

L'étiologie multifactorielle de l'obésité : aspects nutritionnels et centraux

Multifactorial etiology of obesity : nutritional and central aspects

A. Sengier

Unité de Gastro-entérologie et Nutrition, Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola

RESUME

L'incidence mondiale de l'obésité et ses conséquences en font un problème de santé publique. L'étude de notre mode de vie et de consommation alimentaire donne quelques indices de facteurs étiologiques.

Déjà dans la petite enfance, l'allaitement maternel et la quantité de protéines consommées sont des facteurs nutritionnels qui influencent potentiellement le risque ultérieur d'obésité. Les études de Rolland Cachera nous indiquent l'importance du suivi de la courbe de BMI et de l'âge du rebond d'adiposité comme signes prédictifs d'obésité et nous donnent donc des arguments quant à la décision d'une prise en charge précoce de l'excès pondéral.

La régulation du centre de la satiété au niveau hypothalamique est un mécanisme complexe, les effets opposés de la ghreline et de la leptine sur la balance énergétique sont de mieux en mieux connus et certains cas d'obésités précoces s'expliquent par l'identification de formes rares, monogéniques d'obésité liées au métabolisme de la leptine. Le potentiel génétique familial a également un rôle et la prédisposition génétique est une réalité.

Ces nouvelles données permettent une approche clinique, étiologique et dans le futur, probablement thérapeutique, des cas sévères d'obésité précoce.

Rev Med Brux 2005 ; 26 : S 211-4

ABSTRACT

World-wide obesity and its effects are public health problems. Research on way of life and eating habits give some indications of etiological factors.

Breast feeding and quantity of proteins intake in formulas are factors influencing the risks of obesity later on in life. Research undertaken by Rolland Cachera shows us the importance of the curve of BMI and how the obesity rebound can be predictive of obesity in later years allowing early decisions of weight control. Energy intake and energy expenditure are regulated by the central nervous system. It is a complex mechanism of afferent and efferent systems through the hypothalamus. The inverse effects of ghreline and of leptine on energy balance are more and more studied and cases of precocious obesity are explained by the identification of rare forms of monogenic obesity linked to the metabolism of leptine.

The importance of inherited genes has a role and genetic predisposition is a reality.

This new approach allows a clinical, etiological and, in the future, probably therapeutic attitude in case of severe precocious obesity.

Rev Med Brux 2005 ; 26 : S 211-4

Key words : obesity, ghreline, leptine

INTRODUCTION

La prévalence de l'obésité chez l'enfant et l'adolescent est un problème de société tant par son importance et son étendue que par ses implications socio-économiques et ses conséquences sur la santé à l'âge adulte.

La compréhension des facteurs étiologiques de ce phénomène mondial est donc primordiale ; quelques aspects nutritionnels et centraux (régulation du centre de la satiété) seront abordés dans cet exposé. La liste des conséquences de l'obésité est longue et touche tous les systèmes (cardiorespiratoire, hépatique, musculaire et osseux, mental, etc.).

L'étude Bogalusa¹ met en évidence un risque cardiovasculaire multiplié par 9 pour un adulte avec antécédent d'obésité dans l'enfance, et ce même si le poids à l'âge adulte est alors normalisé.

Pour rappel, la définition de l'obésité est l'excès de masse grasse soit un surpoids qui a des conséquences néfastes pour la santé. L'obésité se définit par l'Indice de Quetelet (IQ) ou *Body Mass Index* (BMI) pour la littérature anglophone, qui correspond au poids divisé par la taille au carré. Chez l'adulte, on parle de surcharge pondérale si le BMI est supérieur à 25 et d'obésité si celui-ci est supérieur à 30. Chez l'enfant, individu en croissance par définition, nous avons recours à des courbes de références comme pour le poids et la taille et l'on parle de surcharge lorsque le BMI est supérieur au Percentile 85 et d'obésité lorsque le BMI est supérieur au Percentile 95. Les courbes de BMI ont un profil particulier avec une augmentation du BMI jusqu'à l'âge d'1 an puis une décroissance jusqu'à l'âge de 5-6 ans (le nadir correspond au rebond d'adiposité) puis à nouveau une croissance exponentielle.

