les marchés de produits frais. Les commerces spécialisés comme les boulangeries, les boucheries, les primeurs ou les poissonneries sont rare. Et les gens mangent

beaucoup à l'extérieur de chez eux dans les fast-foods ou restaurants aux tarifs accessibles. Il faut donc prendre du recul vis-à-vis des résultats montrant que la proximité entre la résidence et un supermarché est un facteur protecteur contre le surpoids. Comme nous l'avons vu, la qualité nutritionnelle des produits choisis incombe plus que le lieu dans lesquels ils ont été choisis sur l'évolution du poids.

Alors qu'aux USA, le supermarché semble le meilleur compromis entre l'accessibilité, le choix des produits frais et le prix, une étude française apporterait peut-être des résultats contraires ou nuancés. L'économie qui nous gouverne favorise le développement toujours plus important de ses supermarchés sans s'adapter à notre mode de consommation européen. Si l'objectif de santé publique était remis sur le devant de la scène, peut-être que nos représentants politiques envisageraient un urbanisme alimentaire tout à fait différent.

Nous avons vu l'influence de l'environnement scolaire sur la santé des enfants, notamment sur le choix des aliments de retour au domicile. Les quartiers périscolaires doivent donc bénéficier de normes plus adaptées et seraient de bonnes cibles pour les initiatives de réaménagement visant à promouvoir les modes de vie sains et la réduction de l'obésité infantile.

Le bénéfice d'une activité physique régulière sur la santé est largement démontré et l'idée fait l'unanimité dans nos esprits. Augmenter le nombre de structures de loisirs, améliorer leur accessibilité, sensibiliser les populations avoisinantes, doivent faire partie des missions des différents comités territoriaux.

La prévalence de l'obésité infantile a augmenté au cours des dernières décennies, et un des facteurs qui a conduit à cette augmentation peut légitimement être attribué à l'environnement physique actuel qui tend à favoriser la diminution de l'exercice physique et à l'augmentation de la consommation d'énergie fossile et alimentaire. Beaucoup d'enfants vivent loin des parcs ou des aires de loisirs et n'ont toujours pas des transports sécurisés pour y accéder. Or, leur accès à la nourriture hypercalorique et peu nutritive est quant à lui beaucoup plus aisée à moindre coût. Ces effets cumulatifs surviennent en général dans des quartiers déjà défavorisés sur le plan socio-économique, ils soulignent l'importance d'envisager des changements dans l'environnement bâti afin de favoriser l'accès aux espaces verts et à l'activité physique ainsi qu'à une alimentation plus saine. Jusque-là, il incombe à ceux qui traitent l'obésité pédiatrique de comprendre que la pression environnementale peut façonner un mode de vie sédentaire et des comportements alimentaires malsains. Lutter contre l'obésité nécessiterait aussi de développer des programmes d'intervention pour aider les familles à lutter contre l'environnement toxique à l'intérieur et à l'extérieur de leurs logements.

#### ***D. Concernant les facteurs environnementaux cognitifs :***

Nous avons montré le rôle fort du marketing alimentaire sur les goûts, les envies et les choix des aliments par l'enfant. Ni le corps médical ni l'entourage ne peut concurrencer l'omniprésence de la publicité dans l'environnement de l'enfant. Les produits sains comme les fruits et les légumes frais, mériteraient une concurrence marketing pour faire face aux produits malsains. Mais les finances des pouvoirs publics ne le permettent pas.

Il est donc difficile d'intervenir de façon drastique sur les habitudes alimentaires dans le quotidien des enfants. Par contre, l'alimentation en milieu scolaire reste accessible et moins contaminée par le marketing.

Par exemple aux Pays Bas un essai contrôlé randomisé a évalué 3 stratégies promotionnelles visant à promouvoir l'accès aux produits plus sains (moins caloriques et plus riches en bio-nutriments, par exemple des jus de fruits frais à la place des sodas) vendus dans les distributeurs automatiques de 13 écoles expérimentales contre 15 écoles contrôles. Les élèves avaient entre 12 à 18 ans. Les 3 stratégies ont été testées au sein de chaque école expérimentale (3 phases consécutives, avec une phase

d'intégration pour les 3 stratégies). La première stratégie consistait à améliorer la disponibilité de ces produits plus sains, la seconde à améliorer l'étiquetage des produits pour mieux distinguer les produits sains des malsains et la troisième de réduire le prix de ces produits. Les écoles de contrôle sont restées les mêmes. Les volumes des machines distributrices de vente ont été enregistrés. Au terme de cet essai les auteurs constataient tout d'abord qu'il n'y avait pas de différence en terme de volume total des ventes entre les écoles expérimentales et les écoles contrôle. Puis ils objectivaient que l'augmentation de la disponibilité des produits plus sains conduisait à une hausse des ventes de ces produits par rapports aux écoles contrôles. Par ailleurs ils rapportaient aussi une hausse des ventes de produits supplémentaires favorables dans les écoles expérimentales où les élèves sont obligés de rester dans l'enceinte de l'école pendant les pauses. Ce qui sous-entend l'influence non négligeable que représente la qualité de l'environnement nutritionnel périscolaire. L'analyse de la somme des résultats permet aux auteurs de conclure que lorsque les prix sont plus abordables, que la disponibilité des aliments plus sains augmente et que l'étiquetage des produits est plus transparent sur la qualité nutritionnelle, les élèves vont avoir spontanément tendance faire des choix nutritionnels plus sains. Ils soulignent que ces modifications contribueraient à créer un environnement scolaire sain. (225)

Aux Etats Unis deux essais contrôlés randomisés (*Wise Mind* and *LA Health*) ont été réalisés pour évaluer l'impact de l'application d'un programme de nutrition scolaire récent suggérant de nouvelles normes dans les repas servis dans les cantines scolaires (*National School Lunch and School Breakfast Programs*). Les deux études ont utilisé la même méthode de photographie numérique des repas pour mesurer les changements avant et après la mise en place du programme (le choix des aliments et les déchets des plateaux étaient analysés). Les deux études ont rapporté des améliorations significatives des choix nutritionnels des enfants. Ces études confirmaient elles aussi que les modifications de l'environnement nutritionnel scolaire, ici les cantines, offrait des perspectives d'amélioration du statut nutritionnel des enfants.

Par ailleurs, les auteurs de cet article soulignaient le caractère réalisable et significativement efficace d'un engagement politique fort permettant l'amélioration de l'offre nutritionnel dédiée aux enfants (226).

Aux Etats Unis, d'un Etat à l'autre les lois appliquées peuvent varier. Or c'est particulièrement le cas concernant les lois régissant la qualité nutritionnelle en dehors des programmes de repas scolaires. Par exemple une étude de cohorte prospective sur un échantillon de 6300 *Junior High School* (collégiens) représentatif de 40 états des Etats Unis a comparé l'évolution des IMC sur 3 ans des jeunes vivant dans des états où les lois sur la qualité nutritionnelle sont strictes à ceux où elles sont quasi inexistantes ou de faibles puissances. Les résultats rapportés objectivent que les élèves exposés à des lois plus strictes et cohérentes avec les objectifs nationaux avaient une croissance d'IMC inférieure (en moyenne, 0,25 d'unités de moins d'IMC) à ceux non exposés. D'autre part les élèves qui étaient initialement en surpoids étaient moins susceptibles de le rester ou de devenir obèse par rapport aux élèves qui vivaient dans les Etats sans lois. Par ailleurs, les élèves qui vivaient dans les états où les lois sont restées strictes pendant les 3 années d'observation ont eu une croissance d'IMC moins importante que ceux qui vivaient dans les états où les lois se sont assouplies entre 2003 et 2006 (ces derniers avaient un gain IMC similaire à celles non exposées dans les deux ans) (227).

D'après cette étude, les auteurs s'accordent à dire que si les lois qui régissent le contenu nutritionnel sont strictes, cohérentes, et persistantes dans la durée elles peuvent avoir un effet « thérapeutique » indirect sur les enfants en surpoids et probablement protecteur sur ceux qui ne sont à risque de le devenir.

## ***E. Perspectives sur l'environnement socio-anthropologique :***

### **1. Intérêt d'une nouvelle perspective dans la gestion des politiques agricoles**

Notamment, en inspirant des rapports du CIWF (International Compassion in World Farming) France qui met en avant des liens entre amélioration des conditions d'élevage et de productions agricoles, manger plus sainement, la santé publique, la sécurité alimentaire et l'environnement (228).

Car notre hypothèse est que la société de consommation actuelle est plus une conséquence de l'évolution des pratiques de productions alimentaire et de l'environnement obésogène qui en découle mais cela reste notre hypothèse et nécessiterai argumentation.

### **2. Intérêt d'une spécialité médicale reconnue de sur la santé environnementale**

Les responsabilités parentales et médicales sont régulièrement sollicitées dans cette problématique de l'obésité de l'enfant mais au vu des différentes limites que nous venons d'évoquer, il est clair que la réduction de la prévalence de l'obésité et en particulier l'obésité infantile dépendra avant tout d'un changement des mentalités au niveau sociétal. Et les objectifs de prévention des maladies dites « non transmissibles » devraient se baser sur la responsabilité sociétale plutôt qu'individuelle. Car le changement de comportement ne peut avoir lieu que grâce à des changements de l'environnement dans lequel nous vivons. Une prévention efficace des maladies dites « non transmissibles » repose finalement sur une meilleure gestion de l'environnement afin de réduire l'exposition aux risques modifiables.

A l'heure actuelle, il est difficile pour un médecin de faire de la prévention puisque le motif de rencontre entre le médecin et le patient est un symptôme, une maladie ou un mal-être. Par définition notre médecine n'intervient donc qu'après l'altération de l'état de santé. Un corps de métiers exclusivement consacré à la prévention serait nécessaire.

L'environnement du travail est étudié et adapté par la médecine du travail afin de promouvoir la santé des travailleurs.

L'environnement communautaire est étudié et adapté par la médecine de santé publique afin de promouvoir la santé d'une population.

La médecine environnementale de l'individu ou d'une famille mériterait elle aussi des spécialistes dédiés exclusivement à cette activité.

Si un tel médecin de santé environnementale existait il pourrait avoir plusieurs missions :

- D'une part enseigner la médecine environnementale dans tous les cursus médicaux, paramédicaux, et pourquoi pas aux acteurs de l'éducation nationale,
- D'autre part faire de la prévention sous forme de consultation systématique, dans le but le maintien la bonne santé,
- Et enfin apporter un avis spécialisé à un problème d'origine environnementale suspecté par le médecin généraliste.

### **3. Intérêt d'une prise en charge communautaire de l'obésité**

L'OMS et l'UNICEF font une synthèse de la conception de la communauté et de celle du développement communautaire en santé :

« La participation communautaire est un processus dans lequel les individus et les familles, d'une part prennent en charge leur propre santé et leur propre bien-être comme ceux de la communauté, d'autre part développent leur capacité de concourir à leur propre développement comme à celui de la communauté. Ils en viennent ainsi à mieux appréhender leur propre situation et être animés de la volonté de résoudre leurs problèmes communs, ce qui les mettra en mesure d'être des agents de leur propre développement au lieu de se cantonner dans le rôle de bénéficiaires passifs de l'aide au

développement... S'il faut que la communauté ait le désir d'apprendre, le devoir incombe au système de santé d'expliquer et de conseiller ainsi que de fournir des renseignements clairs sur les conséquences favorables et dommageables des interventions proposées comme sur leurs coûts relatifs. » (229).

C'est cette dimension beaucoup plus participative qui est habituellement retenue en France comme en Belgique lorsqu'on parle de santé communautaire :

« La santé communautaire implique une réelle participation de la communauté à l'amélioration de sa santé : réflexion sur les besoins, les priorités ; mise en place, gestion et évaluation des activités. Il y a santé communautaire quand les membres d'une collectivité, géographique ou sociale, réfléchissent en commun sur leurs problèmes de santé, expriment des besoins prioritaires et participent activement à la mise en place et au déroulement des activités les plus aptes à répondre à ces priorités »

C'est la conception qui a prévalu depuis vingt ans dans les actions de coopération, notamment en Afrique et en Amérique latine, avec le soutien de l'OMS et de l'UNICEF. En France, cette conception défendue par l'Institut Théophraste Renaudot, par l'École de Santé Publique de l'Université de Nancy, par des professionnels de santé publique dispersés, a connu un regain d'intérêt depuis la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades. La Charte de promotion des pratiques de santé communautaire élaborée par l'Institut Théophraste Renaudot en 2000 en donne les principales caractéristiques :

- Une base collective (ensemble d'habitants, groupe, réuni(s) pour un problème, un objectif, une situation communs) pour l'action ou les actions à construire ;
- Un repérage collectif des problèmes, des besoins et des ressources (le diagnostic communautaire) ;
- La participation ouverte à tous les acteurs concernés : spécialistes, professionnels, administratifs, politiques, usagers, ce qui signifiera une implication de la population (dans l'identification de ce qui fait problème, pour mobiliser ses capacités, pour sa participation à l'ensemble du processus). Mais aussi un décloisonnement professionnel et institutionnel, pour développer la transdisciplinarité, pluridisciplinarité, le partenariat et partage des savoirs et des pouvoirs.

L'enjeu est d'agir non plus au seul stade terminal des soins, mais très en amont sur tous les déterminants de la santé : environnementaux, économiques, politiques, sociaux, culturels, pour limiter au maximum le recours à des soins de plus en plus coûteux, de la manière la plus adaptée aux besoins de chacun, donc dans un univers en général très territorialisé.

C'est pourquoi des mesures récentes comme les Programmes Régionaux d'Accès à la Prévention et aux Soins ou surtout les Ateliers Santé Ville qui en sont la déclinaison locale, des pratiques nouvelles comme les réseaux de santé, mais aussi les réseaux sociaux ou médico-sociaux, ont très souvent recours à des pratiques de santé communautaire et à l'expérience accumulée dans ce domaine.

Nous rapporterons deux études inspirées d'un programme de recherche en santé communautaire, baptisé Shape Up Somerville. Ce programme n'est pas spécifiquement dédié à l'obésité infantile mais à la recherche du bien être personnel et du mieux vivre ensemble dans un environnement. Il incluait des objectifs participatifs et une prise en charge active à l'échelle du domicile, des écoles, et tous les autres milieux communautaires dont certains étaient axés pour prévenir et réduire l'obésité infantile. Un essai contrôlé non randomisé au sein de 30 écoles primaires du Massachusetts comptabilisait 1028 enfants de 7 ans et demi en moyenne. A l'issue de deux ans de suivi, l'IMC moyen des enfants dans la communauté en cours de programme présentait une diminution minimale mais significative par rapport aux témoins. En revanche, la prévalence du surpoids a particulièrement diminué chez les garçons (OR = 0,61, p = 0,01) et chez les filles (OR = 0,78, p = 0,01) par rapport aux témoins. De plus une augmentation de la normalisation de l'IMC était constatée chez les garçons (OR 3,18, p = 0,03) et les filles (OR 1,93, p = 0,03) ayant bénéficié de l'intervention par rapport aux témoins (230) (231). 483 Plus récemment une équipe de recherche a mesuré la répercussion de ce programme ciblant les enfants sur les IMC de leurs

parents (n = 478). Ils ont comparé leur IMC avant et après le programme et objectivent une baisse globale des IMC parentaux de 0.41 points par rapport aux parents du groupe contrôle.

