



Histoire pondérale des femmes en relation avec la croissance foetale et l'issue de la grossesse

Ibrahima Diouf

► To cite this version:

Ibrahima Diouf. Histoire pondérale des femmes en relation avec la croissance foetale et l'issue de la grossesse. Médecine humaine et pathologie. Université Paris Sud - Paris XI, 2011. Français. NNT : 2011PA11T080 . tel-00693812

HAL Id: tel-00693812

<https://theses.hal.science/tel-00693812>

Submitted on 3 May 2012

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.

UNIVERSITÉ PARIS XI
FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS-SUD

Année 2011

N° !- !- !- !- !- !- !- !- !

THÈSE

en vue de l'obtention du diplôme de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ PARIS XI

Spécialité : **Épidémiologie**

Présentée et soutenue par

M. Ibrahima Diouf

le 14/11/ 2011

HISTOIRE PONDÉRALE DES FEMMES EN RELATION AVEC LA CROISSANCE FOETALE ET L'ISSUE DE LA GROSSESSE

JURY

François Goffinet, Professeur (Président)

Catherine Arnaud, MCUPH (Rapporteur)

Namanjeet Ahluwalia, Maître de conférence (Rapporteur)

Delphine Mitanchez, Professeur (Examineur)

Pascale Chavatte-Palmer, Directrice de Recherche (Examineur)

Sous la direction de

Marie Aline Charles

Barbara Heude

Remerciements

Je tiens d'abord à remercier Marie-Aline Charles qui m'a accueilli dans son équipe d'abord comme stagiaire puis comme doctorant. Je remercie Barbara Heude pour son encadrement et sa disponibilité. A toutes les deux j'exprime ma profonde gratitude.

Je remercie également toutes les personnes qui ont participé aux travaux qui ont permis de rédiger cette thèse en particulier Monique Kaminski et Anne Forhan ; Beverley Balkau et Annie Bingham pour la relecture des articles en anglais.

J'exprime aussi ma reconnaissance à François Goffinet, Catherine Arnaud, Namanjeet Ahluwalia, Delphine Mitanchez et Pascale Chavatte-Palmer qui ont accepté de participer à mon jury de thèse.

Plus largement, je remercie toutes les personnes impliquées dans les études épidémiologiques (ObEpi, EDEN, ENP) qui ont permis de réaliser cette thèse. Je remercie tous les membres de l'équipe 10 de l'unité INSERM-1018, CESP. Leur gentillesse et la convivialité qui règne dans l'équipe m'ont beaucoup marqué. Toute mon amitié à Nolewenn Régnauld avec qui j'ai partagé le même bureau, à Jérémie, Yves, Jonathan, Soraya, Aïsha, Marie, Pauline, Josiane, Edith, Blandine, Elhem et Toni.

En fin, je remercie tous les membres de ma famille qui m'ont toujours soutenu en particulier Maman, Babacar , Abdoulaye Diouf, Meïssa et Mamadou Sy.

Valorisation scientifique

Publications originales

Diouf I, Charles MA, Ducimetière P, Basdevant A, Eschwege E, Heude B.
Evolution of obesity prevalence in France. An age-period-cohort analysis.
Epidemiology 2010 ;21 :360-365.

Diouf I, Charles MA, Blondel B, Heude B, Kaminski M. Discordant time trends in maternal body size and offspring birthweight of term deliveries in France between 1972 and 2003 : data from the French National Perinatal Surveys. Paediatr Perinat Epidemiol. 2011 May ;25(3) :210-7.

Diouf I, Charles MA, Thiebaugeorges O, Forhan A, Kaminski M, Heude B and the EDEN Study Group. Maternal weight change before pregnancy in relation with birthweight and risks of adverse pregnancy outcomes. Eur J Epidemiol. 2011 Jun 28. [Epub ahead of print]

Diouf I, Botton J, Charles MA, Morel O, Forhan A, Kaminski M, Heude B, and the EDEN Study Group. Specific role of maternal weight change in the first trimester of pregnancy on birth size (soumis dans IJO)

Publication invitée

Diouf I, Charles MA, Ducimetière P, Basdevant A, Eschwege E, Heude B.
Utilisation de l'approche âge-période-cohorte pour l'étude de l'évolution
de la prévalence de l'obésité en France dans les études ObEpi. *Obésité*.
Volume 5, Number 4, 109-116.

Liste des communications orales

Diouf I, Charles MA, Ducimetière P, Basdevant A, Eschwege E, Heude B.
Evolution of Obesity Prevalence in France An Age-Period-Cohort Analysis.
Congrès international d'Adelf-Epiter , 10-12 Septembre 2008 à Paris.

Diouf I, Charles MA, Blondel B, Heude B, Kaminski M. Discordant time
trends in maternal body size and offspring birthweight of term deliveries
in France between 1972 and 2003 : data from the French national
perinatal surveys. Conférence "Power of programming", 6-8 Mai 2010 à
Munich, Allemagne. (new investigator award)

Diouf I, Charles MA, Thiebaugeorges O, Forhan A, Kaminski M, Heude B
and the EDEN Study Group. Maternal weight change before pregnancy
in relation with birthweight and risks of adverse pregnancy outcomes.
Conférence "The Perinatal Determinants of Health", 25 juin 2010 à Mar-
seille.

Liste des Posters

Diouf I, Charles MA, Ducimetière P, Basdevant A, Eschwege E, Heude B.
Evolution of Obesity Prevalence in France An Age-Period-Cohort Ana-

lysis. Congrès de l'Association Française d'Etude et de Recherche sur l'Obésité (AFERO), 25 janvier 2008 à Paris. (new investigator award)

Diouf I, Charles MA, Thiebaugeorges O, Forhan A, Kaminski M, Heude B and the EDEN Study Group. Maternal weight change before pregnancy in relation with birthweight and risks of adverse pregnancy outcomes. Congrès "Developmental Origins of Adult Diseases : does foetal environment impact future health ? from epidemiology to epigenetics", 13 octobre 2009 à Grenoble. (new investigator award)

Diouf I, Charles MA, Thiebaugeorges O, Forhan A, Kaminski M, Heude B and the EDEN Study Group. Maternal weight change before pregnancy in relation with birthweight and risks of adverse pregnancy outcomes. 6^{ème} congrès du DOHAD "Developmental Origins of Health and Disease", 19-22 Novembre 2009 à Santiago du Chili.

Diouf I, Charles MA, Blondel B, Heude B, Kaminski M. Discordant time trends in maternal body size and offspring birthweight of term deliveries in France between 1972 and 2003 : data from the French national perinatal surveys. Réunion de l'Association Française d'Etude et de Recherche sur l'Obésité (AFERO), 20-22 Janvier 2010 à Paris.

Diouf I, Charles MA, Thiebaugeorges O, Forhan A, Kaminski M, Heude B and the EDEN Study Group. Maternal weight change before pregnancy in relation with birthweight and risks of adverse pregnancy outcomes. Réunion de l'Association Française d'Etude et de Recherche sur l'Obésité (AFERO), 20 -22 Janvier 2010 à Paris.

Diouf I, Botton J, Charles MA, Morel O, Forhan A, Kaminski M, Heude B, and the EDEN Study Group. Specific role of maternal weight change in

the first trimester of pregnancy on birth size. Congrès international du DOHAD, 18-21 2011 à Portland dans l'Oregon, Etats Unis.

Table des matières

Introduction générale	5
Contexte	5
Objectif de la thèse	6
Évolution de la prévalence de l'obésité des femmes et du poids de naissance	7
Variation de poids avant et en début de grossesse en relation avec le poids de naissance et le déroulement de la grossesse	7
1 Poids des femmes, déroulement de la grossesse et santé de la mère et de l'enfant	11
1.1 Augmentation de la prévalence de l'obésité des femmes	12
1.2 Les complications de la grossesse et de l'accouchement liées à l'obésité	14
1.2.1 Obésité pendant la grossesse et risques maternels	14
1.2.1.1 L'intolérance au glucose et le diabète gestationnel	14
1.2.1.2 L'hypertension et la pré-éclampsie	15
1.2.1.3 Les troubles thrombo-emboliques	16
1.2.1.4 La durée de la gestation	16
1.2.1.5 Le risque de césariennes et d'accouchements instrumentaux	17

1.2.1.6	Les complications post-natales pour la femme	18
1.2.2	L'obésité pendant la grossesse et les complications pour le fœtus et le nouveau-né	19
1.2.2.1	Les risques d'avortement et de mortalité foetale	19
1.2.2.2	Les malformations congénitales	20
1.2.2.3	L'hypotrophie et la macrosomie	21
1.3	La surveillance de la prise de poids pendant la grossesse et la santé de la mère et de l'enfant	22
1.4	La nutrition maternelle et la croissance foetale	24
1.4.1	Le rôle de la corpulence maternelle, indicateur de son statut nutritionnel, dans la croissance foetale	24
1.4.2	Le rôle de la nutrition maternelle périconceptionnelle	26
1.4.2.1	Les conséquences d'une sous-nutrition de la pé- riode périconceptionnelle	26
1.4.2.2	Le statut en nutriments dans la période péri- conceptionnelle	29
1.4.2.3	La sur-nutrition dans la période périconcep- tionnelle	30
1.5	Le poids de naissance et la santé à long-terme	32
1.5.1	Un poids de naissance élevé et la santé à long-terme	32
1.5.2	Un petit poids de naissance et les risques de maladies cardio-métaboliques	34
1.6	Synthèse et conclusion	36
2	Les populations d'étude	38
2.1	Les enquêtes ObEpi	39
2.1.1	La méthodologie des enquêtes ObEpi	39

2.1.2	Les données utilisées pour la thèse	39
2.2	Les enquêtes nationales périnatales (ENP)	41
2.2.1	La méthodologie des enquêtes ENP	41
2.2.2	Les données utilisées pour la thèse	42
2.3	L'étude EDEN	44
2.3.1	La méthodologie de l'étude EDEN	44
2.3.2	Les données utilisées	44
2.3.2.1	Les données du questionnaire à l'inclusion	45
2.3.2.2	Les données de la grossesse et du fœtus	46
2.3.2.3	Les données recueillies à la naissance	47

3 Tendances séculaires du poids des femmes et du poids de naissance

en France		50
3.1	Augmentation de la prévalence de l'obésité en France : étude d'un effet génération	51
3.1.1	Introduction	51
3.1.2	Objectifs spécifiques	52
3.1.3	Matériel et méthodes	52
3.1.3.1	population sélectionnée	52
3.1.3.2	Variables générées	53
3.1.3.3	Les modèles Âge-Période-Cohorte	53
3.1.4	Résultats	58
3.1.4.1	Évolution de la prévalence de l'obésité	58
3.1.4.2	Accélération de l'augmentation de la prévalence de l'obésité avec l'âge pour les jeunes générations	61
3.1.5	Discussion	64
3.1.6	Conclusion	69

3.1.7	Résumé	71
3.2	Évolutions discordantes de l'anthropométrie maternelle et du poids de naissance pour les naissances à terme entre 1972 et 2003 en France	72
3.2.1	Introduction	72
3.2.2	Objectifs spécifiques	73
3.2.3	Matériel et méthodes	74
3.2.3.1	Population sélectionnée	74
3.2.3.2	Variables générées	75
3.2.3.3	Analyses statistiques	75
3.2.4	Résultats	77
3.2.4.1	Évolution des caractéristiques maternelles	77
3.2.4.2	Évolution de l'anthropométrie du nouveau-né	79
3.2.4.3	Évolution de la relation entre l'anthropométrie maternelle et celle du nouveau-né	82
3.2.4.4	Évolution et rôle des pratiques obstétricales dans les tendances discordantes de l'anthropométrie maternelle et du poids de naissance	82
3.2.5	Discussion	84
3.2.5.1	Synthèse	84
3.2.5.2	Forces et faiblesses	85
3.2.5.3	Comparaison avec les données la littérature	87
3.2.6	Conclusion	89
3.2.7	Résumé	91

4 Variation du poids maternel avant et en début de la grossesse en relation avec la croissance foetale et l'issue de la grossesse 93

4.1	La variation du poids maternel avant la grossesse en relation avec le poids de naissance et l'issue de la grossesse	95
4.1.1	Introduction	95
4.1.2	Objectif spécifique	96
4.1.3	Matériel et méthodes	96
4.1.3.1	Population sélectionnée	96
4.1.3.2	Variables générées	97
4.1.3.3	Analyses statistiques	98
4.1.4	Résultats	100
4.1.4.1	Description des caractéristiques maternelles, de la grossesse et du nouveau-né	100
4.1.4.2	La variation du poids maternel depuis l'âge de 20 ans en relation avec la croissance foetale . . .	102
4.1.4.3	La variation du poids maternel depuis l'âge de 20 ans en relation avec les risques de diabète gestationnel et hypertension gestationnelle . . .	106
4.1.5	Discussion	108
4.1.5.1	Synthèse	108
4.1.5.2	Comparaison avec des données de la littérature	108
4.1.5.3	Limites et points forts	110
4.1.6	Conclusion	111
4.1.7	Résumé	112
4.2	La variation de poids au premier trimestre de la grossesse en relation avec la croissance foetale	113
4.2.1	Introduction	113
4.2.2	Objectif spécifique	114
4.2.3	Matériel et méthodes	114

4.2.3.1	Population sélectionnée pour cette analyse . . .	114
4.2.3.2	Variables générées	115
4.2.3.3	Estimation de la variation de poids à chaque trimestre de la grossesse	116
4.2.3.4	Analyses statistiques	118
4.2.4	Résultats	123
4.2.4.1	Comparaison des paires mère-enfant inclus et celles exclues des analyses	123
4.2.4.2	La variation de poids au premier trimestre en relations avec les caractéristiques des femmes .	124
4.2.4.3	Relation entre la variation de poids au premier trimestre et croissance foetale	127
4.2.4.4	Variation de poids au premier trimestre, poids du placenta et caractéristiques du nouveau-né : résultats de l'analyse des chemins	127
4.2.5	Discussion	131
4.2.5.1	Synthèse	131
4.2.5.2	Nos résultats par rapport aux données de la littérature	132
4.2.6	Conclusion	135
4.2.7	Résumé	136
Discussion générale		138
	Synthèse des résultats	138
	Limites et points forts	139
	Le rôle de l'état nutritionnel périconceptionnel dans la santé ultérieure	142
	Perspectives cliniques	145

Perspectives de recherche	145
Conclusion	147
Annexe A : Tableaux et figures supplémentaires	178
Annexe B : Supplément de méthodes	189
Les types d'ajustements possibles de l'association entre la variation au premier trimestre et le poids de naissance.	190
Annexe C : Les publications	193
Augmentation de la prévalence de l'obésité en France : étude d'un effet génération	194
Publication invitée dans la revue Obésité : Utilisation de l'approche âge-période-cohorte pour l'étude de l'évolution de la prévalence de l'obésité en France dans les études ObEpi	201
Évolutions discordantes de l'anthropométrie maternelle et du poids de naissance pour les naissances à terme entre 1972 et 2003 en France	210
Variation du poids maternel avant la grossesse en relation avec la croissance foetale et l'issue de la grossesse	219
La variation de poids au premier trimestre de la grossesse en relation avec la croissance foetale	228

Table des figures

1.5.1 Le cycle intergénérationnel de l'obésité (Zhang <i>et al.</i> , 2010) . . .	33
2.3.1 Le recueil des données de l'étude EDEN utilisées pour la thèse .	45
3.1.1 Description données des enquêtes de 1997 à 2006 chez les femmes avec un diagramme de Lexis. Les enquêtes ObEpi.	54
3.1.2 Prévalence de l'obésité en fonction des groupes d'âge de trois ans pour les différentes années d'enquêtes chez les hommes et les femmes. Les enquêtes ObEpi.	59
3.1.3 Prévalence de l'obésité en fonction de l'âge (en classes de trois ans), séparément pour chaque cohorte de naissance (en classe de trois ans) chez les hommes et les femmes. Les enquêtes ObEpi.	60
3.1.4 Odds ratios (intervalle de confiance à 95 % pour chaque OR) pour l'effet de la cohorte de naissance. Les enquêtes ObEpi. . .	63
3.2.1 Moyennes de poids de naissance au cours du temps pour diffé- rentes catégories d'âge gestationnel	74
3.2.2 Moyenne de poids de naissance et IC 95% Odds Ratio du PAG et du GAG et IC 95%. Les enquêtes ENP.	81
3.2.3 Moyenne de gain de poids pendant la grossesse ajustée sur l'âge gestationnel (IC 95%) en fonction de l'IMC maternel avant gros- sesse pour chaque année d'enquête. Les enquêtes ENP.	83

3.2.4 Le pourcentage de naissances induites en fonction de l'IMC avant grossesse pour chaque année d'enquête. Les enquêtes ENP.	84
4.1.1 Moyenne de poids de naissance en fonction des catégories de variation de poids avant grossesse dans les strates d'IMC maternel avant grossesse. L'étude EDEN.	103
4.1.2 Odds ratios du diabète gestationnel et de l'hypertension gestationnelle en fonction des catégories de variation de poids avant grossesse. L'étude EDEN.	107
4.2.1 Graphe des chemins montrant le modèle postulé pour les relations entre l'IMC avant grossesse, les variations de poids à chaque trimestre, le poids du placenta et le poids de naissance.	121
4.2.2 Les poids maternels moyens estimés au cours de la grossesse dans chaque catégorie d'IMC avant la grossesse. L'étude EDEN.	125
4.2.3 Diagramme des chemins montrant les associations entre l'IMC avant grossesse, les variations de poids à chaque trimestre de la grossesse, le poids du placenta et le poids de naissance (n=1304). L'étude EDEN.	130

Liste des tableaux

1.3.1 Recommandations de gain de poids total pendant la grossesse (IOM et NRC, 2009)	22
2.1.1 Description des populations des enquêtes ObEpi	40
2.2.1 Description des populations des enquêtes nationales périnatales	43
2.3.1 Description de la population de l'étude EDEN	48
3.1.1 Tests de modèles emboîtés	56
3.1.2 Analyse de la déviance pour les tests d'hypothèses sur le mo- dèle âge-période-cohorte, séparément chez les hommes et les femmes. Les enquêtes ObEpi.	62
3.2.1 Nombre d'enfants et moyennes ($\pm$ ds) du poids de naissance pour chaque année d'enquête pour différents sous-groupes. Les enquêtes ENP.	78
3.2.2 Tendances des caractéristiques maternelles et du nouveau-né pour les naissances à terme (moyenne $\pm$ ds pour les variables quantitatives et % (n) pour les variables catégorielles). Les en- quêtes ENP.	80

4.1.1 Les caractéristiques des mères et du nouveau-né et les complications de la grossesse en fonction des catégories de variation du poids maternel avant la grossesse. L'étude EDEN.	101
4.1.2 Corpulence du fœtus et du nouveau-né et la consommation d'énergie avant la grossesse en fonction des catégories de variation de poids avant grossesse, séparément pour les femmes qui avaient IMC $< 25 \text{ kg/m}^2$ et les femmes en surpoids. L'étude EDEN.	105
4.2.1 Associations entre la variation de poids (kg) au premier trimestre de la grossesse et les caractéristiques des mères (n=1744). L'étude EDEN.	126
4.2.2 Variation de l'adiposité maternelle et les caractéristiques du fœtus et du nouveau-né pour un kg de variation du poids maternel au 1 ^{er} trimestre, avant et après ajustement sur les gains de poids au 2 nd et au 3 ^{ème} trimestre (n=1744). L'étude EDEN.	128
4.2.3 Les effets totaux, directs et indirects des caractéristiques anthropométriques maternelles sur le poids de naissance. L'étude EDEN.	131

Résumé

Contexte : La corpulence de la femme est fortement associée à la croissance foetale. C'est pourquoi l'augmentation du poids des femmes en France devrait s'accompagner d'une augmentation parallèle du poids de naissance. Des modèles animaux ont récemment suggéré qu'en dehors de l'IMC avant grossesse, les variations du poids maternel dans la période périconceptionnelle peuvent être des indicateurs de son statut nutritionnel pendant cette période et influencer la croissance foetale et le déroulement de la grossesse.

Objectif : 1) Evaluer les évolutions de la corpulence des femmes et du poids de naissance. 2) Analyser le rôle de la nutrition périconceptionnelle maternelle sur la croissance foetale et le déroulement de la grossesse.

Populations : Les données utilisées pour cette thèse sont celles des enquêtes ObEpi, des enquêtes nationales périnatales françaises et de l'étude EDEN. 1) Pour chaque année d'enquête ObEpi (1997, 2000, 2003, 2006), des données sur le poids et la taille ont été obtenues par des questionnaires envoyés à 20000 ménages représentatifs de la population nationale. 2) Les paires mère-enfant parmi les naissances uniques vivantes des enquêtes périnatales de 1972, 1981, 1995, 1998 et 2003 ont été sélectionnées ($n=8664, 4494, 11445, 12006, 12692$, respectivement). Lors des enquêtes périnatales, les mères ont répondu à des questionnaires quelques jours après l'accouchement et des données sur le nouveau-né et l'accouchement ont été obtenues à partir du dossier médical. 3) Dans l'étude EDEN qui a inclu 2002 femmes recrutées dans les centres de Nancy et de Poitiers, les poids des femmes à l'âge de 20 ans et juste avant la grossesse, l'anthropométrie du fœtus aux 2nd et 3^{ème} trimestres, le poids de naissance et les complications de la grossesse ont été recueillis. Des mesures de poids des femmes au cours de la grossesse ont été disponibles et ont permis d'estimer le poids des femmes à chaque semaine de la grossesse avec un modèle mixte.

