

# Introduction générale sur la Nutrition lipidique périnatale et ses effets sur la santé de l'Homme

*Philippe GUESNET*

- ✓ Lipides de l'alimentation maternelle (grossesse, allaitement) et santé du nourrisson et de l'enfant
  - Aspect neurodéveloppemental
  - Obésité
  - Maladies allergiques

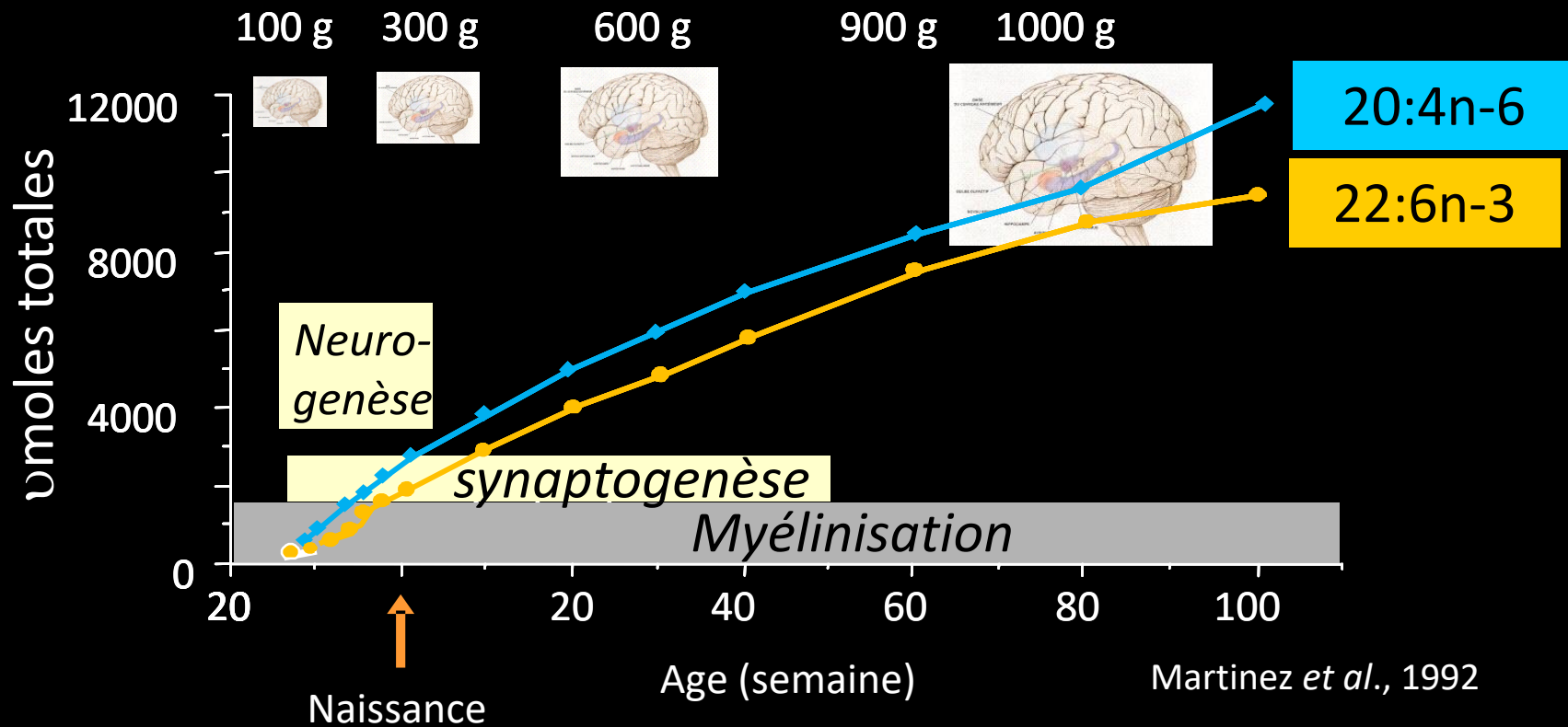


- ✓ **Femme enceinte:** Développement du conceptus et adaptation du métabolisme maternel (stockage de graisses)  $\longrightarrow$  Besoins énergétiques supplémentaires s'échelonnant entre 340 Kcal/jour (2<sup>ème</sup> trimestre) et 450 Kcal/j (3<sup>ème</sup> trimestre) (+14 g/j et +19 g/jour)
- ✓ **Femme allaitante:** Production du lait pour la croissance et le développement du nourrisson (65-72 kcal/L liée à la concentration élevée en lipides du lait maternel humain  $\approx$  50% de l'énergie)  $\longrightarrow$  Besoins énergétiques supplémentaires de 630 Kcal/jour (+25g/jour)

- ✓ Apport en énergie et en macro- et micro-nutriments (protéines, sucres, lipides, vitamines, minéraux) indispensables à la croissance rapide (développement) du fœtus puis du jeune au cours de la 1<sup>ère</sup> année de vie
- ✓ **Acides gras polyinsaturés (n-6 et n-3)**
- ✓ Vitamines (A, D et E)

# AGPI et développement cérébral et visuel du nourrisson et de l'enfant (vision, cognition)

## Accumulation préférentielle du DHA (22:6n-3) pendant la période périnatale



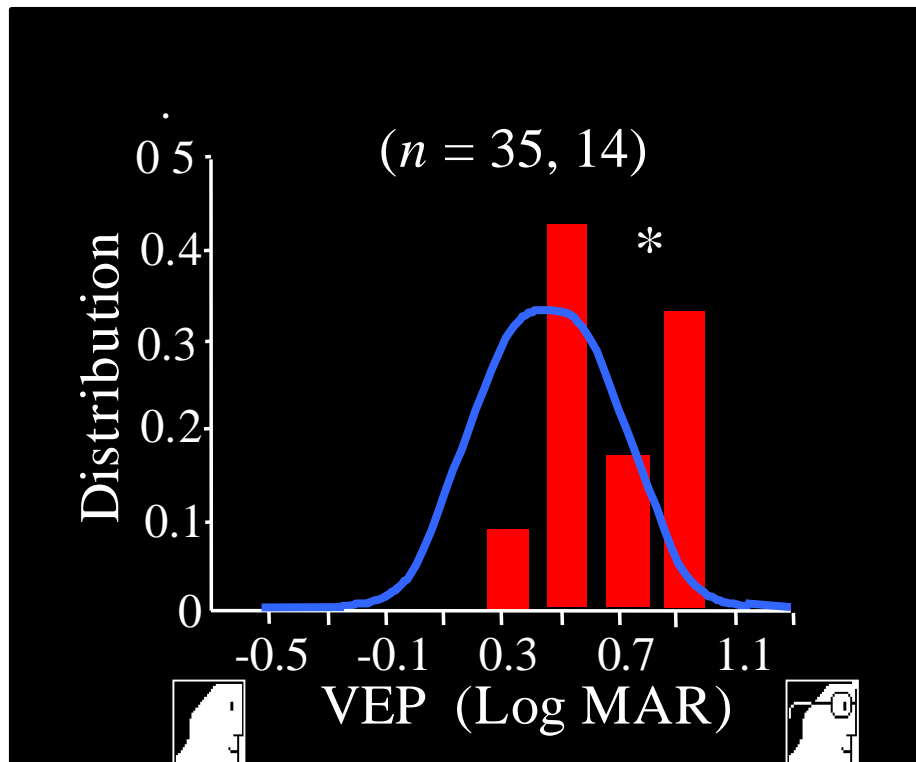
# AGPI et développement cérébral et visuel du nourrisson et de l'enfant (vision, cognition)

- ✓ **Etudes réalisées chez le rongeur puis le singe**  
Alimentation maternelle chronique pauvre en AGPI n-3 (18:3n-3 et 22:6n-3) pendant la gestation et la lactation (Alessandri *et al.*, 2004)

# AGPI et développement cérébral et visuel du nourrisson et de l'enfant (vision, cognition)

**Chez l'enfant né à terme nourri pendant 4 mois avec des formules pauvres en AGPI n-3**

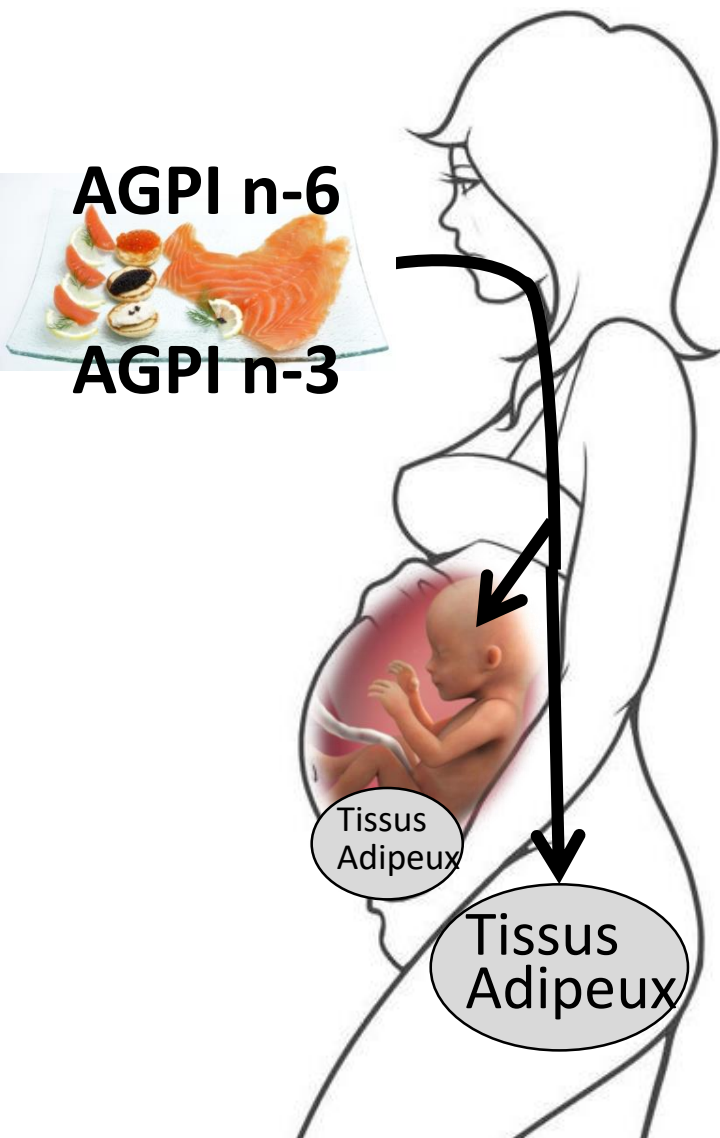
- Diminution de 35% de la teneur cérébrale en DHA (Farquharson et al., 1995)
- Diminution du niveau d'acuité visuelle (Birch et al., 1992)



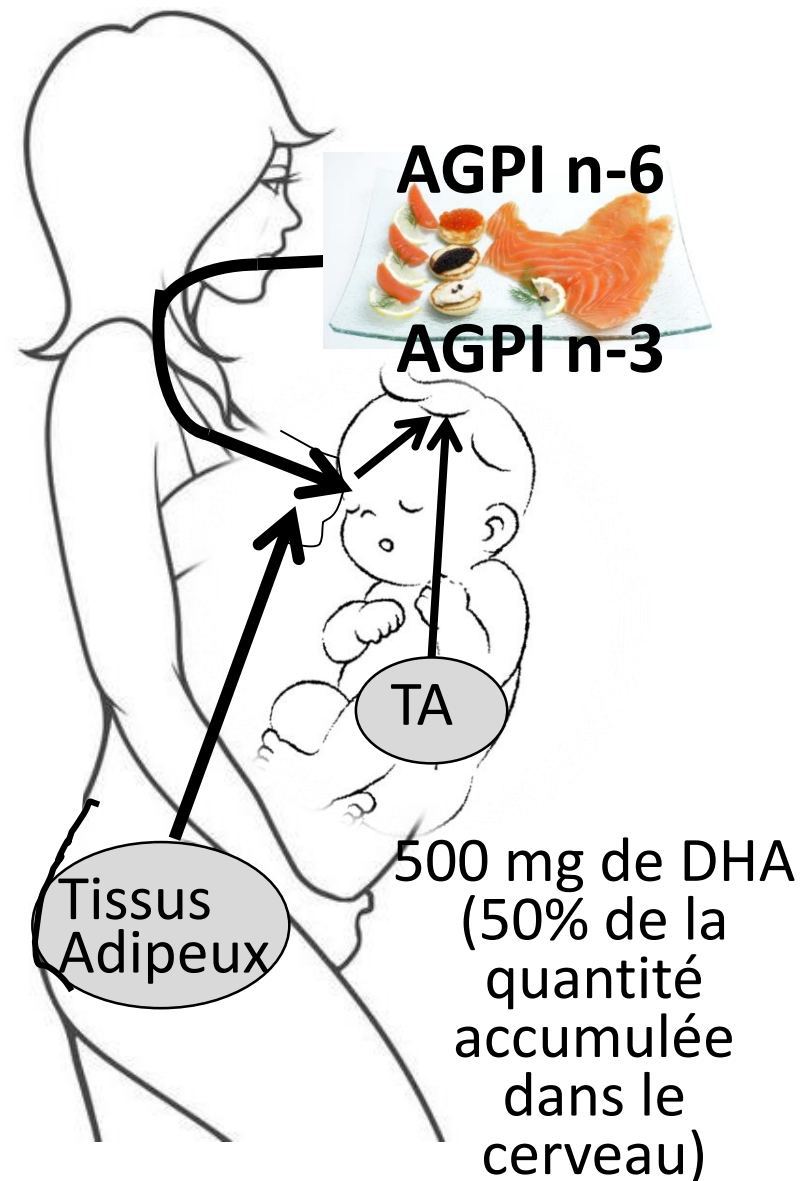
Effets à long terme observés à l'âge de 3 ans sur la stéréoacuité et le niveau de reconnaissance des lettres