Ces résultats démontrent l'intérêt d'un programme de santé communautaire multi-niveaux pour prévenir et soigner l'obésité infantile de façon durable mais aussi probablement l'obésité familiale.

Au sein des programmes de santé communautaire figurent de véritables objectifs d'éducation à la santé, nécessaires dans la prise en charge de l'obésité et de l'environnement nutritionnel d'aujourd'hui. Deux études objectivent bien cette difficulté d'analyse du véritable contenu nutritionnel des aliments, bien souvent maquillé par le marketing. Ainsi, l'auto-éducation nutritionnelle paraît insuffisante au vu de l'emprise du marketing et l'omniprésence de l'alimentation transformée (232) (233).

Cependant, en France bien que longtemps débattu avec les firmes de l'agro-alimentaires, la tentative récente (Aout 2015) de mise en place d'un code nutritionnel éducatif à cinq couleurs par l'équipe de Serge Hercberg sur tous les aliments transformés semble être une perspective intéressante pour aider le consommateur à faire des choix nutritionnels plus éclairés (234).

La gestion du stress en plus des objectifs pédagogiques d'éducation à la santé semble être de nouveau accessible au programme de santé communautaire or une méta-analyse récente retranscrit 17 études portant sur l'association entre les niveaux de stress psychologiques vécus par les mères et l'IMC de leurs enfants. Les résultats soulignent la nécessité d'introduire une aide à la gestion du stress des parents dans les programmes de prévention de l'obésité infantile (235).

En Europe et en particulier en France :

Notons un projet particulièrement porteur d'espoir, l'étude Fleurbaix et Laventie Ville Santé mise en place depuis 1992 dans le Pas-de-Calais. Ces résultats ont constitué la base de réflexion d'un projet européen, le projet : Ensemble Prévenons l'Obésité des Enfants (EPODE), une approche novatrice pour lutter contre l'obésité et privilégiant les missions de prévention et améliorer l'équité de santé.

L'intervention a consisté dans une première phase en une éducation alimentaire des enfants dispensée essentiellement dans l'ensemble des écoles des villes par les enseignants et relayées par les médecins généralistes. Cette action a suscité un engouement dans la population et dans une seconde phase, progressivement de nouveaux acteurs sont intervenus : élus locaux, associations sportives et de loisirs, commerçants... une véritable dynamique s'est créée autour de l'équipe de coordination locale de l'étude.

La publication internationale fait état de l'évolution de la prévalence de l'obésité et du surpoids dans les villes de Fleurbaix et Laventie (FL) et les compare à deux villes témoins (VT).

Pour cela les IMC des enfants des villes de FL (600 enfants représentant 95% de la population infantile) et VT (349 enfants représentant 98% de la population) ont été suivis en 1992, 2000 et 2004.

Durant la première période, où seule une éducation alimentaire a été proposée via les écoles, on observe une discrète augmentation non significative de la prévalence de l'obésité et surpoids des enfants.

Durant la seconde période caractérisée par une dynamique communautaire et l'implication de nombreux acteurs locaux, on observe une franche diminution de la prévalence de l'obésité et surpoids à FL (8.8%) en comparaison aux VT (17.8%). Cette dernière prévalence correspond à la prévalence observée en France à la même époque.

Les auteurs ont par ailleurs analysé l'évolution de la prévalence de l'obésité et surpoids en fonction du niveau socio-économique des parents et de manière particulièrement intéressante, la baisse de la prévalence de l'obésité et du surpoids de l'enfant a bénéficié aux populations les plus vulnérables (236).

Les auteurs concluent que sur une longue période, il est possible de diminuer la prévalence de l'obésité et surpoids de l'enfant par une mobilisation communautaire. De plus, cette mobilisation est efficace quel que soit le niveau socio-économique.

Ces résultats ont constitué la base de réflexion de la démarche EPODE en identifiant les facteurs clés de succès de l'approche communautaire : importance de l'impulsion politique, de l'évaluation scientifique, de l'ingénierie de projet et du partenariat public-privé. L'approche préventive globale avec un focus sur les populations vulnérables est non stigmatisant et permet un accès au plus près de la population en identifiant freins et leviers pour modifier les comportements dans un sens favorable à la santé. Cette approche relayée à travers EPODE ambitionne d'aider efficacement les populations les plus vulnérables par une mobilisation sociétale faisant évoluer les normes sociales.

Les premiers résultats intermédiaires au niveau Européen ont été obtenus à partir de 7 communautés dans les différents pays après 2 ans de suivi de 1062 enfants de 6 à 8 ans. Les premiers résultats sont encourageants, ils rapportent des changements dans les comportements (consommation de fruits et légumes, sucré consommation de boissons sucrées, l'exposition de l'écran) dans les différentes classes sociales. Bien que la signification statistique n'a pas été atteinte dans la plupart des cas, une plus grande amélioration dans les comportements étaient évidente au sein des groupes d'éducation faible (237).

Or le changement de comportement est souvent l'étape la plus difficile, mais la plus essentielle car elle reste parfois la seule alternative à l'évolution de notre environnement. Elle permet une meilleure adaptation à ce dernier et offre des perspectives d'amélioration durable de l'état de santé.

## II. CONCLUSION :

---

L'obésité infantile est un enjeu de santé publique connu et reconnu. Cependant, à l'issue de notre revue de la littérature, il semble légitime de dire qu'une prise en charge à la hauteur de ce problème impose une réelle considération des facteurs environnementaux obésogènes que nous avons décrits. Pour lutter contre ce qui se révèle une véritable épidémie, une analyse pluridisciplinaire encore plus approfondie est nécessaire.

Tous les facteurs environnementaux étudiés ici ont démontré une implication dans le développement de l'obésité de l'enfant.

Les facteurs biologiques sont principalement conditionnés par des facteurs épigénétiques, potentiellement transmis par l'environnement obésogène des parents. Nous avons souligné le caractère déterminant de l'environnement intra-utérin et post-natal précoce en rappelant l'importance de l'allaitement maternel reconnu comme un des principaux facteurs protecteurs d'obésité infantile. Ces deux périodes (intra-utérine et post-natale) sont déterminantes car d'une part l'impact des facteurs biologiques y est lourd de conséquences mais d'autre part à ces moments sensibles, un certain nombre d'expositions sont réversibles, et sont donc accessibles à une prise en charge efficace.

Les facteurs chimiques comme les perturbateurs endocriniens et les perturbateurs de notre microbiote intestinal sont omniprésents. Leurs effets notoires sont démontrés dans de nombreuses études animales mais le manque de recul et les difficultés de l'expérimentation humaine freinent nos dirigeants dans l'application des réglementations mettant en vigueur le principe de précaution.

Les facteurs physiques sont peut-être les plus faciles à appréhender mais les plus difficiles à objectiver sur le plan scientifique. Ils font souvent référence à des notions subjectives de bien-être au sein du domicile, de la cité, de l'école ou du lieu de travail. Ils sont améliorés par l'accès à des sources de bien-être comme les espaces de détente ou dédiés à l'activité sportive, et l'accès aux sources d'alimentation plus saine. Nous avons constaté que les facteurs de risques d'obésité liés à l'environnement physique sont d'autant plus présents que le quartier est défavorisé sur le plan socio-économique.

Les facteurs cognitifs font référence en premier lieu à l'impact du marketing clairement démontré depuis bientôt 25 ans mais pour lequel aucune réglementation efficace n'est réellement mise en place. La publicité envahit notre environnement quotidien à grande vitesse avec l'essor d'internet. La connexion permanente des jeunes et leur accès gratuit à un certain nombre de jeux publicitaires (*advergames*) est bien symptomatique.

Les facteurs socio-anthropologiques mériteraient un travail approfondi à eux seuls car ils représentent probablement les fondements de cette pathologie. En effet, l'art du bien-manger et l'art du bien-vivre sont avant tout des valeurs culturelles. L'environnement familial, religieux et sociétal influence l'environnement nutritionnel. Leurs analyses plus poussées pourraient permettre de modifier nos piliers de prise en charge de l'obésité de demain.

Certes la prise en charge de l'obésité infantile est complexe car multifactorielle, mais elle ne doit pas être perçue comme une fatalité tant par le patient, sa famille que par le soignant.

Les responsabilités sont partagées à des degrés divers entre parents, soignants, industriels dirigeants, et toutes les personnes ou organismes interagissant avec notre environnement. La lutte contre l'obésité est



donc l'affaire de tous ! Le jeune enfant quant à lui ne peut être tenu pour responsable. Son éducation et sa culture de l'art culinaire sont des priorités, comme l'amélioration de son environnement qui a fait ses preuves sur la diminution de la prévalence de l'obésité. Ceci est particulièrement vrai pour l'environnement nutritionnel. Un enfant mange spontanément ce qu'on lui propose ou ce qu'on lui suggère. Les publicités omniprésentes dans son environnement usent de sa vulnérabilité pour influencer ses envies, ses goûts et ses choix. L'obésité est donc en quelque sorte une maladie transmise par l'environnement. Or, l'enfant obèse a de grands risques de devenir un adulte obèse et de rentrer dans la spirale vicieuse de cette maladie.

Pour éviter d'y entrer, la prévention est indispensable. Celle-ci doit être initiée et suivie par les soignants. Les soignants doivent donc être formés à ce domaine, et remettre à jour régulièrement leurs connaissances. Nous avons évoqué notre intérêt d'une approche communautaire de la santé, et l'utilité de référents tels que des médecins spécialistes de médecine environnementale.

Cependant, même avec la meilleure volonté, les soignants et les parents n'ont pas les moyens de lutter seuls. Si l'obésité pédiatrique est considérée comme un enjeu de santé publique alors les dirigeants qui nous gouvernent doivent nous prêter main-forte. La population doit être à nouveau sensibilisée à une notion fondamentale : l'aliment doit être notre premier médicament. Apprenons à nos enfants à bien manger et à bouger ! Et cultivons fruits et légumes dès que nous le pouvons...

### **III. RESUME**

---

#### **Introduction**

L'obésité pédiatrique est une maladie lourde de conséquences sur la santé. Sa prévalence au niveau international ne cesse d'augmenter malgré les tentatives de prises en charge thérapeutique pluridisciplinaire. L'environnement de l'enfant a une grande influence sur son mode de vie et notamment sur sa nutrition et ses activités physiques. Un enfant obèse à de grands risques de devenir un adulte obèse. Nous estimons nécessaire de connaître les facteurs environnementaux ayant des répercussions sur l'obésité infantile, et détailler leurs mécanismes d'action afin de pouvoir ajuster nos méthodes de prévention.

#### **Matériel et méthode :**

Nous avons donc réalisé une revue de la littérature à partir de Pubmed grâce à une équation de recherche suggérée par Cismef, incluant tous les articles traitant de l'obésité pédiatrique et des facteurs environnementaux biologiques, chimiques, physiques et cognitifs publiés de 2010 à 2016. Au total, 898 articles étaient proposés par l'équation de recherche, nous nous sommes intéressés à 130 d'entre eux et nous avons ajouté 28 articles complémentaires.

#### **Résultats :**

55 articles évoquaient le rôle de l'environnement biologique sur l'obésité de l'enfant. Il était montré que plus l'impact était précoce (in utero et post natal), plus il était grand. Les facteurs de risques retenus étaient : l'environnement obésogène maternel et paternel et leurs obésités propres, induisant des modifications épigénétiques transmissibles aux descendants, la malnutrition et le diabète gestationnel et les dysbioses intestinales. L'allaitement maternel et ses vertus biochimiques semble être le meilleur facteur protecteur contre l'obésité infantile.

42 articles prouvaient le rôle pathogène des substances chimiques inhalées telles que le tabac ou les hydrocarbures, des substances chimiques ingérées, les xénobiotiques dont les perturbateurs endocriniens. La consommation d'aliments frais et riches en micronutriments est un facteur protecteur contre l'obésité infantile.

21 articles montraient le retentissement de l'environnement physique sur le mode de consommation alimentaire et la pratique de sport. La proximité avec les points de ventes de produits frais et les espaces de loisirs était protectrice vis-à-vis de l'obésité. La densité de fast-food et de points de ventes de produits moins sains dans le quartier de résidence et en périscolaire étaient des facteurs de risques d'obésité. Ces facteurs étaient souvent superposés aux conditions socio-économiques défavorables.

39 articles étudiaient le rôle de l'environnement cognitif. Le marketing alimentaire, quel que soit sa forme (par exemple les spots télévisuels, emballages alimentaires et *advergames*) influençaient, les envies, les goûts et la consommation des enfants. Une réglementation plus stricte et pérenne de celui-ci étaient un facteur protecteur. Le stress chronique et les troubles du sommeil sont également des facteurs de risque d'obésité pédiatrique.

Les facteurs socio-anthropologiques nécessiteraient un travail de recherche à eux seuls et nous avons abordé seulement 6 articles. Nous en avons qu'introduit le sujet.

### **Discussion :**

L'obésité pédiatrique est un réel enjeu de santé publique. Nous avons montré qu'elle n'est pas une fatalité mais qu'elle est « transmise » par un environnement obesogène modifiable. L'enfant vulnérable et naïf ne doit pas être tenu pour responsable de cette maladie. La responsabilité est partagée entre les parents, les soignants, les industriels de l'agro-alimentaire et nos dirigeants. Les soignants doivent s'impliquer autant que possible dans la prévention des parents et surtout les informer de la réversibilité des facteurs environnementaux s'ils sont modifiés à tant. La phase pré-conceptionnelle semble être le bon moment, les futurs parents sont soucieux pour l'avenir de leur enfant et capables de beaucoup d'efforts. Un développement de sensibilisation des soignants sur ces notions essentielles de santé publique est une perspective à exploiter dès le cursus initial et *via* la formation continue. Nous pensons qu'il serait intéressant de définir une nouvelle spécialité médicale : la médecine environnementale. D'autre part, une médecine communautaire permettrait une approche sociétale plutôt qu'individuelle et nous paraît appropriée à l'obésité pédiatrique. Elle encourage le patient et son entourage à être plus actif dans la prise en charge.