Résultats : L'analyse d'un effet cohorte de naissance avec les données des enquêtes ObEpi a montré une accélération de l'augmentation de la prévalence de l'obésité pour les générations nées après les années 1960 en particulier chez les femmes. L'augmentation de l'IMC avant grossesse en France s'est accompagnée d'une augmentation du poids de naissance de 1972 à 1995, avec une tendance à la baisse du poids de naissance par la suite. Par ailleurs, nous avons mis en évidence qu'une perte de poids depuis l'âge de 20 ans chez les femmes qui avaient un $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$ était associée à un risque augmenté d'avoir un bébé petit pour son âge gestationnel après ajustement sur l'IMC avant grossesse. Une prise de poids avant la grossesse était associée à des risques augmentés de diabète et d'hypertension gestationnels après ajustement sur l'IMC avant grossesse. La variation du poids de la femme au premier trimestre de la grossesse était spécifiquement associée à la croissance foetale et à la corpulence du nouveau-né indépendamment des variations au 2nd et au 3^{ème} trimestres.

Conclusion : Les hommes et les femmes nés après les années 1960 ont été exposés à un environnement qui a augmenté leur susceptibilité à l'obésité tout au long de la vie. Par ailleurs, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour comprendre les facteurs associés à la non augmentation du poids de naissance depuis les années 1995 malgré une augmentation du poids des femmes. Nos résultats font penser que les variations de poids pré-conceptionnelles pourraient être prises en compte dans l'évaluation du risque obstétrical.

Listes des abréviations

DS : Déviation Standard

EDEN : Étude des facteurs pré et postnatals du développement et de la santé de l'enfant

EGF : Epidermal Growth Factor

ELFE : Étude Longitudinale Française depuis l'Enfance

ENP : Enquêtes nationales périnatales

ES : Erreur Standard

g : grammes

HDL : High Density Lipoprotein

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

IOM : Institute of Medicine

kg : kilogramme

L : litre

mmol : millimole

mg : milligramme

NRC : National Research Council

ObEpi : Enquête épidémiologique sur le surpoids et l'obésité

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio

SA : Semaine d'aménorrhée

SAS : Statistical Analysis Software

TNS-SOFRES : Taylor Nelson, Société Française d'Enquête par Sondage

Introduction générale

Contexte

Le contexte épidémiologique de l'obésité est marqué par une augmentation de sa prévalence dans les pays développés comme la France (Faeh et Bopp, 2010; Charles *et al.*, 2008). Les femmes en âge de procréer ne sont pas épargnées par cette tendance (Blondel *et al.*, 2006). L'obésité de la femme enceinte pose de nombreux problèmes obstétricaux et périnataux (Yogev et Catalano, 2009). En effet, un IMC élevé au moment de la conception est associé à une augmentation des risques de complications de la grossesse (Catalano, 2007). La plus forte association du poids des femmes avant la grossesse, parmi les caractéristiques maternelles, avec le poids de naissance (Vahratian *et al.*, 2005), suggère un rôle majeur du statut nutritionnel périconceptionnel de la mère sur la croissance foetale et la santé de l'enfant (Zhang *et al.*, 2010).

La plupart des études sur la relation entre le poids des femmes avant la grossesse et les risques pour la mère et l'enfant tiennent compte de la prise de poids pendant la gestation montrant ainsi un effet spécifique du poids maternel avant grossesse. Ceci suggère que la surveillance de la prise de poids pendant la grossesse n'est pas à elle seule suffisante pour prévenir les complications liées à la corpulence des femmes avant grossesse. D'où l'idée qu'une connaissance de la dynamique de poids (perte ou prise de poids) des femmes dans la pé-

riode périconceptionnelle (avant et en début de grossesse) devrait permettre une meilleure prise en charge de la grossesse et une meilleure surveillance de croissance foetale.

Le contexte actuel est marqué par un environnement obésogène qui favorise une prise de poids rapide et une valorisation de la minceur qui se traduit, elle aussi, par des pertes de poids rapides surtout chez les jeunes femmes en âge de procréer (Rolls *et al.*, 1991; Boschi *et al.*, 2007). Par ailleurs, dès le début de la grossesse la femme connaît des adaptations physiologiques qui entraînent une variation de son poids en début de grossesse. Cependant, l'effet de la variation de poids avant et au début de la grossesse sur le déroulement de celle-ci et sur la croissance foetale n'est pas encore bien documenté. Toutefois, des modèles animaux suggèrent que la nutrition maternelle à différents moments de la période périconceptionnelle a un effet sur la croissance foetale et les fonctions métabolique et endocrine¹ de la mère (Rumball *et al.*, 2009).

Objectif de la thèse

L'objectif de cette thèse est d'analyser le rôle du statut pondéral des femmes mais aussi celui de leurs variations de poids avant et en début de grossesse sur la croissance foetale et sur le déroulement de la grossesse (complications). Cet objectif général est abordé en deux parties :

1. Le système endocrinien est composé par l'ensemble des organes (glandes endocrines) qui possèdent une fonction de sécrétion d'hormones (hypophyse, hypothalamus, ovaires, ...)

Évolution de la prévalence de l'obésité des femmes et du poids de naissance

Dans la première partie qui est plutôt descriptive, l'objectif était d'abord d'évaluer l'évolution de la prévalence de l'obésité en France et d'étudier l'effet de la cohorte de naissance dans cette évolution. Ensuite, d'étudier les tendances du poids de naissance et celles la corpulence maternelle avant et pendant la grossesse.

Variation de poids avant et en début de grossesse en relation avec le poids de naissance et le déroulement de la grossesse

Dans la seconde partie, l'objectif de la thèse était, dans une première étape, d'investiguer le rôle de la variation du poids maternel avant la grossesse sur la croissance foetale et le déroulement de la grossesse. Et dans la seconde étape, la cinétique de la variation de poids des femmes au cours de la grossesse a été décrite et la variation du poids maternel au début de la grossesse a été mise en relation avec la croissance foetale.

Quelques définitions

Indicateurs de l'anthropométrie des adultes

L'Indice de Masse Corporel (IMC) est calculé comme le $\frac{Poids}{Taille^2}$. Cet indice représentant le poids des individus indépendamment de leur taille sert généralement à approcher le niveau d'adiposité des adultes. Dans ce travail les classes d'IMC proposées par l'OMS ont été adoptées.

Obésité : $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$

Surpoids : IMC entre 25-30 kg/m^2

Poids Normal : IMC entre 18,5-25 kg/m^2

Maigreur : $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$

VPAG : Variation de Poids Avant Grossesse

GPAG : Gain de Poids Avant Grossesse

VART1 : variation de poids au premier trimestre de la grossesse

VART2 : variation de poids au second trimestre

VART3 : variation de poids au troisième de la grossesse

Indicateurs de l'anthropométrie du nouveau-né

hypotrophie : poids de naissance $< 2500 \text{g}$

PNN (Poids de Naissance Normal) : poids de naissance entre 2500 et 4000g

PAG (petit poids pour l'âge gestationnel) : poids de naissance inférieur au 10^{ème} percentile en fonction de l'âge gestationnel et du sexe

GAG (gros poids pour l'âge gestationnel) : poids de naissance supérieur au 90^{ème} percentile en fonction de l'âge gestationnel et du sexe

Macrosomie : poids de naissance >4000g

PFE : Poids Foetale Estimé

indice pondérale : $\frac{Poids}{Taille^3}$, cet indice présente l'avantage d'être plus indépendant de la taille du nouveau que l'IMC.

Durée de la grossesse

Prématurité : âge gestationnel <37 SA (semaine d'aménorrhée)

Naissance à terme : âge gestationnel entre et 37 et 42 SA

Postmaturité : âge gestationnel ≥ 42 SA

Chapitre 1

**Poids des femmes, déroulement de
la grossesse et santé de la mère et
de l'enfant**

1.1 Augmentation de la prévalence de l'obésité des femmes

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a donné une estimation de 400 millions d'adultes obèses ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) dans le monde en 2005 et des projections qui atteignent un minimum de 700 millions d'adultes obèses en 2015 (WHO, 2009). Une augmentation rapide de la prévalence de l'obésité a été rapportée dans beaucoup de pays développés (Popkin et Doak, 1998; Mokdad *et al.*, 1999; Gutierrez-Fisac *et al.*, 2000; Faeh et Bopp, 2010).

En France, la prévalence de l'obésité des adultes a été relativement stable des années 80 aux années 90 (de 6.3% à 7% pour les femmes et de 6.4% à 6.5% pour les hommes) (Maillard *et al.*, 1999). Cependant, des données récentes des enquêtes ObEpi ont montré une importante augmentation de la prévalence de l'obésité entre 1997 et 2009 pour la population âgée de 18 ans et plus (8,5% en 1997, 10,1% en 2000, 11,9% en 2003, 13,1% en 2006 et 14,5% en 2009). Cette augmentation de la prévalence de l'obésité a été similaire pour les hommes et les femmes entre 1997 et 2003. Cependant, une augmentation plus rapide pour les femmes entre 2003 et 2009 a été notée (11,9% à 15,1% contre 12,0% à 13,9% pour les hommes) (Charles *et al.*, 2008; ObEpi, 2009). La prévalence de l'obésité des femmes en âge de procréer est dans la même dynamique d'augmentation dans les pays développés comme la France. Blondel *et al.* (2006) ont rapporté une augmentation de l'IMC des femmes en âge de procréer en France entre 1998 et 2003.

Des études menées dans différents pays ont montré que cette augmentation de la prévalence de l'obésité a été plus rapide pour les cohortes les plus jeunes (celles nées après les années 1960), notamment chez les femmes (Lahti-Koski *et al.*, 2001; Olsen *et al.*, 2006; Allman-Farinelli *et al.*, 2008; Faeh et Bopp,

2010). Un ralentissement de l'augmentation de la prévalence de l'obésité des femmes entre 1999 et 2004 aux États Unis a été documenté, faisant penser que l'augmentation de la prévalence l'obésité est sur le point d'atteindre un plateau dans ce pays (Ogden *et al.*, 2006). Cependant, une récente étude Suisse montrant une accélération de la prévalence de l'obésité pour les cohortes les plus jeunes suggère que les récentes tendances à la non augmentation de la prévalence de l'obésité dans ce pays pourraient être liées aux faibles prévalences de l'obésité pour les plus vieilles générations (Faeh et Bopp, 2010). Ces données font penser que quelle que soit la tendance actuelle de la prévalence de l'obésité en France (forte augmentation ou stagnation), l'investigation d'un effet de génération pourrait apporter une information importante à la recherche en santé publique.

L'augmentation de l'obésité en général et de l'obésité des femmes en âge de procréer actualisent les interrogations sur les risques liés à la grossesse pour la mère et l'enfant (période foetale y comprise) en relation avec la corpulence maternelle.

1.2 Les complications de la grossesse et de l'accouchement liées à l'obésité

Dès le début de la grossesse, l'organisme maternel connaît d'importants changements qui touchent quasiment toutes ses grandes fonctions (métabolisme, respiration ...) pour favoriser le développement de l'embryon, du fœtus et pour préparer l'accouchement (Biard et Hamza, 2006). Ces modifications associées à un excès de poids augmentent les risques de complications aussi bien pour la mère que pour l'enfant.

1.2.1 Obésité pendant la grossesse et risques maternels

Les complications de la grossesse chez les femmes en surpoids ont été étudiées depuis plusieurs décennies. Odell (1945) a publié en 1945 un article sur les problèmes obstétricaux chez la femme en surpoids. Depuis lors, beaucoup d'études ont rapporté une association très nette entre le surpoids et l'obésité de la femme et des problèmes obstétricaux et périnataux.

1.2.1.1 L'intolérance au glucose et le diabète gestationnel

Le diabète gestationnel est une intolérance au glucose qui apparaît pendant la grossesse chez des femmes sans diabète connu antérieurement¹. En effet, une diminution de la sensibilité à l'insuline fait partie des adaptations physiologiques maternelles à la grossesse. Cette diminution physiologique de l'insulino-sensibilité s'ajoutant à celle liée au surpoids et à l'obésité explique l'apparition plus fréquente du diabète gestationnel chez les femmes en sur-

1. Le dépistage du diabète gestationnel est basé sur le test de O'Sullivan. Un test de glycémie une heure après ingestion de 50g de glucose précédé d'un jeûne. Si la glycémie est comprise entre 1,3 et 2g par litre de sang le test est positif et il faut pratiquer une hyperglycémie provoquée par voie orale. Si la glycémie est $\geq 2\text{g/L}$ le diabète gestationnel est avéré.

poids et obèses (Lain et Catalano, 2006; Yogev et Catalano, 2009; Dixit et Girling, 2008; Linne *et al.*, 2002). Dans une méta-analyse de 70 études, Torloni *et al.* (2009) ont montré que les femmes ayant un IMC $<20\text{kg/m}^2$ ont un risque de diabète gestationnel 25% inférieur par rapport aux femmes ayant un IMC normal ($20\text{-}25\text{kg/m}^2$) avec un odds ratio=0,75 (Intervalle de Confiance (IC) 95%=0,69–0,82). Le risque de diabète gestationnel est associé de façon linéaire avec l'IMC avant grossesse avec des odds ratios pouvant aller de 1,97 (IC 95%=1,77–2,19) chez les femmes en surpoids ($25\text{-}29\text{kg/m}^2$) à 5,55 (IC 95% 4,27–7,21) chez les femmes avec une obésité morbide ($\text{IMC} \geq 40\text{kg/m}^2$) en comparaison avec les femmes ayant un IMC normal (Torloni *et al.*, 2009).

1.2.1.2 L'hypertension et la pré-éclampsie

L'hypertension gravidique est généralement définie comme une pression artérielle à partir de 140/90 mmHg qui apparaît pendant la grossesse. Le dépistage est habituellement fait après 20 Semaine d'Aménorrhée (SA) mais des cas précoces (avant 20 SA) peuvent être observés. Lorsque cette pression artérielle élevée s'accompagne d'une quantité importante de protéines dans les urines (300 mg/24 heures ou plus), on parle de pré-éclampsie. Cette dernière peut évoluer vers l'éclampsie qui est une complication grave de la grossesse caractérisée par des crises tonico-cloniques (crises généralisées de type épilepsie ou autres). Jusque là, la seule façon d'éviter la mortalité maternelle en cas d'éclampsie est d'interrompre la grossesse.

Bhattacharya *et al.* (2007) ont rapporté que l'hypertension gestationnelle et la pré-éclampsie sont augmentées de façon linéaire avec l'IMC des femmes avant grossesse. Les odds ratios sont de 3,1 (IC 95%=2,0–4,3) pour l'hypertension gestationnelle et de 7,2 (IC 95%=4,7–11,2) pour la pré-éclampsie chez les femmes avec une obésité morbide ($\geq 40\text{kg/m}^2$) en comparaison avec les femmes

ayant un IMC normal (20-25kg/m²). O'Brien *et al.* 2003 ont confirmé, dans une revue de la littérature regroupant 13 cohortes (représentant 1,4 million de femmes environ), l'augmentation du risque de pré-éclampsie avec l'IMC avant grossesse.

1.2.1.3 Les troubles thrombo-emboliques

La thrombose est l'occlusion d'une veine (thrombose veineuse) ou d'un artère (occlusion artérielle), on parle d'embolie quand il y a un déplacement d'un caillot sanguin (embolie pulmonaire par exemple). La grossesse est par définition un état prothrombotique caractérisé par une augmentation de la concentration plasmatique de facteurs coagulants, une diminution des protéines S (intervenant dans fibrinolyse c'est à dire la dissolution des caillots sanguins) et une inhibition de la fibrinolyse (Greer, 1994). Ces changements combinés à d'autres facteurs comme un âge maternel avancé, une parité élevée, la pré-éclampsie et l'obésité, augmentent le risque de survenue d'une thrombose. Selon Abdollahi *et al.* (2003) l'obésité (IMC ≥ 30 kg/m²) double le risque de thrombose par une augmentation des facteurs de coagulation mais aussi de la fibrinogène (protéine qui se transforme en protéine filamenteuse c'est à dire en fibrine lors de la coagulation sanguine). L'association entre l'obésité et la survenue d'une thrombose pendant la grossesse a été aussi documentée par Richter et Rath (2007) dans une revue de la littérature.

1.2.1.4 La durée de la gestation

La prématurité et la postmaturité (qui ont été définies à la page 9) sont des catégories de durée de gestation identifiées comme pouvant être associées à la santé du bébé ou à des complications de l'accouchement.

La durée de la gestation augmente avec la corpulence de la femme avant grossesse. Les femmes maigres ($IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$) ont un risque plus important de prématurité. Ce risque augmente avec la sévérité de la maigreur (Salihu *et al.*, 2009). Alors que les femmes obèses ont un risque plus élevé de postmaturité (Caughey *et al.*, 2009). Cependant, ce risque élevé de postmaturité chez les femmes obèses contraste avec le risque élevé de prématurité chez les femmes avec un obésité morbide (Bhattacharya *et al.*, 2007). Aly *et al.* (2010) ont rapporté un risque brut de prématurité plus élevé chez les femmes obèses ou avec une obésité morbide en comparaison aux femmes ayant un IMC normal au sein d'une cohorte de 15 904 individus aux États Unis, mais ce risque n'était plus observé après prise en compte du tabagisme, de l'anémie pendant la grossesse, de l'hypertension et du diabète gestationnel. De plus, une partie des naissances prématurées chez les femmes obèses pourrait s'expliquer par des naissances induites (induction du travail ou césarienne avant travail) pour des raisons médicales ou obstétricales (Catalano, 2007).

1.2.1.5 Le risque de césariennes et d'accouchements instrumentaux

Les risques de césariennes programmées (césariennes avant travail) ou de césariennes d'urgence (surtout en cours de travail) sont plus importants chez les femmes en surpoids et obèses en comparaison aux femmes ayant un IMC normal (Sebire *et al.*, 2001; Vahratian *et al.*, 2005; Callaway *et al.*, 2006; Jevitt, 2009).

Les facteurs liés à un risque augmenté de césarienne chez la femme obèse sont multiples. Le plus important risque de césarienne programmée chez les femmes obèses pourrait au moins en partie s'expliquer par la prévention des complications de l'accouchement liées à la macrosomie, la limitation des complications liées à la pré-éclampsie ou à l'éclampsie (Shaikh *et al.*, 2010). En plus

de la macrosomie qui est aussi un facteur de risque de césariennes d'urgence, il apparaît que les femmes obèses ont un risque plus élevé de césariennes du fait des difficultés d'initiation et de progression du travail et d'une durée de travail plus longue (Vahratian *et al.*, 2004; Jevitt, 2009). En effet, les femmes obèses ont plus de césariennes aussi bien au début que vers la fin du travail (Vahratian *et al.*, 2004).

Les femmes en surpoids et obèses ont aussi une plus importante fréquence d'accouchements instrumentaux (forceps, incision) et un risque plus élevé d'hémorragies postpartum (Sebire *et al.*, 2001; Jevitt, 2009). Le risque augmenté de césariennes et d'accouchements instrumentaux chez les femmes obèses semble induire d'autres facteurs de morbidité chez ces femmes. En effet, l'obésité est un facteur de risque de mortalité maternelle après anesthésie (Endler *et al.*, 1988; Cooper et McClure, 2004). A cela s'ajoute une augmentation des complications post-opératoires infectieuses ou respiratoires chez les femmes obèses (Saravanakumar *et al.*, 2006).

1.2.1.6 Les complications post-natales pour la femme

Les effets de l'obésité pendant la grossesse sur la santé de la femme ne se limitent pas à la période prénatale.

Il a été rapporté que la rétention postpartum du gain de poids pendant la grossesse était plus importante chez les femmes obèses (Gunderson, 2009) surtout si l'obésité est combinée à un gain de poids excessif pendant la grossesse. En effet, même si en moyenne leur gain de poids pendant la grossesse est moins important que celui des femmes ayant un IMC normal, en comparaison à ces dernières les femmes obèses ont plus tendance à connaître une prise de poids plus importante que les recommandations de l'*Institute Of Medicine* (IOM) (Rode *et al.*, 2011). La rétention de poids postpartum en plus de ses effets né-

fastes sur les grossesses ultérieures prédispose à des maladies cardio-vasculaires et métaboliques dans le long-terme (Vesco *et al.*, 2009).

La dépression postpartum est positivement corrélée avec l'IMC des femmes. Lacoursiere *et al.* (2010) ont montré une prévalence de dépression postpartum de 40% chez les femmes avec une obésité sévère ($IMC > 40 \text{ kg/m}^2$) contre 14% pour les femmes ayant un IMC normal.

1.2.2 L'obésité pendant la grossesse et les complications pour le fœtus et le nouveau-né

L'obésité maternelle est associée à des anomalies du développement du fœtus et à la santé du nouveau-né. Dans cette partie nous nous intéressons seulement aux aspects du développement et de la santé du fœtus et du nouveau-né liés à l'obésité qui sont les plus connus dans la littérature.

1.2.2.1 Les risques d'avortement et de mortalité foetale

La femme obèse a un risque augmenté de problèmes obstétricaux en début de grossesse (Catalano, 2007).