# Métabolisme des AGPI

## GROSSESSE



## ALLAITEMENT



# AGPI et développement cérébral et visuel du nourrisson et de l'enfant (vision, cognition)

## ✓ Etudes réalisées chez la femme enceinte

Etudes d'observation ( $n = 5$ ): —————> électroencéphalogramme plus mature chez les nouveaux-nés ayant une teneur plasmatique plus élevée en DHA (Helland *et al.*, 2001)

Etude DOMInO conduite sur 2399 femmes enceintes (+ 800 mg DHA/j) —————> globalement pas d'effet sur le développement cognitif et neurodéveloppement sur 700 enfants âgés de 18 mois mais moins d'enfants présentent un retard (test de Bailey), et sur 726 enfants âgés de 4 ans (Gould *et al.*, 2016)

# AGPI et développement cérébral et visuel du nourrisson et de l'enfant (vision, cognition)

## ✓ Etudes réalisées chez la femme enceinte

Etude d'observation et/ou d'intervention chez la femme enceinte (Innis et Elias, 2003; Innis *et al.*, 2008; Mulder *et al.*, 2014)

Daily intakes of total fat and individual n-6 and n-3 fatty acids<sup>1</sup>

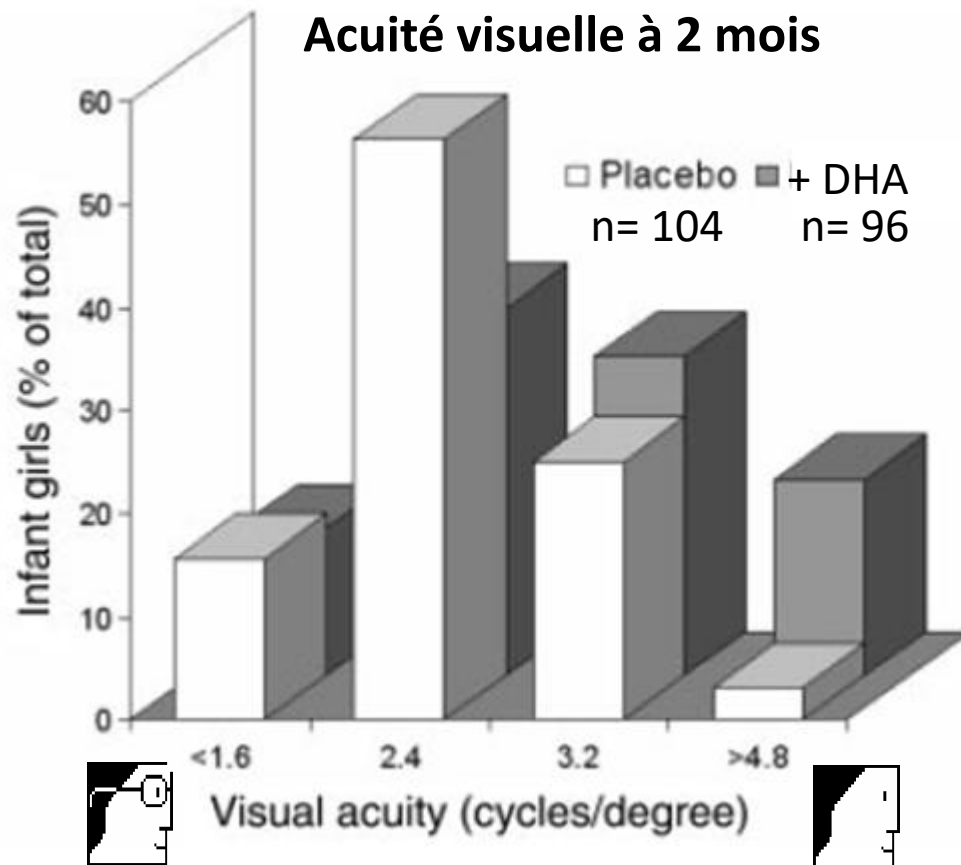
**28<sup>ème</sup> - 35<sup>ème</sup> semaine de grossesse (n = 55)      Consommation**

Linoleic (18:2n-6) (g)	11.2 ± 0.4 (2.9-24.2)
α-Linolenic (18:3n-3) (g)	1.6 ± 0.10 (0.16-3.6)
Arachidonic (20:4n-6) (mg)	121 ± 8 (15-301)
Eicosapentaenoic (20:5n-3) (mg)	78 ± 2 (4-125)
Docosahexaenoic (22:6n-3) (mg)	160 ± 20 (24-524)

# AGPI et développement cérébral et visuel du nourrisson et de l'enfant (vision, cognition)

## ✓ Etudes réalisées chez la femme enceinte

Supplémentation randomisée en DHA (400 mg/jour) chez la femme enceinte 16<sup>ème</sup> semaine → Développement visuel (Innis *et al.*, 2008)

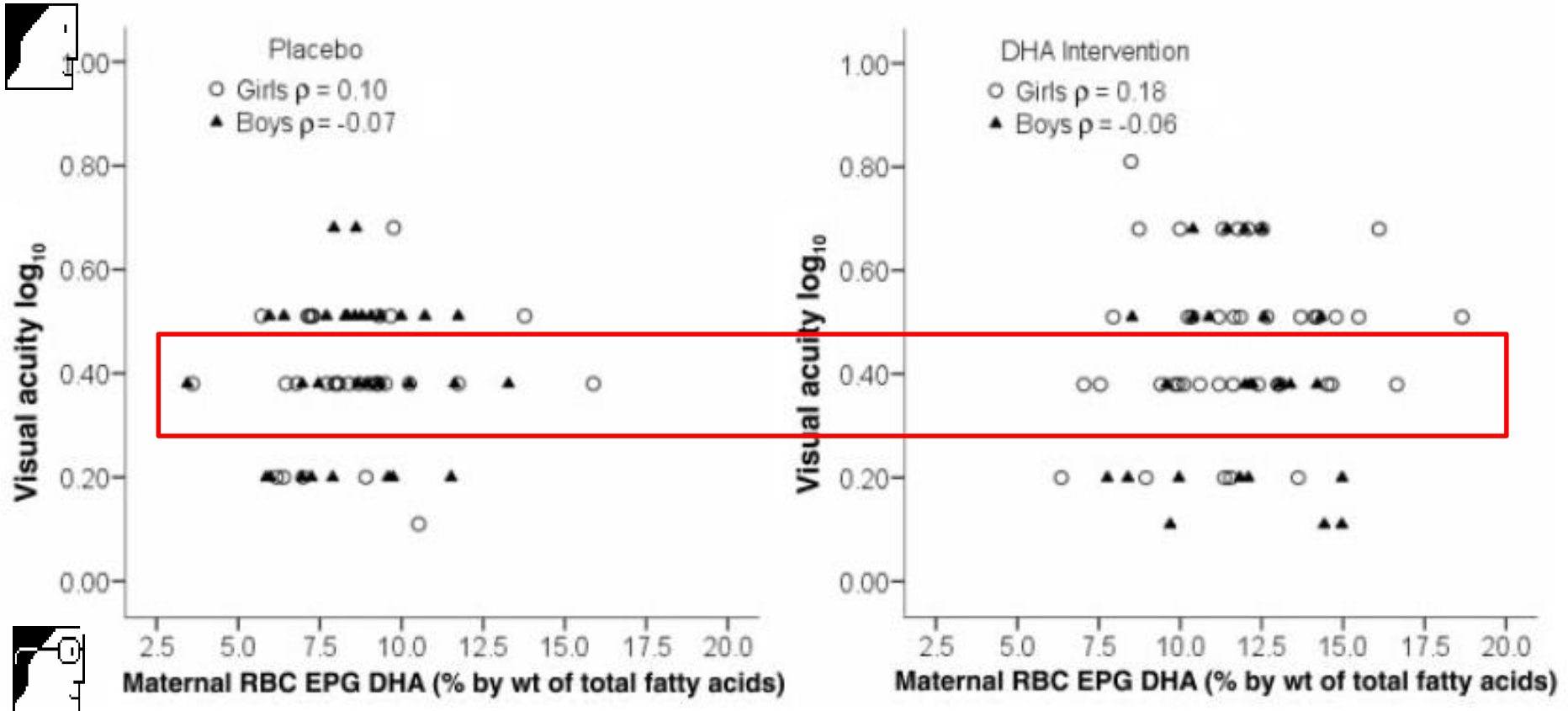


Les enfants allaités par des femmes avec leur régime de base présentent une réduction du niveau d'acuité visuelle +/- DHA

Le développement du langage est plus limité à l'âge de 18 mois (0,59% énergie ALA et 85mg/jour de DHA) (Mulder *et al.*, 2014)

# AGPI et développement cérébral et visuel du nourrisson et de l'enfant (vision, cognition)

## ✓ Etudes réalisées chez la femme enceinte

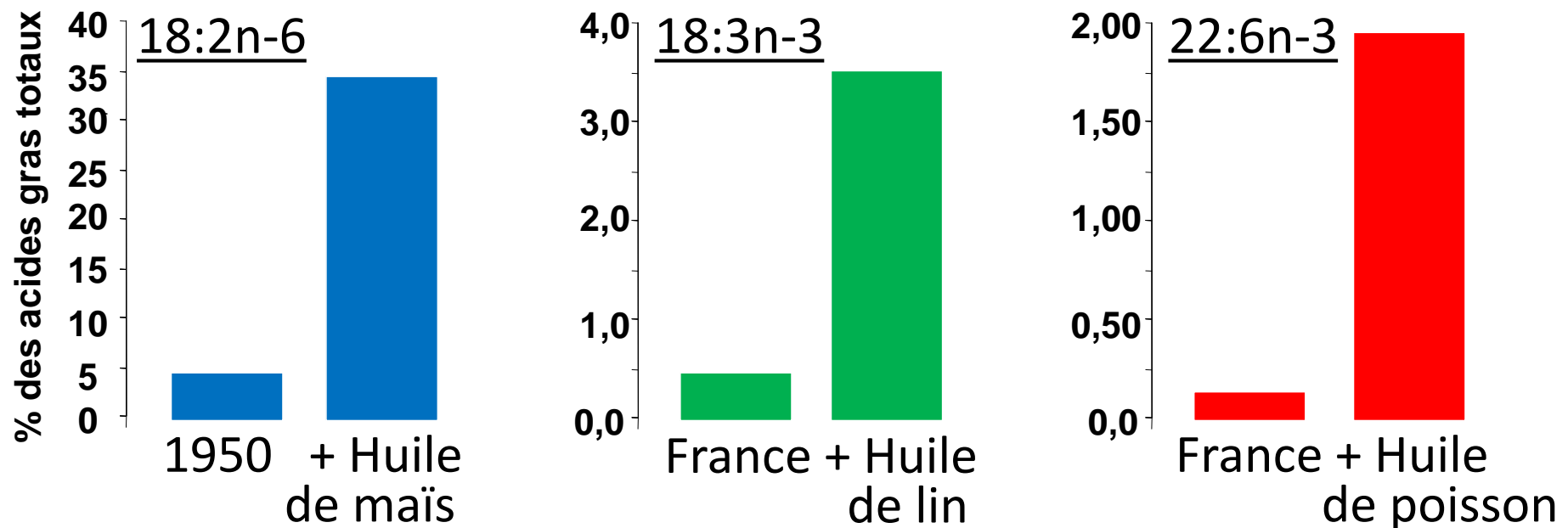


Ces tests visuels ne permettent pas de distinguer les enfants ayant un statut + élevé en DHA et un faible potentiel de développement/ statut + faible en DHA et un fort potentiel de développement

# AGPI n-3 et développement cérébral et visuel du nourrisson et de l'enfant (vision, cognition)

## ✓ Etudes réalisées chez la femme allaitante

Teneurs en acides gras polyinsaturés (et à un moindre degré en saturés)



Teneurs circulantes en acides gras polyinsaturés (plasma, hématies) dépendantes des teneurs du lait maternel

# AGPI n-3 et développement cérébral et visuel du nourrisson et de l'enfant (vision, cognition)

## ✓ Etudes réalisées chez la femme allaitante

Etudes d'observation chez la femme allaitante (Innis et *al.*, 2001)