Cependant, même avec la meilleure volonté, les soignants et les parents n'ont pas les moyens de lutter seuls. Si l'obésité pédiatrique est considérée comme un enjeu de santé publique alors les dirigeants doivent nous prêter main forte.

Conclusion, la confluence des différents facteurs environnementaux a un impact réel sur le statut pondéral de l'enfant il nous semble indispensable que les différents intervenant dans le domaine les prennent en considérations pour pouvoir mieux lutter contre l'épidémie d'obésité pédiatrique.

<b>ANNEXE 1</b> <b>LISTE DES ABREVIATIONS</b>
--

ADI : Acceptable or Daily Intake

ADN : Acide Désoxy Ribonucléique

AGCC : Acides Gras à Chaîne Courte

AGPI : Acides Gras Polyinsaturés

ANSES : Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

AOX : Acyl-CoA Oxydase

ARN : Acide Ribonucléique

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CAZymes : carbohydrate-active enzymes

CART : *Cocaine and Amphetamine Regulated Transcript*

CCK : Cholécystokinine

CMC : Carboxyméthylcellulose

CNRS : Centre national de la Recherche Scientifique

CRP : Protéine C Réactive

DDE : Dichloro-diphényl-DichloroÉthylène

DDT : Dichloro-Diphényl-Trichloroéthane

DES : Diéthylstilbestrol

DEXA : *Dual x-ray absorptiometry*

DHA : Acide DocosaHéxaéonique

DL50 : Dose létale 50

DLK1 : Delta-like 1 homolog

DMR : *Differentially methylated regions*

DOHaD : *Developmental Origins of Health and Disease*

ETM : Eléments Traces Métalliques

FAO : Organisation des Nations unies pour l'Alimentation et l'Agriculture

FIV : Fécondation In Vitro

FTA : Fumée de Tabac Ambiante

FSH : *FolliculoStimulating Hormone*

GIP : Peptide Insulinotrope dépendant du Glucose

GLP-1 : *Glucagon-like peptide 1*

HAP : Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques  
HAS : Haute Autorité de Santé  
HCB : Hexachlorobenzène  
HDL : High Density Lipoprotein  
HGM-CoA réductase : Hydroxyméthylglutaryl-CoA réductase  
HMO : *Human Milk Oligosaccharides*  
HTA : Hyper Tension Arterielle  
IC 95% : Intervalle de Confiance à 95%  
ICSI : Injection Intra Cytoplasmique de Spermatozoïde  
IG : Index Glycémique  
IGF-1 et IGF-2 : *Insulin-like Growth Factor 1* et *Insuline-like Growth Factor 2*  
IL-6 : Interleukine 6  
IMC : Indice de Masse Corporelle  
INPES : Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé  
INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité  
INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale  
IOTF : *International Obesity Task Force*  
LH : *Luteinizing Hormone*  
LOAEL : Low Observed Adverse Effect Level  
LPL : Lipo Protéine Lipase  
LPS : Lipopolysaccharide  
MC4R : Mélanocortine  
MCV : Maladies Cardio-Vasculaires  
MEG3 : *Maternally Expressed 3*  
MEST : *Mesoderm-Specific Transcript*  
MetaHIT : Metagénome of Human Intestinal Tract  
MI : Microbiote Intestinal  
MNT : Maladie Non Transmissible  
NEFA : Non Estérifié Acide Gras  
NEJM : *New England Journal of Medicine*  
NNAT : Neuronatin  
NOAEL : No Observed Adverse Effect Level

NP : Nano Particules

NSE : Niveau Socio-Economique

OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Économiques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONG : Organisation Non Gouvernementale

OR : *Odds Ratio*

PBDP : Polybromodiphényléthers

PE : Perturbateurs Endocriniens

PEG3 : *Paternally Expressed Gene 3*

PGH : Projet sur le microbiome humain

PLAG1 : *Pleomorphic Adenoma Gene-like 1*

PMA : Procréation Médicalement Assisté

POMC : Pro Opio Mélano Cortine

POP : Polluants Organiques Persistants

PPAR  $\gamma$  : Proliférateurs des Peroxysomes Récepteur- $\gamma$

PNNS : Programme National Nutrition Santé

PVC : Polychlorure de vinyle

RCIU : Retard de Croissance In Utéro

REPPPOP : REseau de Prévention et de Prise en charge de l'Obésité Pédiatrique

RFB : Retardateurs de flammes bromés

RP : Réduction de Protéines

RR : Risque Relatif

SCFA : *Short-Chain Fatty Acid*

SGCE : *Epsilon-sarcoglycan*

TAG : Triacylglycérol

TBT : Tributylétain

TG : Triglycéride

TGF- $\beta$ F : *Transforming Grow Factor Beta*

TLR : Récepteurs Toll-like

TNF $\alpha$  : *Tumor Necrosis Factor alpha*

UNESCO : Organisation des Nations unies pour l'Education, la Science et la Culture

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine



## ANNEXE 2

### RAPPEL HISTORIQUE SUR L'EMERGENCE DE L'EPIGNETIQUE

L'épigénétique, qui était déjà évoquée par Aristote, est aujourd'hui une science qui s'immisce entre l'inné et l'acquis.

Quelques repères chronologiques modernes permettent de mieux cerner les contours de l'épigénétique :

- **1751** : René Antoine de Réaumur découvre que la polydactylie (présence d'un sixième doigt chez l'homme) est sous contrôle d'un caractère dominant.
- **1865** : A partir d'expériences sur le croisement de plantes (petits pois), Johann Gregor Mendel propose les bases de la génétique moderne. Il comprend qu'un caractère héréditaire peut exister sous différentes versions (allèles), les unes dominantes, les autres récessives. Il en déduit les notions d'homo et d'hétérozygotie et énonce les "lois de Mendel" sur la transmission de certains traits héréditaires. Ses résultats ont cependant été ignorés pendant près de 30 ans.
- **1869** : Découverte par Friederich Miescher de la nucléïne, composant principal du noyau des cellules.
- **1880** : Sur la base d'observations faites au microscope et de raisonnements théoriques, les biologistes allemands Oskar Hertwig et Eduard Strasburger déduisent que le noyau des cellules est le siège de l'hérédité.
- **1910** : L'américain Thomas Hunt Morgan découvre pour la première fois une drosophile mutante aux yeux blancs. Les expériences de croisement qui suivront permettront d'édifier les bases de la théorie chromosomique de l'hérédité.
- **1913** : Thomas Hunt Morgan et Alfred Sturtevant établissent les premières "cartes génétiques", qui localisent les gènes le long des chromosomes de la drosophile. Pour ces travaux, Morgan recevra le prix Nobel de physiologie et de médecine en 1933.
- **1927** : Hermann Muller, issu du laboratoire de Thomas Morgan, met au point l'induction artificielle de mutations par les rayons X chez la drosophile. Cette technique permettra d'améliorer considérablement la précision des cartes génétiques et de fournir la première estimation du nombre de gènes présents dans un organisme. Hermann Muller recevra le prix Nobel de médecine en 1946.
- **1942** : Conrad Waddington invente le concept de l'épigénétique pour nommer « la branche de la biologie qui étudie les relations de cause à effet entre les gènes et leurs produits, faisant apparaître le phénotype ». Ce qu'il entendait à l'époque par épigénétique était un peu différent de la définition actuelle. Il publiera un ouvrage clé en 1957 résumant ses pensées : *The Strategy of the Genes*. Biologiste du développement, il fut nommé professeur de génétique animale à l'Université d'Édimbourg juste après la seconde guerre mondiale.
- **1944** : A partir d'expériences sur des bactéries, Avery, MacLeod et McCarty démontrent formellement que l'ADN est la molécule qui porte les informations héréditaires.
- **1953** : James Watson, Francis Crick et Rosalind Franklin élucident la structure physique de l'ADN par la désormais célèbre double hélice. James Watson et Francis Crick recevront, avec Maurice Wilkins, le prix Nobel de médecine pour ces travaux en 1962.



- **1965** : Jacques Monod, François Jacob et André Lwoff reçoivent le prix Nobel de médecine pour leurs travaux sur les mécanismes de la régulation génétique.
- **1966** : Waddington, convaincu que la génétique était à la base de la biologie, introduisit ses concepts dans l'embryologie. A cette époque la génétique n'était alors qu'une discipline naissante qui définissait un gène comme « unité de l'hérédité » non matérialisée mais n'était pas utilisée pour expliquer le développement d'un embryon. Pour arriver à un modèle cohérent incluant à la fois génétique et les connaissances existantes en embryologie, Waddington s'est inspiré d'un débat scientifique ayant démarré au 16<sup>ème</sup> siècle. Ce débat opposait deux théories :
  - La préformation d'Hippocrate, selon laquelle tous les caractères de l'adulte sont présents dès l'ovule fécondé et n'ont besoin que de grandir ;
  - L'épigénèse d'Aristote, ancien terme désignant la croissance et la différenciation embryonnaire, se focalisant sur les interactions entre les constituants du zygote (Van Speybroeck et al., 2002).

Pour Waddington, ces deux théories étaient complémentaires : d'une part, la préformation pouvait signifier que les caractères adultes étaient représentés par « quelque chose » dans l'ovule fécondé et, d'autre part, l'épigénèse soutenait que le zygote contenait des éléments qui interagissaient durant le développement pour produire un grand nombre de caractéristiques adultes non présentes initialement (Waddington, 1966).

Sa théorie devait porter un nom, il choisit un néologisme : Epigenesis + Genetics = Epigenetics le terme « épigénétique » était né. Cependant, cette équation ne convenait pas à Waddington puisqu'elle ne pouvait expliquer les différences de phénotype observées au sein d'un organisme. D'après lui, le phénotype était le produit du génotype, de l'ensemble des constituants d'une cellule ou d'un tissu et de leurs interactions tout au long du développement et en réaction à l'environnement. Ainsi, lors du développement, l'action des gènes et des constituants épigénétiques permet à une population de cellules de se différencier pour former dans différents types aboutissant aux différents organes d'un organisme (Waddington, 1966). Ainsi, Waddington a défini l'épigénétique comme « la branche de la biologie qui étudie les interactions causales entre les gènes et leurs produits établissant le phénotype » (Waddington, 1942). En d'autres termes, alors que la génétique classique s'intéressait uniquement au comportement des gènes lors de l'hérédité, l'épigénétique de Waddington observait leur comportement lors du développement de l'ovule fécondé jusqu'à l'adulte, décrivant la spécificité du phénotype.
- **1967** : Le code génétique est enfin déchiffré : c'est la clé de lecture de la séquence d'ADN et de compréhension des règles biologiques qui permettent à la cellule de traduire cette information pour produire les protéines. Première synthèse in vitro de l'ADN d'un virus par les Américains Arthur Kornberg, Mehran Goulian et Robert Louis Sinsheimer.
- **1972** : Première expérience de transfert de gènes et de clonage chez la bactérie *Escherichia coli*.
- **1978** : Découverte par Arber, Nathans et Smith des enzymes de restriction, capables de "couper" les molécules d'ADN en des sites précis. Ce seront des outils-clés pour le développement du génie génétique.
- **1983** : Kary Mullis invente la technique d'amplification d'ADN par polymérisation en chaîne, la "PCR" pour polymerase chain reaction. Grâce à la PCR, la biologie moléculaire fait un formidable bond en avant et s'ouvre à tous les domaines de la biologie.
- **1990** : Naissance, à Evry, grâce à l'Association française contre les myopathies, à Daniel Cohen, Jean Weissenbach et Charles Auffray, de la biologie à grande échelle, innovation méthodologique qui utilise robots et automates gérés par une informatique performante. Cette approche permet

d'obtenir une carte physique et génétique du génome de l'homme dans des délais tels qu'ils bouleversent les projets et les stratégies des industriels, mais aussi ceux de la recherche académique.

- **1990** : Holliday propose une nouvelle définition de l'épigénétique comme étant « l'étude des mécanismes spatio-temporels contrôlant l'activité des gènes au cours du développement d'un organisme ». Il y ajoute en 1994 la notion d'héritabilité, définissant alors l'épigénétique comme « l'étude du changement de l'expression des gènes dans des organismes dont les cellules sont différenciées, et de l'héritabilité mitotique des profils d'expression des gènes ».
- **1992 – 1996** : Publication des premières cartes du génome humain, produites par le laboratoire Généthon : carte génétique, carte physique, catalogues des fragments de gènes exprimés.
- **1996** : Russo trouve une définition plus précise de l'épigénétique, à savoir « l'étude des changements héréditaires mitotiques et/ou méiotiques affectant la fonction d'un gène et qui ne peuvent pas être justifiés par des changements de séquences de l'ADN ».
- **2000** : L'américain Craig Venter, de la compagnie privée Celera Genomics, annonce avoir obtenu la séquence brute (séquence imparfaite, à compléter et vérifier) du génome humain. Cette annonce, qui n'a pas donné lieu à une publication scientifique, a suscité de nombreuses réactions, tant dans le monde scientifique que politique, concernant la brevetabilité du génome humain. Alain Fischer, de l'hôpital Necker à Paris, publie les résultats de la première thérapie génique réussie sur des enfants atteints d'un déficit immunitaire très rare DICS-X – lié au chromosome X, dit enfants-bulle. Jean Weissenbach et son équipe du Genoscope annoncent, après étude comparative entre le génome de l'Homme et celui beaucoup plus compact d'un poisson (Tetraodon), que le nombre de gènes chez l'Homme est compris entre 28 000 et 34 000.
- **2002** : Première synthèse du génome fonctionnel d'un virus par l'équipe de Wimmer (Université de Stony Brook)
- **2003** : Le Projet génome humain, consortium international public, s'achève avec plus de deux ans d'avance et publie la séquence complète du génome de l'Homme. Genoscope avait en charge le séquençage du chromosome 14.
- **2008** : Synthèse complète d'un génome bactérien (*Mycoplasma genitalium*) par l'équipe de Daniel Gibson (J. Craig Venter Institute)
- **2010** : Création de la première bactérie comportant un génome entièrement synthétisé, *Mycoplasma mycoides* JCVI-syn1.0, dite "Synthia", par le Craig Venter Institute. Le génome a été incorporé dans une bactérie d'une espèce proche de *Mycoplasma capricolum*. Le projet MetaHIT (Metagenomics of the Human Intestinal Tract), qui implique le Genoscope, publie le catalogue des gènes de la flore intestinale humaine. Définition selon l'INSERM de l'épigénétique qui s'intéresse à une "couche" d'informations complémentaires qui définit comment ces gènes vont être utilisés par une cellule... ou ne pas l'être. En d'autres termes, l'épigénétique correspond à l'étude des changements dans l'activité des gènes n'impliquant pas de modification de la séquence d'ADN et pouvant être transmis lors des divisions cellulaires. Contrairement aux mutations qui affectent la séquence d'ADN, les modifications épigénétiques sont réversibles.