Des données de plusieurs cohortes suggèrent que l'obésité est un facteur de risque indépendant de fausse couche spontanée (Fedorcsak *et al.*, 2000; Wang *et al.*, 2002; Bellver *et al.*, 2003; Lashen *et al.*, 2004; Dixit et Girling, 2008). Plus encore, le risque de fausses couches récurrentes est aussi augmenté chez les femmes obèses (Lashen *et al.*, 2004). Dans le même sens, la mortalité intra-utérine (naissance sans vie après 6 mois de grossesse) est plus importante chez les femmes en surpoids et obèses (Nohr *et al.*, 2005; Salihu *et al.*, 2007).

Ces risques augmentés de fausses couches et de la mortalité in utero qui s'ajoutent à de plus grandes difficultés de concevoir des femmes obèses ont fait

soutenir à Catalano (2007) qu'une perte de poids devrait être envisagée par les femmes obèses avant la conception.

1.2.2.2 Les malformations congénitales

Les malformations du tube neural², les anomalies cardiaques et gastro-intestinales ont été plus fréquemment observées chez les enfants nés de mères obèses même après ajustement sur le diabète gestationnel (Waller *et al.*, 1994; Shaw *et al.*, 1996; Werler *et al.*, 1996; Watkins *et al.*, 2003). Cependant cette association entre obésité maternelle et les malformations congénitales de l'enfant a besoin d'être confirmée puisque deux études (sur 72 915 et 22 951 sujets) n'ont pas trouvé de risque augmenté chez les femmes obèses comparativement aux femmes ayant un IMC normal (Feldman *et al.*, 1999; Moore *et al.*, 2000).

Un IMC élevé est associé à une plus faible concentration plasmatique en acide folique après prise en compte de la composition de l'alimentation en folate (Mojtabai, 2004). Un déficit en folate est aussi associé à un risque augmenté de malformations (Cetin *et al.*, 2010). Une étude a rapporté que même avec la supplémentation de la farine en folate au Canada, le risque de malformation du tube neural était plus élevé chez les femmes obèses (Ray *et al.*, 2005).

Toutefois, des auteurs soutiennent qu'étant donné que les malformations rapportées dans la littérature sont associées au diabète gestationnel, les résultats trouvés par certaines études pourraient s'expliquer par un mauvais diagnostic du diabète gestationnel (Catalano, 2007).

2. Le tube neural se constitue chez l'embryon humain à partir de la quatrième semaine de grossesse. Il va constituer le futur système nerveux central (le cerveau, la moelle épinière, le système nerveux périphérique avec les nerfs....)

1.2.2.3 L'hypotrophie et la macrosomie

L'hypotrophie et la macrosomie (qui sont définies aux pages 8 et 9) sont des facteurs de risque de la santé périnatale, voire même de la santé de l'enfant à long-terme (ce point sera développé plus tard, page 32).

Vahratian *et al.* (2005) ont observé que les bébés nés de femmes en surpoids et obèses avaient 100 et 60g de plus par rapport aux nouveau-nés de mères ayant un IMC normal. Alors que, les bébés nés de mères maigres (IMC <18,5) ont un plus faible poids de naissance (Bhattacharya *et al.*, 2007). La macrosomie (poids de naissance >4000g) est plus fréquemment observée chez les femmes obèses. Bhattacharya *et al.* (2007) ont observé des odds ratios ajustés pour la macrosomie de 1,9 (IC 95%=1,6-2,2) et 2,1 (IC 95%=1,3-3,2) respectivement chez les femmes obèses et chez les femmes avec une obésité morbide en comparaison aux femmes ayant un IMC normal.

1.3 La surveillance de la prise de poids pendant la grossesse et la santé de la mère et de l'enfant

La réduction des risques liés à l'excès de poids des femmes avant grossesse pour la mère et pour l'enfant peut passer par une surveillance de la prise de poids des femmes pendant la grossesse. C'est pourquoi l'IOM a émis des recommandations pour la prise de poids pendant la grossesse moins élevées chez les femmes en surpoids et obèses que chez les femmes les moins corpulentes (Tableau 1.3.1) (IOM et NRC, 2009).

Tableau 1.3.1: Recommandations de gain de poids total pendant la grossesse (IOM et NRC, 2009)

Recommandations de 2009		Recommandations de 1990	
IMC	Gain de poids (kg)	IMC	Gain de poids (kg)
<18,5 kg/m ²	12,5-18,0	<19,8 kg/m ²	12,5-18,0
18,5-24,9 kg/m ²)	11,5-16,0	19,8-26,0 kg/m ²	11,5-16,0
25,0-29,9 kg/m ²	7,0-11,5	26,0-29,0 kg/m ²	7,0-11,5
≥30 kg/m ²	5,0-9,0	>29,0 kg/m ²	≥6,8 kg

Ces recommandations de 2009 constituent une révision des recommandations de 1990 dont l'objectif était principalement de lutter contre le risque d'hypotrophie (IOM, 1990).

Des études ont montré que les femmes obèses qui ont connu un gain de poids compris dans l'intervalle recommandé par l'IOM en 1990 avaient de plus faibles risques de macrosomie, de césariennes, de diabète gestationnel, de pré-éclampsie et de rétention de poids postpartum que les femmes obèses qui ont pris plus que les recommandations (Abrams *et al.*, 2000; Groth, 2006; Doherty *et al.*, 2006; Abenhaim *et al.*, 2007).

Les classes d'IMC utilisées pour les nouvelles recommandations sont celles de l'OMS alors qu'en 1990, l'IOM basait ses recommandations sur les classes d'IMC utilisées par les organismes d'assurance maladie aux États Unis. La révision des recommandations de 1990 est liée à l'augmentation de la prévalence de l'obésité des femmes en âge de procréer, l'augmentation de l'âge maternel et de la fréquence des complications de la grossesse.

Le bénéfice supplémentaire des nouvelles recommandations ne fait pas encore l'unanimité puisque Einerson *et al.* (2011) n'ont pas observé de différence significative entre les femmes dont la prise de poids était égale aux recommandations de 1990 et celles dont la prise de poids était égale aux recommandations de 2009 pour le poids de naissance, le risque de césarienne, l'hypertension gestationnelle, la macrosomie, l'hypotrophie, l'admission du nouveau-né en soins intensifs et le nombre total de jours d'admission de la femme en maternité.

Il semble que la surveillance de la prise de poids pendant la grossesse n'est pas à elle seule suffisante pour limiter les effets délétères de l'obésité sur le déroulement de la grossesse et la croissance foetale. C'est pourquoi, faisant référence aux recommandations de 1990, Catalano (2007) a suggéré que la prise de poids pendant la grossesse devrait être limitée aux recommandations de l'IOM et l'activité physique pendant la grossesse encouragée. Dans le même sens, Melzer *et al.* (2010) ont rapporté dans une revue de la littérature que maintenir une activité physique pendant la grossesse était bénéfique pour la mère (stabilité d'humeur, amélioration de la fonction cardio-vasculaire, réduction des risques de diabète gestationnel et d'hypertension gestationnelle, ...) et pour le fœtus (réduction de la masse grasse, une plus grande tolérance au stress, ...) et permet de prévenir les autres complications liées à l'obésité. Toutefois, les effets d'une activité physique intensive sur la santé maternelle et foetale sont encore à investiguer (Sundgot-Borgen, 2000).

1.4 La nutrition maternelle et la croissance foetale

Beaucoup d'auteurs ont utilisé l'IMC maternel avant la grossesse comme un indicateur de l'état nutritionnel de la femme. Mais l'IMC avant grossesse ne semble pas être suffisant pour approcher tous les aspects de la nutrition de la femme au moment de la conception. C'est pourquoi dans cette étape du travail des données sur les restrictions nutritionnelles ou la sur-nutrition dans la période périconceptionnelle seront aussi analysées.

1.4.1 Le rôle de la corpulence maternelle, indicateur de son statut nutritionnel, dans la croissance foetale

L'IMC maternel avant grossesse est associé à la croissance foetale et au poids de naissance (Vahratian *et al.*, 2005; Frederick *et al.*, 2008; Heude *et al.*, 2011). Les mécanismes de cette relation ont été discutés dans la littérature.

Des auteurs ont suggéré que l'IMC maternel (comme un proxy de l'état nutritionnel maternel) influence la croissance foetale par une disponibilité en protéines, en énergie et en micro-nutriments (plus élevée chez les femmes les plus corpulentes) (Neggers et Goldenberg, 2003). En effet, des études ont rapporté qu'une supplémentation en énergie, en protéines et en micro-nutriments (vitamines A et C, acide folique, calcium, fer) chez les femmes maigres malnutries, dans les pays en développement, augmente le poids de naissance (Neggers et Goldenberg, 2003). Toutefois, d'autres auteurs ont montré que cette relation entre le poids maternel avant la grossesse et le poids de naissance n'est pas seulement due à une disponibilité de réserves nutritionnelles pour la croissance foetale. Rosso *et al.* (1992) ont rapporté qu'à prises de poids pendant la

grossesse identiques, l'expansion du volume plasmatique et le flux cardiaque ("cardiac output") étaient plus élevés chez les femmes ayant un IMC normal que chez les femmes maigres, alors que la résistance vasculaire périphérique totale (force qui s'oppose à la circulation sanguine) était plus élevée chez les femmes maigres. Ils ont observé des poids de naissances et des poids de placentas plus élevés chez les femmes ayant un IMC normal que chez les femmes maigres. Ces observations ont été répliquées avec un échantillon comprenant, en plus des femmes maigres et celles ayant un IMC normal, des femmes en surpoids (Rosso et Salas, 1994). Ils ont conclu que les femmes en surpoids avaient une expansion du volume plasmatique, un poids du placenta et un poids de naissance plus élevés que les femmes maigres et les femmes avec un IMC normal.

Nous pouvons retenir que chez les femmes maigres malnutries, la maigreur avant grossesse et l'insuffisante expansion du volume plasmatique pourraient toutes les deux être liées à un déficit en énergie et en nutriments. Cette combinaison semble entraîner une faible perfusion du fœtus qui impacte la croissance foetale.

Dans la plupart des études l'IMC avant la grossesse est considéré comme un indicateur de l'état nutritionnel de la femme (Luke, 1994a,b). Il est associé au déroulement de la grossesse et à la santé de la mère et de son enfant. Cependant, l'IMC avant la grossesse pourrait ne pas être le seul indicateur de l'état nutritionnel des femmes pendant la période périconceptionnelle. D'où l'idée d'explorer d'autres aspects de la corpulence des femmes comme leurs variations de poids qui pourraient être des indicateurs de leur nutrition dans la période périconceptionnelle.

1.4.2 Le rôle de la nutrition maternelle périconceptionnelle

Chez l'humain, il n'y a que peu de données sur l'association entre la nutrition maternelle dans la période périconceptionnelle et la santé du nouveau-né à l'âge adulte. Des études sur la famine hollandaise pendant l'hiver 1944-1945 ont montré que les individus dont les mères étaient exposées à la famine très tôt dans la grossesse avaient à l'âge adulte des prévalences plus élevées de maladies cardio-vasculaires, un IMC plus élevé et une intolérance au glucose plus élevée que ceux dont les mères étaient soumises à la famine plus tard dans la grossesse (Painter *et al.*, 2006; Ravelli *et al.*, 1999). Cependant, ces études n'ont pas permis d'expliquer pourquoi une nutrition insuffisante de la mère à une période où les demandes nutritionnelles du fœtus sont encore faibles a des conséquences plus lourdes sur la santé de l'enfant à long-terme.

1.4.2.1 Les conséquences d'une sous-nutrition de la période périconceptionnelle

La sous-nutrition maternelle dans la période périconceptionnelle peut affecter la croissance fœtale par une réduction des échanges entre la mère et le fœtus du fait d'un développement inadéquat du placenta ou par un déficit en nutriments, les deux étant difficiles à dissocier.

Le processus de l'implantation et de la placentation est affecté par la nutrition de la femme (Cetin *et al.*, 2010). Une nutrition insuffisante de la brebis de 45 jours avant à 7 jours après la conception entraînait une altération du développement du placenta (McMillen *et al.*, 2008). Le placenta pourvoit le fœtus en nutriments et en oxygène pour assurer son développement. C'est pourquoi aussi bien chez l'animal que chez l'humain une altération des fonctions placentaires est associée à un retard de croissance intra-utérin alors qu'une accélération de la croissance fœtale est associée à une activité augmentée du

placenta (Sacks, 2004; Cross et Mickelson, 2006; Jansson et Powell, 2006; Cetin et Alvino, 2009). Malgré une croissance normale en début de grossesse, une restriction nutritionnelle dans la période périconceptionnelle pourrait entraîner un retard de croissance intra-utérin plus tard dans la grossesse du fait d'un développement inadéquat du placenta (Cetin *et al.*, 2010).

En cas de restrictions nutritionnelles sévères dans la période périconceptionnelle, le fœtus engage des adaptations neuroendocrines, métaboliques et cardio-vasculaires pour survivre (Phillips *et al.*, 1996; Simonetta *et al.*, 1997; Edwards *et al.*, 1999; Danielson *et al.*, 2005). Des études chez la brebis ont montré que les concentrations plasmatiques de noradrénalines et de cortisol étaient significativement plus élevées chez les fœtus qui avaient un retard de croissance dû à une hypoxémie chronique entre 110 et 140 jours de la gestation par rapport aux fœtus qui n'avaient pas connu cette contrainte. Ces réponses neuroendocrines au stress chronique permettent au fœtus de maintenir une pression artérielle comparable à celle d'un fœtus n'ayant pas connu de restriction. En cas d'hypoxémie chronique il y a une activation du système nerveux sympathique³, de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien⁴ et du système rénine-angiotensine⁵ (McMillen *et al.*, 2001). Ces adaptations neuroendocrines permettraient une croissance privilégiée du cerveau du fœtus et favoriseraient sa survie chez la brebis et chez l'humain mais semblent avoir des effets négatifs à long-terme comme une hypertension artérielle à l'âge adulte (McMillen *et al.*, 2008).

3. L'activation du système nerveux sympathique provoque une augmentation de la fréquence cardiaque, une augmentation de la pression artérielle, une augmentation de sécrétion d'adrénaline et de noradrénaline...

4. L'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien augmente les disponibilités en cortisol. Un niveau de cortisol resté élevé pendant longtemps provoque une diminution des réponses inflammatoire et immunitaire, une hypertension artérielle....

5. Système rénine-angiotensine participe à court et à long terme au contrôle de la pression artérielle. Ainsi son activation participe à l'augmentation la pression artérielle.

Par ailleurs, chez l'humain la croissance du coeur commence très tôt (vers le 20^{ème} jour après implantation) et va se poursuivre tout au long de la grossesse. Seulement 10% des cellules cardiaques (cardiomyocytes) sont capables de connaître des divisions cellulaires jusqu'à 4 semaines après la naissance (Zak, 1974). A la naissance le coeur possède l'essentiel des cardiomyocytes qui devraient participer à son bon fonctionnement tout au long de la vie. Chez la brebis, un petit placenta est associé à un développement inadéquat du coeur. Il limite la prolifération des cardiomyocytes et affecte leur maturation (Morrison *et al.*, 2007; Louey *et al.*, 2007). Ainsi, à la naissance le coeur a une dotation insuffisante en cardiomyocytes. Et, comme le nombre de micro-vaisseaux coronaires est lié au nombre de myocytes, le coeur a une arborescence de coronaires inadéquate (Eriksson *et al.*, 2011). Ces changements persistent tout au long de la vie. Chez l'homme, l'association entre un petit placenta et un risque augmenté de maladies cardio-vasculaires à l'âge adulte est rapporté par plusieurs études (Barker *et al.*, 2010; Eriksson *et al.*, 2011).

La sous-nutrition dans la période périconceptionnelle est aussi associée à un développement altéré d'autres organes. Chez l'humain, la néphrogénèse est complète autour de 32-34 semaines de la grossesse et un déficit en néphrons à la naissance persiste pour toute la vie (McMillen et Robinson, 2005; Moritz *et al.*, 2009). La croissance du rein est plus lente chez les bébés qui ont connu un retard de croissance intra-utérin et leur nombre de néphrons est plus petit en comparaison à des bébés qui ont connu une croissance normale (Hinchliffe *et al.*, 1992; Konje *et al.*, 1996; Manalich *et al.*, 2000). MacLaughlin *et al.* (2010) ont montré qu'une sous-nutrition de la brebis dans la période périconceptionnelle (6 semaines avant à 7 jours après la conception) est associée à un faible poids du rein du fœtus (relativement à son poids total) autour du 55^{ème} jour de la gestation. Dans une revue de la littérature Chavatte-Palmer *et al.* (2008) ont

rapporté qu'une sous-nutrition de la brebis dans la période périconceptionnelle affecte le développement de l'ovaire du fœtus et ses capacités reproductives à l'âge adulte.

1.4.2.2 Le statut en nutriments dans la période périconceptionnelle

Même si les demandes supplémentaires en nutriments en début de grossesse sont quantitativement faibles, un déficit de certains nutriments en début de grossesse peut avoir des effets néfastes sur le développement prénatal (Chapin *et al.*, 2004).

Le statut de la femme en macronutriments, en particulier en protéines et en carbohydrates, apparaît comme un important déterminant de la croissance fœtale, un statut inadéquat pour ces nutriments étant défavorable au développement du fœtus (Harding, 2003). Un déficit en protéines pendant les deux premières semaines après l'ovulation a été associé à une altération du développement du fœtus chez l'animal (Desai *et al.*, 1996; Gressens *et al.*, 1997; Langley-Evans, 2000). Les rats dont les mères étaient nourries avec un régime pauvre en protéines au moment de l'implantation avaient un plus faible poids de naissance, une croissance plus rapide après la mise bas, une pression artérielle plus élevée et un poids élevé du foie et des reins par rapport à leur poids total quand ils étaient comparés à des rats dont les mères étaient nourries avec un régime normal pendant la même période (Kwong *et al.*, 2000). Chez l'humain, l'essentiel des connaissances sur l'importance de la nutrition dans la période préimplantatoire a été appris à partir d'études sur la fécondation in vitro. Une partie de ces études suggère que certains amino-acides sont nécessaires pour le développement et la viabilité de la conception après transfert (Conaghan *et al.*, 1998; Devreker *et al.*, 2001). Toutefois, les résultats observés chez l'humain ne sont pas suffisants pour conclure à une association

entre une alimentation pauvre en protéines dans la période périconceptionnelle et la croissance foetale et la santé plus tard dans la vie (Metges, 2001).

Le statut nutritionnel dans la période périconceptionnelle des femmes en âge de procréer a tendance à ne pas être optimal surtout en terme de composition en micronutriments (Popkin et Gordon-Larsen, 2004). Cette situation semble être une conséquence des modes d'alimentation modernes. Une revue de la littérature basée sur des données de plusieurs essais randomisés a montré un effet bénéfique de la supplémentation en acide folique dans la période périconceptionnelle sur les risques de malformations congénitales (De-Regil *et al.*, 2010). Cet effet protecteur des folates serait lié à leur rôle dans l'embryogénèse (Cetin *et al.*, 2010). En outre, chez l'humain une alimentation maternelle dans la période périconceptionnelle riche en nutriments comme le fer, le zinc, les vitamines A, B, C, D, E ... a été associée un meilleur déroulement de la grossesse et une meilleure croissance foetale (Cetin *et al.*, 2010).

Même si dans ce qui précède seulement quelques anomalies développementales associées à la sous-nutrition maternelle dans période périconceptionnelle sont abordées, elles sont suffisantes pour renforcer l'hypothèse que la nutrition dans la période périconceptionnelle participe à la programmation de la santé tout au long de la vie.

1.4.2.3 La sur-nutrition dans la période périconceptionnelle

Même si les études sur les origines développementales des maladies se sont d'abord intéressées aux effets d'une nutrition insuffisante, l'augmentation de l'obésité dans les pays développés suscite un intérêt grandissant pour l'étude de la sur-nutrition dans la période périconceptionnelle.

Une sur-nutrition de la brebis dans la période périconceptionnelle entraîne une prise de poids et une baisse de la sensibilité à l'insuline (Rattanatray *et al.*,

2010). Cette baisse de la sensibilité à l'insuline est associée à une masse grasse augmentée pour le nouveau-né (Catalano *et al.*, 1995, 2003). Shankar *et al.* (2008) ont montré des effets sur la descendance d'une nourriture avec un excès de calories de 15% par rapports aux besoins pendant les trois semaines qui ont précédé la conception chez le rat. Ils ont mis en évidence, au bout des trois semaines, un poids, une adiposité, une insulïnémie et une insulino-résistance plus élevés chez les femelles qui avaient un régime hypercalorique que chez les contrôles. Ils ont observé par ailleurs que même si le poids de naissance était comparable dans les deux groupes, les descendants du groupe hypercalorique prenaient plus rapidement du poids et avaient une adiposité plus importante quand les ratons étaient soumis à un même régime hypercalorique après la naissance (Shankar *et al.*, 2008). Une sur-nutrition de la brebis pendant la période préconceptionnelle (5 mois précédant conception) était associée à un poids et une masse grasse augmentés pour la mère et une masse grasse augmentée pour les agnelles à l'âge de quatre mois mais pas pour les agneaux (Rattana-tray *et al.*, 2010). Ces auteurs soutiennent que l'exposition de l'ovocyte et de l'embryon à un environnement hypercalorique a pour résultat une plus grande capacité dans la vie postnatale à synthétiser et à stocker les triglycérides et cette adaptation était plus marquée chez les agnelles.