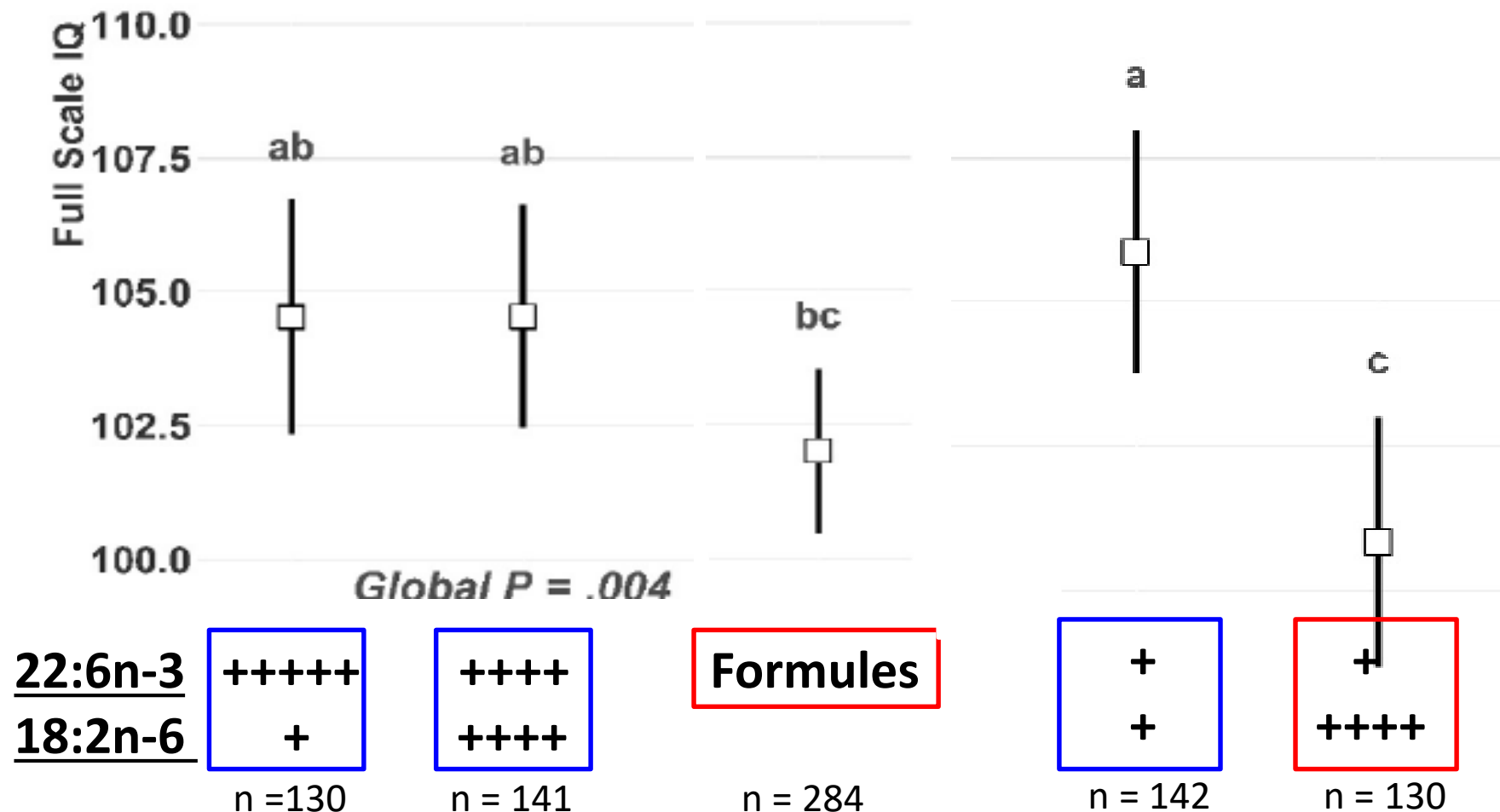
	Tertile of infant RBC DHA*		
	<8.54	8.55 to 10.77	>10.78
Visual acuity, mean (cycles/degree) + SD (octaves)			
2 months, n = 75	2.35 ± 0.41†	2.90 ± 0.35	3.50 ± 0.42†
4 months, n = 72	5.63 ± 0.30	5.06 ± 0.31	4.99 ± 0.29
6 months, n = 69	9.03 ± 0.27	8.67 ± 0.35	9.41 ± 0.24
12 months, n = 66	8.00 ± 0.30†	9.89 ± 0.36	11.0 ± 0.47†

Relation positive avec le niveau de développement du langage (2 mois et 9 mois)

# AGPI n-3 et développement cérébral et visuel du nourrisson et de l'enfant (vision, cognition)

## ✓ Cohorte EDEN)

Lien entre la teneur en AGPI du lait maternel et le QI de l'enfant âgés de 5 – 6 ans (Bernard et *al.*, 2017)

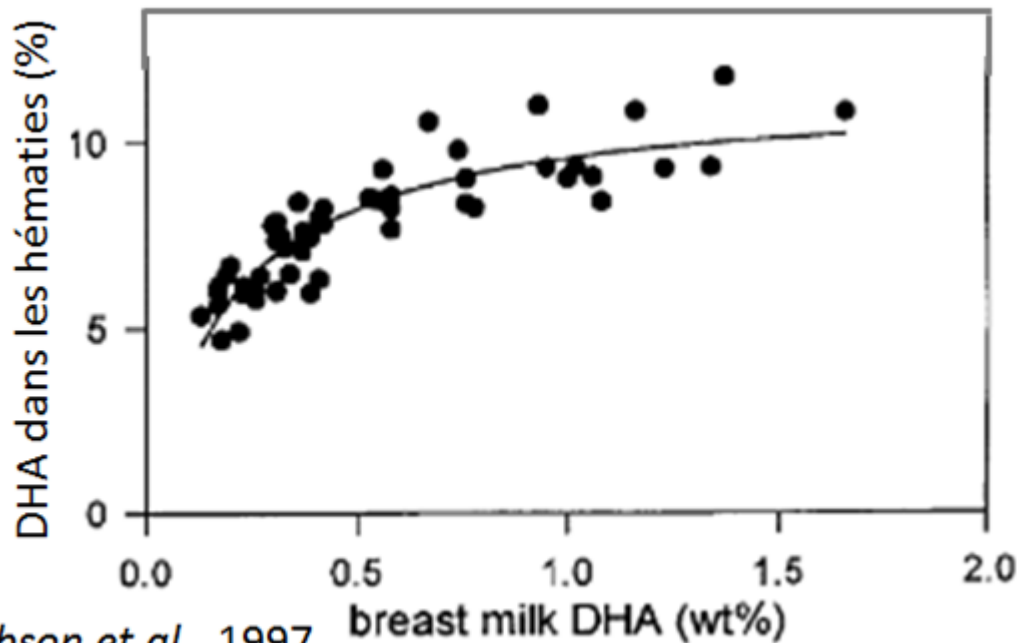


# AGPI n-3 et développement cérébral et visuel du nourrisson et de l'enfant (vision, cognition)

## ✓ Etudes réalisées chez la femme allaitante

Etudes d'intervention nutritionnelle chez la femme allaitante (Jensen et Lapillonne, 2009; Innis *et al.*, 2014)

Peu d'études (+DHA) —————> pas d'impact, impact positif voire négatif chez les enfants allaités (5 ans)



Pas d'impact sur l'acuité visuelle des enfants à 12 et 18 mois (PEV, 35-40 semaines d'allaitement)

Relation positive entre le statut en DHA et le niveau de développement psychomoteur à 1 an

# AGPI et développement de l'obésité

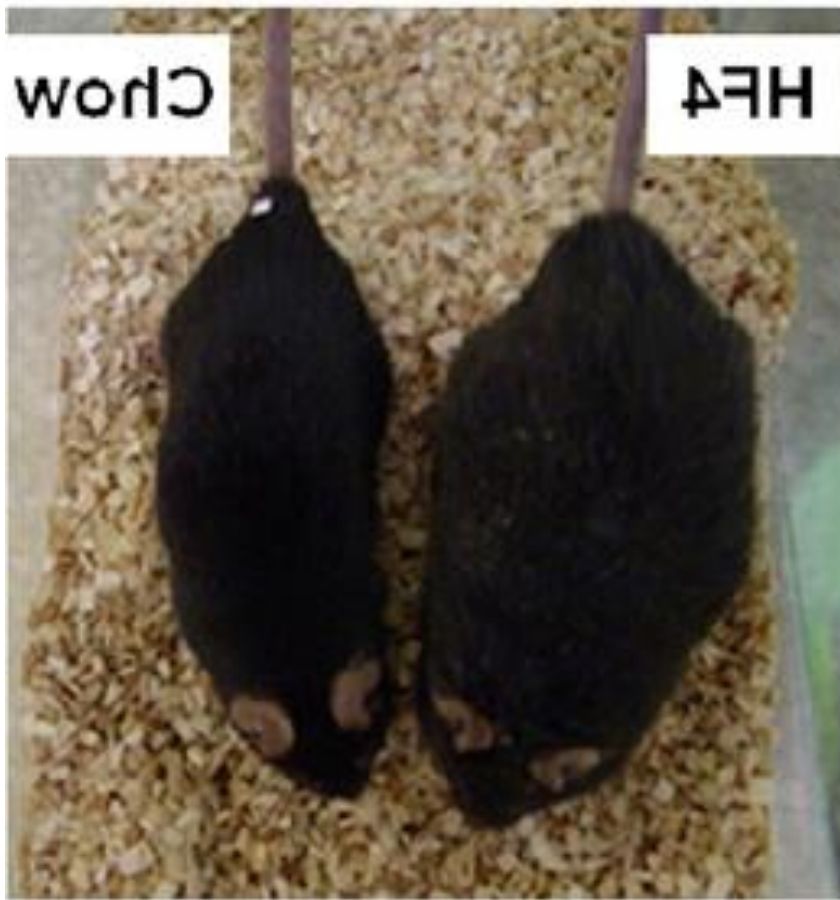
- **Hypothèse:** Des déséquilibres d'apport en AGPI pendant la période périnatale (*susceptibilité à développer une obésité à l'âge adulte est déterminée ou « programmée » + sensible en terme d'impact de la nutrition*) pourraient être responsables de l'augmentation de la prévalence du surpoids et de l'obésité chez l'enfant et l'adulte (Ailhaud *et al.*, 2006)

les acides gras de la série n-6 sont plus adipogéniques que les acides gras de la série n-3 pour promouvoir un développement du tissu adipeux, potentialisé par l'insuline (apport élevé en glucides)

Hyperplasie et hypertrophie

# AGPI et développement de l'obésité

- Etudes *in vivo* chez l'animal - Effet obésogène d'un régime hyperlipidique déséquilibré n-6/n-3 consommé sur plusieurs générations
- Rapport LA/LNA      4  $\longrightarrow$  29



Massiera et al. 2003, 2010

Prévention de l'obésité par l'introduction de n-3 (18:3n-3, rapport de 2 (Massiera et al., 2003)

$\longrightarrow$  induit un état pro-adipogénique et pro-inflammatoire au niveau du tissu adipeux associé à une obésité trans-générationnelle (Massiera et al., 2010)

# AGPI et développement de l'obésité

- ✓ EPA, DHA: études animales sont cohérentes et suggèrent un effet inhibiteur sur le développement du tissu adipeux (hyperplasie et hypertrophie) —————> jeune et adulte (Hauner et al., 2013).
  - ↘ lipogenèse, ↗ adiponectine, ↗ leptine, ↘ TNF- $\alpha$  et IL-6

# AGPI et développement de l'obésité

## ■ Etudes d'observation avec le statut de la femme enceinte/naissance

Etudes prospectives conduites sur des couples mères-enfants (300 à 1000) —————> Consommation et statut sanguin en n-6 et en n-3 pendant toute la période de grossesse et à la naissance (cordon)

—————> Adiposité chez l'enfant à l'âge de 3 à 6 ans (BMI, plis cutanés) (Donahue *et al.*, 2011; Moon *et al.*, 2013; De Vries *et al.*, 2014)

AA/EPA+DHA à la 29<sup>ème</sup> semaine (consommation et statut sanguin) et au cordon sont positivement corrélés, avec les mesures de plis cutanés (somme)  
Corrélation uniquement avec EPA + DHA ou encore avec des AGPI intermédiaires

# AGPI et développement de l'obésité

## ✓ Etudes réalisées chez la femme enceinte

Etude d'observation la Generation R Study (Vidakovic *et al.*, 2016) → concentrations plasmatiques en AG (PLTs) à la 20<sup>ème</sup> semaine et mesure de l'adiposité chez les enfants (6 ans)(absorptiométrie à rayons X en double énergie)