ETIOLOGIE DE L'OBESITE

Les facteurs de développement d'une obésité relèvent à la fois des antécédents de l'individu et de son mode de vie.

En ce qui concerne les antécédents, la notion de programmation métabolique a été étudiée par Pérusse² et Barker^{3,4} et celle-ci soulève l'importance de facteurs génétiques et hormonaux ainsi que nutritionnels dans les premiers mois de la vie et probablement également *in utero*.

Le mode de vie est également impliqué, en particulier les habitudes alimentaires, le statut socio-économique et le degré de sédentarité. Le rôle de la télévision avec la réduction de l'activité physique, le grignotage et les stimulations visuelles via la publicité pour des produits alimentaires a été démontré^{5,6}.

ASPECTS NUTRITIONNELS

L'étude des habitudes alimentaires s'intéresse aux portions, au nombre de repas et au grignotage, à l'augmentation de la consommation d'alimentation rapide et riche en graisses (*fastfood = high-fat-food*) et à la consommation de boissons sucrées.

La taille des portions proposées dans le commerce a tendance à augmenter (cf. le modèle américain), le rythme de vie moderne et rapide impose de plus en plus la consommation d'aliments préparés faciles à mâcher, que l'on ingère à toute heure de la journée.

Le rythme des repas, leurs durées et les moments de grignotage sont également des facteurs qu'il faut prendre en considération dans le processus qui mène à l'obésité. La quantité plus importante de

fructose introduite ces dernières années dans les boissons sucrées pourrait jouer un rôle dans le développement de l'obésité⁷.

Les travaux de Rolland-Cachera⁸ ont identifié des facteurs prédictifs d'obésité en étudiant les courbes de BMI et la quantité de protéines ingérées à l'âge de 2 ans.

Ces études démontrent qu'une consommation élevée de protéines à 2 ans mène à un rebond d'adiposité précoce avec une valeur de BMI élevée à 8 ans et à une obésité ultérieure.

Par ailleurs, un rebond d'adiposité précoce - quelle qu'en soit l'origine - mène à l'obésité à l'âge adulte et la valeur du BMI à 8 ans serait également un facteur indépendant prédictif d'obésité à l'âge adulte.

La démonstration du rôle de la quantité de protéines consommées dans la petite enfance comme facteur favorisant le développement d'une obésité et l'identification de la valeur seuil de quantité de protéines à ne pas dépasser sont les buts principaux d'une étude européenne multicentrique sur l'alimentation du nourrisson : « *Childhood Obesity : Early programming by Infant In Nutrition* »⁹. Cette étude prospective, randomisée en double aveugle est soutenue par la Commission Européenne et concerne 5 pays : l'Allemagne, la Belgique, l'Espagne, l'Italie et la Pologne.

Ce projet consiste en un suivi anthropométrique et nutritionnel (habitudes alimentaires, anamnèse diététique, examen clinique) d'une cohorte de nourrissons de 0 à 2 ans soit allaités durant les 4 premiers mois de vie soit sous allaitement artificiel.

Les enfants sous allaitement artificiel sont randomisés en double aveugle et reçoivent soit un lait à teneur plus faible en protéines soit un lait à teneur plus élevée. Ces deux types de lait sont présents sur le marché européen et leurs compositions correspondent aux exigences légales. Ce projet est en cours et le suivi de la cohorte (actuellement 1.000 nourrissons pour les 5 pays) sera poursuivi jusqu'à l'âge de 6 ans (Projet EARNEST).

Les nourrissons sous allaitement maternel constituent le groupe de référence pour les mesures anthropométriques. L'allaitement maternel a été décrit comme un facteur protégeant de l'obésité¹⁰⁻¹⁴. L'explication de cet effet protecteur est jusqu'à ce jour inconnu.