Nous venons de voir qu'en plus de la corpulence de la femme au moment de la conception, sa nutrition dans la période périconceptionnelle influence la croissance foetale. Le poids de naissance, indicateur de la santé et de la vitalité du nouveau-né, combiné aux adaptations à l'environnement extra utérin est associé à la santé de l'enfant dans un plus long-terme (jusqu'à l'âge adulte).

1.5 Le poids de naissance et la santé à long-terme

L'association entre de l'obésité maternelle et la santé de l'enfant ne se limite pas à la vie intra-utérine, elle s'inscrit dans le long-terme (Symonds *et al.*, 2009).

1.5.1 Un poids de naissance élevé et la santé à long-terme

Comme montré précédemment (page 21), les femmes en surpoids et obèses ont en général des bébés avec des poids de naissance plus élevés et un risque augmenté de macrosomie par rapport aux femmes ayant un IMC normal (Satpathy *et al.*, 2008). Dans des revues de la littérature Harder *et al.* (2009) et Valencia et Zarate (2001) ont mis en évidence des risques augmentés de diabète de type 1 et de type 2 chez ceux qui sont nés macrosomes en comparaison avec ceux qui avaient un poids normal à la naissance. L'analyse des données de la littérature a aussi montré qu'un diabète et/ou une obésité maternelle pendant la grossesse est associé à un poids de naissance élevé et un risque augmenté d'obésité pendant l'enfance (Fall, 2011). L'obésité de l'enfant et de l'adulte est liée des anomalies physiques et psychologiques qui constituent des problèmes de santé publique pour le long-terme (Sanderson *et al.*, 2011).

L'augmentation de la prévalence de l'obésité des femmes avant et pendant la grossesse a pour conséquence un cercle vicieux de l'obésité qui affecte ainsi des générations successives.

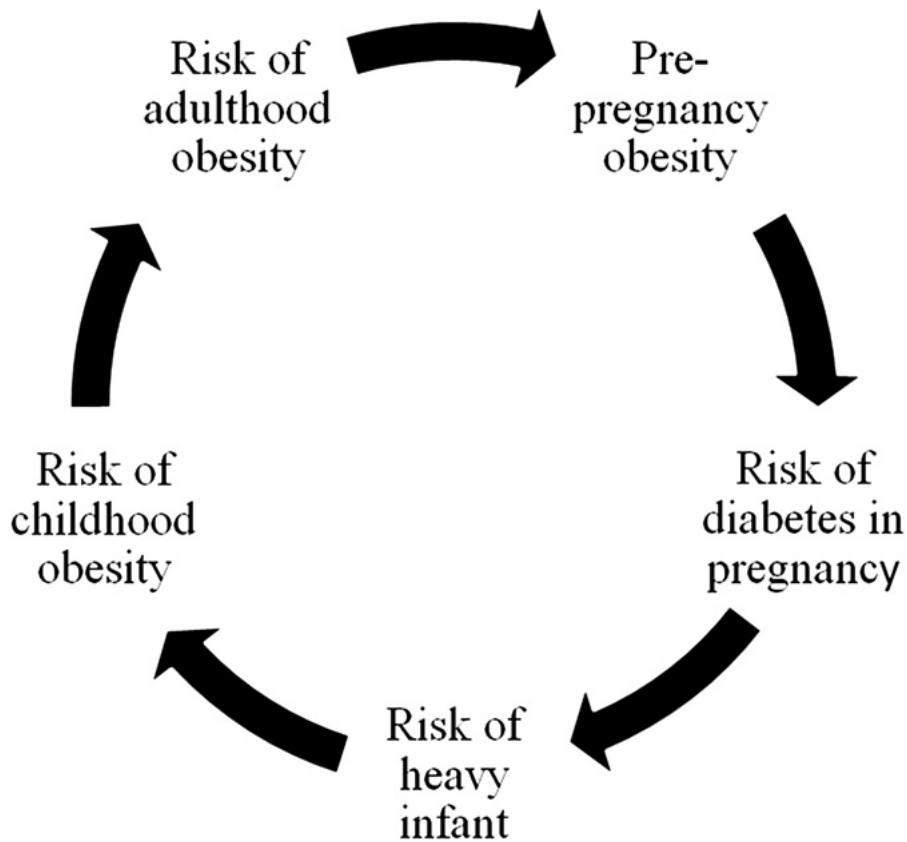


FIGURE 1.5.1: Le cycle intergénérationnel de l'obésité (Zhang *et al.*, 2010)

La Figure 1.5.1 montre que les femmes obèses ont plus tendance à souffrir du diabète gestationnel et à donner naissance à des filles avec un gros poids de naissance qui à leur tour ont plus tendance à souffrir de l'obésité et du diabète gestationnel.

En plus de cette transmission intergénérationnelle de l'obésité, le poids de naissance (reflet de la croissance foetale) est lié d'autres aspects de la santé à l'âge adulte. Un petit poids de naissance est associé à la santé à l'âge adulte.

1.5.2 Un petit poids de naissance et les risques de maladies cardio-métaboliques

Les travaux de David Barker ont beaucoup contribué à l'évolution des connaissances dans la relation entre la croissance foetale et la santé à l'âge adulte. En effet, Barker *et al.* (1989) ont montré que l'hypotrophie à la naissance (poids de naissance $<2500\text{g}$) était associée à un risque augmenté de mortalité par maladies cardio-vasculaires. L'équipe de Barker s'est aussi intéressée à la relation entre le poids de naissance et la tolérance au glucose à l'âge adulte. Ils ont montré un risque augmenté d'intolérance au glucose à l'âge adulte (64 ans en moyenne) pour ceux qui avaient les poids de naissance les moins élevés. L'odds ratio associé au risque d'intolérance au glucose était de 4,8 chez les ceux nés avec un poids inférieur à 3000g et de 6,6 chez ceux nés avec un poids inférieur à 2500g en comparaison avec ceux dont le poids de naissance était supérieur à 4300g (Hales *et al.*, 1991). Dans leur étude de la relation entre poids de naissance et prévalence de diabète aux âges 20-39 chez les Pima Indiens, McCance *et al.* (1994) ont montré une relation en U entre la prévalence de diabète et le poids de naissance. Ils ont rapporté une prévalence de diabète de 30% pour ceux qui avaient un poids de naissance $<2500\text{g}$ ainsi qu'une prévalence de 32% pour ceux qui avaient un poids de naissance $\geq 4500\text{g}$ contre 17% pour ceux qui avait un poids de naissance entre 2500 et 4500g. Après prise en compte de l'âge, du sexe, de l'IMC, des antécédents maternels de diabète gestationnel et de l'année de naissance, le risque de diabète de type 2 était significativement plus élevé chez ceux qui avaient un poids de naissance $<2500\text{g}$. Le risque de diabète type 2 chez ceux qui avaient un poids de naissance $\geq 4500\text{g}$ était lié au diabète gestationnel maternel.

Par ailleurs des auteurs ont montré des prévalences d'insulino-résistance plus élevées pour les individus qui avaient un plus faible index pondéral (1^{er} tercile) à la naissance et un IMC élevé (3^{ème} tercile) à l'âge adulte alors que des prévalences moins élevées étaient observées chez ceux qui avaient un index pondéral élevé à la naissance et un IMC parmi le premier tercile à l'âge adulte (Valdez *et al.*, 1994; Phillips *et al.*, 1994). De la même façon une pression artérielle plus élevée a été trouvée chez les hypotrophes à la naissance qui avaient IMC élevé à l'âge adulte (Huxley *et al.*, 2002). Des résultats similaires ont été trouvés pour le syndrome métabolique qui regroupe la dyslipidémie (une concentration plasmatique élevée de triglycérides et une faible concentration de HDL cholestérol), une pression artérielle élevée, une hyperglycémie et une obésité abdominale (Yarbrough *et al.*, 1998).

Cette relation entre l'hypotrophie à la naissance et la santé à l'âge adulte semble passer par un rattrapage pondéral post-natal et une accumulation de masse grasse. Leunissen *et al.* (2009) ont montré qu'un rattrapage pondéral post-natal chez ceux nés hypotrophes est associé à une masse grasse plus élevée et des profils métaboliques défavorables à l'âge adulte. Il semble que les adultes nés hypotrophes ont plus tendance à connaître une obésité abdominale à l'âge adulte (Meas *et al.*, 2008).

1.6 Synthèse et conclusion

Une augmentation de la prévalence de l'obésité et de l'obésité des femmes en âge de procréer a été rapportée. L'obésité maternelle avant la grossesse est associée au déroulement de la grossesse et à la santé du nouveau-né. Le risque d'obésité est augmenté chez les enfants nés de mères obèses avec les problèmes métaboliques à l'âge adulte associés qui maintiennent le cercle vicieux d'une transmission intergénérationnelle de l'obésité et des maladies cardio-métaboliques. En outre la maigreur maternelle est liée à un petit poids de naissance qui, combiné à un rattrapage pondéral post-natal, entraîne une accumulation de masse grasse (surtout abdominale) à l'âge adulte et prédispose aux maladies cardio-vasculaires et métaboliques. Le contrôle de la prise de poids pendant la grossesse constitue aujourd'hui (en dehors des traitements médicamenteux) le principal moyen de limiter les effets du poids maternel avant grossesse sur la croissance foetale et le déroulement de la grossesse. Toutefois, des études récentes surtout chez l'animal ont montré que la nutrition maternelle dans la période périconceptionnelle (la variation de poids juste avant et au début de grossesse) pourrait être liée à la croissance foetale et au déroulement de la gestation (Rumball *et al.*, 2009). Cependant, ces associations sont encore mal connues chez l'homme.

Chapitre 2

Les populations d'étude

Les données utilisées pour cette thèse sont de trois sources : les enquêtes ObEpi (enquêtes épidémiologiques nationales sur le surpoids et l'obésité) pour l'analyse de l'évolution de l'obésité des femmes en France depuis 1997 et son évolution en fonction des générations; les Enquêtes Nationales Périnatales Françaises (ENP) pour l'étude de l'évolution de la corpulence des femmes en relation avec l'évolution du poids de naissance; et les données de l'étude EDEN (Étude des déterminants pré et postnatals du développement et de la santé de l'enfant) qui ont permis d'analyser les variations de poids depuis l'âge de 20 ans et en début de grossesse en relation avec croissance du fœtus et l'issue de la grossesse.

2.1 Les enquêtes ObEpi

L'objectif des enquêtes ObEpi est en particulier d'estimer la prévalence du surpoids et l'obésité en France et leurs évolutions chez les adultes et les jeunes de 15 ans et plus. Les données utilisées pour cette thèse sont celles des enquêtes de 1997, 2000, 2003 et 2006.

2.1.1 La méthodologie des enquêtes ObEpi

Des enquêtes transversales répétées ont été réalisées en 1997, 2000, 2003 et 2006 par l'institut de sondage « Taylor Nelson–Société française d'enquêtes par sondage » (TNS–Sofres). Les données ont été recueillies par des questionnaires envoyés à un échantillon de 20 000 ménages représentatif de la population française en fonction de la distribution de l'âge, du sexe, de la catégorie socio-professionnelle, de la région et de la taille du lieu de résidence, en référence aux données les plus récentes estimées par l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee). Il s'agissait d'un échantillon renouvelé régulièrement en partie constitué par l'institut de sondage sur la base du volontariat. Ainsi, certains individus ont répondu à plusieurs enquêtes : entre 1997 et 2006, 66% des individus ont répondu à une seule enquête, 23% des individus ont répondu à deux enquêtes, 7% ont répondu à trois enquêtes et 3% seulement au répondu aux quatre enquêtes. Les taux de réponses aux enquêtes ObEpi ont baissé au fil des enquêtes, 73,4%, 71,4%, 69,6% et 66,6% respectivement en 1997, 2000, 2003 et 2006.

2.1.2 Les données utilisées pour la thèse

En dehors des questions habituelles (âge, sexe, la profession et le revenu), tous les membres des ménages ayant 15 ans ou plus ont été priés de mesurer

leur poids et leur taille, avec l'aide d'un autre membre du ménage si possible, et de reporter leurs valeurs sur le questionnaire. Des instructions détaillées et illustrées sur la façon de mesurer la taille (à l'aide d'une règle contre un mur) ont été fournies.

Tableau 2.1.1: Description des populations des enquêtes ObEpi

	1997	2000	2003	2006
Effectifs	28006	26980	25770	24144
Poids (kg)	69 $\pm$ 14	69 $\pm$ 14	70 $\pm$ 14	71 $\pm$ 14
Taille (cm)	168 $\pm$ 9	168 $\pm$ 9	168 $\pm$ 9	168 $\pm$ 9
IMC (kg/m ²)	24 $\pm$ 4	25 $\pm$ 4	25 $\pm$ 5	25 $\pm$ 5
Obésité*	8%	10%	12%	13%
Proportions de femmes	53%	52%	52%	53%

*Obésité=IMC $\geq$ 30kg/m²

2.2 Les enquêtes nationales périnatales (ENP)

Les enquêtes nationales périnatales françaises sont nées dans le contexte d'un besoin de données périnatales fiables et actualisées. L'objectif de ces enquêtes est de donner des indicateurs de l'état de santé, des pratiques obstétricales et les facteurs de risque périnatal. A partir de 2003 des questions spécifiques ont été rajoutées, leur l'objectif est d'apporter des informations pour les décisions en santé publique et l'évaluation des actions de santé périnatale. Les données utilisées pour cette thèse sont celles des enquêtes ENP de 1972, 1981, 1995 et 2003.

2.2.1 La méthodologie des enquêtes ENP

Pour l'enquête de 1972 le territoire français a été divisé en 12 régions et l'enquête a été conduite dans une région différente chaque mois. Un échantillonnage à deux niveaux a été utilisé : 1- un échantillon aléatoire de maternités a été sélectionné après stratification sur la région, le statut de l'hôpital (public ou privé) et sa taille (nombre de lits) ; 2- un échantillon aléatoire de 1/4 des naissances a été choisi à partir du registre des naissances des maternités précédemment sélectionnées. Pour cette enquête de 1972 les naissances à domicile n'étaient pas incluses. Les femmes ont été interrogées en moyenne 6 jours après l'accouchement à l'aide d'un questionnaire standardisé. Les questions ont surtout porté sur la grossesse et sa prise en charge, sur les grossesses précédentes, et les caractéristiques socioculturelles. Des données sur la naissance, et sur la santé de la mère et de l'enfant ont été obtenues à partir du dossier médical. L'enquête de 1981 est différente de celle de 1972 par la fraction d'échantillonnage (1/8 des naissances).

En 1995, 1998 et 2003, les enquêtes ont porté sur la totalité des naissances (nés vivants ou morts-nés d'un âge gestationnel d'au moins 22 semaines d'aménorrhée ou d'au moins 500 grammes de poids à la naissance) survenues en France (départements d'Outre-mer y compris). Les femmes ont été interrogées sur leurs caractéristiques sociodémographiques, leur comportement pendant la grossesse et leur surveillance prénatale. Les données sur l'accouchement et la santé de l'enfant ont été obtenues à partir du dossier médical. Dans le cas d'un refus de la part de la maternité ou de la femme ou en cas d'incapacité de la femme de participer, des données minimales ont été obtenues à partir du certificat de santé du 8^{ème} jour.

2.2.2 Les données utilisées pour la thèse

Pour toutes les études les caractéristiques maternelles (âge, parité, tabagisme, taille et le poids avant grossesse) ont été obtenues par questionnaire dans la période postpartum. Les données sur la grossesse, l'accouchement et le nouveau-né ont été extraites du dossier médical (induction du travail, césarienne avant travail, poids maternel à l'accouchement, âge gestationnel, poids et sexe du nouveau-né).

Note. En France à l'âge gestationnel était estimé à l'aide de la date de dernières règles entre les années 1970 à 1980, alors que dans les décennies suivantes la date dernières règles est combinée aux premières échographies pour estimer l'âge gestationnel.

Tableau 2.2.1: Description des populations des enquêtes nationales périnatales

	1972	1981	1995	1998	2003
Effectifs	10 947	5 414	12 885	13 133	14 073
Jeunes mères (<25 ans)	49%	39%	21%	18%	19%
Poids avant grossesse (kg)	55 $\pm$ 9	56 $\pm$ 9	59 $\pm$ 11	60 $\pm$ 12	62 $\pm$ 13
IMC (kg/m ²)	21,3 $\pm$ 3	21,4 $\pm$ 3	-	22,4 $\pm$ 4	23 $\pm$ 4
Poids en fin de grossesse (kg)	65 $\pm$ 9	67 $\pm$ 9	-	-	74 $\pm$ 13
Prise de poids pendant la grossesse (kg)	10 $\pm$ 4	11 $\pm$ 4	-	-	13 $\pm$ 5
Taille de la femme (cm)	161 $\pm$ 6	162 $\pm$ 6	-	164 $\pm$ 6	164 $\pm$ 6
Age gestationnel (semaines)	39,6 $\pm$ 2	39,6 $\pm$ 2	39,1 $\pm$ 2	39,1 $\pm$ 2	39,2 $\pm$ 2
Primipares	43%	41%	41%	43%	43%
Études >baccalauréat	7%	13%	33%	32%	43%
Vivant seules	4%	5%	7%	7%	7%
Fumeuses pendant la grossesse	9%	15%	25%	25%	22%
Césariennes	6%	11%	16%	16%	19%
Hospitalisation pendant la grossesse	7%	15%	19%	21%	18%
Poids de naissance (g)	3286 $\pm$ 505	3326 $\pm$ 482	3294 $\pm$ 502	3291 $\pm$ 503	3281 $\pm$ 519
Périmètre crânien (cm)	30 $\pm$ 11	34 $\pm$ 2	34 $\pm$ 2	34, $\pm$ 2	34 $\pm$ 2
Taille de l'enfant (cm)	47 $\pm$ 12	-	-	-	49 $\pm$ 2
Prématurés	7%	5%	5%	5%	5%

2.3 L'étude EDEN

EDEN a pour objet l'étude des facteurs pré et postnatals du développement et de la santé de l'enfant. Les facteurs prénatals précoces incluent ceux liés à la croissance foetale. Dans ce qui suit ce sont surtout les données utilisées pour cette thèse qui seront présentées.

2.3.1 La méthodologie de l'étude EDEN

L'étude EDEN inclut des femmes enceintes qui se sont présentées pour une visite prénatale aux départements d'obstétrique et de gynécologie des centres hôpitalo-universitaires de Nancy et de Poitiers, avant 24 SA. Les inclusions ont commencé à partir de février 2003 à Poitiers et à partir de septembre 2003 à Nancy, et se sont achevées en janvier 2006. Les femmes ayant des grossesses multiples, ou un diabète diagnostiqué avant grossesse, les femmes ne pouvant parler ou lire correctement le français et celles prévoyant de déménager de la région dans un délai proche n'ont pas été incluses. Parmi les femmes répondant aux critères d'inclusion, 55% ont accepté de participer. L'étude EDEN a été approuvée par le Comité d'éthique du Kremlin-Bicêtre. Un consentement écrit a été signé par la mère pour elle-même et pour son enfant après l'accouchement.

2.3.2 Les données utilisées

Les données utilisées pour la thèse sont surtout celles concernant l'anthropométrie maternelle, la croissance du fœtus, la surveillance de la grossesse, la naissance, l'accouchement et l'anthropométrie du nouveau-né. Nous nous intéresserons aussi dans cette partie aux covariables qui sont prises en compte dans les analyses.