<b>ANNEXE 3</b> <b>1945-2016 – NOTRE ALIMENTATION EN PLEINE REVOLUTION</b>
---

## **DES CULTURES PAYSANNES AUX F.A.I.M : FILIERES AGRICOLES INDUSTRIELLES MONDIALISEES**

### **INTRODUCTION**

Depuis les premières sociétés agricoles (~ 5000 ans avant J.C. dans les zones du pourtour méditerranéen) il est pertinent de dire que l'alimentation humaine était produite et consommée selon des procédés relevant de l'AGROECOLOGIE PAYSANNE.

Selon les territoires, une infinie variété de systèmes agricoles et alimentaires n'ont pas cessé d'évoluer dans le temps et selon les territoires (terroirs, pays, régions...).

Ces systèmes ont poursuivi leurs évolutions après la création des états Latins d'Orient (1000 à 1500 après J.C.) puis de la nation : 1789.

Ces pratiques agricoles et alimentaires constituaient des spécificités culturelles au sens premier du terme c'est-à-dire un ART DE VIVRE et TRAVAILLER ENSEMBLE AU PAYS. Chaque homme ou femme individuellement et ou collectivement n'avait d'autre choix que d'organiser son travail pour optimiser la gestion des ressources naturelles de son territoire afin de satisfaire ses besoins vitaux (alimentation, logement, eau, énergie). Le plein emploi était bien sûr garanti.

Ces pratiques culturelles ont toujours compris une part plus ou moins importante d'échange, sous forme de troc ou lié à une monnaie, selon des circuits plus ou moins courts et l'évolution des moyens de transport ou les périodes de conflit ou de guerre.

Après la 2<sup>ème</sup> guerre mondiale les plus importants représentants des mondes politiques ont mis en place les outils pour la reconstruction des économies européennes et mondiale.

### **LES OUTILS DE DEVELOPPEMENT ET DE LA CROISSANCE MONDIALE**

- 1944, les jumelles des accords de BRETTON WOODS (U.S.A)
  - B.I.R.D : Banque Internationale pour la Reconstruction et le Développement à l'initiative de 45 pays.
  - F.M.I : Fonds Monétaire International.
  
- 1947 : Le GATT, « General Agreement on Tariffs and Trade », accord général sur les tarifs douaniers et le Commerce et mis en place par 20 pays invités par les Etats Unis. L'objectif est d'abaisser le droit de douanes de tous les pays. Cet accord prévu pour être provisoire dur toujours. Il sera renégocié et enrichi au cours de 8 cycles de discussion (« Rounds »).
  
- 1986 : En Uruguay démarrage du premier cycle :
  - 4 nouveaux secteurs sont intégrés, l'agriculture, les services, la propriété intellectuelle et l'investissement
  - Un système de représailles croisées est conçu pour sanctionner les pays qui enfreindraient les règles.

- Le débat sur les politiques commerciales change de nature puisqu'il s'agit de défendre ou contester des domaines habituellement laissés aux souverainetés nationales et leur choix de société.
- 1990 : Suspension de négociation suite aux désaccords U.S.A – Europe sur la question agricole.
- 1992-1995 : Relance puis signature d'un acte remplaçant le GATT par l'O.M.C. : Organisation Mondiale du Commerce. Lors de l'accord de Marrakech signé par 133 pays. Il détermine 28 conventions sur tous les aspects de la vie quotidienne et comprend 3 volets principaux :
  - Facilité l'accès au marché,
  - Les soutiens internes à la production y sont classés dans 3 boîtes : verte, bleue, orange,
  - Les subventions à l'exportation.

### **POUR NE PAS OUBLIER LES DROITS UNIVERSELS**

- 1945 : L'O.N.U. : l'Organisation des Nations Unies est créé pour succéder à la société des Nations.
- 1919-1946. En vertu de la charte des Nations Unies, l'O.N.U doit être un lieu où se bâtit un avenir meilleur pour tous à travers 3 objectifs :
  - Maintenir la paix et la sécurité dans le monde,
  - Développer les relations amicales entre les nations,
  - Réaliser la coopération internationale sur tous les sujets où elle peut être utile.
 Pour travailler sur ces vastes objectifs de nombreux organismes ont été créés, notamment : l'O.M.S. (Organisation Mondiale de la Santé), la F.A.O. (Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture).

### **L'EUROPE AUSSI S'ORGANISE**

Les grandes dates de l'Europe Verte :

- 1957 – Traité de Rome signé par 6 pays fondateurs de la P.A.C. Politique Agricole Commune. L'article 33 précise les objectifs : « Accroître la productivité de l'agriculture en développant le progrès technique, en assurant le développement national de la production ainsi qu'un emploi optimum des facteurs de production, notamment de la main-d'œuvre ». Nous étions bien avertis ?
- 1958-1968 – Mise en place du Marché Commun Agricole et création du FEOGA : Fonds Européen d'orientation et de Garantie Agricole. L'instrument financier. Mise en place de 21 O.C.M « Organisations Communes des marchés » céréales, viandes bovines, porc, œufs, volailles.
- 1968-1972 : Mise en place du plan MANSOLT pour financer la MODERNISATION – synonyme d'agrandissement des exploitations ou encourager la cessation d'activité. A cette époque l'industrie et les services créaient des emplois....
- 1972-1980 : Grace au Marché Commun et au plan Mansholt, les F.A.I.M ont pu s'organiser dans un contexte protégé. La croissance des productions soutenues céréales, viandes, laits ... est spectaculaire. Les frigos se remplissent de viande, de beurre, de laits en poudre, les céréales inondent les pays du Sud dans le cadre de l'aide alimentaire. \*\*\*
  - ★ J. FRYER : L'Aide Alimentaire un marché de dupe - Edition CETIM – 1982
  - ★ F. DE RAVIGAN : La faim Pourquoi - Edition la Découverte en 2009
  - ★ P. ERARD, F. MOUNIER : les marchés de la faim - Edition de la découverte en 1984

- 1997 – 1981 – juin 1983 : 3 Campagnes successives interpellent le gouvernement français puis l'Europe :
  - Aide Alimentaire : « France bouge ton aide » organisée par A.G.I.R, ici un collectif d'une vingtaine d'O.N.G.
  - Ici Mieux se Nourrir ... Là-bas Vaincre la faim !!!
  - « Pour le Droit du Peuple à se nourrir eux-mêmes » organisée avec Frères des Hommes – Belgique – Terre des Hommes – Peuples solidaires (UCODEP 1% Tiers monde) avec le soutien du Docteur Lecerf de l'Institut Pasteur de Lille. Cette dernière avait obtenu de l'Europe qu'une partie (4%) de l'argent consacré à l'aide alimentaire soit directement utilisé par et pour les paysans des pays receveurs qui s'organisent pour produire eux-mêmes leur nourriture ou l'échanger entre eux (zones déficitaires – zones excédentaires). Cette action a permis la création d'un collectif d'associations et syndicats paysans : AFRIQUE VERTE organisé autour de projets d'agro-écologie paysanne.
  
- 1984 : Réforme sur la résorption des excédents, avec mise en place des quotas laitiers et de quantité maximale garantie pour les céréales.
  
- 1988 : mise en place des jachères obligatoires (plus ou moins 10% de la surface) avec l'objectif de diminuer des excédents de céréales.
  
- 1992 : Traité de Maastricht – réforme PAC pour la période 1992-2012. Sous la pression de l'O.M.C. la politique de soutien des prix réservée à certains produits (céréales, viandes, lait...) est remplacée par des primes sur tous les hectares y compris jachères. Il s'agit de primes compensatoires, dont le montant hectare est calculé selon une référence historique basée sur les rendements moyens par département.
  - Au final un système encore plus compliqué selon les productions et les régions. Surtout il refuse de prendre en compte les différentes charges de travail par hectare selon les productions. C'est le découplage qui impose une prime unique pour tous les hectares (D.P.U : Droit à paiement unique).
  - Ainsi par exemple un producteur de fruits ou légumes touche le même montant par hectare qu'un céréalier, alors qu'il y consacre 5 à 20 fois plus de temps et surtout beaucoup moins d'hectares donc son « aide au revenu » reste dérisoire.
  
- 1992- 1993 : le rapport LEVY (P.D.G de Renault) est plus que réservé sur l'intérêt des bio-carburants.
  - L'état français signe quand même avec les pétroliers et O.N.I.D.O.L. un accord sur la production de diester « bio-carburant » issu du colza cultivé sur les jachères et son utilisation en le mélangeant « 5% » au carburant issu du pétrole !!
  
- 1999 : Accord de Berlin, réforme dite de l' « agenda 2000 » dans le but de convergence P.A.C. – O.M.C, le conseil européen s'accorde sur une réorganisation de la P.A.C en 2 piliers :
  - Le premier pilier aide aux productions et à l'organisation des marchés.
  - Aide au développement rural et à la protection de l'environnement et au bien-être animal.
  
- 2005 : Seul vrai rendez-vous démocratique pour le T.C.E. (traité de constitution européen). Le vote négatif des français est ignoré. Le T.C.E. est en 2007 transformé en traité de Lisbonne confirmant l'article 33 du traité de Rome.
  
- 2006 : l'O.M.C. suspens le cycle de négociation lancé à DOHA en 2001. Ces négociations sont mises en échec par la question agricole.

- 2011 : la conférence ministérielle de l'O.M.C confirme l'échec du cycle de DOHA.
- 2015 – 2020 -La dernière réforme ne reconnaît toujours pas le temps de travail des paysans et 2 mesures contradictoires se mettent en place :
  - Majoration des DPB (Droits à Paiement de Base/ha) pour les 52 premiers hectares. Mesure obtenue principalement grâce à la mobilisation de la société civile.
  - Exclusion des plus petits éleveurs pour l'accès aux aides recoupées dans le cadre du principe de subsidiarité. Même obtenue suite à la mobilisation de la F.N.S.E.A auprès de notre ministre de l'agriculture.

## BILAN DES 70 ANS DES F.A.I.M.

Les filières agro industrielles mondialisées sont prospères :

### SOJA – VIANDE (bœuf, porc, poulet).

En Europe l'industrialisation de ces filières a été le plus puissant des leviers de destruction de l'« emploi » des paysans et de leurs cultures spécifiques : les A.E.P. Agro Ecologie Paysannes.

La stratégie de développement agricole mise en place par les gouvernements américains avec les fondations ROCKFELLER, FORD et l'université d'ARVARD a été très réussie. La « révolution verte » sur les semences (de blé, riz, maïs, puis soja) et l'industrie agro-alimentaire appliquée aux U.S.A. puis dans les P.V.D (Pays en Voie de Développement) a marqué le début du contrôle mondial de l'alimentation. Le « choc des cultures » a été particulièrement violent et rapide aux U.S.A. même :

\* « Les centaines de milliers d'exploitation familiales qui ne pouvaient rivaliser avec l'agro-alimentaire furent expulsées du secteur. **L'exploitation familiale est par nature orientée vers la mise en œuvre du travail tandis que l'industrie est orientée vers la mise en œuvre du capital.** Les fermiers qui tenteront d'investir pour acquérir les équipements découvriront rapidement que les petits gains réalisés sur les coûts de main d'œuvre n'étaient pas suffisants pour couvrir les augmentations de coûts des équipements, de l'énergie, des enclos et des produits vétérinaires ».

\* William ENGDAIL : Ed. Godeffroy – 2008. « O.G.M semences de destruction, l'arme de la faim »

En Europe la dynamique a été beaucoup plus lente mais durable. Le rythme d'élimination des emplois paysans et salariés agricoles est toujours d'environ moins 20 à 30% tous les 10 ans.

Suite aux accords du G.A.T.T. ayant imposé à l'Europe une importation massive de soja (en échange de notre droit de continuer à exporter nos excédants de céréales, lait, viandes) : \* « Une des tendances fortes de ces 40 dernières années est la spécialisation des exploitations agricoles. Les unes produisant des cultures sans élevage, les autres des animaux (presque) sans culture, qui 'a conduit à la spécialisation des régions ouvrières, traditionnellement dédiées à une agriculture de polyculture ». (p 128)

\* Les dossiers de l'environnement de L'I.N.R.A. n° 36 – Fev. 2016

Le soja importé au prix d'un dumping environnemental et social a donc concurrencé de manière déloyale les pratiques agro écologiques de nos paysans bretons, normands basées sur des assolements diversifiés : Luzerne, blé, orge, des prairies naturelles ou de prés vergers Haute Tige de nos bocages .... Ces derniers ont d'ailleurs été progressivement supprimés grâce aussi aux primes P.A.C. qui privilégient : les céréales, le maïs, maïs irrigué aux jachères puis BIO-CARBURANTS !

\* « Cette diminution des surfaces en herbe est en partie compensée par la progression du maïs fourrage » (p 129)... « Particulièrement marquée dans les années 1970 et 1980, en relation avec l'intensification de la production laitière et le développement d'ateliers d'engraissement de jeunes bovins ». Localisation des productions agricoles dans les territoires

Texte présenté par Catherine MIGNOLET : Localisation des systèmes de culture en France et évolution depuis les années 70 : une spécialisation des territoires aux conséquences environnementales majeures.

« L'évolution de la localisation des surfaces en luzerne apparaît particulièrement emblématique du déclin des exploitations de polyculture élevage (Scott et al 2010). En 1970 la luzerne est présentée sur une large partie du territoire et en général auto consommée par le bétail dans les exploitations où elle est cultivée avec des surfaces pouvant atteindre par endroit 10 à 15% de la S.A.U. (Surface agricole utile). Quarante ans plus tard, elle a pratiquement disparu... »

Alors il a fallu remplacer l'azote que produisaient ces luzernes dans le sol par l'azote de synthèse des usines gérées par les industriels du pétrole puisque cette fabrication est grosse consommatrice d'énergie : (1,5 litre de fioul est nécessaire pour produire l'unité agricole).

Logiquement aussi, simplification, monoculture concentrations animales impliquent des augmentations des risques sanitaires donc augmentations des consommations de produits de protection des plantes (pesticides) ou des animaux (antibiotiques...).

## LES FILIERES DES PESTICIDES

Pendant longtemps, près de 80% des pesticides étaient utilisés dans les pays industrialisés mais au cours des 40 dernières années, l'extension du modèle agricole intensif dans les pays en voie de développements fait des pesticides des produits d'exploitation de première importance – Environ 37% de la production sont maintenant vendus sur le marché international ».