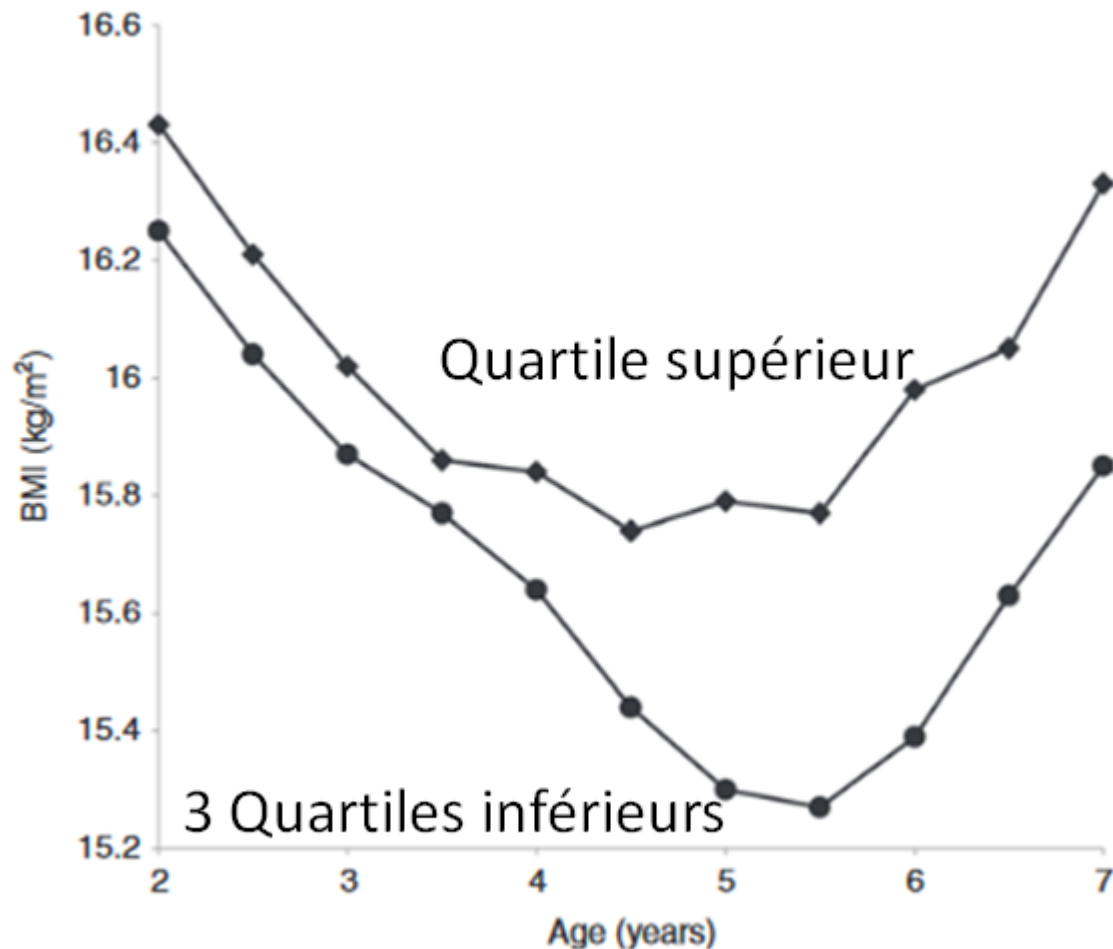
Maternal n-6 PUFAs in SDSs	BMI ( <i>n</i> = 4830)	Total body fat mass, % ( <i>n</i> = 4706)	Preperitoneal fat mass area ( <i>n</i> = 3912)
LA			
Basic model	0.03 (0.00, 0.06)*	0.08 (0.06, 0.11)*	0.06 (0.03, 0.08)*
Full model	0.01 (−0.02, 0.04)	0.05 (0.03, 0.08)*	0.03 (−0.00, 0.06)
AA			
Basic model	0.09 (0.06, 0.11)*	0.08 (0.05, 0.10)*	0.08 (0.05, 0.11)*
Full model	0.01 (−0.02, 0.04)	−0.01 (−0.04, 0.02)	0.02 (−0.01, 0.05)

- Corrélation < 0 avec l'EPA et le DHA (rien avec l'ALA)
- Corrélation > 0 avec LA et rapport n-6/n-3 à la naissance (Pereira-da-Silva *et al.*, 2015; Bernard *et al.*, 2017)

# AGPI et développement de l'obésité


## ✓ Etudes réalisées chez la femme allaitante

Etude d'observation la Copenhagen Prospective Study (Pedersen et al., 2012) —→ Teneur en DHA dans le lait et mesure du BMI chez l'enfant (2-7 ans,  $n = 281$ )



# AGPI et développement de l'obésité

## ✓ Etude d'intervention menée chez la femme enceinte/ allaitante

Etude d'intervention randomisée "INFAT study "(Allemagne) conduite sur 200 couples mères-enfants  de la 15<sup>ème</sup> semaine de grossesse au 4<sup>ème</sup> mois d'allaitement avec une ingestion de 1,2 g/jour d'EPA + DHA avec mesure des plis cutanés jusqu'à l'âge de 1 an (Hauner *et al.*, 2012)

**Aucune répercussion sur les mesures anthropométriques**

 Niveau de consommation de base en n-6 et n-3 convenable pour cette population (longue-chaîne n-3)

 Facteurs confondants non pris en compte (exemple de l'insulinémie)

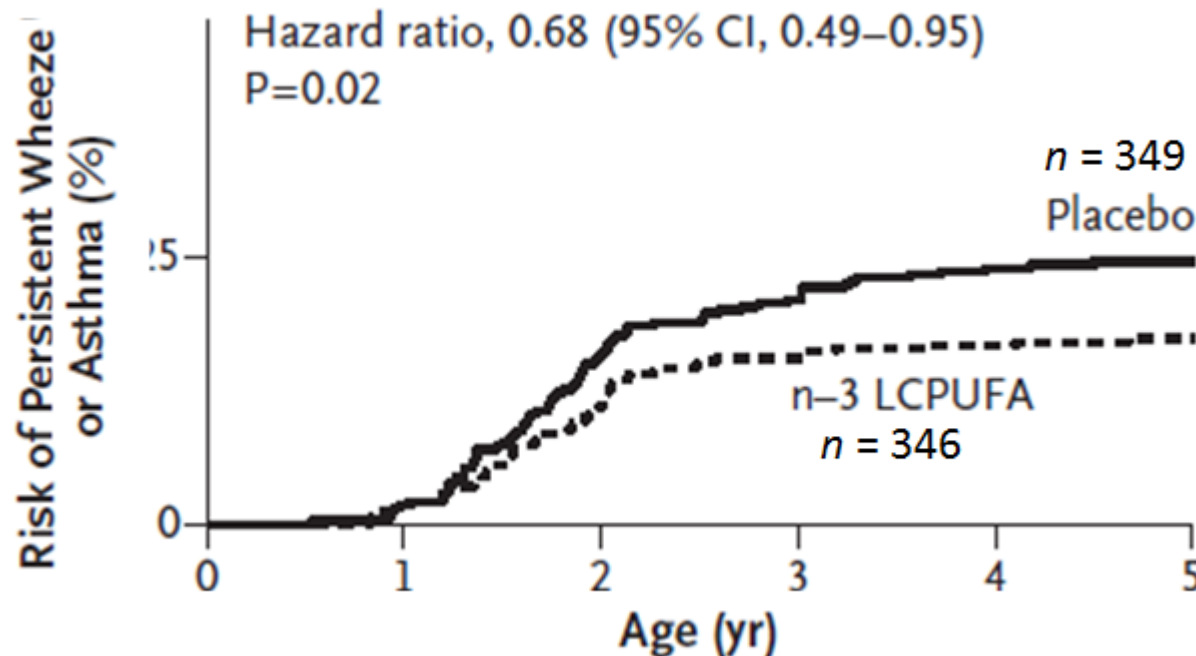
# AGPI n-3 et développement des maladies allergiques

## Revue de Miles et Calder (2017)

✓ Développement du système immunitaire pendant les périodes fœtales et post-natale → impact de la nutrition

# AGPI n-3 et développement des maladies allergiques

✓ Etudes d'observation ayant mesurées les teneurs dans le plasma des mères, dans le lait → données inconsistantes pour EPA et DHA



Réduction de 30% de l'incidence de l'asthme chez l'enfant

# CONCLUSIONS

## ✓ BESOINS ET ANC pour les femmes enceintes ou allaitantes

Développement cérébral du nouveau-né (grossesse et allaitement) mais également sur la santé de la mère (grossesse).

Tableau 20. Evaluation des besoins physiologiques en AGPI précurseurs et dérivés chez la femme enceinte (3<sup>ème</sup> trimestre) et allaitante.

	Acide linoléique (g.j <sup>-1</sup> )	Acide α-linolénique (g.j <sup>-1</sup> )	Acide docosahexaénoïque (mg.j <sup>-1</sup> )
Femme enceinte	4,6	1,8	250
Femme allaitante	5,0	2,0	250

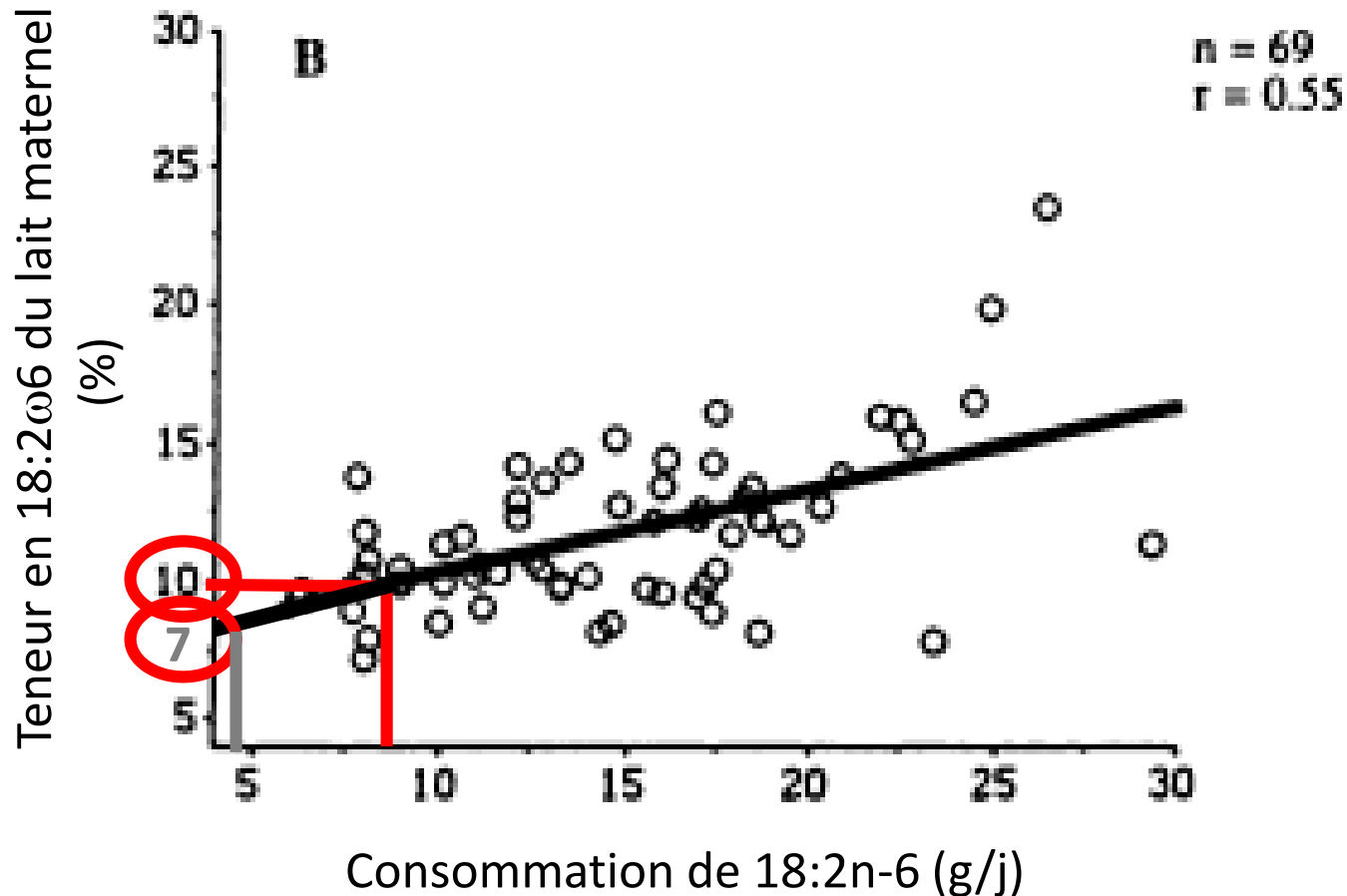
Diabète gestationnel: transfert placentaire du DHA déficient →  
Contrôle du diabète par l'apport en sucres (Léveillé et al., 2017)

# CONCLUSIONS

✓ ANC et teneurs en AGPI du lait maternel

**18:2n-6 → 7 à 10% des AGT**

(Martin *et al.*, 1993)