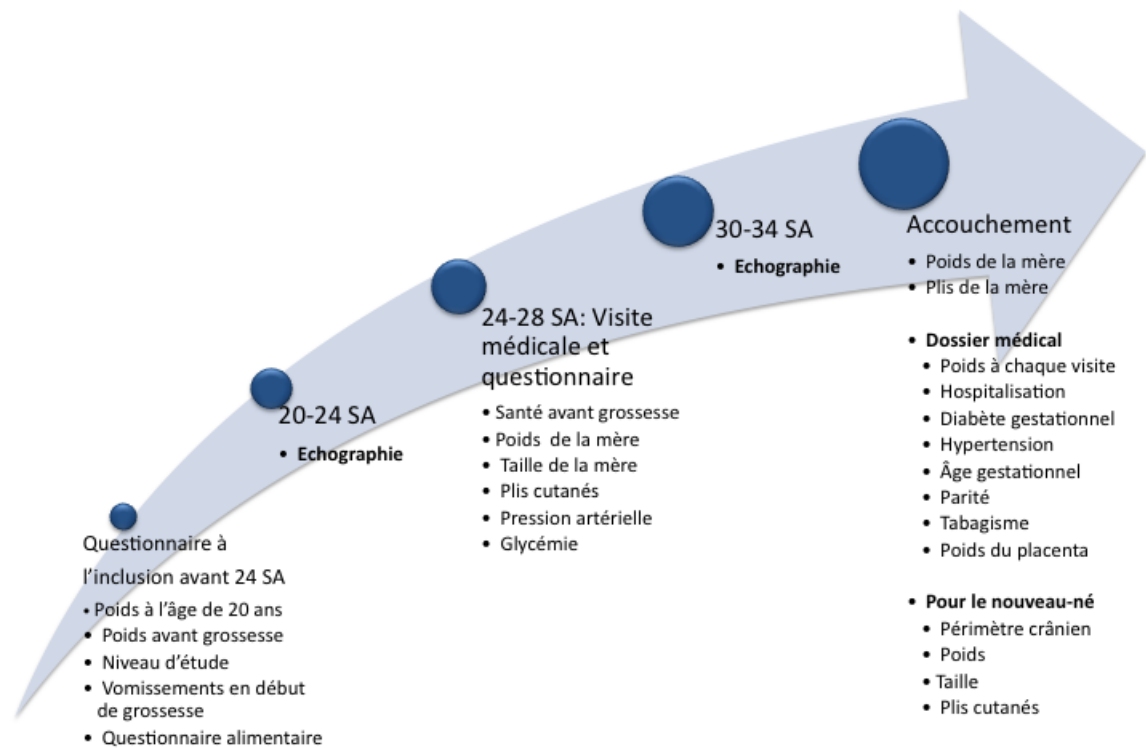


FIGURE 2.3.1: Le recueil des données de l'étude EDEN utilisées pour la thèse

2.3.2.1 Les données du questionnaire à l'inclusion

Le poids des femmes à l'âge de 20 ans, leur poids avant grossesse, leur niveau d'étude et les vomissements en début de grossesse ont été obtenus par questionnaire à l'inclusion. A l'inclusion les femmes ont aussi complété un questionnaire de fréquence alimentaire sur leur alimentation habituelle pendant les trois mois qui ont précédé la grossesse. La consommation d'énergie a été calculée, pour chaque aliment, en multipliant la fréquence de consommation de chaque aliment par sa composition en nutriments pour la quantité consommée. Des détails sur le questionnaire alimentaire et le calcul de l'énergie consommée

sont donnés dans la thèse de Peggy Drouillet (2008) et les articles issus de cette thèse (Drouillet *et al.*, 2009).

2.3.2.2 Les données de la grossesse et du fœtus

Les données sur l'anthropométrie foetale ont été récupérées à partir des échographies de surveillance de la grossesse entre 20-24 SA et entre 30-34 SA. Ainsi le périmètre céphalique, le diamètre bipariétal, le périmètre abdominal et la longueur fémorale ont été obtenus au second et troisième trimestre de la grossesse. Des données sur la santé des femmes avant grossesse (cancer, anémie, antécédents de diabète gestationnel et d'hypertension gestationnelle, ...) ont été obtenues par questionnaire à 20-24 SA.

Différentes mesures biométriques de la mère ont été prises lors de la visite médicale entre 24 et 28 SA . Le poids des femmes a été mesuré avec des balances électroniques Terraillon SL 351 (Hanson Ltd, Royaume Uni) avec précision de 0.1kg. La taille des femmes a été mesurée avec un stadiomètre Seca 206 (Hambour, Allemagne) avec une précision de 0,2 cm. Les mesures de plis cutanés ont été faites avec un compas commercial de Harpenden (Chasmor Ltd, Londres, Royaume Uni) dans l'ordre suivant : pli tricipital (aspect postérieur du bras, au point médian entre l'acromion et l'olécrane) ; pli bicipital (aspect antérieur du bras, au point médian entre l'acromion et l'olécrane) ; pli sous-scapulaire (1 cm en-dessous de l'angle inférieur à l'omoplate) ; pli supra-iliaque (1 cm au-dessus de la crête iliaque, sur la ligne axillaire médiane).

Lors de la visite médicale, après un repos de 5 minutes, trois mesures de la pression artérielle systolique et diastolique ont été effectuées à deux minutes d'intervalle avec un dispositif Omron M4I (Omron Healthcare Europe, Hoofddorp, Pays Bas). Arrivées à la visite à jeun, les femmes ont reçu une charge de 50g de glucose et la glycémie a été mesurée une heure après charge. Pour

les femmes dont la glycémie dépassait 7,3mmol/L à Nancy et 7,8mmol/L à Poitiers un test de glycémie trois heures après 100g de charge de glucose a été réalisé. Le diagnostic du diabète gestationnel était basé sur les critères de Carpenter et Coustan quand au moins deux mesures de glycémie plasmatique dépassaient les limites suivantes : une glycémie à jeun de 5,3mmol/L, à 1 heure de 10.1mmol/L, à 2 heures de 8,7mmol/L et à 3 heures de 7,8mmol/L. Des cas additionnels de diabète gestationnel diagnostiqués par le médecin ont été obtenus à partir du dossier médical. Des données sur le tabagisme des femmes avant la grossesse ont été aussi obtenues par questionnaire entre 24 et 28 SA.

2.3.2.3 Les données recueillies à la naissance

En moyenne deux jours après l'accouchement une seconde visite médicale a été faite par les mêmes sages-femmes. Le poids et les plis cutanés des femmes ont été de nouveau mesurés suivant le même protocole que précédemment.

Plusieurs mesures anthropométriques ont été effectuées sur le nouveau-né. Le périmètre céphalique a été mesuré comme correspondant à la plus grande circonférence occipito-frontale. Le poids du nouveau-né a été mesuré avec des balances électroniques Seca (Hambourg, Allemagne : Seca 737 à Nancy et Seca 335 à Poitiers) et la taille a été mesurée dans une position couchée avec un somatomètre en bois (Testut, Béthune, France). Les plis cutanés ont été mesurés trois fois à l'aide d'un compas commercial Holtain (Chasmor Ltd, Londres, R-U) avec une précision de 0,2 cm : le pli tricipital, mesuré au point médian entre l'acromion et l'olécrane ; le pli sous-scapulaire, mesuré à l'angle inférieur de l'omoplate.

Des données additionnelles ont été extraites du dossier médical : le poids des femmes mesuré à chaque visite prénatale (8 mesures en moyenne) ; hospitalisations prénatales ; le diagnostic clinique du diabète gestationnel ou de l'hy-

pertension gestationnelle et des données sur le diabète gestationnel et l'hypertension gestationnelle pendant les grossesses précédentes pour les multipares ; l'âge gestationnel à l'accouchement (déterminé grâce à la date des dernières règles et/ou grâce à l'échographie précoce) ; la parité ; et le poids du placenta. Pour le poids du placenta, la mesure a été réalisée à Poitiers pour 874 naissances et à Nancy pour 551 naissances (la mesure n'a pas été effectuée de façon systématique à Nancy, elle a été souvent faite en cas de césarienne). La consommation de cigarettes pendant la grossesse a été renseignée par questionnaire dans la période postpartum.

Tableau 2.3.1: Description de la population de l'étude EDEN

	Effectif total	Moyenne $\pm$ ds ou %
Age à l'inclusion (années)	2002	29 $\pm$ 5
Poids à l'âge 20 ans (kg)	1847	57 $\pm$ 10
Poids avant grossesse (kg)	1910	62 $\pm$ 13
Taille (cm)	1899	163 $\pm$ 6
IMC avant grossesse (kg/m ²)	1884	23 $\pm$ 5
Prise de poids totale (kg)	1867	13 $\pm$ 5
Poids en fin de grossesse (kg)	1862	71 $\pm$ 12
Plis cutanés au second trimestre (mm)	1908	61 $\pm$ 23
Plis cutanés à l'accouchement (mm)	1860	60 $\pm$ 23
Pression artérielle systolique (mmHg)	1906	112 $\pm$ 10
Pression artérielle diastolique (mmHg)	1906	69 $\pm$ 8
Glycémie 1-Heure (mmol/l)	1804	6,3 $\pm$ 1,4
Études >baccalauréat	1892	53%
Primipare	1903	45%
Fumeuses avant grossesse	1887	21%
Fumeuses pendant la grossesse	1887	16%
Diabète gestationnel	1904	6,5%
Hypertension gestationnelle	1904	5,0%
Centre de Poitiers	2002	48% (968)
Age gestationnel (semaines)	1905	39 $\pm$ 2
Poids de naissance (g)	1899	3279 $\pm$ 512
Taille du nouveau-né (cm)	1844	49 $\pm$ 2

Chapitre 3

Tendances séculaires du poids des femmes et du poids de naissance en France

Le poids des femmes avant la grossesse est le paramètre anthropométrique maternel le plus fortement associé au poids de naissance (Galtier-Dereure *et al.*, 2000; Kramer *et al.*, 2002). C'est pourquoi l'évolution du poids des femmes en âge de procréer qui se manifeste par une augmentation de leur prévalence d'obésité devrait s'accompagner d'une augmentation parallèle du poids de naissance. Dans ce chapitre un effet cohorte de naissance dans l'évolution de la prévalence de l'obésité des adultes est étudié avec un intérêt particulier pour les jeunes femmes en âge de procréer. Ensuite, nous avons investigué s'il y avait eu une évolution concordante entre le poids des femmes et le poids de naissance au cours du temps en France.

3.1 Augmentation de la prévalence de l'obésité en France : étude d'un effet génération

3.1.1 Introduction

Comme ça été montré dans le chapitre 1, les données récentes des enquêtes ObEpi ont rapporté une augmentation rapide de la prévalence de l'obésité des adultes de 18 ans ou plus depuis la période 1997 (Charles *et al.*, 2008). En épidémiologie, on évalue l'évolution de la prévalence des maladies dans le temps, mais cette évolution peut être due à trois facteurs : l'âge, la période et la cohorte. Par exemple, les risques de maladies chroniques (comme le diabète de type 2, l'ostéoarthrite, les maladies cardio-vasculaires) augmentent avec l'âge, du fait du vieillissement (Clayton et Schiffers, 1987a,b). Par ailleurs, des enquêtes successives peuvent mettre en évidence une augmentation de la prévalence de l'obésité au fil du temps, il s'agit d'un effet période (Holford, 1991). De plus, des individus de la même génération ont connu des conditions

de vie comparables depuis leur naissance qui pourraient avoir affecté leur état de santé à l'âge adulte de façon similaire ; cet effet est appelé effet cohorte de naissance. Les effets de l'âge, de la cohorte de naissance et de la période ne sont pas identifiables indépendamment, puisque ces trois variables sont liées par une équation linéaire. Les modèles âge-période-cohorte ont été développés pour distinguer leurs effets (Clayton et Schifflers, 1987a,b). Ces modèles ont été utilisés récemment pour étudier la prévalence de l'obésité en Australie et en Corée (Allman-Farinelli *et al.*, 2008; Kwon *et al.*, 2008). Ces études ont conclu que les prévalences du surpoids et de l'obésité ont été plus élevées pour les cohortes de naissances les plus jeunes, celles nées après les années 1960.

3.1.2 Objectifs spécifiques

Nous avons analysé les données des enquêtes ObEpi pour étudier un effet cohorte de naissance (qui suggère un effet de l'environnement précoce) dans la prévalence de l'obésité en France. Le but de cette analyse était de mieux comprendre la dynamique de la prévalence de l'obésité pour les jeunes générations, en particulier chez les femmes en âge de procréer.

3.1.3 Matériel et méthodes

3.1.3.1 population sélectionnée

Tous les individus âgés de 15 ans ou plus inclus dans les enquêtes ObEpi, hormis ceux qui avaient des données aberrantes ou manquantes pour le poids ou la taille, et les femmes enceintes, ont été retenus pour cette analyse.

3.1.3.2 Variables générées

L'IMC a été calculé comme le poids en kilogrammes divisé par la taille au carré. L'obésité a été définie par un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m² pour les adultes de 18 ans ou plus et à l'aide des seuils âge et sexe spécifiques définis par le groupe de travail et d'étude sur l'obésité (The International Obesity Task Force)(Cole *et al.*, 2000) pour les participants ayant 15–18 ans.

3.1.3.3 Les modèles Âge-Période-Cohorte

L'obésité étant une affection fréquente, nous n'avons pas utilisé les modèles APC classiques qui s'appliquent aux maladies rares, mais avons modélisé la prévalence de l'obésité à l'aide d'un modèle de régression logistique ayant l'âge, la période et la cohorte de naissance comme variables explicatives qualitatives (modèle dit «"modèle complet"»). Pour limiter le nombre de paramètres, nous avons utilisé des groupes d'âges de trois ans, ce qui a permis en outre de maintenir la stricte correspondance entre les classes d'âge, de période et de cohorte, les enquêtes ayant été réalisées tous les trois ans. Les individus nés après 1982 et avant 1923 étaient peu nombreux, nous les avons supprimés des analyses. Finalement, 23 classes d'âge de trois ans (de 16 à 82 comme milieux de classes) et 20 catégories de trois ans d'étendue pour la cohorte (de 1924 à 1981) ont été retenues ; la période était définie par les quatre enquêtes qui ont été réalisées tous les trois ans. Les cas et les non-cas d'obésité ont été dénombrés pour chaque case de $3 \times 3 \times 3$ ans du diagramme de Lexis dans la même logique que la Figure 3.1.1 qui montre le pourcentage d'obèses et le nombre total d'individus dans chaque cellule du diagramme de Lexis. Cette méthodologie est bien connue pour les modèles âge-période-cohorte (Carstensen, 2007; Keiding, 1990).

Age	85	13% 131	8% 128	13% 112	11% 159
	82	11% 91	8% 71	12% 175	12% 219
		⋮	⋮	⋮	⋮
	31	5% 901	9% 739	11% 727	12% 697
	28	6% 807	5% 636	8% 507	9% 556
	25	4% 762	6% 508	6% 391	7% 471
	22	2% 594	3% 483	2% 451	8% 359
	19	1% 512	2% 601	3% 476	3% 420
	16	1% 637	1% 577	3% 522	2% 441
		1997	2000	2003	2006
Période					

FIGURE 3.1.1: Description données des enquêtes de 1997 à 2006 chez les femmes avec un diagramme de Lexis. Les enquêtes ObEpi. Chaque cellule du diagramme comporte le pourcentage de femmes obèses (en gras) et le nombre total de femmes dans chaque groupe d'âge de trois ans et pour chaque année d'enquête. Les cellules en gris correspondent à des femmes de la même cohorte de naissance aux différentes enquêtes.

Les trois variables que sont l'âge, la période et la cohorte sont interdépendantes. Si deux de ces variables sont connues, la troisième est déterminée. Par exemple, une personne âgée de 31 ans en 2006 est née en 1975 ; une personne née en 1975 et âgée de 25 ans a été nécessairement enquêtée en 2000. Notre objectif était d'étudier l'effet de la cohorte de naissance indépendamment de l'âge et de la période. La forme générale du modèle est :

$$\text{logit}(k, n) = f(a) + g(p) + h(c)$$

Où k représente le nombre de *cas d'obésité* dans chaque cellule du diagramme de Lexis, n est le nombre de *non-cas*. Les covariables associées sont a qui est la moyenne d'âge dans chaque cellule du diagramme, p est la période d'enquête et c est la cohorte de naissance. Cependant, ces trois variables ne peuvent pas être analysées simultanément et indépendamment dans un même modèle, car la multicollinéarité entraîne un problème d'identification des paramètres (Holford, 1991).

Solution à la non identifiabilité des paramètres du modèle : Il n'y a pas de solution à la non identifiabilité des paramètres du modèle. En revanche, si les effets linéaires de ces trois variables ne sont pas distinguables, leurs effets non linéaires peuvent être estimés et interprétés. Plusieurs approches ont été proposées.

Une première approche a été plus largement documentée par Holford (1991) mais a été développée dans des travaux précédents de Barret (Barrett, 1973, 1978) et de Fienberg (Fienberg et Mason, 1978, 1985). Elle consiste à égaliser l'effet de deux cohortes successives (ou deux périodes pour l'effet période). Cette approche a été adoptée par Allman-Farinelli *et al.* (2008) pour l'analyse du surpoids et de l'obésité des adultes en Australie. Elle souffre surtout du fait que le choix de ces deux cohortes (ou périodes) est arbitraire.

La seconde méthode a été proposée par Carstensen (2007). Elle consiste à ne poser aucune contrainte sur les paramètres de l'âge, une catégorie de référence est choisie pour la période et la cohorte et la valeur de la dérivée première (la pente) est fixée à zéro pour la cohorte (ou la période). C'est cette dernière méthode qui a été choisie pour cette analyse, elle permet d'estimer et de représenter un effet non linéaire cohorte (ou période). Cette approche apparaît plus stable, si l'effet linéaire est contraint à être nul alors l'effet non linéaire sera estimable et interprétable. Le modèle logistique a été paramétré sans intercept avec la période 1997 et la cohorte 1957 comme des catégories de références.

Test des effets non linéaires : Le modèle âge-période-cohorte est un modèle descriptif, toutefois nous avons testé la significativité statistique des effets non linéaires en comparant les déviations entre des modèles emboîtés (tests du rapport de vraisemblance) (Carstensen, 2007).

Tableau 3.1.1: Tests de modèles emboîtés

modèle 1 :	Âge (Âge en catégories)
modèle 1a :	Âge-drift* (Âge en catégories et Période ou Cohorte considérées comme quantitatives)
modèle 2a :	Âge-Cohorte (Âge et Cohorte en catégories)
modèle 3 :	Âge-Période-Cohorte (Les trois variables sont en catégories)
modèle 2b :	Âge-Période (Âge et Période en catégories)
modèle 1b :	Âge-drift* (Âge et Période ou cohorte considérées comme quantitatives)

*"drift" est l'effet linéaire de la période ou de la cohorte

Note. Dans le tableau 3.1.1 qui précède le **modèle 1a** est emboîté dans le **modèle 2a** puisque un effet cohorte de naissance avec la cohorte en catégories comprend un effet linéaire et un effet non linéaire alors que le “drift” du **modèle 1a** correspond à un effet linéaire seulement qui peut être celui de la cohorte ou de la période. La seule différence entre ces deux modèles est l’effet non linéaire de la cohorte.

L’évolution linéaire de la prévalence de l’obésité observée au cours des enquêtes ne peut être attribuée ni à la période, ni à la cohorte, elle est appelée drift (Carstensen, 2007). La comparaison du *modèle 1* (emboîté dans le modèle 1a) avec le *modèle 1a* permet de tester l’effet linéaire de la période ou de la cohorte qui sont équivalents (test du drift ajusté sur l’âge). La comparaison du *modèle 2a* au *modèle 1a* permet de tester un effet non linéaire cohorte ajusté sur l’âge. La comparaison du *modèle 3* au *modèle 2b* permet de tester un effet non linéaire de la cohorte ajusté sur l’âge et la période.

Comme l’IMC et ses déterminants peuvent présenter des différences entre les hommes et les femmes, les analyses ont été faites séparément pour les hommes et les femmes.

Les options de paramétrisation du modèle ont été implémentées dans la librairie Epi du logiciel R avec la fonction `apc.fit`. La librairie est disponible sur le site Internet du CRAN (The Comprehensive R Archive Network, <http://www.r-project.org/>) ou sur la page web <http://www.biostat.ku.dk/~bxc/Epi>. Ce programme avait été développé par Carstensen (2007) pour des modèles âge–période–cohorte avec loi de probabilité de type poisson (événements rares), nous l’avons adapté à un modèle logistique (loi binomiale, événements fréquents). Par la suite, la possibilité d’utiliser un modèle logistique a été rajoutée à la fonction `apc.fit` par Carstensen.

3.1.4 Résultats

3.1.4.1 Évolution de la prévalence de l'obésité

Parmi les 20 000 ménages interrogés, les taux de réponse étaient de 73, 71, 70 et 67 % respectivement en 1997, 2000, 2003 et 2006. Après exclusion des femmes enceintes, il y avait moins de 2 % de données aberrantes, les données restantes étaient issues de 28 006 sujets en 1997, 26 980 en 2000, 25 770 en 2003 et 24 144 en 2006. La prévalence de l'obésité a augmenté de 1997 à 2006 pour tous les âges aussi bien pour les hommes que pour les femmes (Figure 3.1.2). Les prévalences les plus importantes ont été observées autour de 60 ans.

La Figure 3.1.3 montre les prévalences de l'obésité en fonction de l'âge, séparément pour chaque cohorte de naissance, pour les hommes et les femmes. Pour chaque cohorte, la prévalence de l'obésité a augmenté avec l'âge. Pour un âge donné, la prévalence de l'obésité a été plus importante pour les cohortes de naissance les plus jeunes. L'augmentation des prévalences de l'obésité était plus importante chez les cohortes de femmes les plus récentes.