« La France est le 3<sup>ème</sup> consommateur mondial et le 1<sup>er</sup> européen de pesticides avec 120502 tonnes utilisées en 1999 ».

*P. Viellerette – Ed. Terre Vivante – « Le piège se referme » - 2002*

Au niveau international, l'O.N.U. a créé en 2001 la CONVENTION DE STOCKHOLM pour éliminer ou restreindre sévèrement l'utilisation des Pops, (*le programme des Nations Unies pour l'environnement a identifié 12 Pops à éliminer, parmi lesquels 9 pesticides : Aldrin, chlordane, endrine, D.D.T, nieldrime, hepachlore, hexacclzobenzene, minex, toxaphène*), assurer une transformation chimique et une gestion des déchets de Pops, respectueuse de l'environnement et empêcher l'apparition de nouvelles substances chimiques ayant les caractéristiques de ces poisons. Cette convention ne s'appliquera que lorsqu'elle aura été ratifiée par cinquante pays.

Pour leur part en 2002, les associations du réseau P.A.N. (Pesticide Action Network) Europe ont proposé à la Commission un texte pouvant servir de base à l'élaboration d'une nouvelle directive avec entre autre proposition :

- L'obligation de mise en œuvre de plans nationaux de réduction des pesticides avec des objectifs chiffrés à atteindre dans des délais précis.
- La coordination de la collecte de données relatives aux conséquences de l'utilisation des pesticides sur la santé et l'environnement ainsi que la coordination et l'élaboration d'inventaires des ventes et de toutes les utilisations des pesticides....

Les diverses initiatives nationales décidées et appliquées de manière unilatérale dans quelques pays d'Europe leur donne raison, exemples : objectifs moins 50%

- Danemark entre 1987 et 1997 : résultat moins 47%,
- Suède : objectifs fixé en 1990, résultat 1995 : moins 71%

Les objectifs peuvent donc même être dépassés par la réalité des dynamiques des actions de terrain quand la volonté existe.

En France les acteurs du Grenelle de l'environnement avaient aussi fixé un objectif de moins de 50% pour 2018 mais au cours des cinq dernières années les statistiques démontrent plutôt une moyenne de plus de 5% par an !

Dans un tel contexte, la question de P.M. Perinaud porte-parole de l'A.M.L.P. (Alerte des Médecins sur Les Pesticides) semble pertinente : « Pourquoi près de 1500 médecins ont-ils publiquement manifesté



leur désir que la santé publique ne soit plus la variable d'ajustement des politiques agricoles ». *Les cahiers de la médecine utopique – pratiques n° 69 avril 2015 page 49*

### **LES SCENARIOS ALTERNATIFS EXISTENT**

Aujourd'hui 4 équipes de chercheurs proposent des scénarios de développement agricole et alimentaire alternatifs.

Leurs démarches sont convergentes et optimisent l'incontournable amélioration des liens AAASEEC (agriculture alimentation sante environnement education culture), dans le cadre d'un processus démocratique amélioré :

- assemblée générale des Nations Unies :20/12/2010 rapport du rapporteur spécial sur le droit à l'alimentation ;Olivier De Schutte ;
- CELT (centre études Lascaux sur les transitions) directeur scientifique :François Collart Dutilleul penser une démocratie alimentaire vol 1 et 2 2014 éditions INIDA Costa Rica
- SOLAGRO scenario AFTERRE ;
- CIWF France une politique durable pour l'Europe ; septembre 2014 :

**→ Transformer la Politique Agricole Commune en une Politique Agricole Alimentaire moderne** (*référence [www.ciwf.fr](http://www.ciwf.fr)*)

## Bibliographie

1. OMS | Obésité et surpoids [Internet]. WHO. [cited 2016 Sep 23]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/fr/>
2. HAS. Recommandations pour la pratique clinique : Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours 2011.
3. OMS | Étude multicentrique de l'OMS sur la référence de croissance [Internet]. WHO. [cited 2016 Oct 16]. Available from: <http://www.who.int/childgrowth/mgrs/fr/>
4. Facteurs de risque de l'obésité de l'enfant [Internet]. Obésité et surpoids de l'enfant Hôpital Robert-Debré. 2014 [cited 2016 Oct 16]. Available from: <http://obesite-robertdebre.aphp.fr/facteurs-risques-obesite/>
5. OMS | Quelles sont les causes du surpoids et de l'obésité chez les jeunes? [Internet]. WHO. [cited 2016 Oct 16]. Available from: [http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood\\_why/fr/](http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood_why/fr/)
6. Évaluer et suivre la corpulence des enfants. PNNS 2003 et réactualisée en 2011 [Internet]. Available from: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/cfesbases/catalogue/pdf/imc/docimcenf.pdf>
7. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. Predicting Obesity in Young Adulthood from Childhood and Parental Obesity. *N Engl J Med*. 1997 Sep 25;337(13):869–73.
8. Tounian P. [Childhood obesity: a new vision]. *Bull Acad Natl Med*. 2009 Jun;193(6):1243-1254-1257.
9. Laura PONTIER. Ressenti d'un enfant obèse au moment du diagnostic et de la prise en charge. 2013.
10. LEBARON A. Ressenti et vécu des parents à l'annonce d'un surpoids chez leur enfant. [Internet]. Available from: <http://doxa.u-pec.fr/theses/th0666485.pdf>
11. Cécile QUENET. Identification des facteurs limitant et des facteurs favorisant l'inclusion, par les médecins généralistes, d'enfants en surpoids dans le réseau POIPLUME, réseau mosellan de prise en charge de l'obésité infantile. 2013.
12. White A, O'Brien B, Houlihan T, Darker C, O'Shea B. Childhood obesity: parents fail to recognise, general practitioners fail to act. *Ir Med J*. 2012 Jan;105(1):10–3.
13. Campbell M, Bryson HE, Price AMH, Wake M. Childhood obesity in secondary care: national prospective audit of Australian pediatric practice. *Acad Pediatr*. 2013 Apr;13(2):168–76.
14. Hélène Thibault, Marie Desbrest Bastet, Gérard Ducos, Élodie Saubusse, Sylvie Maurice-Tison. Pratiques et attentes des médecins Une enquête du réseau REPOP Aquitaine. *Le Concours medical - Tome 129 - 33/34 du 13-11-2007*.
15. Ducos G, Bastet M, Pétregne F. Le médecin généraliste et l'obésité de l'enfant. Une enquête d'opinion auprès des médecins généralistes aquitains. *Médecine*. 2010 Mar 1;6(3):131–4.
16. McMeniman E, Moore R, Yelland M, McClure R. Childhood obesity: how do Australian general practitioners feel about managing this growing health problem? *Aust J Prim Health*. 2011;17(1):60.
17. Spivack JG, Swietlik M, Alessandrini E, Faith MS. Primary care providers' knowledge, practices, and perceived barriers to the treatment and prevention of childhood obesity. *Obes Silver*

Spring Md. 2010 Jul;18(7):1341–7.

18. Boggio V. *Médecine et Enfance*. 2014;34(7):252–255.
19. Ali AT, Hochfeld WE, Myburgh R, Pepper MS. Adipocyte and adipogenesis. *Eur J Cell Biol*. 2013 Jun;92(6–7):229–36.
20. Dr Max Lafontan. Au sujet de l'adipocyte. Available from: <https://www.diabeteetobesite.fr/files/2012/04/Au-sujet-de-l'adipocyte.pdf>
21. définition de l'écosystème du CNRS [Internet]. Available from: [http://www.cnrs.fr/cw/dossiers/dosbiodiv/index.php?pid=decouv\\_chapA&zoom\\_id=zoom\\_a1\\_3](http://www.cnrs.fr/cw/dossiers/dosbiodiv/index.php?pid=decouv_chapA&zoom_id=zoom_a1_3)
22. OMS | L'insalubrité de l'environnement provoque 12,6 millions de décès par an [Internet]. WHO. [cited 2016 Oct 17]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2016/deaths-attributable-to-unhealthy-environments/fr/>
23. A Prüss-Ustün, J Wolf, C Corvalán, R Bos and M Neira. Preventing disease through healthy environments. A global assessment of the burden of disease from environmental risks OMS 2016.
24. Breton J, Tennoune N, Lucas N, Francois M, Legrand R, Jacquemot J, et al. Gut Commensal E. coli Proteins Activate Host Satiety Pathways following Nutrient-Induced Bacterial Growth. *Cell Metab*. 2016 Feb 9;23(2):324–34.
25. Bonnefont-Rousselot D. Micronutriments et risque cardiovasculaire. *Nutr Clin Métabolisme*. 2012 Feb;26(1):14–21.
26. Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet Lond Engl*. 1992 Jun 20;339(8808):1523–6.
27. Frankel EN, Waterhouse AL, Kinsella JE. Inhibition of human LDL oxidation by resveratrol. *The Lancet*. 1993 Apr 24;341(8852):1103–4.
28. Bergman Å, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA, Zoeller T. State of the science of endocrine disrupting chemicals [Internet]. WHO; 2012. Available from: <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/>
29. El Kaoutari A, Armougom F, Raoult D, Henrissat B. Le microbiote intestinal et la digestion des polysaccharides. *médecine/sciences*. 2014 Mar;30(3):259–65.
30. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010 Mar 4;464(7285):59–65.
31. International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature*. 2004 Oct 21;431(7011):931–45.
32. Bergmann H, Rodríguez JM, Salminen S, Szajewska H. Probiotics in human milk and probiotic supplementation in infant nutrition: a workshop report. *Br J Nutr*. 2014 Oct;112(7):1119–28.
33. Kemp MW, Kallapur SG, Jobe AH, Newnham JP. Obesity and the developmental origins of health and disease. *J Paediatr Child Health*. 2012 Feb 1;48(2):86–90.
34. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of In Utero and Early-Life Conditions on Adult Health and Disease. *N Engl J Med*. 2008 Jul 3;359(1):61–73.
35. Painter RC, Roseboom TJ, Bleker OP. Prenatal exposure to the Dutch famine and disease in later life: An overview. *Reprod Toxicol*. 2005 Sep;20(3):345–52.
36. Boekelheide K, Blumberg B, Chapin RE, Cote I, Graziano JH, Janesick A, et al. Predicting later-

- life outcomes of early-life exposures. *Environ Health Perspect*. 2012 Oct;120(10):1353–61.
37. Prentice AM, Moore SE. Early programming of adult diseases in resource poor countries. *Arch Dis Child*. 2005 Apr 1;90(4):429–32.
  38. Speakman JR. Thrifty genes for obesity, an attractive but flawed idea, and an alternative perspective: the “drifty gene” hypothesis. *Int J Obes*. 2008 Oct 14;32(11):1611–7.
  39. Wahlqvist ML, Krawetz SA, Rizzo NS, Dominguez-Bello MG, Szymanski LM, Barkin S, et al. Early-life influences on obesity: from preconception to adolescence. *Ann N Y Acad Sci*. 2015 Jul 1;1347(1):1–28.
  40. Haire-Joshu D, Tabak R. Preventing Obesity Across Generations: Evidence for Early Life Intervention. *Annu Rev Public Health*. 2016;37(1):253–71.
  41. Yu Z, Han S, Zhu J, Sun X, Ji C, Guo X. Pre-Pregnancy Body Mass Index in Relation to Infant Birth Weight and Offspring Overweight/Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2013 avr;8(4):e61627.
  42. McPherson NO, Fullston T, Aitken RJ, Lane M. Paternal Obesity, Interventions, and Mechanistic Pathways to Impaired Health in Offspring. *Ann Nutr Metab*. 2014;64(3–4):231–8.
  43. Claudine Junien, Catherine Gallou-Kabani, Alexandre Vigé, Marie-Sylvie Gro. Épigénomique nutritionnelle du syndrome métabolique. Available from: <https://www.erudit.org/revue/ms/2005/v21/n4/010774ar.pdf>
  44. Donkin I, Versteyhe S, Ingerslev LR, Qian K, Mehta M, Nordkap L, et al. Obesity and Bariatric Surgery Drive Epigenetic Variation of Spermatozoa in Humans. *Cell Metab*. 2016 Feb 9;23(2):369–78.
  45. Soubry A, Schildkraut JM, Murtha A, Wang F, Huang Z, Bernal A, et al. Paternal obesity is associated with IGF2hypomethylation in newborns: results from a Newborn Epigenetics Study (NEST) cohort. *BMC Med* [Internet]. 2013 Dec [cited 2016 Oct 14];11(1). Available from: <http://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-11-29>
  46. Reynolds RM, Jacobsen GH, Drake AJ. What is the evidence in humans that DNA methylation changes link events in utero and later life disease? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Jun 1;78(6):814–22.
  47. Lane M, Zander-Fox DL, Robker RL, McPherson NO. Peri-conception parental obesity, reproductive health, and transgenerational impacts. *Trends Endocrinol Metab*. 2015 Feb;26(2):84–90.
  48. Soubry A, Murphy SK, Wang F, Huang Z, Vidal AC, Fuemmeler BF, et al. Newborns of obese parents have altered DNA methylation patterns at imprinted genes. *Int J Obes*. 2015 Apr;39(4):650–7.
  49. King K, Murphy S, Hoyo C. Epigenetic regulation of Newborns’ imprinted genes related to gestational growth: patterning by parental race/ethnicity and maternal socioeconomic status. *J Epidemiol Community Health*. 2015 Jul 1;69(7):639–47.
  50. Marchi J, Berg M, Dencker A, Olander EK, Begley C. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews. *Obes Rev*. 2015 Aug 1;16(8):621–38.
  51. Le Goff S, Lédée N, Bader G. Obésité et reproduction : revue de la littérature. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2008 May;36(5):543–50.
  52. Marino JL, Moore VM, Willson KJ, Rumbold A, Whitrow MJ, Giles LC, et al. Perinatal Outcomes by Mode of Assisted Conception and Sub-Fertility in an Australian Data Linkage Cohort. *PLOS ONE*. 2014 Jan 8;9(1):e80398.