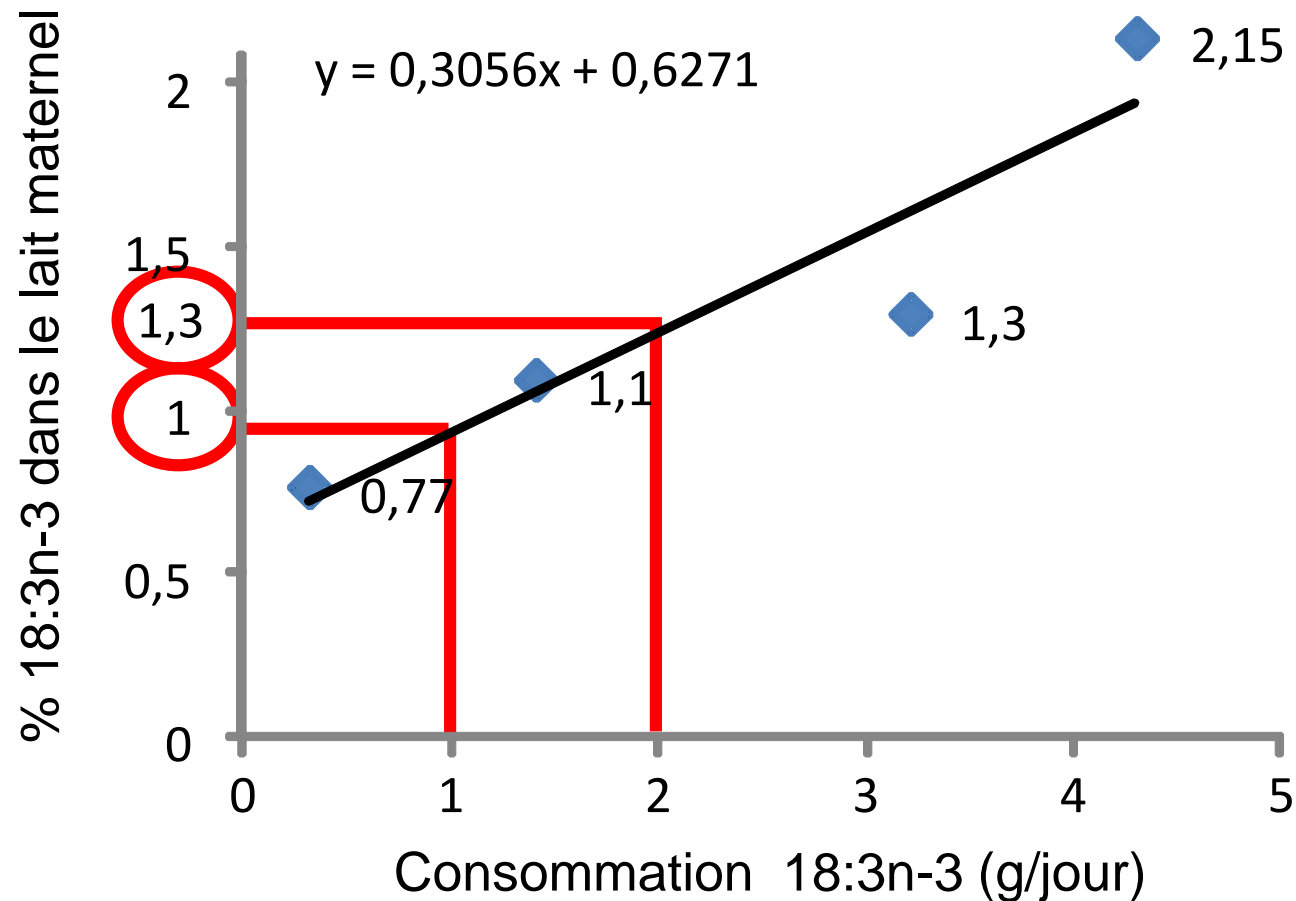


# CONCLUSIONS

## ✓ ANC et teneurs en AGPI du lait maternel

**18:3n-3 → 1% à 1,3 – 1,5% des AGT**

(Mazurier *et al.*, 2017)

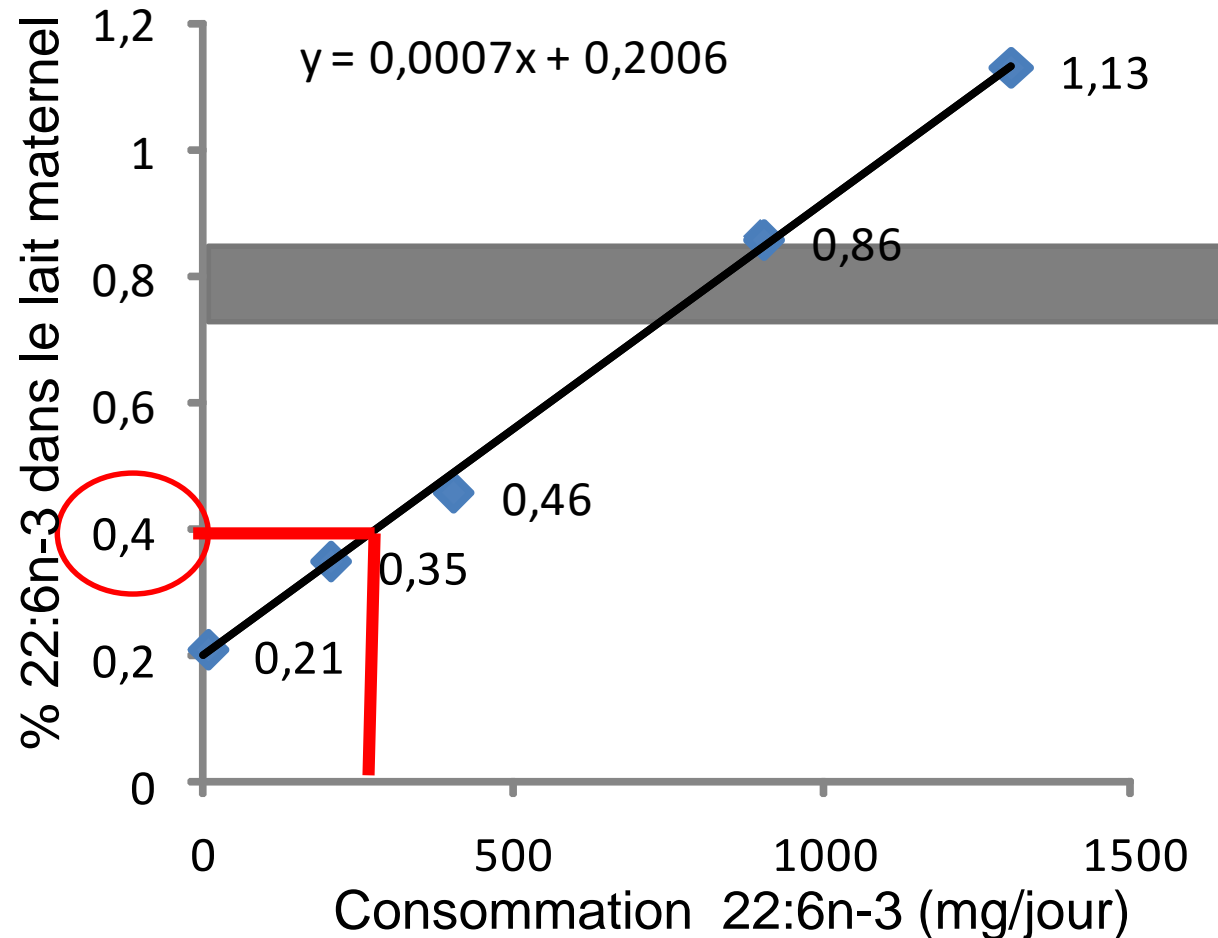


# CONCLUSIONS

## ✓ ANC et teneurs en AGPI du lait maternel

**22:6n-3**  $\longrightarrow$  **0,4 – 0,5% des AGT**

(Gibson *et al.*, 1997)



# CONCLUSIONS – Nouvelles questions

**Polymorphisme des gènes** impliqués dans le métabolisme des AGPI (FADS) → associations entre le statut en AGPI n-3 à longue chaîne maternel et la consommation de poisson et le développement cognitif de l'enfant (Molto-Puigmartí *et al.*, 2010; Yeates *et al.*, 2015)

# **Merci pour votre attention**

**In memorandum**

Professor Sheila M. Innis (1953–2016)

University of Vancouver





## Niveau de consommation en EPA + DHA via l'apport en produits de la mer dans 4 villes côtières en France (étude Calipso)

	Femmes en âge de procréer (18-44 ans)		
	n=98		
	Moy	ET	P95
Lipides (g/l)	5,80	4,97	15,5
Acides gras			
C20:5 n-3 (EPA)	472	415	1337
C22:5 n-3 (DPA)	128	120	334
C22:6 n-3 (DHA)	837	762	2393
AGS	1364	1197	3806
AGMI	1455	1307	3924
AGPI	2145	1880	5946
oméga 3	1692	1498	4836
oméga 6	421	392	1074

« La consommation de saumon contribue en moyenne pour 33% de la recommandation d'apport en EPA et DHA, le maquereau pour 28% et la sardine pour 24% »

# AGPI et développement cérébral et visuel du nourrisson et de l'enfant (vision, cognition)

## ✓ Etudes réalisées chez la femme enceinte

Etude d'observation multicentrique sur le développement cognitif (Kim *et al.*, 2017)

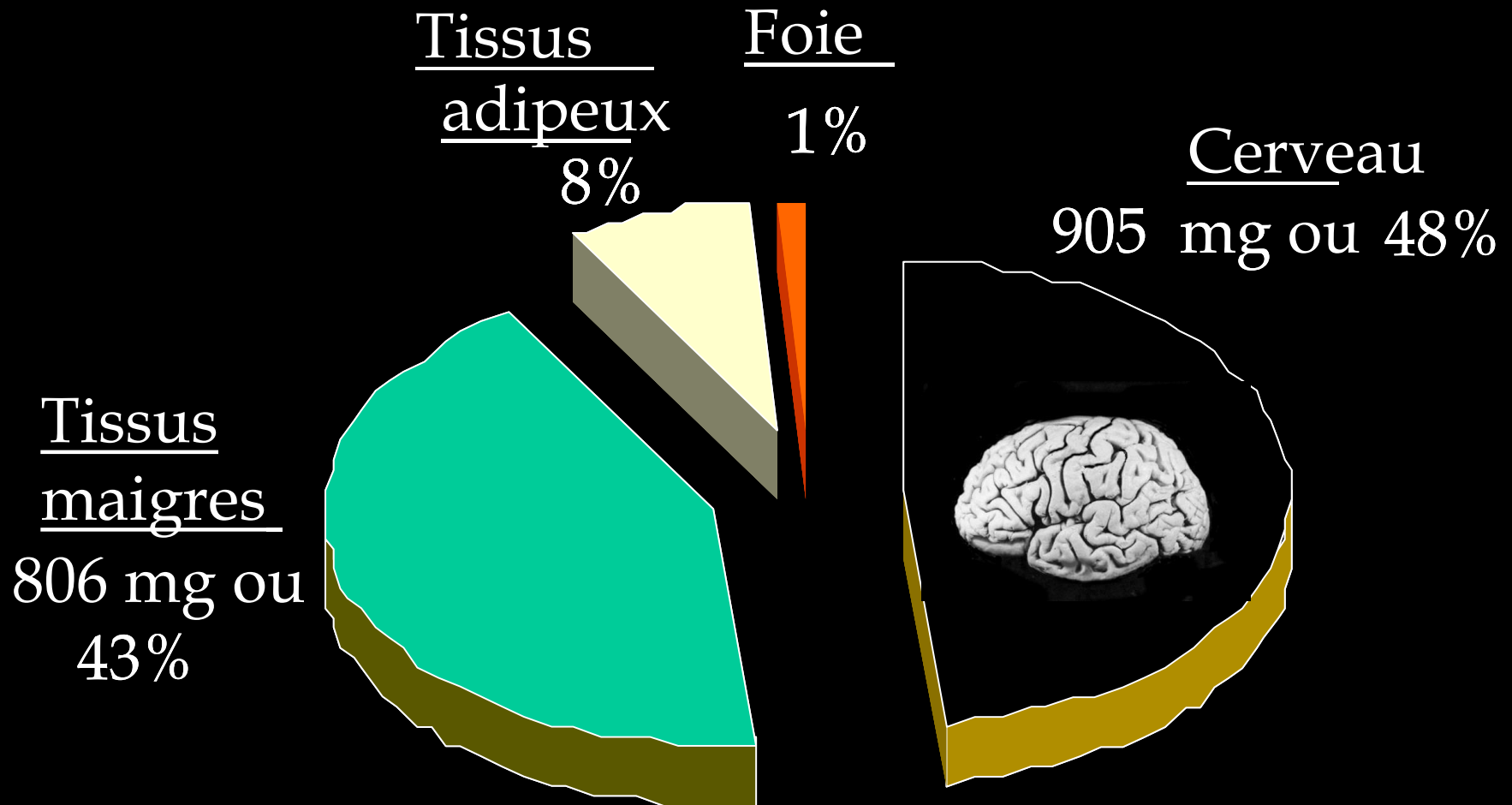
Consommation g/jour à la 20<sup>ème</sup> semaine de grossesse

Nutrient intake	<i>n</i>	Mean $\pm$ S.D.	Range
LA	960	9.8 $\pm$ 6.1	0.03 -47.2
ALA	-	1.0 $\pm$ 0.8	0.01 - 8.0
EPA	-	0.1 $\pm$ 0.3	0 -3.4
DHA	-	0.3 $\pm$ 0.8	0 -9.8
LA/ALA	-	11.12 $\pm$ 6.9	0.1 -108.2

LA/ALA associé négativement avec le niveau de développement mental et psychomoteur (test de Bailey) chez les enfants âgés de 6 mois (rapport est supérieur à 10)