La durée de l'allaitement maternel exclusif semble un facteur important mais des facteurs confondants comme l'obésité parentale, la classe sociale, le tabagisme ne sont pas toujours pris en compte dans les études.

ASPECTS CENTRAUX

L'équilibre de la balance énergétique est régulé par le système nerveux central.

L'hypothalamus est le siège du centre de la satiété, site d'intégration de signaux afférents (signaux de satiété, faim, signaux métaboliques, etc.) et de signaux efférents (appétit, thermogénèse, activité motrice digestive, etc.). La régulation du centre de la satiété est un phénomène complexe dont toutes les interactions neuro-hormonales n'ont pas encore été élucidées à ce jour.

Seront abordés ici essentiellement le système afférent avec 2 neuro-hormones dont le monde scientifique commence à comprendre toutes les implications, la ghreline et la leptine.

La ghreline^{15,16}

La ghreline a été isolée en 1999, c'est un acide aminé constitué de 28 peptides.

Cette hormone est sécrétée principalement par l'estomac.

Elle stimule la sécrétion de l'hormone de croissance (GH) et est impliquée dans la régulation de la balance énergétique en stimulant l'appétit au niveau hypothalamique et en stimulant l'adipogénèse.

La ghreline, par son action centrale et périphérique, est donc une hormone qui favorise un bilan énergétique positif. Ses valeurs sériques augmentent avant les repas principaux et diminuent après le repas. La ghreline semble donc avoir un rôle physiologique dans la sensation de faim et l'initiation du repas.

Il a été démontré une corrélation négative entre les taux de ghreline et ceux d'insuline ; le métabolisme de la ghreline et de l'insuline semblent être interdépendants.

Les concentrations de ghreline sont abaissées chez l'obèse et élevées chez l'anorexique, adolescent ou adulte, et il a été mis en évidence une corrélation négative entre le BMI et le taux de ghreline. Néanmoins, la ghreline ne peut être considérée comme un facteur prédictif indépendant d'obésité. Les taux de ghreline ont été étudiés chez des patients atteints du Syndrome de Prader-Willy (PW). Ce syndrome génétique (délétion sur le chromosome 15) est caractérisé par une faible prise de poids durant la période postnatale et est suivi par un excès de poids entre l'âge de 1 et 3 ans. Cet excès de poids est la conséquence d'une hyperphagie avec un comportement alimentaire compulsif. Ces patients ont généralement une petite taille probablement liée à un déficit en GH.

Au contraire des patients obèses sans PW, le taux de ghreline est élevé chez les PW.

L'explication de ce phénomène n'est pas connue ; une des hypothèses est une régulation anormale des taux de ghreline par les protéines encodées à partir du Chromosome 15.

La leptine⁶⁻¹⁵

La leptine a été isolée en 1994, c'est un acide aminé composé de 167 peptides.

Sa sécrétion est assurée par les adipocytes afin de transmettre l'information sur la masse adipeuse. La sécrétion de leptine est stimulée par les glucocorticoïdes et l'insuline et est inhibée via le système β adrénergique.

La leptine - comme l'insuline - inhibe l'appétit au niveau hypothalamique et son taux reflète la masse adipeuse. Récemment, 5 causes d'obésité rares, monogéniques ont été décrites et ont permis une meilleure compréhension de la physiologie de l'appétit.

Ces 5 atteintes monogéniques sont liées à la leptine ou à une des étapes de la chaîne de réaction au niveau hypothalamique.

Le déficit en leptine ou en son récepteur au niveau hypothalamique mène à une obésité sévère précoce avec hyperphagie et absence de développement pubertaire.

Une mutation du gène de la proopiomélanocortine (POMC) cause une obésité sévère associée à une insuffisance surrénalienne et à une chevelure rousse.

Une mutation de la Proconvertase 1 (endopeptidase qui intervient dans le clivage de la POMC) provoque une obésité sévère précoce associée à des anomalies du développement pubertaire et du métabolisme glucidique.