53. Campbell JM, Lane M, Owens JA, Bakos HW. Paternal obesity negatively affects male fertility and assisted reproduction outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2015 Nov;31(5):593–604.
54. Liu X, Chen Q, Tsai H-J, Wang G, Hong X, Zhou Y, et al. Maternal preconception body mass index and offspring cord blood DNA methylation: exploration of early life origins of disease. *Environ Mol Mutagen*. 2014 Apr;55(3):223–30.
55. Yajnik CS. Transmission of Obesity-Adiposity and Related Disorders from the Mother to the Baby. *Ann Nutr Metab*. 2014;64(s1):8–17.
56. Lillycrop KA, Burdge GC. Epigenetic changes in early life and future risk of obesity. *Int J Obes*. 2011 Jan;35(1):72–83.
57. Demetriou CA, van Veldhoven K, Relton C, Stringhini S, Kyriacou K, Vineis P. Biological embedding of early-life exposures and disease risk in humans: a role for DNA methylation. *Eur J Clin Invest*. 2015 Mar 1;45(3):303–32.
58. Su S, Zhu H, Xu X, Wang X, Dong Y, Kapuku G, et al. DNA Methylation of the LY86 Gene is Associated With Obesity, Insulin Resistance, and Inflammation. *Twin Res Hum Genet Off J Int Soc Twin Stud*. 2014 Jun;17(3):183–91.
59. Kuehnen P, Mischke M, Wiegand S, Sers C, Horsthemke B, Lau S, et al. An Alu Element–Associated Hypermethylation Variant of the POMC Gene Is Associated with Childhood Obesity. *PLOS Genet*. 2012 Mar 15;8(3):e1002543.
60. Deodati A, Inzaghi E, Liguori A, Puglianiello A, Germani D, Brufani C, et al. **IGF2** Methylation Is Associated with Lipid Profile in Obese Children. *Horm Res Paediatr*. 2013;79(6):361–7.
61. Carreras-Badosa G, Bonmatí A, Ortega F-J, Mercader J-M, Guindo-Martínez M, Torrents D, et al. Altered Circulating miRNA Expression Profile in Pregestational and Gestational Obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Sep 25;100(11):E1446–56.
62. Kappil M, Chen J. Environmental exposures in utero and microRNA. *Curr Opin Pediatr*. 2014 Apr;26(2):243–51.
63. Hajj NE, Pliushch G, Schneider E, Dittrich M, Müller T, Korenkov M, et al. Metabolic Programming of MEST DNA Methylation by Intrauterine Exposure to Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes*. 2013 Apr 1;62(4):1320–8.
64. Martínez JA, Cordero P, Campión J, Milagro FI. Interplay of early-life nutritional programming on obesity, inflammation and epigenetic outcomes. *Proc Nutr Soc*. 2012 May;71(2):276–83.
65. Verduci E, Banderali G, Barberi S, Radaelli G, Lops A, Betti F, et al. Epigenetic Effects of Human Breast Milk. *Nutrients*. 2014 Apr 24;6(4):1711–24.
66. Pinney SE, Simmons RA. Metabolic Programming, Epigenetics, and Gestational Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep*. 2011 Nov 30;12(1):67–74.
67. Dabelea D, Crume T. Maternal Environment and the Transgenerational Cycle of Obesity and Diabetes. *Diabetes*. 2011 Jul 1;60(7):1849–55.
68. Blustein J, Attina T, Liu M, Ryan AM, Cox LM, Blaser MJ, et al. Association of caesarean delivery with child adiposity from age 6 weeks to 15 years. *Int J Obes*. 2013 Jul;37(7):900–6.
69. WHO | Long-term effects of breastfeeding: a systematic review [Internet]. WHO. [cited 2016

Jul 20]. Available from: [http://www.who.int.gate2.inist.fr/maternal\\_child\\_adolescent/documents/breastfeeding\\_long\\_term\\_effects/en/](http://www.who.int.gate2.inist.fr/maternal_child_adolescent/documents/breastfeeding_long_term_effects/en/)

70. Brands B, Demmelmair H, Koletzko B, for the EarlyNutrition Project. How growth due to infant nutrition influences obesity and later disease risk. *Acta Paediatr.* 2014 Jun 1;103(6):578–85.
71. Pihl AF, Fonvig CE, Stjernholm T, Hansen T, Pedersen O, Holm J-C. The Role of the Gut Microbiota in Childhood Obesity. *Child Obes Print.* 2016 Aug;12(4):292–9.
72. Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, Spor A, Laitinen K, Bäckhed HK, et al. Host Remodeling of the Gut Microbiome and Metabolic Changes during Pregnancy. *Cell.* 2012 Aug 3;150(3):470–80.
73. Dogra S, Sakwinska O, Soh S-E, Ngom-Bru C, Brück WM, Berger B, et al. Dynamics of Infant Gut Microbiota Are Influenced by Delivery Mode and Gestational Duration and Are Associated with Subsequent Adiposity. *mBio [Internet].* 2015 Feb 3 [cited 2016 Apr 21];6(1). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4323417/>
74. Portela DS, Vieira TO, Matos SM, de Oliveira NF, Vieira GO. Maternal obesity, environmental factors, cesarean delivery and breastfeeding as determinants of overweight and obesity in children: results from a cohort. *BMC Pregnancy Childbirth [Internet].* 2015 Apr 15 [cited 2016 Apr 16];15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4407299/>
75. Koleva PT, Bridgman SL, Kozyrskyj AL. The Infant Gut Microbiome: Evidence for Obesity Risk and Dietary Intervention. *Nutrients.* 2015 Mar 31;7(4):2237–60.
76. Sanchez M, Panahi S, Tremblay A. Childhood Obesity: A Role for Gut Microbiota? *Int J Environ Res Public Health.* 2015 Jan;12(1):162–75.
77. Payne AN, Chassard C, Banz Y, Lacroix C. The composition and metabolic activity of child gut microbiota demonstrate differential adaptation to varied nutrient loads in an in vitro model of colonic fermentation. *FEMS Microbiol Ecol.* 2012 Jun 1;80(3):608–23.
78. Frankenfeld CL. Relationship of obesity and high urinary enterolignan concentrations in 6806 children and adults: analysis of National Health and Nutrition Examination Survey data. *Eur J Clin Nutr.* 2013 Aug;67(8):887–9.
79. Agostoni C, Baselli L, Mazzoni MB. Early nutrition patterns and diseases of adulthood: a plausible link? *Eur J Intern Med.* 2013 Jan;24(1):5–10.
80. Thompson AL. Developmental origins of obesity: Early feeding environments, infant growth, and the intestinal microbiome. *Am J Hum Biol.* 2012 May 1;24(3):350–60.
81. Martín R, Langa S, Reviriego C, Jiménez E, Marín ML, Xaus J, et al. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *J Pediatr.* 2003 Dec;143(6):754–8.
82. Galley JD, Bailey M, Kamp Dush C, Schoppe-Sullivan S, Christian LM. Maternal obesity is associated with alterations in the gut microbiome in toddlers. *PLoS One.* 2014;9(11):e113026.
83. Paliy O, Piyathilake CJ, Kozyrskyj A, Celep G, Marotta F, Rastmanesh R. Excess body weight during pregnancy and offspring obesity: Potential mechanisms. *Nutrition.* 2014 Mar;30(3):245–51.
84. Hu H-J, Park S-G, Jang HB, Choi M-G, Park K-H, Kang JH, et al. Obesity Alters the Microbial Community Profile in Korean Adolescents. *PLOS ONE.* 2015 juil;10(7):e0134333.
85. Scheepers LEJM, Penders J, Mbakwa CA, Thijs C, Mommers M, Arts ICW. The intestinal microbiota composition and weight development in children: the KOALA Birth Cohort Study. *Int J*

Obes. 2015 Jan;39(1):16–25.

86. Karlsson CLJ, Önnarfält J, Xu J, Molin G, Ahmé S, Thorngren-Jerneck K. The Microbiota of the Gut in Preschool Children With Normal and Excessive Body Weight. *Obesity*. 2012 Nov 1;20(11):2257–61.
87. Ferrer M, Ruiz A, Lanza F, Haange S-B, Oberbach A, Till H, et al. Microbiota from the distal guts of lean and obese adolescents exhibit partial functional redundancy besides clear differences in community structure. *Environ Microbiol*. 2013 Jan 1;15(1):211–26.
88. Zeigler CC, Persson GR, Wondimu B, Marcus C, Sobko T, Modéer T. Microbiota in the Oral Subgingival Biofilm Is Associated With Obesity in Adolescence. *Obesity*. 2012 Jan 1;20(1):157–64.
89. Kheirandish-Gozal L, Peris E, Wang Y, Tamae Kakazu M, Khalyfa A, Carreras A, et al. Lipopolysaccharide-Binding Protein Plasma Levels in Children: Effects of Obstructive Sleep Apnea and Obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Nov 25;99(2):656–63.
90. Nadal I, Santacruz A, Marcos A, Warnberg J, Garagorri M, Moreno LA, et al. Shifts in clostridia, bacteroides and immunoglobulin-coating fecal bacteria associated with weight loss in obese adolescents. *Int J Obes*. 2008 Dec 9;33(7):758–67.
91. Mischke M, Plösch T. More than just a gut instinct—the potential interplay between a baby’s nutrition, its gut microbiome, and the epigenome. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol*. 2013 Jun 15;304(12):R1065–9.
92. Swithers SE. Artificial sweeteners are not the answer to childhood obesity. *Appetite*. 2015 Oct 1;93:85–90.
93. Rouhani MH, Salehi-Abargouei A, Azadbakht L. Effect of glycemic index and glycemic load on energy intake in children. *Nutrition*. 2013 Sep;29(9):1100–5.
94. Barba G, Sieri S, Dello Russo M, Donatiello E, Formisano A, Lauria F, et al. Glycaemic index and body fat distribution in children: The results of the ARCA project. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012 Jan;22(1):28–34.
95. Canella DS, Levy RB, Martins APB, Claro RM, Moubarac J-C, Baraldi LG, et al. Ultra-processed food products and obesity in Brazilian households (2008-2009). *PloS One*. 2014;9(3):e92752.
96. Gunanti IR, Marks GC, Al-Mamun A, Long KZ. Low Serum Vitamin B-12 and Folate Concentrations and Low Thiamin and Riboflavin Intakes Are Inversely Associated with Greater Adiposity in Mexican American Children. *J Nutr*. 2014 Dec 1;jn.114.201202.
97. García OP, Ronquillo D, Caamaño M del C, Martínez G, Camacho M, López V, et al. Zinc, Iron and Vitamins A, C and E Are Associated with Obesity, Inflammation, Lipid Profile and Insulin Resistance in Mexican School-Aged Children. *Nutrients*. 2013 Dec 10;5(12):5012–30.
98. Khalil N, Chen A, Lee M. Endocrine disruptive compounds and cardio-metabolic risk factors in children. *Curr Opin Pharmacol*. 2014 Dec;19:120–4.
99. Tang-Péronard JL, Heitmann BL, Andersen HR, Steuerwald U, Grandjean P, Weihe P, et al. Association between prenatal polychlorinated biphenyl exposure and obesity development at ages 5 and 7 y: a prospective cohort study of 656 children from the Faroe Islands. *Am J Clin Nutr*. 2014 Jan;99(1):5–13.
100. Heindel JJ, Newbold R, Schug TT. Endocrine disruptors and obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2015 Nov;11(11):653–61.

101. Liu Y, Peterson KE. Maternal Exposure to Synthetic Chemicals and Obesity in the Offspring: Recent Findings. *Curr Environ Health Rep*. 2015 Sep 24;2(4):339–47.
102. Meeker JD. Exposure to Environmental Endocrine Disruptors and Child Development. *Arch Pediatr Adolesc Med* [Internet]. 2012 Oct 1 [cited 2016 May 7];166(10). Available from: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpediatrics.2012.241>
103. Tang-Péronard JL, Andersen HR, Jensen TK, Heitmann BL. Endocrine-disrupting chemicals and obesity development in humans: A review. *Obes Rev*. 2011 Aug 1;12(8):622–36.
104. DiVall SA. The influence of endocrine disruptors on growth and development of children: *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2013 Feb;20(1):50–5.
105. Govarts E, Nieuwenhuijsen M, Schoeters G, Ballester F, Bloemen K, de Boer M, et al. Birth weight and prenatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE): a meta-analysis within 12 European Birth Cohorts. *Environ Health Perspect*. 2012 Feb;120(2):162–70.
106. Iszatt N, Stigum H, Verner M-A, White RA, Govarts E, Palkovicova Murinova L, et al. Prenatal and Postnatal Exposure to Persistent Organic Pollutants and Infant Growth: A Pooled Analysis of Seven European Birth Cohorts. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2015 Mar 6 [cited 2016 Oct 15]; Available from: <http://ehp.niehs.nih.gov/1308005>
107. Eng DS, Lee JM, Gebremariam A, Meeker JD, Peterson K, Padmanabhan V. Bisphenol A and Chronic Disease Risk Factors in US Children. *Pediatrics*. 2013 Sep 1;132(3):e637–45.
108. Vilahur N, Molina-Molina JM, Bustamante M, Murcia M, Arrebola JP, Ballester F, et al. Male specific association between xenoestrogen levels in placenta and birthweight. *Environ Int*. 2013 Jan;51:174–81.
109. Wang J, Sun B, Hou M, Pan X, Li X. The environmental obesogen bisphenol A promotes adipogenesis by increasing the amount of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in the adipose tissue of children. *Int J Obes*. 2013 Jul;37(7):999–1005.
110. Rubin BS. Bisphenol A: An endocrine disruptor with widespread exposure and multiple effects. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2011 Oct;127(1–2):27–34.
111. MacKay H, Patterson ZR, Khazall R, Patel S, Tsirlin D, Abizaid A. Organizational Effects of Perinatal Exposure to Bisphenol-A and Diethylstilbestrol on Arcuate Nucleus Circuitry Controlling Food Intake and Energy Expenditure in Male and Female CD-1 Mice. *Endocrinology*. 2013 Mar 14;154(4):1465–75.
112. Wohlfahrt-Veje C, Main KM, Schmidt IM, Boas M, Jensen TK, Grandjean P, et al. Lower birth weight and increased body fat at school age in children prenatally exposed to modern pesticides: a prospective study. *Environ Health Glob Access Sci Source*. 2011;10:79.
113. Timmermann CAG, Rossing LI, Grøntved A, Ried-Larsen M, Dalgård C, Andersen LB, et al. Adiposity and Glycemic Control in Children Exposed to Perfluorinated Compounds. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Feb 25;99(4):E608–14.
114. Norman RE, Carpenter DO, Scott J, Brune MN, Sly PD. Environmental exposures: an underrecognized contribution to noncommunicable diseases. *Rev Environ Health* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2016 Oct 15];28(1). Available from: <http://www.degruyter.com/view/j/reveh.2013.28.issue-1/reveh-2012-0033/reveh-2012-0033.xml>
115. INSERM. Effets de xénobiotiques sur la reproduction [Internet]. Available from: [http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/222/Chapitre\\_15.html](http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/222/Chapitre_15.html)