# AGPI et développement cérébral et visuel du nourrisson et de l'enfant (vision, cognition)

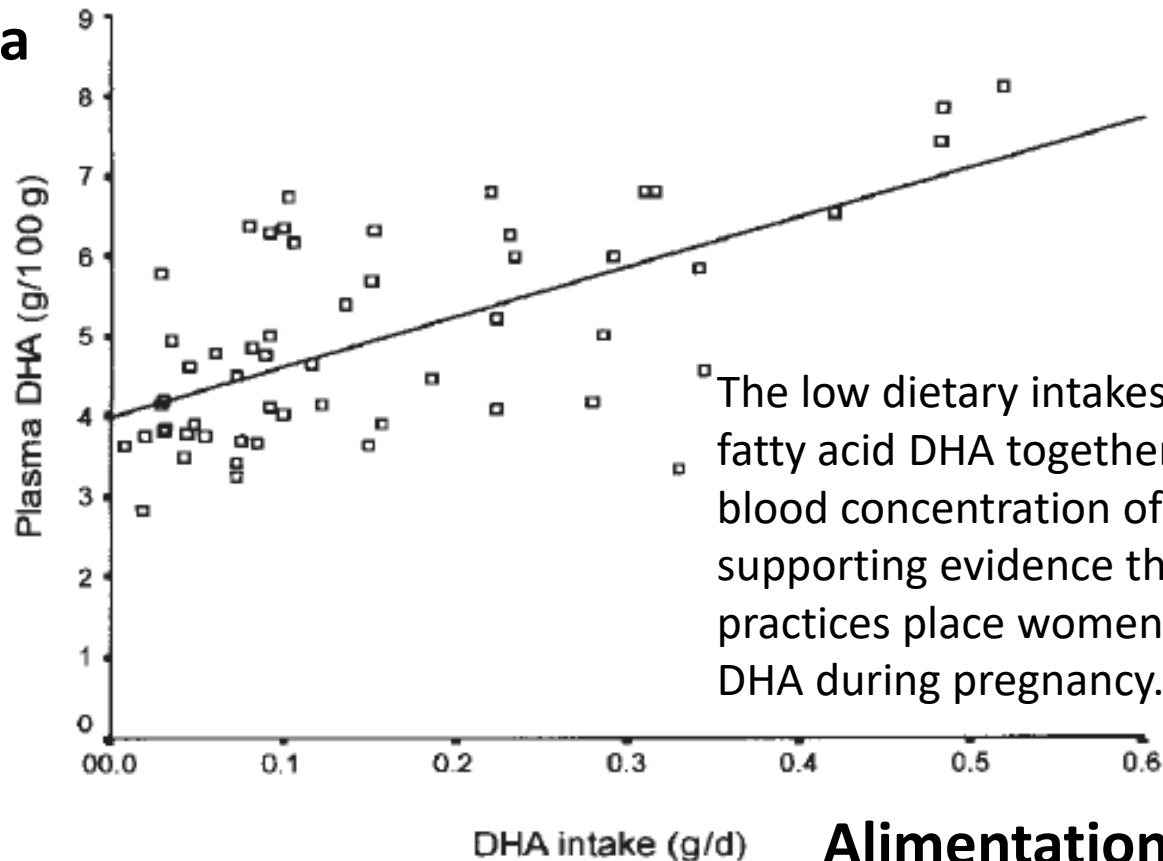
6 premiers mois d'allaitement maternel



# AGPI et développement cérébral et visuel du nourrisson et de l'enfant (vision, cognition)

## ✓ Etudes réalisées chez la femme enceinte

Plasma



L'apport en DHA détermine le statut du nourrisson à la naissance (et pour plusieurs semaines après la naissance)

# The relationship between breast milk leptin and adiponectin with child body composition from 3 to 5 years: a follow-up study

**D. M. Meyer<sup>1</sup>, C. Brei<sup>1</sup>, L. Stecher<sup>1</sup>, D. Much<sup>2</sup>, S. Brunner<sup>1</sup> and H. Hauner<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup>From the Else Kröner-Fresenius-Center for Nutritional Medicine, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Munich, Germany; <sup>2</sup>Institute of Diabetes Research, Helmholtz Zentrum München, Forschergruppe Diabetes, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Munich, Germany; <sup>3</sup>ZIEL – Institute for Food and Health, Nutritional Medicine Unit, Technische Universität München, Freising, Germany

Address for correspondence:  
H. Hauner, Else Kröner-Fresenius-

## Summary

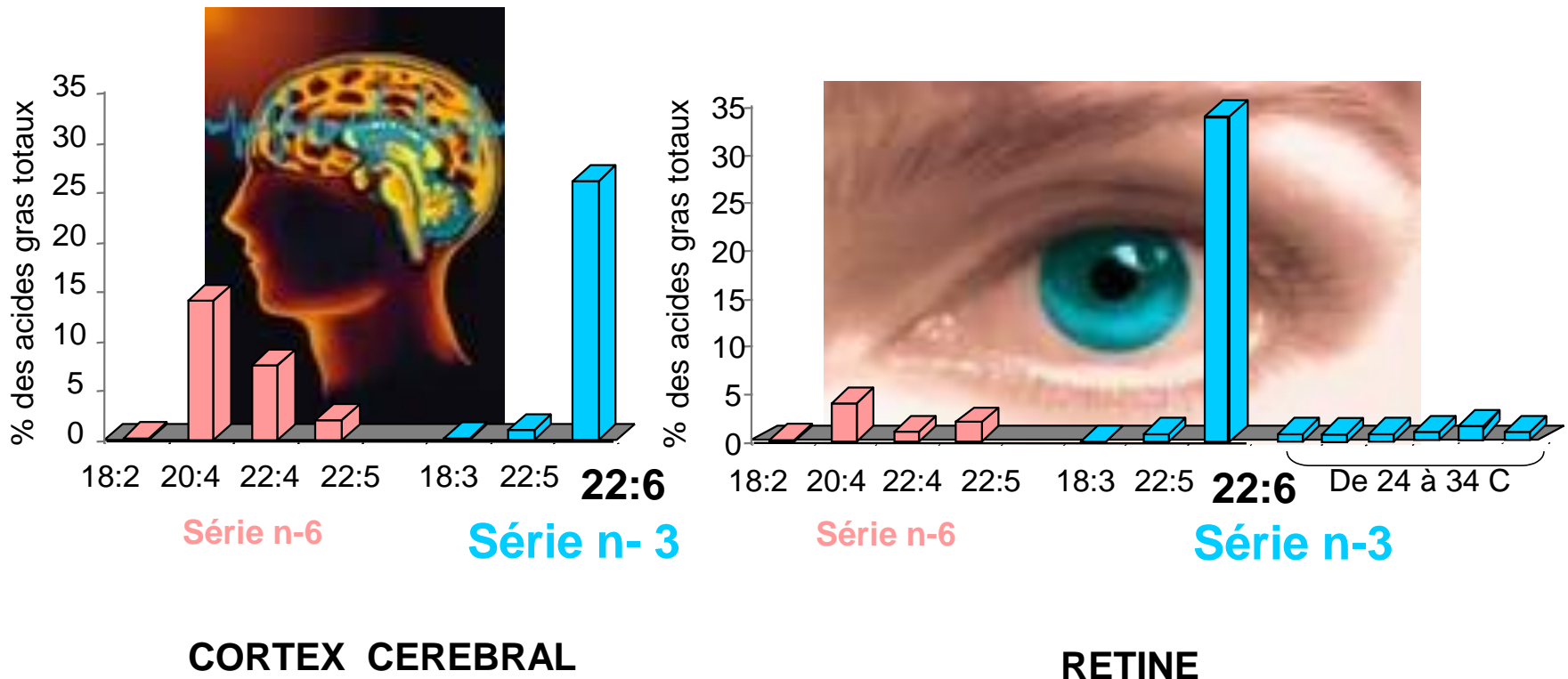
**Background:** Research indicates that breast milk contains bioactive components that influence metabolism in infancy and may play a role in the prevention of obesity in early childhood. In our initial study, 147 breastfeeding mother/child pairs were followed from birth to 2 years of age to examine the relationship between breast milk leptin and total adiponectin (collected at 6 weeks and 4 months postpartum) and infant body composition. Higher breast milk total adiponectin was related to greater fat mass and weight gain in children at 1 and 2 years of age, whereas leptin showed no association.

**Objectives/Methods:** In this follow-up, we examined the relationship between

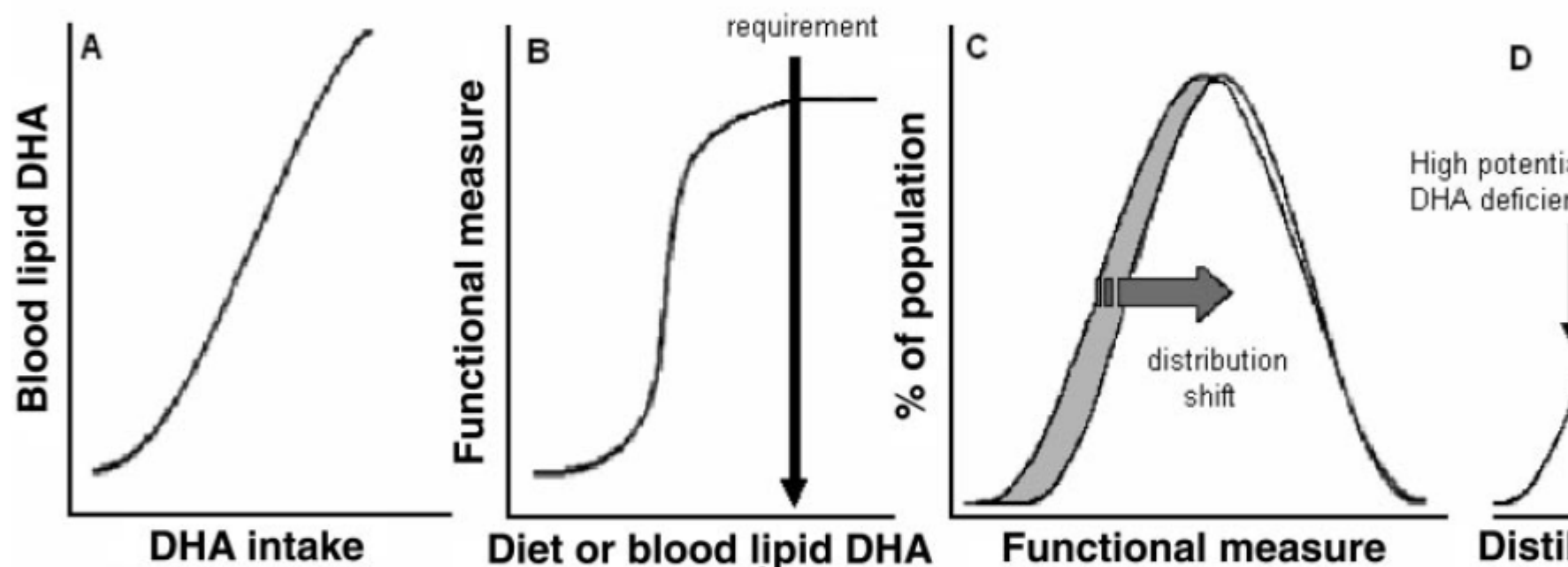
# AGPI et développement cérébral et visuel du nourrisson et de l'enfant (vision, cognition)



De 1970 à 1985: Incorporation élevée d'acide docosahexaénoïque (DHA, 22:6n-3) dans les membranes cérébrales (Alessandri *et al.*, 2004)



## DOCOSAHEXAENOIC ACID DEFICIENCY IN PREGNANCY



**FIGURE 1.** Anticipated effect of docosahexaenoic acid (DHA) supplementation on blood lipids (A), relation between functional measure and DHA intake (B), changes in distribution of a function dependent on DHA after DHA intervention in a group of DHA-sufficient individuals (C), and overlap between DHA-sufficient and -deficient individuals with different developmental potentials (D).

the DHA status that meets the needs for CNS function nor who or how many individuals are able to benefit from DHA supplementation if nutrition is known. To add complexity, infant development has a distribution in which the developmental potential of individual

expected to deliver one full-term infant. Information were collected on gestation, and infant visual acuity was measured. Because our purpose was to relate b

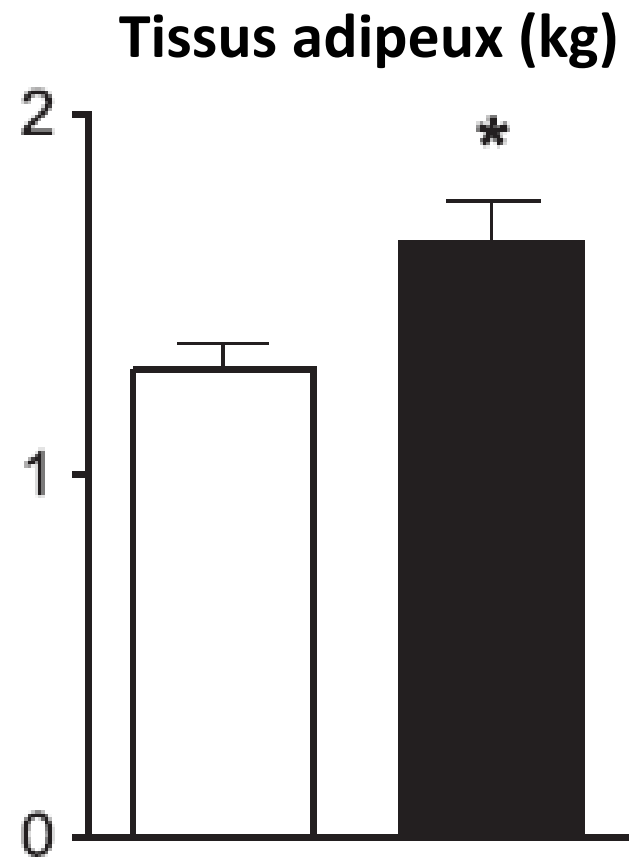


# AGPI et développement de l'obésité

## Déséquilibre n-6/n-3 et développement du tissu adipeux et de l'obésité chez l'enfant à l'âge de 4 mois (Rudolph *et al.*, 2017)

Tertiles du rapport n-6/n-3 dans le lait maternel arachidonique/eicosapentaénoïque + docosahexaénoïque