La cause monogénique la plus fréquemment retrouvée (dans 3 à 5 % des obésités massives) est celle qui concerne le récepteur de la Mélanocortine 4 (MC4R).

CONCLUSION

L'incidence mondiale de l'obésité nécessite un dépistage précoce et une meilleure compréhension des facteurs étiologiques et des facteurs prédictifs.

La surveillance de la croissance staturo-pondérale et de l'alimentation du nourrisson font partie intégrante du suivi médical du jeune enfant. Il est important de rappeler la nécessité de réaliser la courbe de BMI de l'enfant et l'intérêt d'identifier l'âge du rebond d'adiposité.

Les formes sévères et précoces d'obésité ou associées à une petite taille nécessitent une mise au point endocrinienne et génétique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Srinivasan SR, Bao W, Wattigney WA, Berenson GS : Adolescent overweight is associated with adult overweight and related multiple cardiovascular risk factors : the Bogalusa Heart Study. *Metabolism* 1996 ; 45 : 235-40
2. Perusse L, Bouchard C : Genotype-environment interaction in human obesity. *Nutr Rev* 1999 ; 57 : S31-7 ; discussion S37-8
3. Barker D : Maternal Nutrition, Fetal Nutrition, and Disease in Later Life. *Nutrition* 1997 ; 13 : 807-13
4. Erikson J, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker D : Size at birth, childhood growth and obesity in adult life. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001 ; 25 : 735-40
5. Hancox R, Milne B, Poulton R : Association between child and adolescent television viewing and adult health : a longitudinal birth cohort study. *Lancet* 2004 ; 364 : 257-62
6. Matheson DM, Killen JD, Wang Y, Varady A, Robinson TN : Children's food consumption during television viewing. *Am J Clin Nutr* 2004 ; 79 : 1088-94
7. Chanoine JP : Actualités sur la recherche des mécanismes, Journée d'information sur l'obésité de l'enfant : connaissances et stratégies d'action. 1er Octobre 2004. Séminaire organisé par l'HUDERF, Bruxelles
8. Rolland Cachera MF, Deheegher M, Bellisle F : Le rebond d'adiposité : contribution à l'obésité de l'enfant et de l'adulte. *Nestlé Nutrition Workshop* ; Vol 49 : Obésité de l'enfant et de l'adolescent
9. www.childhood-obesity.org
10. Arenz S, Ruckerl R, Koletzko B, von Kries R : Breast-feeding and childhood obesity : a systematic review. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004 ; 28 : 1247-56
11. Kalies H, Heinrich J, Borte N *et al* for the LISA Study Group : The effect of breastfeeding on weight gain in infants : results of a birth cohort study. *Eur J Med Res* 2005 ; 10 : 36-42
12. Grummer-Strawn LM, Mei Z : Does breastfeeding protect against pediatric overweight ? Analysis of longitudinal data from the Centers for Disease Control and Prevention Pediatric Nutrition Surveillance System. *Pediatrics* 2004 ; 113 : e81-6
13. Owen CG, Martin RM, Whincup PH, Smith GD, Cook DG : Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course : a quantitative review of published evidence. *Pediatrics* 2005 ; 115 : 1367-77
14. Bogen DL, Hanusa BH, Whitaker RC : The effect of breastfeeding with and without formula use on the risk of obesity at 4 years of age. *Obes Res* 2004 ; 12 : 1527-35
Erratum in : *Obes Res* 2004 ; 12 : A3
15. Chanoine JP : Ghrelin in Growth and Development. *Horm Res* 2005 ; 63 : 129-38
16. Pescovitz Ora H, Eugster Erica A : *Pediatric Endocrinology, Chap 43 : Childhood Obesity.* Williams and Wilkins, Lippincott 2004

Correspondance et tirés à part :

A. SENGIER
Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola
Unité de Gastro-entérologie et Nutrition
Avenue J.J. Crocq 15
1020 Bruxelles

Travail reçu le 11 août 2005 ; accepté dans sa version définitive le 16 août 2005.