116. Janesick AS, Shioda T, Blumberg B. Transgenerational inheritance of prenatal obesogen exposure. *Mol Cell Endocrinol*. 2014 Dec;398(1–2):31–5.
117. Gerber JS, Bryan M, Ross RK, Daymont C, Parks EP, Localio AR, et al. Antibiotic Exposure During the First 6 Months of Life and Weight Gain During Childhood. *JAMA*. 2016 Mar 22;315(12):1258–65.
118. Ajslev TA, Andersen CS, Gamborg M, Sørensen TIA, Jess T. Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: the role of delivery mode, pre-pregnancy weight and early administration of antibiotics. *Int J Obes*. 2011 Apr;35(4):522–9.
119. Trasande L, Blustein J, Liu M, Corwin E, Cox LM, Blaser MJ. Infant antibiotic exposures and early-life body mass. *Int J Obes* 2005. 2013 Jan;37(1):16–23.
120. Bailey LC, Forrest CB, Zhang P, Richards TM, Livshits A, DeRusso PA. Association of Antibiotics in Infancy With Early Childhood Obesity. *JAMA Pediatr*. 2014 Nov 1;168(11):1063.
121. Azad MB, Bridgman SL, Becker AB, Kozyrskyj AL. Infant antibiotic exposure and the development of childhood overweight and central adiposity. *Int J Obes*. 2014 Oct;38(10):1290–8.
122. Murphy R, Stewart AW, Braithwaite I, Beasley R, Hancox RJ, Mitchell EA, et al. Antibiotic treatment during infancy and increased body mass index in boys: an international cross-sectional study. *Int J Obes* 2005. 2014 Aug;38(8):1115–9.
123. Mueller N, Whyatt R, Hoepner L, Oberfield S, Dominguez-Bello M, Widen E, et al. Prenatal exposure to antibiotics, cesarean section and risk of childhood obesity. *Int J Obes* 2005. 2015 Apr;39(4):665–70.
124. Schwartz BS, Pollak J, Bailey-Davis L, Hirsch AG, Cosgrove SE, Nau C, et al. Antibiotic use and childhood body mass index trajectory. *Int J Obes*. 2016 Apr;40(4):615–21.
125. Saari A, Virta LJ, Sankilampi U, Dunkel L, Saxen H. Antibiotic Exposure in Infancy and Risk of Being Overweight in the First 24 Months of Life. *Pediatrics*. 2015 Apr 1;135(4):617–26.
126. Claus SP, Guillou H, Ellero-Simatos S. The gut microbiota: a major player in the toxicity of environmental pollutants? *Npj Biofilms Microbiomes*. 2016 May 4;2:16003.
127. Chassaing B, Koren O, Goodrich JK, Poole AC, Srinivasan S, Ley RE, et al. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature*. 2015 Mar 5;519(7541):92–6.
128. Dumas A. [Smoking, pregnancy and breastfeeding: exposure, knowledge and risk perception]. *ResearchGate*. 2015 May 29;17–18:301–7.
129. Riedel C, Schönberger K, Yang S, Koshy G, Chen Y-C, Gopinath B, et al. Parental smoking and childhood obesity: higher effect estimates for maternal smoking in pregnancy compared with paternal smoking—a meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2014 Oct 1;43(5):1593–606.
130. Harris HR, Willett WC, Michels KB. Parental smoking during pregnancy and risk of overweight and obesity in the daughter. *Int J Obes*. 2013 Oct;37(10):1356–63.
131. Behl M, Rao D, Aagaard K, Davidson TL, Levin ED, Slotkin TA, et al. Evaluation of the association between maternal smoking, childhood obesity, and metabolic disorders: a national toxicology program workshop review. *Environ Health Perspect*. 2013 Feb;121(2):170–80.
132. Ino T, Shibuya T, Saito K, Ohtani T. Effects of maternal smoking during pregnancy on body composition in offspring. *Pediatr Int*. 2011 Dec 1;53(6):851–7.

133. Kim H-W, Kam S, Lee D-H. Synergistic interaction between polycyclic aromatic hydrocarbons and environmental tobacco smoke on the risk of obesity in children and adolescents: The U.S. National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2008. *Environ Res.* 2014 Nov;135:354–60.
134. Fleisch AF, Rifas-Shiman SL, Koutrakis P, Schwartz JD, Kloog I, Melly S, et al. Prenatal exposure to traffic pollution: associations with reduced fetal growth and rapid infant weight gain. *Epidemiol Camb Mass.* 2015 Jan;26(1):43–50.
135. Rundle A, Hoepner L, Hassoun A, Oberfield S, Freyer G, Holmes D, et al. Association of Childhood Obesity With Maternal Exposure to Ambient Air Polycyclic Aromatic Hydrocarbons During Pregnancy. *Am J Epidemiol.* 2012 Jun 1;175(11):1163–72.
136. Jerrett M, McConnell R, Wolch J, Chang R, Lam C, Dunton G, et al. Traffic-related air pollution and obesity formation in children: a longitudinal, multilevel analysis. *Environ Health Glob Access Sci Source.* 2014;13:49.
137. Irigaray P, Ogier V, Jacquenet S, Notet V, Sibille P, Méjean L, et al. Benzo[a]pyrene impairs beta-adrenergic stimulation of adipose tissue lipolysis and causes weight gain in mice. A novel molecular mechanism of toxicity for a common food pollutant. *FEBS J.* 2006 Apr;273(7):1362–72.
138. Valentino SA, Tarrade A, Aioun J, Mourier E, Richard C, Dahirel M, et al. Maternal exposure to diluted diesel engine exhaust alters placental function and induces intergenerational effects in rabbits. *Part Fibre Toxicol* [Internet]. 2015 Dec [cited 2016 Oct 15];13(1). Available from: <http://particleandfibretoxicology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12989-016-0151-7>
139. Fiechtner L, Sharifi M, Sequist T, Block J, Duncan DT, Melly SJ, et al. Food environments and childhood weight status: effects of neighborhood median income. *Child Obes Print.* 2015 Jun;11(3):260–8.
140. Lamichhane AP, Puett R, Porter DE, Bottai M, Mayer-Davis EJ, Liese AD. Associations of built food environment with body mass index and waist circumference among youth with diabetes. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2012;9(1):81.
141. Larsen K, Cook B, Stone MR, Faulkner GEJ. Food access and children’s BMI in Toronto, Ontario: assessing how the food environment relates to overweight and obesity. *Int J Public Health.* 2014 Nov 14;60(1):69–77.
142. Burns JJ, Goff S, Karamian G, Walsh C, Hobby L, Garb J. The Relationship Between Local Food Sources and Open Space to Body Mass Index in Urban Children. *Public Health Rep.* 2011;126(6):890–900.
143. Chiang P-H, Wahlqvist ML, Lee M-S, Huang L-Y, Chen H-H, Huang ST-Y. Fast-food outlets and walkability in school neighbourhoods predict fatness in boys and height in girls: a Taiwanese population study. *Public Health Nutr.* 2011 Sep;14(9):1601–1609.
144. Foster GD, Karpyn A, Wojtanowski AC, Davis E, Weiss S, Brensinger C, et al. Placement and promotion strategies to increase sales of healthier products in supermarkets in low-income, ethnically diverse neighborhoods: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2014 Jun 1;99(6):1359–68.
145. He M, Tucker P, Irwin JD, Gilliland J, Larsen K, Hess P. Obesogenic neighbourhoods: the impact of neighbourhood restaurants and convenience stores on adolescents’ food consumption behaviours. *Public Health Nutr.* 2012 Dec;15(12):2331–9.
146. Wasserman JA, Suminski R, Xi J, Mayfield C, Glaros A, Magie R. A multi-level analysis showing associations between school neighborhood and child body mass index. *Int J Obes.* 2014 Jul;38(7):912–8.

147. Gilliland JA, Rangel CY, Healy MA, Tucker P, Loebach JE, Hess PM, et al. Linking childhood obesity to the built environment: a multi-level analysis of home and school neighbourhood factors associated with body mass index. *Can J Public Health Rev Can Santé Publique*. 2012;103(9 Suppl 3):eS15-21.
148. Nogueira H, Gama A, Mourão I, Marques V, Ferrão M, Padez C. The associations of SES, obesity, sport activity, and perceived neighborhood environments: Is there a model of environmental injustice penalizing portuguese children? *Am J Hum Biol*. 2013 May 1;25(3):434–6.
149. Wong BY-M, Ho S-Y, Lo W-S, Cerin E, Mak K-K, Lam T-H. Longitudinal relations of perceived availability of neighborhood sport facilities with physical activity in adolescents: an analysis of potential moderators. *J Phys Act Health*. 2014 Mar;11(3):581–7.
150. Sanders T, Feng X, Fahey PP, Lonsdale C, Astell-Burt T. Green Space and Child Weight Status: Does Outcome Measurement Matter? Evidence from an Australian Longitudinal Study. *J Obes [Internet]*. 2015 [cited 2016 Apr 16];2015. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4572428/>
151. Wilhelm Stanis SA, Oftedal A, Schneider I. Association of outdoor recreation availability with physical activity and weight status in Minnesota youth. *Prev Med*. 2014 Mar;60:124–7.
152. Duncan DT, Sharifi M, Melly SJ, Marshall R, Sequist TD, Rifas-Shiman SL, et al. Characteristics of Walkable Built Environments and BMI z-Scores in Children: Evidence from a Large Electronic Health Record Database. *Environ Health Perspect*. 2014 Dec;122(12):1359–65.
153. Lovasi GS, Schwartz-Soicher O, Quinn JW, Berger DK, Neckerman K, Jaslow R, et al. Neighborhood safety and green space as predictors of obesity among preschool children from low-income families in New York City. *Prev Med*. 2013 Sep;57(3):189–93.
154. Evans GW, Jones-Rounds ML, Belojevic G, Vermeylen F. Family income and childhood obesity in eight European cities: The mediating roles of Neighborhood characteristics and physical activity. *Soc Sci Med*. 2012 Aug;75(3):477–81.
155. Nogueira H, Ferrão M, Gama A, Mourão I, Rosado Marques V, Padez C. Perceptions of neighborhood environments and childhood obesity: evidence of harmful gender inequities among Portuguese children. *Health Place*. 2013 Jan;19:69–73.
156. Wall MM, Larson NI, Forsyth A, Van Riper DC, Graham DJ, Story MT, et al. Patterns of Obesogenic Neighborhood Features and Adolescent Weight: A Comparison of Statistical Approaches. *Am J Prev Med*. 2012 May;42(5):e65–75.
157. Van Hulst A, Gauvin L, Kestens Y, Barnett TA. Neighborhood built and social environment characteristics: a multilevel analysis of associations with obesity among children and their parents. *Int J Obes*. 2013 Oct;37(10):1328–35.
158. Carroll-Scott A, Gilstad-Hayden K, Rosenthal L, Peters SM, McCaslin C, Joyce R, et al. Disentangling neighborhood contextual associations with child body mass index, diet, and physical activity: The role of built, socioeconomic, and social environments. *Soc Sci Med*. 2013 Oct;95:106–14.
159. Epstein LH, Raja S, Daniel TO, Paluch RA, Wilfley DE, Saelens BE, et al. The Built Environment Moderates Effects of Family-Based Childhood Obesity Treatment over 2 Years. *Ann Behav Med*. 2012 Jul 10;44(2):248–58.
160. Saelens BE, Sallis JF, Frank LD, Couch SC, Zhou C, Colburn T, et al. Obesogenic Neighborhood Environments, Child and Parent Obesity: The Neighborhood Impact on Kids Study. *Am J Prev Med*. 2012 May;42(5):e57–64.

161. Professeur Emmanuel Kambaja Musampa. L'environnement cognitif du traducteur et l'interdisciplinarité dans la pratique de la traduction. Available from: <http://gerflint.fr/Base/Roumanie6/musampa.pdf>
162. Ng SH, Kelly B, Se CH, Chinna K, Sameeha MJ, Krishnasamy S, et al. Obesogenic television food advertising to children in Malaysia: sociocultural variations. *Glob Health Action* [Internet]. 2014 Aug 19 [cited 2016 Oct 17];7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4139933/>
163. Scully P, Reid O, Macken A, Healy M, Saunders J, Leddin D, et al. Food and beverage cues in UK and Irish children-television programming. *Arch Dis Child*. 2014 Nov;99(11):979–84.
164. Gunderson MD, Clements D, Benjamin Neelon SE. Nutritional quality of foods marketed to children in Honduras. *Appetite*. 2014 Feb 1;73:1–6.
165. Keller SK, Schulz PJ. Distorted food pyramid in kids programmes: a content analysis of television advertising watched in Switzerland. *Eur J Public Health*. 2011 Jun;21(3):300–5.
166. Uribe R, Fuentes-García A. The effects of TV unhealthy food brand placement on children. Its separate and joint effect with advertising. *Appetite*. 2015 Aug 1;91:165–72.
167. Falbe J, Willett WC, Rosner B, Gortmaker SL, Sonnevile KR, Field AE. Longitudinal relations of television, electronic games, and digital versatile discs with changes in diet in adolescents. *Am J Clin Nutr*. 2014 Oct;100(4):1173–81.
168. Cornwell TB, McAlister AR, Polmear-Swendris N. Children's knowledge of packaged and fast food brands and their BMI. Why the relationship matters for policy makers. *Appetite*. 2014 Oct 1;81:277–83.
169. McClure AC, Tanski SE, Gilbert-Diamond D, Adachi-Mejia AM, Li Z, Li Z, et al. Receptivity to television fast-food restaurant marketing and obesity among U.S. youth. *Am J Prev Med*. 2013 Nov;45(5):560–8.
170. Mehta K, Phillips C, Ward P, Coveney J, Handsley E, Carter P. Marketing foods to children through product packaging: prolific, unhealthy and misleading. *Public Health Nutr*. 2012 Sep;15(9):1763–1770.
171. Boyland EJ, Halford JCG. Television advertising and branding. Effects on eating behaviour and food preferences in children. *Appetite*. 2013 Mar 1;62:236–41.
172. McKetta S, Rich M. The fault, dear viewer, lies not in the screens, but in ourselves: relationships between screen media and childhood overweight/obesity. *Pediatr Clin North Am*. 2011 Dec;58(6):1493–1508, xii.
173. Andreyeva T, Kelly IR, Harris JL. Exposure to food advertising on television: Associations with children's fast food and soft drink consumption and obesity. *Econ Hum Biol*. 2011 Jul;9(3):221–33.
174. Folkvord F, Anshütz DJ, Nederkoorn C, Westerik H, Buijzen M. Impulsivity, “Advergaming,” and Food Intake. *Pediatrics*. 2014 Jun 1;133(6):1007–12.
175. Folkvord F, Anshütz DJ, Wiers RW, Buijzen M. The role of attentional bias in the effect of food advertising on actual food intake among children. *Appetite*. 2015 Jan 1;84:251–8.
176. Ustjanauskas AE, Harris JL, Schwartz MB. Food and beverage advertising on children's web sites. *Pediatr Obes*. 2014 Oct 1;9(5):362–72.
177. Kraak VI, Story M. Influence of food companies' brand mascots and entertainment companies'

cartoon media characters on children's diet and health: a systematic review and research needs. *Obes Rev.* 2015 Feb;16(2):107–26.