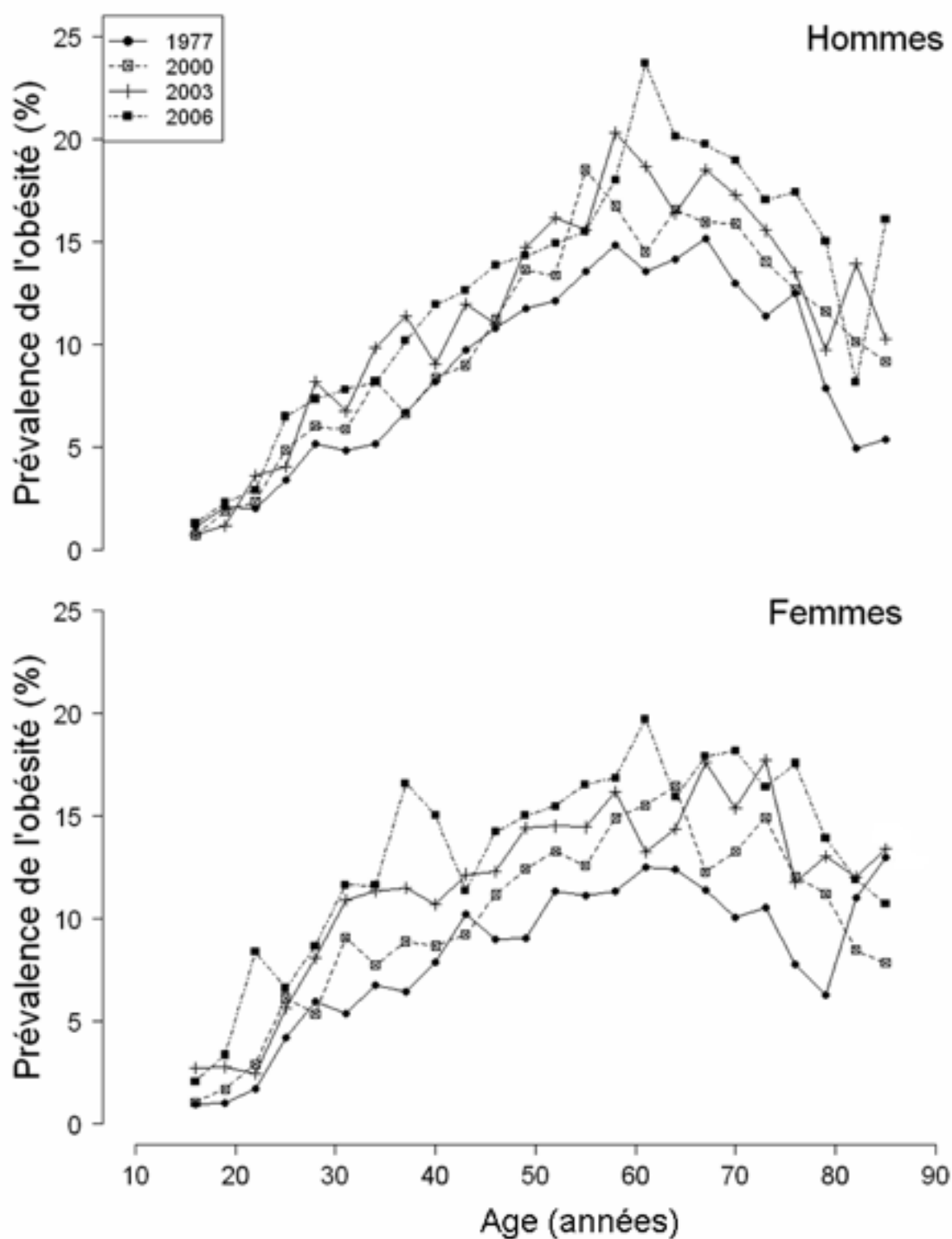


FIGURE 3.1.2: Prévalence de l'obésité en fonction des groupes d'âge de trois ans pour les différentes années d'enquêtes chez les hommes et les femmes. Les enquêtes ObEpi.

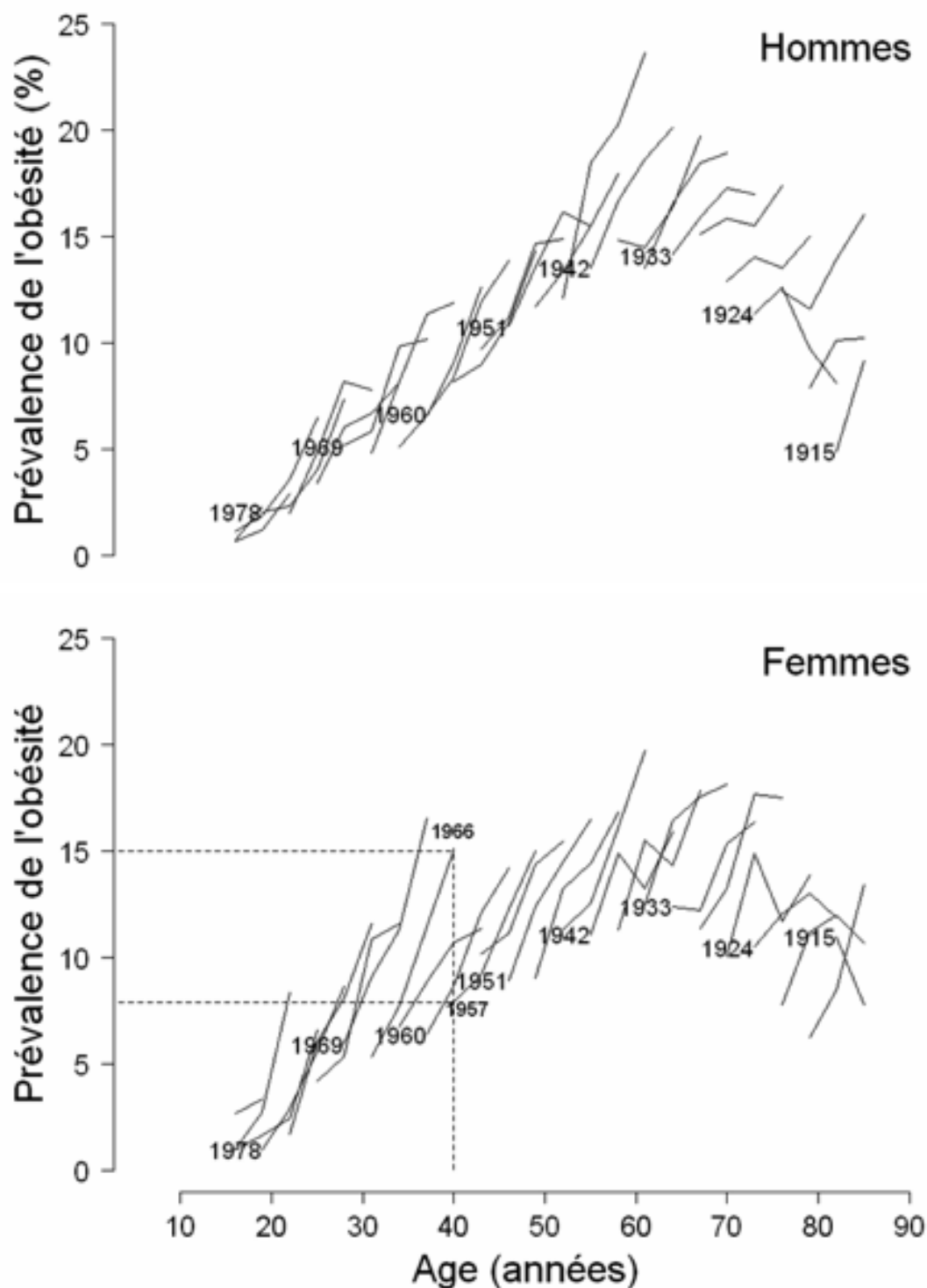


FIGURE 3.1.3: Prévalence de l'obésité en fonction de l'âge (en classes de trois ans), séparément pour chaque cohorte de naissance (en classe de trois ans) chez les hommes et les femmes. Les enquêtes ObEpi. Par exemple, à l'âge de 40 ans les femmes nées en 1966 avaient une prévalence d'obésité plus importante que celles nées en 1957 (15,0 vs 7,9 %, respectivement, comme montré par les pointillés).

Comme souligné dans les méthodes de cette analyse, les différences de prévalences d'obésité entre deux cohortes peuvent être dues à un effet cohorte de naissance ou à un effet période, c'est pourquoi une paramétrisation spécifique des modèles s'est imposée.

3.1.4.2 Accélération de l'augmentation de la prévalence de l'obésité avec l'âge pour les jeunes générations

Le Tableau 3.1.2 montre les tests des différents effets. Il y avait une évolution constante de la prévalence de l'obésité au cours de la période d'étude, aucun effet non linéaire de la période n'a été noté ($p = 0,3$ pour les hommes et $0,7$ pour les femmes). Quand cet effet linéaire période était pris en compte, un effet non linéaire de la cohorte était observé chez les femmes ($p = 0,007$), avec une tendance similaire chez les hommes (le test n'était pas significatif, $p = 0,10$).

Les odds ratios (OR) et les intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %) pour l'effet cohorte de naissance sont représentés sur la Figure 3.1.4. La Figure 3.1.4A montre l'effet non linéaire de la cohorte de naissance combiné au "drift" (l'effet linéaire de la cohorte et/ou de la période). La Figure 3.1.4B montre l'effet non linéaire de la cohorte de naissance ajusté sur l'âge et la période. La pente de l'effet cohorte est fixée à zéro, ce qui postule qu'il n'y a pas d'effet linéaire. Nous avons trouvé une décélération de la prévalence de l'obésité pour les cohortes nées à la fin de la Seconde Guerre Mondiale et les deux décennies suivantes et une accélération pour celles nées autour de la moitié des années 1960, surtout chez les femmes (Figure 3.1.4).

Tableau 3.1.2: Analyse de la déviance pour les tests d'hypothèses sur le modèle âge-période-cohorte, séparément chez les hommes et les femmes. Les enquêtes ObEpi.

	Comparaisons				ddl	Différence de				P values
	ddl résiduels	déviance résiduelle	hommes	femmes	ddl	hommes	femmes	hommes	femmes	
					des modèles emboîtés	Effets testés				
modèle 1 : Âge	57	131,5		249,6						
modèle 1a : Âge-drift*	56	51,9		62,5	1 et 1a	Effet linéaire de la cohorte ou de la période ajusté sur l'âge	1	79,5	187,1	<0,0001
modèle 2a : Âge-Cohorte	38	25,8		26,7	1a et 2a	Effet non linéaire de la cohorte ajusté sur l'âge	18	26,1	35,7	0,09
modèle 3 : Âge-Période-Cohorte	36	23,5		25,7	2a et 3	Effet non linéaire de la période ajusté sur l'âge et la cohorte	2	2,3	1,0	0,3
modèle 2b : Âge-Période	54	49,3		61,7	2b et 3	Effet non linéaire de la cohorte ajusté sur l'âge et la période	18	25,8	35,9	0,10
modèle 1b : Âge-drift*	56	51,9		62,5	1b et 2b	Effet non linéaire de la période ajusté sur l'âge	2	2,6	0,8	0,3
									0,7	

ddl : nombre de degrés de liberté du modèle.

*L'évolution linéaire de la prévalence de l'obésité observée pendant la période d'enquête, qui ne peut être spécifiquement attribuée à la cohorte ou à la période, est appelée "drift". Ce modèle inclut l'effet linéaire de la période ou de la cohorte (variables discrètes mais considérées comme quantitatives). Quelle que soit la variable considérée (période ou cohorte) l'estimation du drift reste la même.

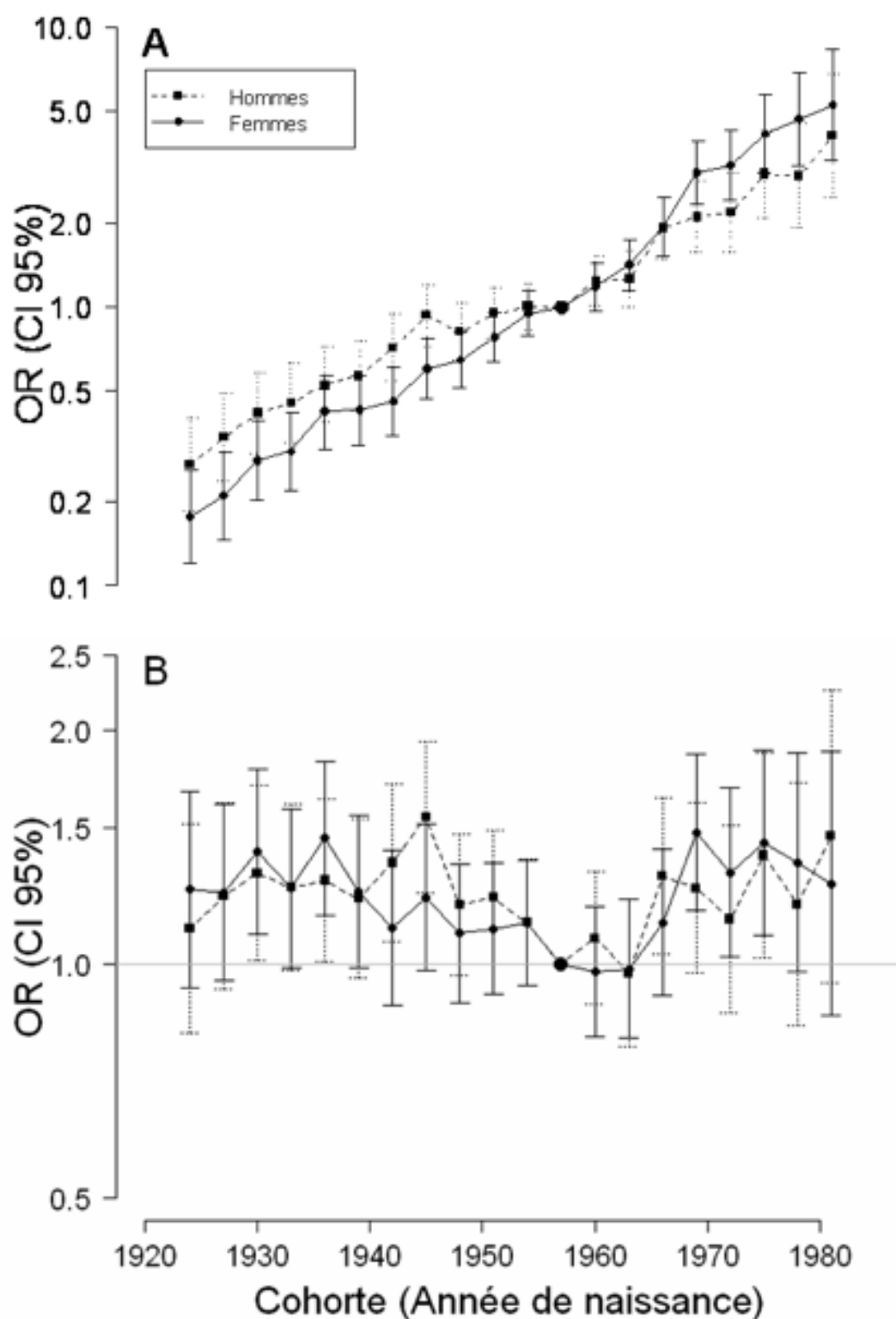


FIGURE 3.1.4: Odds ratios (intervalle de confiance à 95 % pour chaque OR) pour l'effet de la cohorte de naissance. Les enquêtes ObEpi. Ce graphique représente l'effet cohorte de naissance dans la prévalence de l'obésité pour la cohorte de référence 1957, en 1997 (période de référence) chez les hommes et les femmes. A, le drift et l'effet non linéaire sont combinés. B, représentation de l'effet non linéaire de la cohorte.

Quand les hommes et les femmes étaient combinés, l'effet non linéaire cohorte était observé pour les mêmes cohortes de naissance (aFigure 1 sur la page 179 et aTableau 1 en annexe, page 180). Nous avons aussi investigué un effet cohorte de naissance dans l'évolution de la prévalence du surpoids ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$). Un effet cohorte ("drift" y compris) et un effet non linéaire cohorte ont été trouvés (aTableau 2, page 181). Toutefois l'effet non linéaire cohorte était plus fort chez les femmes que chez les hommes (aFigure2, page 182).

3.1.5 Discussion

Nous avons utilisé un modèle âge-période-cohorte pour mieux comprendre l'augmentation de la prévalence de l'obésité en France. Les analyses univariées ont montré une association de la prévalence de l'obésité avec chacun de ces paramètres (âge, période, cohorte), mais ces relations ne sont pas interprétables de façon indépendante. La méthode âge-période-cohorte n'a montré aucune évolution irrégulière de la prévalence de l'obésité entre 1997 et 2006. Cependant, l'analyse de l'effet cohorte de naissance a montré une accélération pour les cohortes nées au milieu des années 1960, suggérant une susceptibilité à l'obésité plus importante pour les générations nées à partir de cette époque, surtout chez les femmes. Nous avons trouvé une décélération pour les cohortes nées à la fin de la Seconde Guerre Mondiale et les deux décennies suivantes. L'effet non linéaire cohorte est plus marqué chez les femmes, peut-être parce que l'IMC reflète plus une accumulation de masse grasse chez les femmes que chez les hommes (Gallagher *et al.*, 1996).

Les enquêtes ObEpi comportent certaines limites. Ces enquêtes ne sont pas basées sur un échantillon représentatif mais sur un panel permanent d'institut de sondage. C'est pour cela que certains individus sont présents à plus d'une enquête (de 1997 à 2006, 23 % des sujets [$n = 16\,380$] ont eu deux mesures,

7 % des sujets [$n = 5\,222$] trois mesures, 3 % des sujets [$n = 2\,330$] ont eu une mesure à toutes les enquêtes). Nous avons aussi analysé les modèles âge-période-cohorte avec une observation choisie aléatoirement pour chaque sujet. Même si cela a affecté la représentativité des enquêtes et réduit le nombre de sujets, les résultats sont restés similaires, toutefois la significativité des tests de l'effet non linéaire cohorte a baissé ($p = 0,10$ chez les hommes et $0,06$ chez les femmes).

Une autre limite des enquêtes ObEpi est liée au fait que le poids et la taille n'ont pas été mesurés par des investigateurs formés mais rapportés par les enquêtés. Pour limiter ce biais, il a été demandé aux enquêtés, si possible, de se mesurer avant de rapporter leurs données anthropométriques. Il semble que cette contrainte explique une partie des non-réponses aux enquêtes. En revanche, la même méthodologie ayant été adoptée pour les quatre enquêtes, ce biais devrait affecter plus les valeurs absolues, que nous n'interprétons pas, et moins les tendances temporelles observées. La méthodologie des enquêtes ObEpi a quelques avantages ; le faible coût et la simplicité des procédures ont rendu possible la répétition des enquêtes et ont permis de suivre ainsi l'évolution de la prévalence de l'obésité en France sur un échantillon de grande ampleur.

Le taux de réponses aux enquêtes ObEpi a baissé de 1997 à 2006. Cette baisse du taux de réponses pendant cette période n'était pas spécifique aux enquêtes Obepi, elle a aussi concerné les grandes enquêtes comme celles de l'INSEE (Lan, 2009). Pour éviter une sur-représentation ou une sous-représentation de certaines catégories de populations, les enquêtes ObEpi ont été redressées pour refléter la composition de la population nationale.

D'autres études se sont intéressées à l'effet de la cohorte de naissance dans l'évolution de la prévalence de l'obésité (Jacobsen *et al.*, 2001; Lahti-Koski

et al., 2001; Allman-Farinelli *et al.*, 2008; Kwon *et al.*, 2008), mais elles n'ont pas utilisé un modèle âge-période-cohorte complet. Jacobsen *et al.* (2001) ont montré, au sein d'une population norvégienne, qu'à un âge donné, la moyenne d'IMC et les pourcentages d'hommes et de femmes obèses étaient plus élevés chez les plus jeunes membres de la cohorte. Nous avons observé des tendances similaires, comme illustré sur la Figure 3.1.3. Au sein d'une cohorte finlandaise, Lahti-Koski *et al.* (2001) ont montré que chez les hommes, les cohortes de naissance les plus récentes avaient un IMC plus élevé. Dans cette cohorte, l'augmentation la plus importante de la prévalence de l'obésité avec l'âge a été observée chez les hommes nés entre 1953 et 1957 ; dans notre étude, l'accélération a été observée chez les hommes et les femmes nés après les années 1960 (Lahti-Koski *et al.*, 2001). Cependant, la méthodologie adoptée par Lahti-Koski *et al.* ne permet pas d'interpréter la tendance observée comme un effet spécifique de la cohorte, cet effet ne peut pas être distingué de celui de la période.

Les difficultés liées à l'implémentation des modèles âge-période-cohorte et à l'interprétation des paramètres de ces modèles pourraient expliquer le faible nombre d'études ayant adopté des modèles âge-période-cohorte complets dans l'étude de l'obésité. À notre connaissance, il n'y a eu que deux études récentes (Allman-Farinelli *et al.*, 2008; Kwon *et al.*, 2008), et elles ont adopté des approches différentes pour la paramétrisation des modèles.

Tout d'abord, Allman-Farinelli *et al.* (2008) ont étudié les contributions individuelles de l'âge, de la période d'enquête et de la cohorte de naissance dans la prévalence du surpoids ($\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) et de l'obésité ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) en Australie en 1990, en 1995 et en 2000. Ils ont conclu que l'âge, la période et la cohorte étaient tous indépendamment liés à la prévalence du surpoids. L'âge et la période étaient associés à l'obésité mais pas la cohorte de

naissance. Les effets étaient similaires chez les hommes et les femmes, excepté pour l'effet cohorte de naissance, la prévalence du surpoids avait augmenté avec l'âge pour les cohortes les plus jeunes, plus fortement chez les femmes que chez les hommes. Dans cette étude, le problème d'identification des paramètres a été résolu en rendant le risque de deux cohortes successives (en catégories) égal. Cependant, le choix de ces cohortes est arbitraire, cette méthode donne une estimation des effets parmi plusieurs possibilités. Cette approche ne permet pas de conclure ni sur des effets indépendants de l'âge, de la période et de la cohorte, ni sur des tendances (Holford, 1991).