□ Inférieur  
■ Supérieur

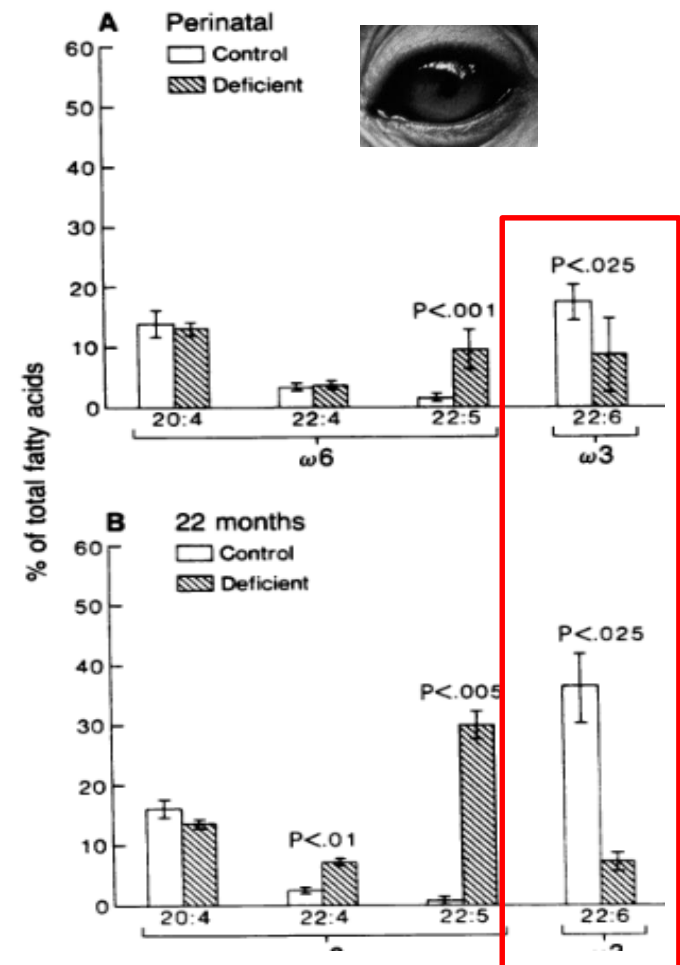
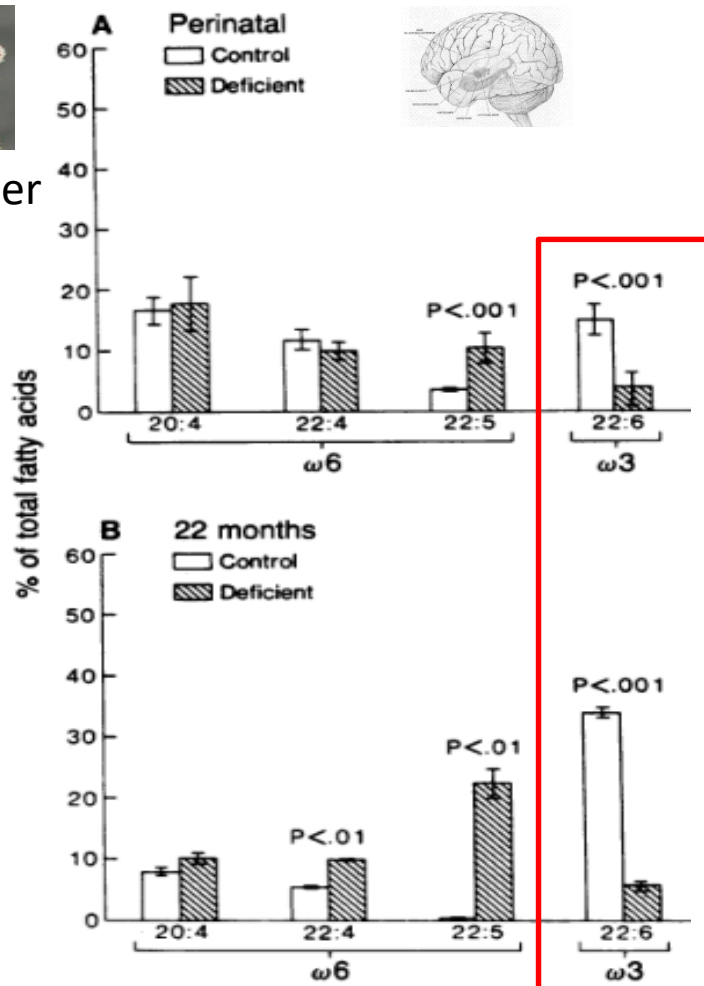


# AGPI n-3 et développement cérébral et visuel du nourrisson et de l'enfant (vision, cognition)

- ✓ Etudes réalisées chez le rongeur puis le singe
- Alimentation périnatale chronique pauvre en AGPI n-3/ contrôle



Neuringer  
et al.,  
1986

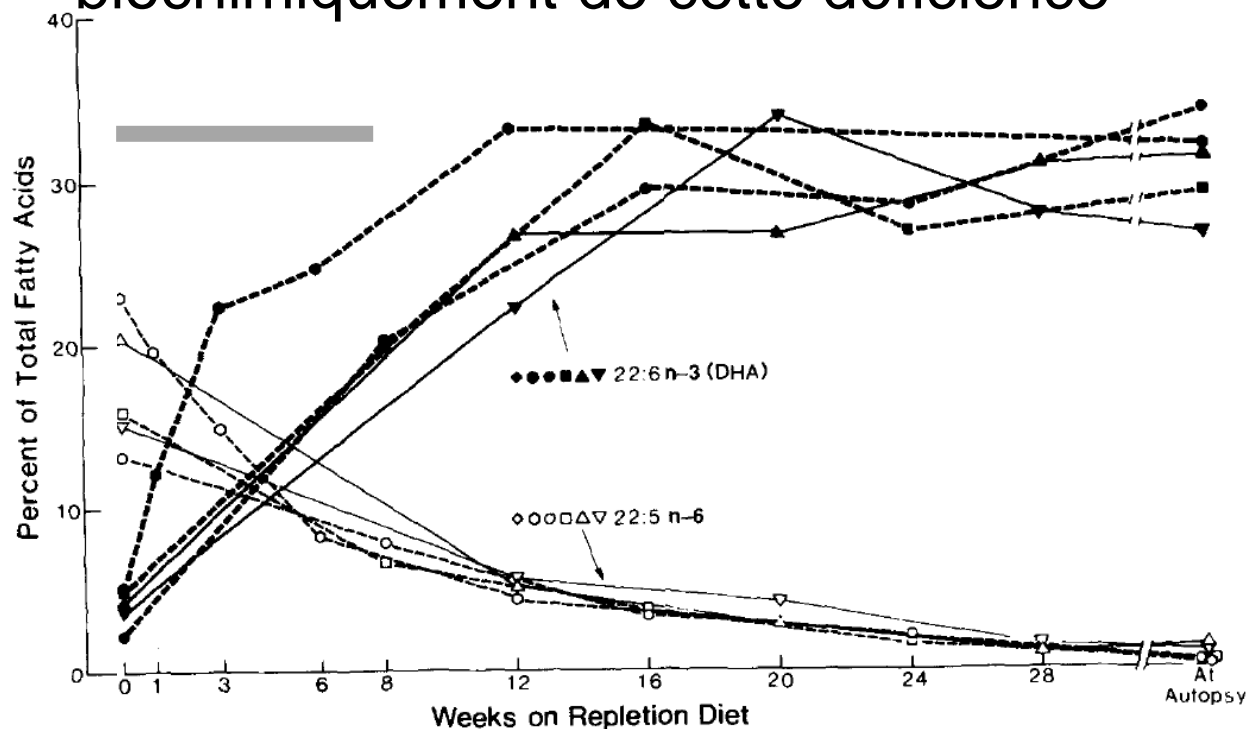


# AGPI n-3 et développement cérébral et visuel du nourrisson et de l'enfant (vision, cognition)

✓ Etudes réalisées chez le singe et le rongeur

↘ Paramètres visuelles et cognitifs

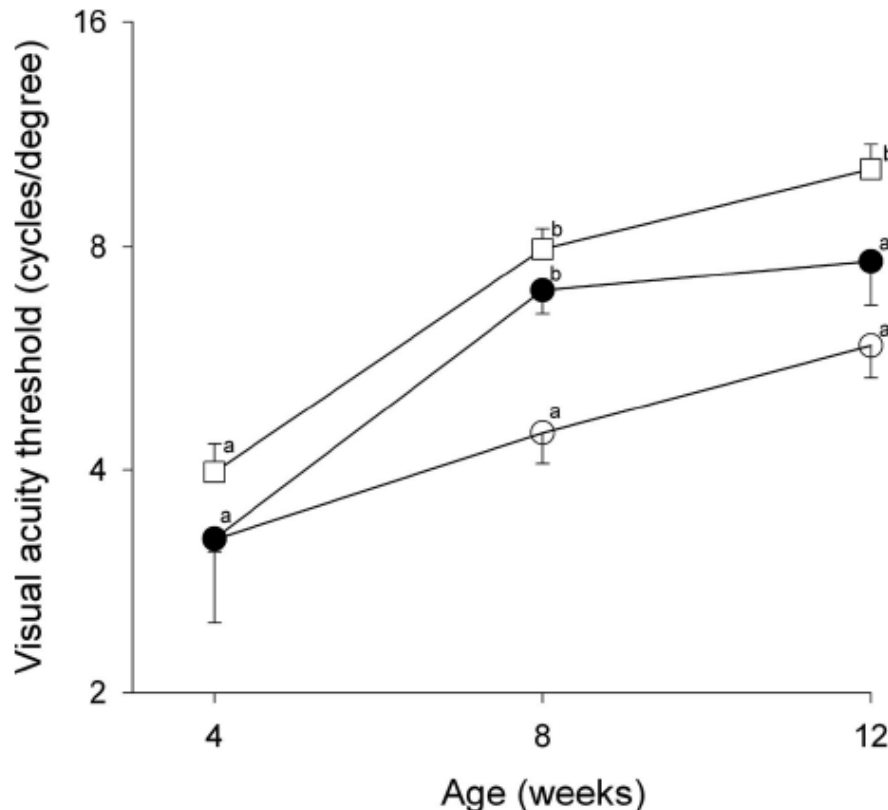
Plusieurs semaines (rongeur) et mois (singe) pour récupérer biochimiquement de cette déficience



# AGPI n-3 et développement cérébral et visuel du nourrisson et de l'enfant (vision, cognition)

✓ Etudes réalisées chez le singe et le rongeur

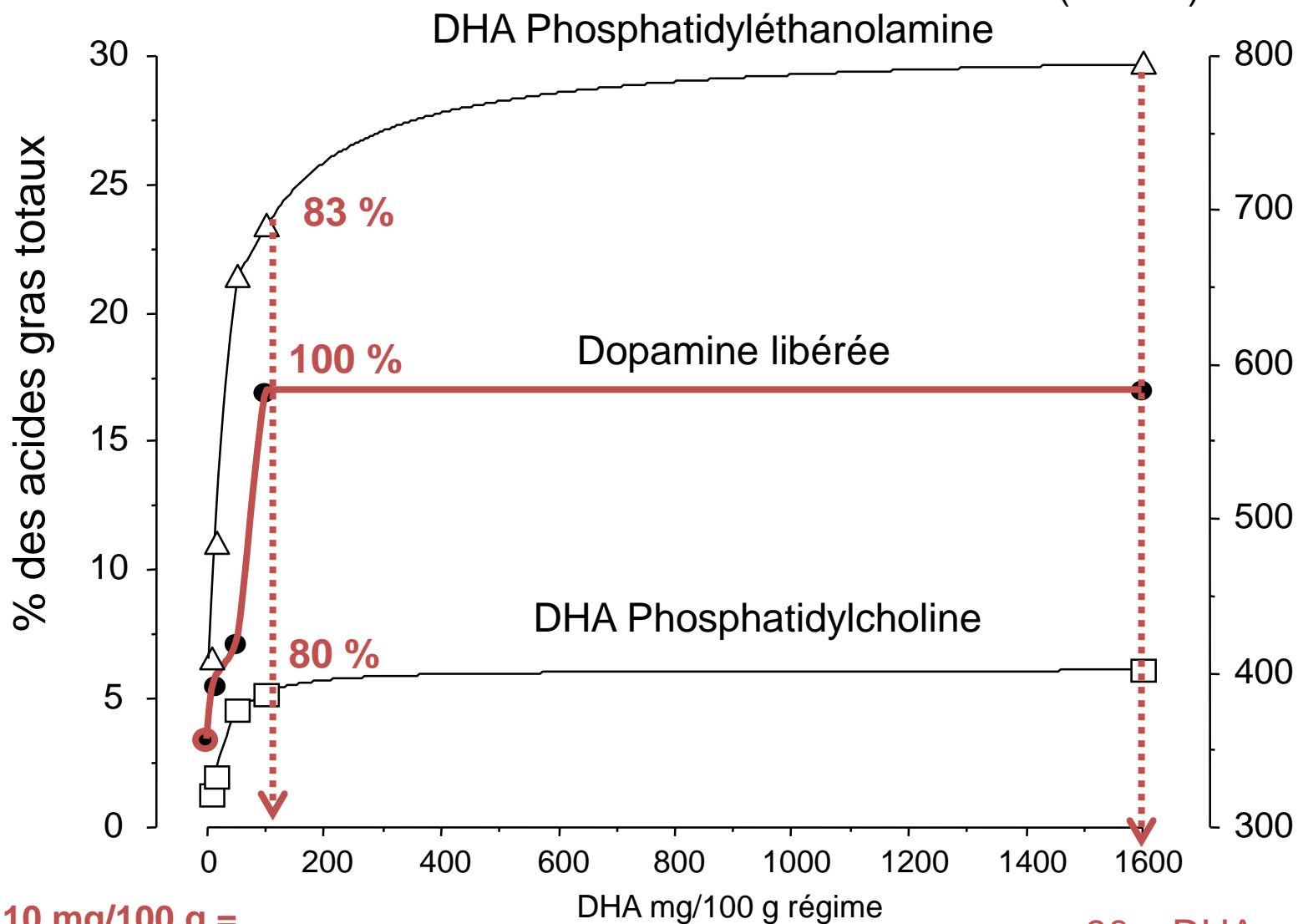
Altérations fonctionnelles partiellement récupérables à l'âge adulte: ERG et acuité visuelle chez le singe (Connor et al., 1990; Anderson et al., 2005)