178. Letona P, Chacon V, Roberto C, Barnoya J. Effects of licensed characters on children's taste and snack preferences in Guatemala, a low/middle income country. *Int J Obes.* 2014 Nov;38(11):1466–9.

179. Hingle M, Kunkel D. Childhood obesity and the media. *Pediatr Clin North Am.* 2012 Jun;59(3):677–692, ix.

180. INPES. Quelle est l'influence de la publicité sur les préférences alimentaires des enfants ? [Internet]. 2015. Available from: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/30000/actus2015/028-obesite-infantile.asp>

181. Ramos C, Navas J. Influence of Spanish TV commercials on child obesity. *Public Health.* 2015 Jun;129(6):725–31.

182. Potvin Kent M, Wanless A. The influence of the Children's Food and Beverage Advertising Initiative: change in children's exposure to food advertising on television in Canada between 2006-2009. *Int J Obes.* 2014 Apr;38(4):558–62.

183. Kunkel DL, Castonguay JS, Filer CR. Evaluating Industry Self-Regulation of Food Marketing to Children. *Am J Prev Med.* 2015 Aug;49(2):181–7.

184. Powell LM, Schermbeck RM, Chaloupka FJ. Nutritional Content of Food and Beverage Products in Television Advertisements Seen on Children's Programming. *Child Obes.* 2013 Dec 1;9(6):524–31.

185. King L, Hebden L, Grunseit A, Kelly B, Chapman K. Building the case for independent monitoring of food advertising on Australian television. *Public Health Nutr.* 2013 Dec;16(12):2249–2254.

186. Hebden LA, King L, Grunseit A, Kelly B, Chapman K. Advertising of fast food to children on Australian television: the impact of industry self-regulation. *Med J Aust* [Internet]. 2011 [cited 2016 May 13];195(1). Available from: <https://www.mja.com.au/journal/2011/195/1/advertising-fast-food-children-australian-television-impact-industry-self>

187. Lesley King LH. Industry Self-Regulation of Television Food Advertising: Responsible or Responsive? *Int J Pediatr Obes IJPO Off J Int Assoc Study Obes.* 2011;6(2–2):e390-8.

188. Scully P, Macken A, Leddin D, Cullen W, Dunne C, Gorman CO. Food and beverage advertising during children's television programming. *Ir J Med Sci.* 2015 Mar;184(1):207–12.

189. Mallarino C, Gómez LF, González-Zapata L, Cadena Y, Parra DC, Mallarino C, et al. Advertising of ultra-processed foods and beverages: children as a vulnerable population. *Rev Saúde Pública.* 2013 Oct;47(5):1006–10.

190. Potvin MP, Dubois L, Wanless A. A Nutritional Comparison of Foods and Beverages Marketed to Children in Two Advertising Policy Environments. *Obesity.* 2012 Sep 1;20(9):1829–37.

191. Stok FM, De Vet E, Wardle J, Chu MT, De Wit J, De Ridder DTD. Navigating the obesogenic environment: How psychological sensitivity to the food environment and self-regulatory competence are associated with adolescent unhealthy snacking. *Eat Behav.* 2015 Apr;17:19–22.

192. Ran W, Yamamoto M. Attitudinal Ambivalence as a Protective Factor Against Junk Food Advertisements: A Moderated Mediation Model of Behavioral Intention. *J Health Commun.* 2015 Aug;20(8):893–902.

193. LoDolce ME, Harris JL, Schwartz MB. Sugar as part of a balanced breakfast? What cereal advertisements teach children about healthy eating. *J Health Commun.* 2013;18(11):1293–309.
194. Pettigrew S, Roberts M, Chapman K, Quester P, Miller C. The use of negative themes in television food advertising. *Appetite.* 2012 Apr;58(2):496–503.
195. Corsica JA, Hood MM. Eating Disorders in an Obesogenic Environment. *J Am Diet Assoc.* 2011 Jul;111(7):996–1000.
196. Adams J, Tyrrell R, Adamson AJ, White M. Socio-economic differences in exposure to television food advertisements in the UK: a cross-sectional study of advertisements broadcast in one television region. *Public Health Nutr.* 2012 Mar;15(3):487–494.
197. Hemmingsson E, Johansson K, Reynisdottir S. Effects of childhood abuse on adult obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2014 Nov 1;15(11):882–93.
198. Pervanidou P, Chrousos GP. Stress and obesity/metabolic syndrome in childhood and adolescence. *Int J Pediatr Obes IJPO Off J Int Assoc Study Obes.* 2011 Sep;6 Suppl 1:21–8.
199. Kjeldsen JS, Hjorth MF, Andersen R, Michaelsen KF, Tetens I, Astrup A, et al. Short sleep duration and large variability in sleep duration are independently associated with dietary risk factors for obesity in Danish school children. *Int J Obes.* 2014 Jan;38(1):32–9.
200. Hjorth MF, Quist JS, Andersen R, Michaelsen KF, Tetens I, Astrup A, et al. Change in sleep duration and proposed dietary risk factors for obesity in Danish school children. *Pediatr Obes.* 2014 Dec 1;9(6):e156–9.
201. Xu X, Variyam JN, Zhao Z, Chaloupka FJ. Relative Food Prices and Obesity in U.S. Metropolitan Areas: 1976-2001. *PLoS ONE [Internet].* 2014 Dec 12 [cited 2016 Apr 30];9(12). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4264774/>
202. Kim J-H, Lee C, Olvara NE, Ellis CD. The role of landscape spatial patterns on obesity in Hispanic children residing in inner-city neighborhoods. *J Phys Act Health.* 2014 Nov;11(8):1449–57.
203. Tin SPP, Ho SY, Mak KH, Wan KL, Lam TH. Location of breakfast consumption predicts body mass index change in young Hong Kong children. *Int J Obes.* 2012 Jul;36(7):925–30.
204. Jones RM, Vaterlaus JM. Early adolescent Body Mass Index and the constructed environment. *J Adolesc.* 2014 Jul;37(5):567–76.
205. Tandon PS, Zhou C, Sallis JF, Cain KL, Frank LD, Saelens BE. Home environment relationships with children's physical activity, sedentary time, and screen time by socioeconomic status. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2012 Jul 26;9:88.
206. Navalpotro L, Regidor E, Ortega P, Martínez D, Villanueva R, Astasio P. Area-based socioeconomic environment, obesity risk behaviours, area facilities and childhood overweight and obesity: Socioeconomic environment and childhood overweight. *Prev Med.* 2012 Aug;55(2):102–7.
207. Elks CE, Den Hoed M, Zhao JH, Sharp SJ, Wareham NJ, Loos RJF, et al. Variability in the heritability of body mass index: a systematic review and meta-regression. *Genomic Endocrinol.* 2012;3:29.
208. Sandra Wagner, Claire Kersuzan, Séverine Gojard, Christine Tichit, Sophie Nicklaus, Bertrand Geay. Breastfeeding duration in France according to parents and birth characteristics. Results from the ELFE longitudinal French study, 2011. 2015 Mar 17; Available from: [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2015/29/pdf/2015\\_29.pdf](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2015/29/pdf/2015_29.pdf)

209. Dalgaard K, Landgraf K, Heyne S, Lempradl A, Longinotto J, Gossens K, et al. Trim28 Haploinsufficiency Triggers Bi-stable Epigenetic Obesity. *Cell*. 2016 Jan 28;164(3):353–64.
210. Malonay JM. test de dépistage du TCA chez l'enfant ChEAT [Internet]. Available from: <http://www.1000livesplus.wales.nhs.uk/sitesplus/documents/1011/ChEAT.pdf>
211. Benoît Salanave, Catherine de Launay, Julie Boudet-Berquier. Breastfeeding duration in France (Epifane 2012-2013).
212. Milone M, De Placido G, Musella M, Sosa Fernandez LM, Sosa Fernandez LV, Campana G, et al. Incidence of Successful Pregnancy After Weight Loss Interventions in Infertile Women: a Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *Obes Surg*. 2016 Feb;26(2):443–51.
213. García-Gómez E, González-Pedrajo B, Camacho-Arroyo I. Role of sex steroid hormones in bacterial-host interactions. *BioMed Res Int*. 2013;2013:928290.
214. Markle JGM, Frank DN, Mortin-Toth S, Robertson CE, Feazel LM, Rolle-Kampczyk U, et al. Sex Differences in the Gut Microbiome Drive Hormone-Dependent Regulation of Autoimmunity. *Science*. 2013 Mar 1;339(6123):1084–8.
215. Dirinck E, Dirtu AC, Jorens PG, Malarvannan G, Covaci A, Van Gaal LF. Pivotal Role for the Visceral Fat Compartment in the Release of Persistent Organic Pollutants During Weight Loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Dec;100(12):4463–71.
216. Brian Halweil. Still No Free Lunch: Nutrient levels in U.S. food supply eroded by pursuit of high yields [Internet]. 2007 Sep. Available from: <https://organic-center.org/reportfiles/YieldsReport.pdf>
217. Rochester JR, Bolden AL. Bisphenol S and F: A Systematic Review and Comparison of the Hormonal Activity of Bisphenol A Substitutes. *Environ Health Perspect*. 2015 Jul;123(7):643–50.
218. Boucher JG, Gagné R, Rowan-Carroll A, Boudreau A, Yauk CL, Atlas E. Bisphenol A and Bisphenol S Induce Distinct Transcriptional Profiles in Differentiating Human Primary Preadipocytes. *PLoS One*. 2016;11(9):e0163318.
219. Boucher JG, Ahmed S, Atlas E. Bisphenol S Induces Adipogenesis in Primary Human Preadipocytes From Female Donors. *Endocrinology*. 2016 Apr;157(4):1397–407.
220. Barański M, Średnicka-Tober D, Volakakis N, Seal C, Sanderson R, Stewart GB, et al. Higher antioxidant and lower cadmium concentrations and lower incidence of pesticide residues in organically grown crops: a systematic literature review and meta-analyses. *Br J Nutr*. 2014 Sep;112(5):794–811.
221. Średnicka-Tober D, Barański M, Seal C, Sanderson R, Benbrook C, Steinshamn H, et al. Composition differences between organic and conventional meat: a systematic literature review and meta-analysis. *Br J Nutr*. 2016 Mar 28;115(6):994–1011.
222. Średnicka-Tober D, Barański M, Seal CJ, Sanderson R, Benbrook C, Steinshamn H, et al. Higher PUFA and n-3 PUFA, conjugated linoleic acid,  $\alpha$ -tocopherol and iron, but lower iodine and selenium concentrations in organic milk: a systematic literature review and meta- and redundancy analyses. *Br J Nutr*. 2016 Mar 28;115(6):1043–60.
223. Sen S, Iyer C, Meydani SN. Obesity during pregnancy alters maternal oxidant balance and micronutrient status. *J Perinatol*. 2014 Feb;34(2):105–11.
224. Johnson DB, Podrabsky M, Rocha A, Otten JJ. Effect of the healthy hunger-free kids act on the nutritional quality of meals selected by students and school lunch participation rates. *JAMA Pediatr*. 2016 Jan 4;170(1):e153918.

225. Kocken PL, Eeuwijk J, Van Kesteren NMC, Dusseldorp E, Buijs G, Bassa-Dafesh Z, et al. Promoting the Purchase of Low-Calorie Foods From School Vending Machines: A Cluster-Randomized Controlled Study. *J Sch Health*. 2012 Mar 1;82(3):115–22.
226. Williamson DA, Han H, Johnson WD, Martin CK, Newton Jr. RL. Modification of the school cafeteria environment can impact childhood nutrition. Results from the Wise Mind and LA Health studies. *Appetite*. 2013 Feb 1;61:77–84.
227. Taber DR, Chriqui JF, Perna FM, Powell LM, Chaloupka FJ. Weight Status Among Adolescents in States That Govern Competitive Food Nutrition Content. *Pediatrics*. 2012 Sep 1;130(3):437–44.
228. CIWF. Transformer la PAC en une Politique Agricole et Alimentaire moderne [Internet]. Available from: <http://www.ciwf.fr/media/7428626/transformer-la-pac-en-une-politique-agricole-et-alimentaire-commune-ciwf-sept-2016.pdf>
229. OMS/UNICEF, Alma Ata 1978. Les soins de santé primaires. OMS, Genève, réimpression 1986, pp. 55-56.
230. Economos CD, Hyatt RR, Must A, Goldberg JP, Kuder J, Naumova EN, et al. Shape Up Somerville two-year results: A community-based environmental change intervention sustains weight reduction in children. *Prev Med*. 2013 Oct;57(4):322–7.
231. Coffield E, Nihiser AJ, Sherry B, Economos CD. Shape Up Somerville: change in parent body mass indexes during a child-targeted, community-based environmental change intervention. *Am J Public Health*. 2015 Feb;105(2):e83-89.
232. Manganello JA, Smith KC, Sudakow K, Summers AC. A content analysis of food advertisements appearing in parenting magazines. *Public Health Nutr*. 2013 Dec;16(12):2188–96.
233. Reisch LA, Gwozdz W, Barba G, De Henauw S, Lascorz N, Pigeot I. Experimental Evidence on the Impact of Food Advertising on Children’s Knowledge about and Preferences for Healthful Food. *J Obes* [Internet]. 2013 [cited 2016 May 6];2013. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3652142/>
234. Serge Hercberg. Le système d’information nutritionnelle à 5 couleurs est le plus efficace pour les consommateurs [Internet]. Available from: <http://www.inserm.fr/index.php/espace-journalistes/le-systeme-d-information-nutritionnelle-a-5-couleurs-est-le-plus-efficace-pour-les-consommateurs>
235. Tate EB, Wood W, Liao Y, Dunton GF. Do stressed mothers have heavier children? A meta-analysis on the relationship between maternal stress and child body mass index. *Obes Rev*. 2015 May 1;16(5):351–61.
236. Romon M, Lommez A, Tafflet M, Basdevant A, Oppert JM, Bresson JL, et al. Downward trends in the prevalence of childhood overweight in the setting of 12-year school- and community-based programmes. *Public Health Nutr*. 2009 Oct;12(10):1735–42.
237. Borys J-M, Richard P, Ruault du Plessis H, Harper P, Levy E. Tackling Health Inequities and Reducing Obesity Prevalence: The EPODE Community-Based Approach. *Ann Nutr Metab*. 2016;68(2):35–8.