La seconde étude dans laquelle le modèle âge-période-cohorte complet a été utilisé est une étude sur une population d'hommes coréens entre 1992 et 2000 (Kwon *et al.*, 2008). Les auteurs ont analysé l'évolution de la prévalence du diabète, du surpoids et de l'obésité avec l'âge, la période et la cohorte. L'obésité et le surpoids avaient augmenté d'une année à l'autre chez les hommes âgés de 28 à 59 ans, et les cohortes les plus jeunes avaient montré des prévalences plus élevées pour un âge donné. Le diabète était plus fréquent chez les cohortes les plus jeunes et était cohérent avec la prévalence de l'obésité, mais la tendance était moins importante que celle de l'obésité.

Au vu de nos résultats, nous sommes tentés de supposer, comme l'ont fait d'autres auteurs précédemment (Allman-Farinelli *et al.*, 2008; Kwon *et al.*, 2008), que l'augmentation de la prévalence de l'obésité entre 1997 et 2006 correspond à la fois à un effet de la période (un environnement obésogène affectant tous les individus vivant pendant cette période) et à un effet cohorte de naissance (les générations les plus jeunes sont plus affectées). Parce que l'obésité est une maladie chronique avec un faible taux de guérison, l'effet cohorte de naissance peut être interprété comme le reflet d'une exposition précoce et tout au long de la vie à un environnement obésogène. Ainsi, nous

pouvons suggérer que les expositions pendant l'enfance contribuent à l'effet cohorte de naissance, même si nos données sont limitées aux âges adultes. Une étude danoise a montré, avec une cohorte de garçons âgés de 7 à 11 ans et une cohorte de jeunes hommes, une augmentation de la prévalence de l'obésité pour les cohortes nées après les années 1960 (Olsen *et al.*, 2006). Cette étude n'a pas utilisé les modèles âge-période-cohorte, mais l'évolution de la prévalence de l'obésité a été concordante chez les jeunes hommes âgés de 19 ans et chez les garçons âgés de sept ans en fonction de la cohorte de naissance seulement et pas en fonction de la période d'enquête. Ces résultats soutiennent l'idée que des déterminants très précoces seraient responsables de ces évolutions, et non pas, par exemple, des facteurs liés à l'apparition de la puberté. Cette étude a été aussi concordante avec la nôtre en montrant une décélération autour de la Seconde Guerre mondiale qui a été légèrement plus tardive au Danemark qu'en France.

Des auteurs ont suggéré que l'environnement précoce, plutôt que les conditions de vie ultérieures, pouvait avoir un effet important sur le risque d'obésité tout au long de la vie (Olsen *et al.*, 2006; Botton *et al.*, 2008; Oken et Gillman, 2003). La décélération de la prévalence de l'obésité en France pour les cohortes nées à la fin de la Seconde Guerre Mondiale pourrait être liée aux conditions de vie difficiles pendant cette période. À la fin de la Seconde Guerre Mondiale, la production industrielle française a été diminuée de moitié par rapport à son niveau d'avant-guerre, et l'agriculture a été mise en veille du fait du manque d'hommes et de matériel (Fourastie, 1979). D'ailleurs, les rationnements alimentaires ont continué après les années de guerre jusqu'en 1947-1948 (Fourastie, 1979). Les individus nés pendant cette période pourraient avoir connu des restrictions nutritionnelles *in utero* et/ou pendant l'enfance. L'accélération de la prévalence de l'obésité pour les cohortes nées à partir du milieu

des années 1960 pourrait être liée à l'amélioration des conditions de vie en France qui a accompagné le boom économique connu sous le nom des « 30 glorieuses » (la période de 1945 à 1973) (Fourastie, 1979). Une augmentation de la consommation d'énergie (alimentation riche en sucres complexes et en matières grasses) et une baisse de l'activité physique sont les conséquences du développement industriel et de l'amélioration des conditions de vie (Ludwig et Pollack, 2009). Les tendances de la prévalence du surpoids semblent refléter l'amélioration des conditions de vie et d'alimentation plus chez les femmes que chez les hommes.

3.1.6 Conclusion

L'analyse par la méthode âge-période-cohorte a montré que les cohortes les plus récentes sont plus affectées par une augmentation de la prévalence de l'obésité liée à l'âge pendant la période 1997 à 2006 en France, surtout chez les femmes. D'autres études utilisant des méthodologies différentes, et dans des pays différents comme le Danemark, l'Australie et la Corée, ont aussi montré que les cohortes nées à partir des années 1960 semblent être plus susceptibles de développer une obésité. Nos résultats ont montré une stabilisation de la tendance de l'obésité pour les cohortes nées entre les années 1970 et les années 1980. Même si l'épidémie de l'obésité des adultes est devenue de plus en plus apparente à partir des années 1990 en France, certaines de ses causes pourraient trouver leur origine au milieu des années 1960. Des recherches supplémentaires sont nécessaires afin d'identifier les changements dans l'environnement précoce de ces cohortes pouvant expliquer l'augmentation de leur susceptibilité à l'obésité.

Le poids des femmes avant grossesse est fortement associé au poids de naissance. C'est pourquoi l'augmentation de la prévalence de l'obésité et du sur-

poids chez les jeunes femmes en âge de procréer devrait s'accompagner d'une augmentation du poids de naissance. C'est pourquoi l'étape suivante de ce chapitre est d'étudier les tendances de la corpulence des femmes et du poids de naissance en France de 1972 à 2003.

3.1.7 Résumé

Contexte : Une augmentation rapide de la prévalence de l'obésité en France depuis les années 1990 a été rapportée. Mais la façon dont cette augmentation se manifeste pour les jeunes générations était encore à investiguer.

Objectif : L'objectif de cette étude était d'analyser l'effet de la cohorte de naissance dans l'évolution de la prévalence de l'obésité après prise en compte de l'âge et de la période d'enquête.

Méthode : Pour chaque année d'enquête ObEpi (1997, 2000, 2003, 2006), des données sur le poids et la taille ont été obtenues par des questionnaires envoyés à 20 000 ménages représentatifs de la population nationale. La prévalence de l'obésité a été analysée à l'aide d'un modèle logistique, avec l'âge, la période et la cohorte comme variables explicatives. Étant donné la relation linéaire entre ces variables, seuls les effets non linéaires peuvent être estimés de manière unique dans un modèle avec certaines contraintes imposées par le statisticien.

Résultats : Un écart important à la linéarité a été noté pour l'effet cohorte uniquement : nous avons observé une accélération de l'augmentation de la prévalence de l'obésité pour les sujets nés à partir du milieu des années 1960, aussi bien pour les hommes que pour les femmes, mais de façon plus prononcée chez les femmes.

Conclusion : Ces résultats suggèrent que, comparés aux anciennes générations, les hommes et les femmes nés après les années 1960 ont été exposés à un environnement qui a augmenté leur susceptibilité à l'obésité tout au long de la vie.

3.2 Évolutions discordantes de l'anthropométrie maternelle et du poids de naissance pour les naissances à terme entre 1972 et 2003 en France

3.2.1 Introduction

Dans la plupart des pays, l'augmentation séculaire du poids des femmes avant grossesse et de la prise de poids pendant la grossesse s'est accompagnée d'une augmentation du poids de naissance et du risque de macrosomie. Chike-Obi *et al.* (1996) ont analysé l'évolution séculaire du poids de naissance en Illinois (États Unis) entre 1950 et 1990 pour examiner ensuite une augmentation transgénérationnelle du poids de naissance (Chike-Obi *et al.*, 1996). Ils ont montré une augmentation séculaire du poids de naissance et mieux encore une augmentation en fonction des générations d'une même famille. Dans un papier publié en 2002, Kramer *et al.* (2002) ont étudié l'évolution de l'hypotrophie, de la macrosomie et du poids de naissance en relation avec l'anthropométrie maternelle au Canada. Les données ont été recueillies entre Janvier 1978 et Mars 1996 pour toutes les naissances uniques vivantes de 22 à 43 semaines d'âge gestationnel. Ils ont mis en évidence une augmentation de l'anthropométrie maternelle (poids avant grossesse et taille) au cours du temps, une augmentation de la moyenne de poids de naissance et de la macrosomie et une baisse de l'hypotrophie. Kinnunen *et al.* (2003) ont étudié l'évolution séculaire de la prise de poids pendant la grossesse dans la région d'Helsinki avec des données de 3 cohortes successives (1954-1963, 1985-1986 et 2000-2001). Ils ont montré une augmentation du poids et de l'IMC maternel avant grossesse, de la taille,

de même qu'une augmentation du gain de poids pendant la grossesse entre la première et la seconde cohorte mais pas entre cette cohorte et celle des années 2000. Ils ont observé une augmentation parallèle de la moyenne de poids de naissance et de la proportion de macrosomie entre la première et la seconde cohorte mais pas entre la seconde et la troisième cohorte (Kinnunen *et al.*, 2003). Dans le même sens, une publication sur données Suédoises en 2004 a rapporté l'évolution de la proportion de naissances macrosomes entre 1992 et 2001 en relation avec les facteurs maternels (Surkan *et al.*, 2004). Ils ont mis en évidence une augmentation de la prévalence du surpoids et de l'obésité des femmes en âge de procréer ainsi que du risque de naissances macrosomes avant ajustement sur les variables de la mère et les caractéristiques de la grossesse. Toutefois, le risque de macrosomie n'augmentait pas après ajustement sur l'IMC maternel et la consommation de cigarettes pendant la grossesse. Comme la prévalence du surpoids et de l'obésité a augmenté ces dernières années chez les jeunes mères en Suède, Surkan *et al.* (2004) ont suggéré que l'augmentation séculaire du poids de naissance dans ce pays n'est pas seulement due à une augmentation de l'IMC maternel, mais serait aussi liée à la période de naissance des mères. Frischknecht *et al.* (2009) ont comparé l'anthropométrie maternelle entre 1986 et 2006 en Suisse. Ils rapportèrent que tous les paramètres anthropométriques maternels ont augmenté entre ces deux dates (une augmentation de la prévalence de l'obésité et du surpoids notamment) de même que le poids de naissance (Frischknecht *et al.*, 2009).

3.2.2 Objectifs spécifiques

L'objectif de cette analyse était d'étudier les tendances du poids de naissance et de l'anthropométrie maternelle avant et pendant la grossesse en France de 1972 à 2003. Cette analyse a permis de vérifier si l'augmentation de la

corpulence des femmes en France s'est accompagnée d'une augmentation poids de naissance. Les facteurs de confusion potentiels disponibles dans les enquêtes ENP dont pratiques obstétricales qui ont beaucoup évolué des années 1970 aux années 2000 en France ont été pris en compte.

3.2.3 Matériel et méthodes

3.2.3.1 Population sélectionnée

Les naissances uniques vivantes à terme (≥ 37 SA) dans une maternité en France métropolitaine ont été incluses dans cette analyse. Mais des données descriptives sur les prématurés ont été montrées car les changements dans les pratiques obstétricales et dans prise en charge des prématurés ont influencé les profils des prématurés au fil des enquêtes (Figure 3.2.1).

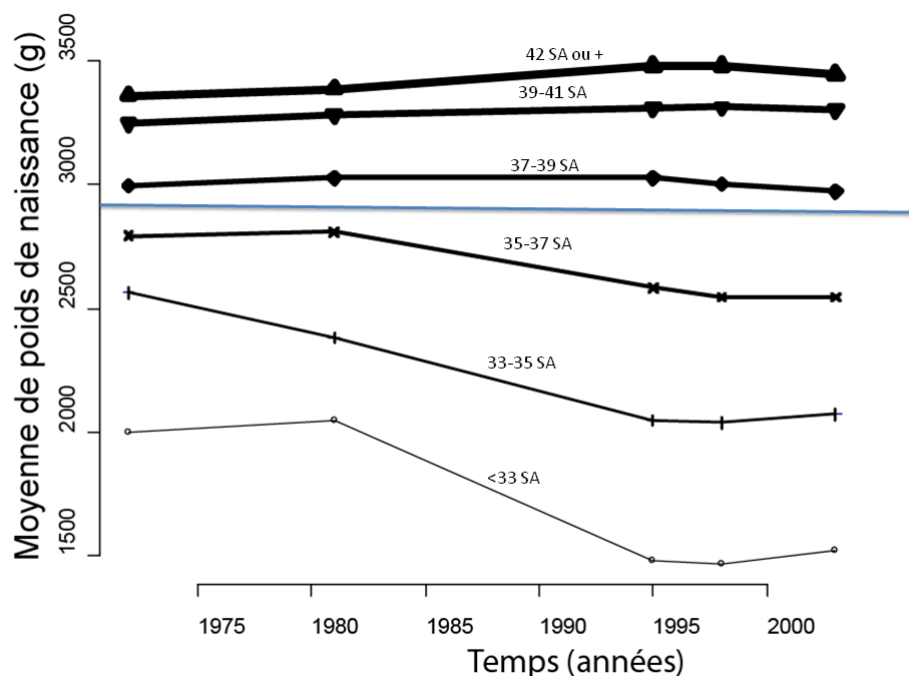


FIGURE 3.2.1: Moyennes de poids de naissance au cours du temps pour différentes catégories d'âge gestationnel

3.2.3.2 Variables générées

L'IMC avant grossesse a été calculé comme le poids divisé par la taille au carré. La prise de poids pendant la grossesse a été calculée comme le poids en fin de grossesse moins le poids avant grossesse. Les mères ont été classées dans quatre catégories en fonction de leur pays d'origine (France, autres pays d'Europe, Afrique du Nord et autres). Une naissance induite était définie comme une induction du travail ou une césarienne avant travail (toutes les deux réduisent la durée de la grossesse). Le tabagisme pendant le 3^{ème} trimestre de la grossesse a été catégorisé en trois classes (non fumeuse, <10 cigarettes/jour, ≥ 10 cigarettes/jour).

3.2.3.3 Analyses statistiques

Les caractéristiques des mères et des nouveau-nés ont été décrites. Ensuite, les associations entre les caractéristiques anthropométriques maternelles et le poids de naissance ont été étudiées pour les différentes enquêtes. Et enfin, l'évolution du poids du poids de naissance a été analysée en prenant en compte les facteurs de confusion potentiels mesurés dans les enquêtes ENP.

Analyses descriptives : L'âge maternel, la parité, le pays d'origine, le tabagisme pendant la grossesse, le type d'accouchement (induit ou non), l'anthropométrie maternelle (taille, poids et IMC avant grossesse, poids à l'accouchement), l'âge gestationnel et le poids de naissance ont été décrits pour chaque année d'enquête par la moyenne $\pm$ ds (déviation standard) ou par pourcentage (effectif). L'effet année d'enquête a été testé avec une analyse de variance pour les variables quantitatives et un test de KHI2 pour les variables qualitatives.

Analyses multivariées : Pour investiguer la tendance du poids de naissance après prise en compte des facteurs de confusion potentiels, nous avons estimé le poids de naissance pour chaque année d'enquête après ajustement sur l'âge gestationnel, l'âge maternel, la parité, le pays d'origine, le tabagisme pendant la grossesse et le sexe du nouveau-né, avec un modèle de régression linéaire multiple. Les odds ratios du PAG et du GAG pour chaque année d'enquête, par rapport à 1995 (l'année de référence), ont été estimés avec un modèle logistique avec un ajustement sur l'âge maternel, la parité, le pays d'origine et le tabagisme maternel pendant la grossesse.

Pour investiguer l'évolution de la relation entre anthropométrie maternelle et poids de naissance, nous avons utilisé des coefficients de régression standardisés estimés à partir de modèles de régression linéaire où le poids de naissance (ajusté sur l'âge gestationnel) est expliqué par chaque variable anthropométrique maternelle, et l'année d'enquête et une interaction entre les deux.

Pour étudier l'évolution des pratiques obstétricales, le pourcentage de naissances induites (induction du travail ou césarienne avant travail) et la moyenne de prise de poids pendant la grossesse (ajustée sur l'âge gestationnel) ont été comparés entre les différentes catégories d'IMC maternel (maigre : $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$, normal : $18,5-24,9 \text{ kg/m}^2$, surpoids : $25-29,9 \text{ kg/m}^2$, obèse : 30 kg/m^2 ou plus) pour chaque année d'enquête.

Pour tester si les changements des pratiques obstétricales au cours du temps pourraient influencer les tendances observées, le poids de naissance et les OR de PAG et de GAG ont été ajustés sur la prise de poids pendant la grossesse et l'induction des naissances (induction du travail ou césarienne avant travail).

Pour vérifier la sensibilité de nos résultats, l'évolution au cours du temps du poids de naissance a été investiguée en incluant toutes les naissances dont celles qui n'avaient pas de données sur l'âge gestationnel. Nous avons aussi

analysé l'évolution au cours du temps du poids de naissance après exclusion des naissances post-matures (âge gestationnel ≥ 42 SA). Finalement la tendance du poids de naissance a été analysée séparément pour chaque catégorie d'IMC maternel (ajustement sur l'âge maternel en classes, le pays d'origine, la taille, le gain de poids pendant la grossesse, le tabagisme pendant la grossesse, les naissances induites et l'âge gestationnel).

Les analyses ont été faites avec la version 9 du logiciel SAS.

3.2.4 Résultats

Avant la sélection des données, les enquêtes comprenaient 56250 naissances uniques. Le pourcentage de données manquantes pour l'âge gestationnel a baissé au fil des enquêtes, de 10% en 1972, 7% en 1981 et moins de 1% après 1981 (table 3.2.1). En 1972, il y avait 6,8% de naissances prématurées qui sont restées autour de 5% entre 1981 et 2003. La moyenne de poids de naissance pour les bébés prématurés a augmenté de 1972 à 1981 (2725 à 2745g) et a baissé de 1981 à 2003 (2745 à 2305g). Après exclusion des prématurés et des sujets ayant des données manquantes (pour l'âge gestationnel, le poids maternel ou le poids de naissance), il restait 49321 paires mère-enfant pour les analyses .

3.2.4.1 Évolution des caractéristiques maternelles

Le pourcentage de jeunes mères (âge < 25 ans) est passé de 50% en 1972 à 19% en 2003 et le pourcentage de mères âgées de 35 ans ou plus a augmenté (table 3.2.2). La proportion de mères avec une parité de deux ou plus a légèrement baissé (25% en 1972 à 21% en 2003). Le tabagisme maternel pendant la grossesse était plus élevé en 1998 qu'en 1972 (25% vs 10%) et une légère baisse

Tableau 3.2.1: Nombre d'enfants et moyennes ($\pm$ ds) du poids de naissance pour chaque année d'enquête pour différents sous-groupes. Les enquêtes ENP.

	1972	1981	1995	1998	2003
Total des naissances uniques					
N	10 871	5 395	12 869	13 076	14 039
Poids de naissance (g)	3 286 $\pm$ 506	3 326 $\pm$ 482	3 294 $\pm$ 502	3 291 $\pm$ 503	3 281 $\pm$ 519
Âges gestationnels manquants					
% (n)	9,7 (1056)	7,2 (386)	0,78 (101)	0,38 (50)	0,43 (60)
Poids de naissance (g)	3 245 $\pm$ 530	3 285 $\pm$ 500	3 241 $\pm$ 438	3 316 $\pm$ 480	3 131 $\pm$ 554
Naissances prématurées (<37 SA)					
% (n)	6,8 (734)	4,6 (253)	4,5 (574)	4,6 (604)	4,9 (692)
Poids de naissance (g)	2 725 $\pm$ 681	2 745 $\pm$ 620	2 364 $\pm$ 671	2 379 $\pm$ 648	2 305 $\pm$ 696
Naissances à terme ($\geq$ 37 SA)					
N	9 081	4 756	12 194	12 422	13 287
Poids de naissance (g)	3 336 $\pm$ 455	3 361 $\pm$ 451	3 338 $\pm$ 448	3 336 $\pm$ 450	3 333 $\pm$ 454
Naissances $\geq$ 37 SA avec des données pour le poids maternel, l'âge gestationnel et le poids de naissance					
N	8 684	4 494	11 445	12 006	12 692
Poids de naissance (g)	3 337 $\pm$ 451	3 361 $\pm$ 448	3 339 $\pm$ 446	3 335 $\pm$ 449	3 332 $\pm$ 453

a été observée en 2003 (22%). La proportion de naissances induites (induction du travail ou césarienne avant travail) a augmenté de 1972 à 2003 (12% à 31%).

Toutes caractéristiques anthropométriques maternelles (taille, poids et IMC avant grossesse, poids à l'accouchement, prise de poids pendant la grossesse) ont augmenté de 1972 à 2003 (table 3.2.2).

3.2.4.2 Évolution de l'anthropométrie du nouveau-né

Le moyenne de poids de naissance n'a pas augmenté au cours du temps. Le poids de naissance moyen non ajusté a augmenté entre 1972 et 1981 (24g, $p=0,02$), il a ensuite baissé significativement entre 1981 et 1995 (22g, $p=0,04$) et est resté constant par la suite. Le pourcentage d'enfant PAG a baissé entre 1972 et 1995 (10,6% à 7,5%), et a augmenté par la suite pour atteindre 8,7% en 2003. Le pourcentage de GAG est resté autour de 11% jusqu'en 1998, et a légèrement baissé par la suite jusqu'à 9,9% en 2003.

Tableau 3.2.2: Tendances des caractéristiques maternelles et du nouveau-né pour les naissances à terme (moyenne $\pm$ ds pour les variables quantitatives et % (n) pour les variables catégorielles). Les enquêtes ENP.