# CORTEX: microdialyse intracérébrale

Dopamine libérée  
(fmoles)

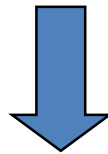


110 mg/100 g =  
6 x DHA<sub>50</sub> de la PE corticale

90 x DHA<sub>50</sub>

# Quelques rappels sur le lait maternel

- Apport en énergie et en macro- et micro-nutriments (protéines, sucres, lipides, vitamines, minéraux) indispensables à la maintenance et surtout à la croissance rapide (développement) pendant la 1<sup>ère</sup> année
- Besoin énergétique 4-5 fois élevé que chez un adulte 100kcal/Kg/J jusqu'à l'âge de 1 an → densité calorique élevée 65-72 kcal/L liée à la concentration élevée en lipides du lait maternel humain (≈ 50% de l'énergie)



Enfant allaité consomme 29 g de TG/jour → 3–5 fois plus qu'un adulte (kg poids corporel)

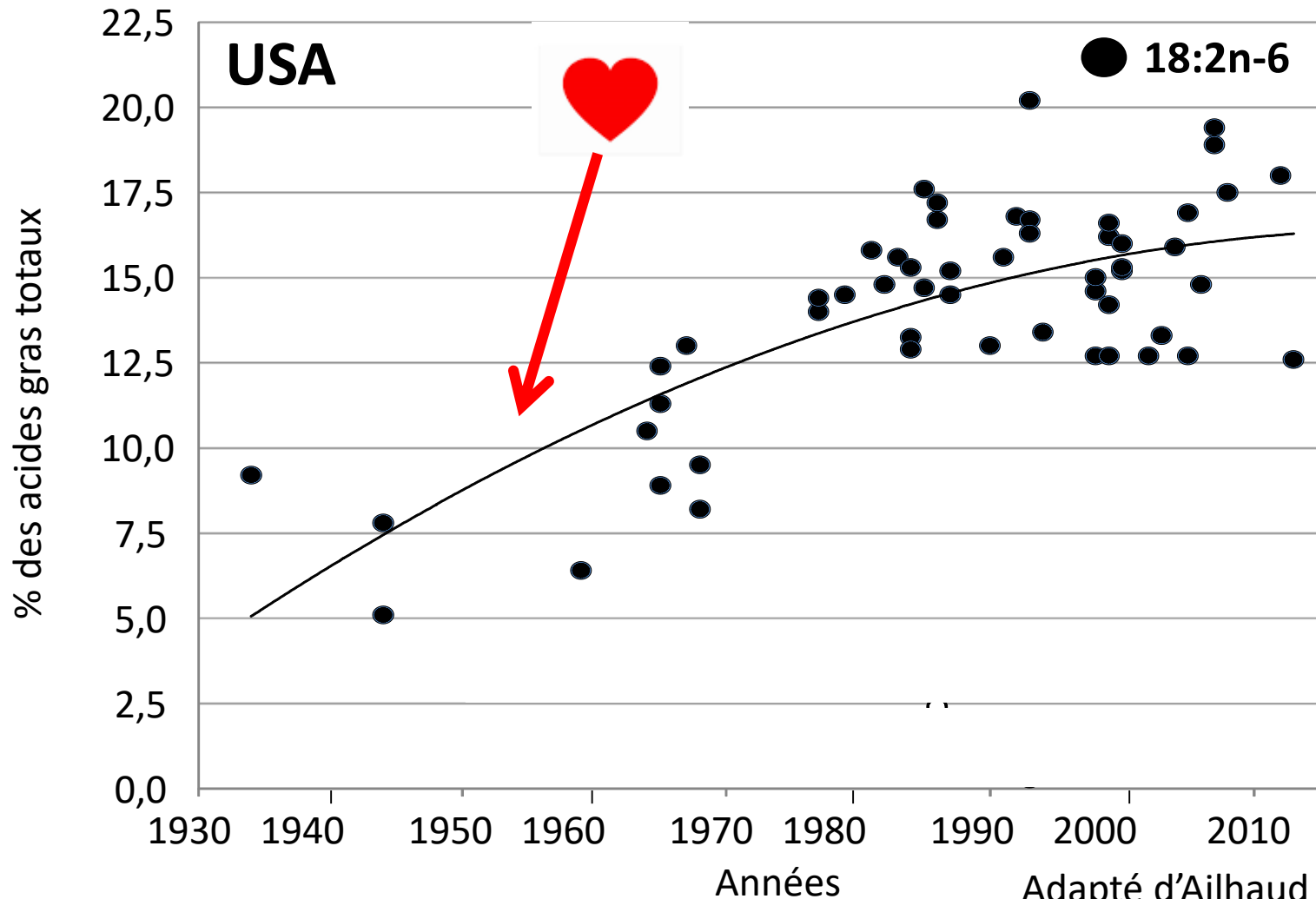
# Quelques rappels sur le lait maternel

## Apport en petites molécules, hormones et microbiote qui participent au développement de l'enfant

- ✓ Choline, nucléotides, oligosaccharides, polyamines
- ✓ Leptine, insuline, adiponectine, ghréline.... → Effets à long terme sur le poids corporel et le syndrome métabolique (sensibilité à l'insuline)(leptine, insuline), l'obésité du jeune et de l'adulte
- ✓ Microbiote du lait

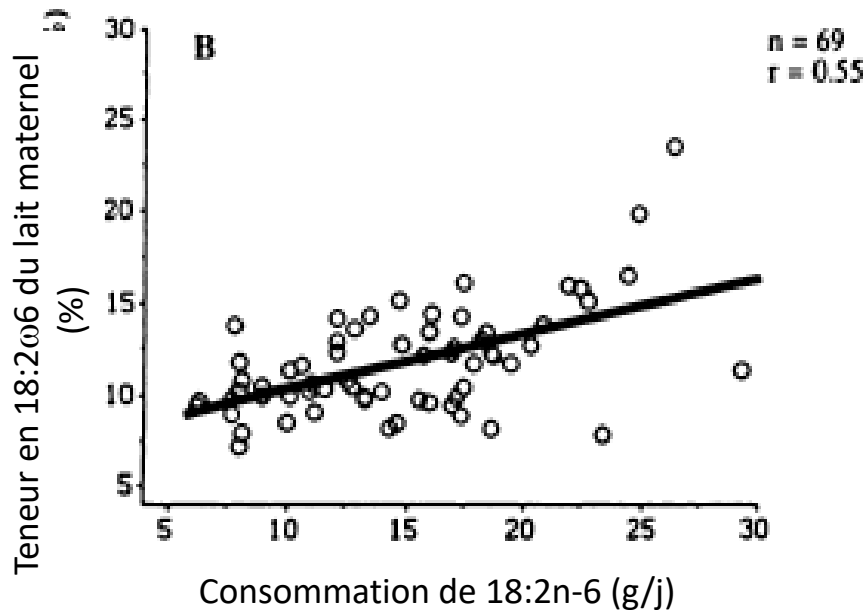
# 1) L'apport en lipides dans l'alimentation de la mère impacte-t-elle la composition du lait maternel ?

Evolution du 18:2n-6 dans le lait humain aux USA au cours des dernières décennies

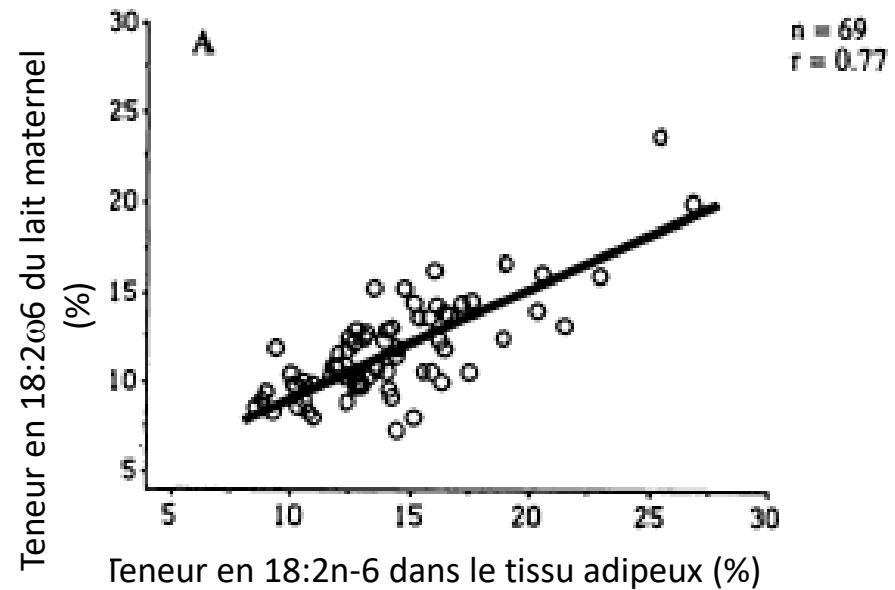


# 1) L'apport en lipides dans l'alimentation de la mère impacte-t-elle la composition du lait maternel ?

- ✓ Pas ou peu de données reliant le niveau de consommation maternelle en AGPI et la teneur dans le lait maternel
- ✓ Lié au fait qu'une partie importante de ces acides gras proviennent de la lipomobilisation des tissus adipeux constitués en partie pendant la grossesse



1/3 provient directement de l'alimentation (effet à court terme)...



... et 2/3 du tissu adipeux (effet à long terme)

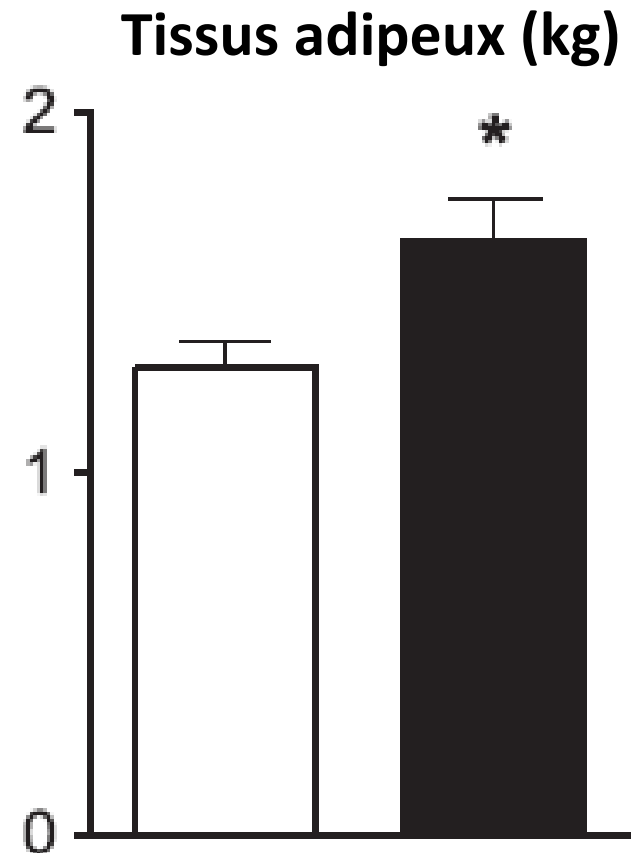
Martin *et al.*, 1991

## 2) La qualité des lipides du lait maternel impacte-t-elle le développement du nourrisson et de l'enfant ?

Déséquilibre n-6/n-3 et développement du tissu adipeux et de l'obésité chez l'enfant à l'âge de 4 mois (Rudolph *et al.*, 2017)

Tertiles du rapport n-6/n-3 dans le lait maternel  
arachidonique/  
eicosapentaénoïque +  
docosahexaénoïque

□ Inférieur  
■ Supérieur



## 2) La qualité des lipides du lait maternel impacte-t-elle le développement du nourrisson et de l'enfant ?

AGPI n-6 et n-3 et développement de l'asthme et des maladies atopiques chez l'enfant (6 -12 mois). Incidence de l'asthme (Soto-Ramirez *et al.*, 2012)

AG (nmol/mg)	RR <sup>b</sup> (95% CI)	P-value
<u>N-6 Totaux</u>		
niveau élevé	2.91 (1.37, 6.18)	.005
niveau bas	Reference	
<u>N-3 Totaux</u>		
niveau élevé	0.94 (0.30, 2.94)	.92
niveau bas	Reference	

Une teneur élevée en AGPI n-3 est associé avec une diminution des maladies atopiques

# Nutrition périnatale et santé de l'enfant

« il est maintenant admis que les 1000 premiers jours de la vie, du début de la période de développement fœtal jusqu'à l'âge de 2 ans, constituent une fenêtre de sensibilité nutritionnelle critique à l'origine de perturbations notamment métaboliques se perpétuant tout au long de la vie (Koletzko, 2016) »