	1972	1981	1995	1998	2003
N	8 684	4 494	11 445	12 006	12 692
Âge maternel (% (n))					
<25 ans	49,7 (4 320)	37,8 (1 697)	21,2 (2 436)	17,6 (2 117)	18,7 (2 370)
25 à 29 ans	29,4 (2 549)	37,2 (1 671)	38,8 (4 440)	38,0 (4 557)	33,3 (4 226)
30 à 34 ans	12,4 (1 079)	19,5 (877)	27,9 (3 194)	30,1 (3 612)	32,4 (4 112)
≥ 35 ans	8,5 (736)	5,5 (249)	12,0 (1 375)	14,3 (1 720)	15,6 (1 984)
Parité (% (n))					
0	45,1 (3 912)	42,6 (1 910)	41,6 (4 748)	43,3 (5 170)	43,3 (5 428)
1	29,7 (2 570)	34,3 (1 536)	35,2 (4 022)	33,6 (4 010)	35,7 (4 467)
≥ 2	25,2 (2 188)	23,1 (1 036)	23,2 (2 643)	23,1 (2 760)	21,0 (2 632)
Pays d'origine (% (n))					
France	93,8 (8 103)	91,6 (4 105)	90,0 (10 281)	90,3 (10 822)	89,4 (11 324)
Autres pays Européens	4,5 (389)	3,1 (137)	3,1 (357)	3,0 (362)	2,5 (315)
Afrique du Nord	1,3 (110)	3,8 (172)	4,4 (500)	3,9 (465)	4,1 (517)
Autres pays	0,4 (36)	1,5 (66)	2,5 (285)	2,8 (339)	4,1 (515)
Tabagisme pendant la grossesse (% (n))					
Non-fumeuses	90,3 (7 768)	85,3 (3 753)	75,2 (8 502)	75,2 (8 898)	79,3 (9 557)
<10 cigarettes/jour	6,2 (534)	9,3 (407)	14,2 (1 610)	14,9 (1 767)	12,7 (1 534)
≥ 10 cigarettes/jour	3,5 (301)	5,4 (239)	10,6 (1 197)	9,9 (1 173)	7,9 (954)
*Naissances induites (% (n))	12,0 (1 040)	16,5 (742)	28,3 (3 229)	28,5 (3 414)	31,0 (3 901)
Anthropométrie maternelle					
Taille (cm)	160,8 $\pm$ 6,0	161,7 $\pm$ 6,0	-	163,7 $\pm$ 6,2	164,0 $\pm$ 6,3
Poids avant grossesse (kg)	55,3 $\pm$ 8,7	56,0 $\pm$ 8,7	58,9 $\pm$ 10	60,1 $\pm$ 12	61,6 $\pm$ 12
IMC avant grossesse (kg/m ²)	21,3 $\pm$ 3,1	21,4 $\pm$ 3,1	-	22,4 $\pm$ 4,1	22,9 $\pm$ 4,4
Poids à l'accouchement (kg)	65,6 $\pm$ 9,2	67,5 $\pm$ 9,1	-	-	74,6 $\pm$ 13
Gain de poids pendant la grossesse (kg)	10,3 $\pm$ 3,8	11,6 $\pm$ 3,8	-	-	13,0 $\pm$ 5,2
Âge gestationnel (SA)	39,9 $\pm$ 1,5	39,9 $\pm$ 1,4	39,4 $\pm$ 1,2	39,3 $\pm$ 1,2	39,5 $\pm$ 1,2
Caractéristiques du nouveau-né					
Poids de naissance (g)	3 337 $\pm$ 451	3 361 $\pm$ 448	3 339 $\pm$ 446	3 335 $\pm$ 449	3 332 $\pm$ 453
PAG (% (n))	10,6 (919)	9,2 (410)	7,5 (863)	7,9 (951)	8,7 (1 101)
GAG (% (n))	11,1 (961)	11,5 (511)	10,8 (1 234)	10,7 (1 286)	9,9 (1 254)
Post-maturité (% (n))	12,3 (1 070)	11,4 (511)	1,6 (185)	1,2 (146)	1,1 (140)
Filles (% (n))	48 (4 131)	48 (2 130)	49 (5 605)	49 (5 890)	49 (6 194)

*induction du travail ou césarienne avant travail

Toutes les caractéristiques ont montré une évolution significative au cours du temps $p < 0,0001$ (test d'ANOVA à 4 ddl), excepté pour le poids de naissance ($p = 0,003$).

Le pourcentage de filles est resté comparable au fil des années (test non significatif).

Après ajustement sur l'âge gestationnel, l'âge maternel, la parité, le pays d'origine, le sexe du nouveau-né et le tabagisme pendant la grossesse, la moyenne de poids de naissance pour les naissances à terme a augmenté de 1972 à 1995 ($48 \pm 6g$, $p < 0,0001$), et a baissé par la suite (-51 ± 6 , $p < 0,0001$) entre 1995 et 2003 (Figure 3.2.2). L'évolution des GAG et des PAG, ajustés sur l'âge maternel, la parité, le pays d'origine et le tabagisme maternel pendant la grossesse, était cohérente avec cette évolution du poids de naissance. En effet, il y avait une forte baisse des PAG entre 1972 et 1995, alors qu'entre 1995 et 2003 les PAG ont augmenté et les GAG ont baissé (Figure 3.2.2).

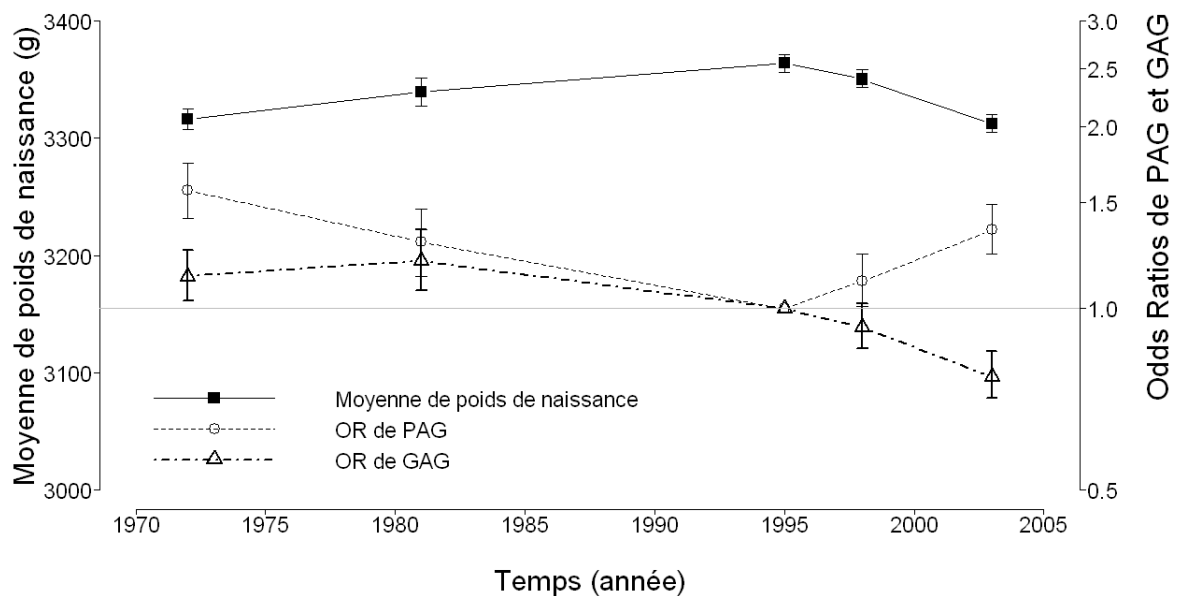


FIGURE 3.2.2: Moyenne de poids de naissance et IC 95% Odds Ratio du PAG et du GAG et IC 95%. Les enquêtes ENP.

Le poids de naissance est ajusté sur l'âge gestationnel, l'âge maternel, la parité, le pays d'origine, le sexe du nouveau-né et le tabagisme maternel pendant la grossesse. Les PAG (petits naissance pour l'âge gestationnel) et GAG (gros poids de naissance pour l'âge gestationnel) sont ajustés sur l'âge maternel, la parité, le pays d'origine et le tabagisme maternel pendant la grossesse.

3.2.4.3 Évolution de la relation entre l'anthropométrie maternelle et celle du nouveau-né

L'association entre l'IMC maternel avant grossesse et le poids de naissance était plus forte en 1972 qu'en 2003 (coefficients de régression standardisé (b) : 0,20 en 1972 et 0,18 en 2003, $p < 0,0001$ pour l'interaction entre l'IMC maternel et l'année d'enquête). De la même manière la force de la relation entre prise de poids pendant la grossesse et poids de naissance a baissé entre 1972 et 2003 (b : 0,17 et 0,14 respectivement, p d'interaction $< 0,0001$). L'association entre la taille maternelle et le poids de naissance apparaissait plus forte en 1972 qu'en 2003 (b : 0,19 et 0,17 respectivement) même si le test de l'interaction entre la taille et l'année d'enquête n'était pas significatif. La baisse de la force de l'association entre caractéristiques anthropométriques maternelles et poids de naissance était plus importante entre 1972 et 1981 (aFigure 3 en annexes, page 183).

3.2.4.4 Évolution et rôle des pratiques obstétricales dans les tendances discordantes de l'anthropométrie maternelle et du poids de naissance

Quelle que soit la catégorie d'IMC avant grossesse, la moyenne de prise de poids pendant la grossesse a augmenté entre 1972 et 2003 (Figure 3.2.3). Cependant cette augmentation a été moins forte pour les femmes obèses (de 7,6kg [IC 95% : 6,9-8,4] en 1972 à 8,3kg [IC 95% : 7,4-9,3] en 2003, $p < 0,0001$) que pour les femmes maigres (de 11,0kg [IC 95% : 10,8-11,3] à 13,7kg [IC 95% : 13,5 : 14,0], $p < 0,0001$).

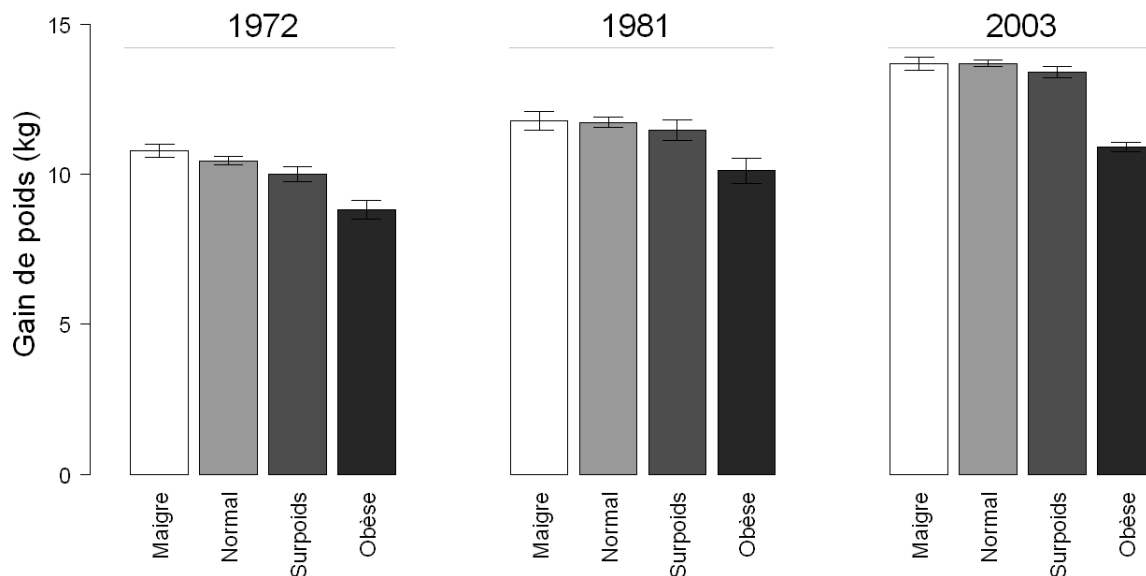


FIGURE 3.2.3: Moyenne de gain de poids pendant la grossesse ajustée sur l'âge gestationnel (IC 95%) en fonction de l'IMC maternel avant grossesse pour chaque année d'enquête. Les enquêtes ENP.

Quand la moyenne de poids de naissance a été estimée avec un ajustement supplémentaire sur le gain de poids pendant la grossesse, le poids de naissance a été stable entre 1972 et 1981 ($3375 \pm 5g$ à $3371 \pm 6g$) et a baissé entre 1981 et 2003 (en $3298 \pm 4g$ en 2003, $p < 0,0001$). Des données sur la prise de poids pendant la grossesse n'étaient pas disponibles en 1995 et 1998.

De 1972 à 2003, le pourcentage de naissances induites a augmenté de 12% à 25% chez les femmes maigres et de 15% à 40% chez les femmes obèses (Figure 3.2.4). Les naissances induites ont augmenté de 1972 à 2003 pour toutes les catégories de poids de naissance mais plus fortement pour les GAG (aFigure 4, page 184). Notons qu'il n'y avait pas d'augmentation significative des naissances induites entre 1998 et 2003 (Figure 3.2.4).

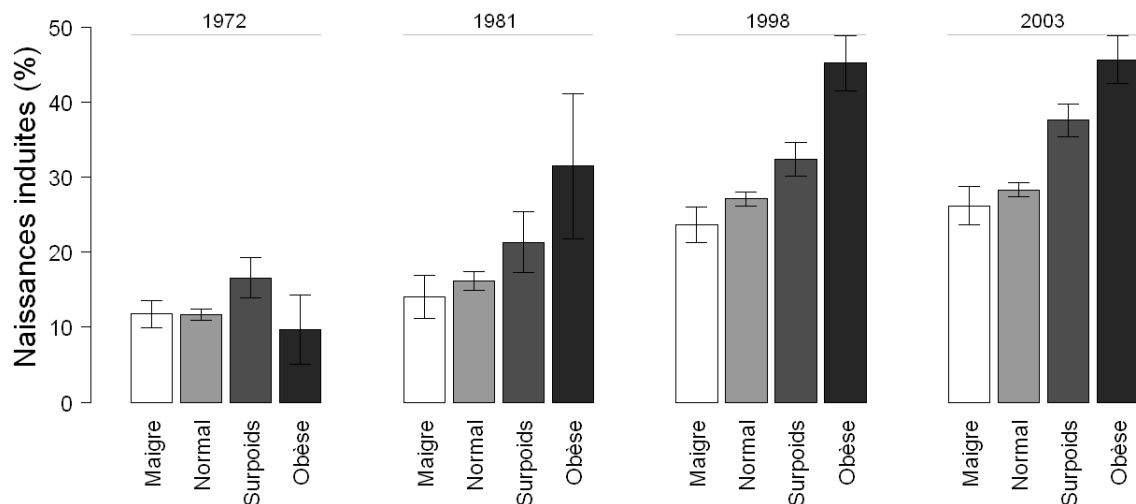


FIGURE 3.2.4: Le pourcentage de naissances induites en fonction de l'IMC avant grossesse pour chaque année d'enquête. Les enquêtes ENP.

L'évolution de la moyenne de poids de naissance n'a pas changé après ajustement supplémentaire sur les naissances induites (aTableau 3, page 184). Dans le même sens la tendance observée du poids de naissance n'a pas changé dans les analyses de sensibilité suivantes : en faisant les analyses sur toutes les naissances y compris ceux dont l'âge gestationnel n'était pas disponible ; en excluant les post-matures des analyses ; et en stratifiant les analyses sur la catégorie d'IMC maternel (aTableau 3).

3.2.5 Discussion

3.2.5.1 Synthèse

Même si l'anthropométrie des femmes a augmenté de 1972 à 2003, le poids de naissance n'a pas montré l'augmentation attendue pendant la même période. Quand les facteurs de confusion potentiels (mesurés dans les enquêtes ENP) ont été pris en compte, le poids de naissance moyen a montré une augmentation

entre 1972 et 1995 et a baissé par la suite. Pendant la période 1972-2003, la surveillance du gain de poids pendant la grossesse et du déroulement de la grossesse ont augmenté en France, limitant le gain de poids pendant la grossesse chez les femmes obèses avec une augmentation des naissances induites (induction du travail ou césarienne avant travail). La prise en compte de la prise de poids pendant la grossesse et des naissances induites n'a pas permis d'expliquer l'évolution au cours du temps du poids de naissance.

3.2.5.2 Forces et faiblesses

Cette étude est la première à montrer l'évolution de l'anthropométrie maternelle et du poids de naissance ainsi que l'évolution de leur relation en France. La principale force de cette étude est qu'elle est basée sur un large échantillon représentatif des naissances en France.

Les données sur l'anthropométrie maternelle sont basées sur le poids et la taille auto-rapportés, ce qui pourrait avoir biaisé nos résultats. Cet aspect est abordé dans la discussion générale de la thèse. Une autre source potentielle de biais est le changement de la méthode d'estimation de l'âge gestationnel de 1972 à 2003. En effet, dans les années 1970 l'âge gestationnel était estimé à partir de la date des dernières règles déclarée alors que depuis les années 1980 la date des dernières règles était combinée aux premières échographies pour estimer l'âge gestationnel. Ceci pourrait expliquer pourquoi les données manquantes pour l'âge gestationnel étaient plus fréquentes pour les enquêtes de 1972 et 1981 que pour les enquêtes suivantes (moins de 1% de 1995 à 2003). Les pourcentages de prématurés et de post-maturés plus élevés en 1972 qu'en 2003 pourraient s'expliquer en partie par un mauvais classement des naissances lié une mauvaise estimation de l'âge gestationnel. Toutefois, la tendance du poids de naissance n'a pas changé quand les analyses ont été faites sur toutes les nais-

sances (y compris celles dont l'âge gestationnel n'a pas été recueilli), suggérant que la tendance observée n'a pas été biaisée par une mauvaise estimation de l'âge gestationnel.

Dans cette analyse l'évolution du poids de naissance est estimée avec un ajustement sur l'âge de la mère en classes. Ceci pourrait induire un biais dû à une variabilité dans les classes d'âge maternel qui ne serait pas prise en compte. C'est pourquoi nous avons vérifié que l'évolution du poids de naissance dans les classes d'âge maternel était cohérente avec la tendance observée.

Le fait d'avoir sélectionné les naissances à terme, pourrait induire un biais de sélection, les femmes maigres et celles avec une obésité morbide qui ont risque plus élevé de prématurité pourraient être sous-représentées dans notre étude. Cependant, le profil des femmes sélectionnées n'a pas dû beaucoup changer entre 1995 et 2003 et devrait affecter très peu la tendance du poids naissance pendant cette période.

L'âge gestationnel a été rapporté en semaines et non en jours, une baisse de l'âge gestationnel de seulement quelques jours pourrait affecter le poids de naissance. Toutefois, l'âge gestationnel a été rapporté en semaines de 1972 à 2003 et devrait affecter le poids de naissance de la même façon pour toutes les enquêtes. Nous avons sélectionné les naissances à terme à cause de la baisse du poids de naissance des prématurés entre 1981 et 1995. Cette baisse pourrait être liée au changement dans façon d'estimer de l'âge gestationnel à partir des années 1980 mais aussi à l'évolution de la prise en charge des prématurés avec une possibilité croissante de maintenir en vie des grands prématurés (avec un faible poids de naissance).

3.2.5.3 Comparaison avec les données la littérature

Des études précédentes ont investigué les tendances du poids des femmes avant grossesse et leur prise de poids pendant la grossesse en relation avec le poids de naissance dans des pays comparables à la France. Contrairement à nos résultats, l'augmentation de l'anthropométrie des femmes s'est en général accompagnée d'une augmentation du poids de naissance et de la proportion de macrosomes (Chike-Obi *et al.*, 1996; Kramer *et al.*, 2002; Kinnunen *et al.*, 2003; Surkan *et al.*, 2004; Frischknecht *et al.*, 2009).

Seulement deux études récentes ont montré des résultats comparables aux nôtres. Une étude Bavaroise (Allemagne) a rapporté une augmentation du poids maternel avant grossesse et une baisse du poids de naissance pour les naissances à terme entre 2000 et 2007 après prise en compte des facteurs de confusion potentiels (Schiessl *et al.*, 2009). Aux États Unis, la moyenne de poids de naissance pour les naissances uniques à terme a montré une baisse de 1990 à 2005, surtout à partir de 1999 (Donahue *et al.*, 2010). Cette baisse n'était pas expliquée par les caractéristiques maternelles ou les pratiques obstétricales. Les données sur l'IMC maternel avant grossesse et la prise de poids pendant la grossesse n'étaient pas disponibles, mais comme souligné par les auteurs une prise en compte du poids des femmes (en augmentation aux États Unis) aurait accentué la baisse du poids de naissance estimé. Comme dans notre étude, la baisse du poids de naissance rapportée par Donahue *et al.* (2010) était reflétée par une augmentation des PAG et une baisse des GAG.

Parmi les caractéristiques anthropométriques maternelles le poids des femmes avant grossesse qui est une combinaison de masse grasse et de masse maigre est plus fortement associé au poids de naissance (Frederick *et al.*, 2008). Toutefois, dans notre étude la baisse des coefficients de régression standardisés montre que la force de l'association entre l'anthropométrie maternelle et le poids de

naissance a baissé entre 1972 et 2003. Ceci suggère un impact grandissant d'autres facteurs qui atténuent l'association entre l'anthropométrie maternelle et le poids de naissance. Parmi ces facteurs nous avons exploré les rôles de la prise de poids pendant la grossesse et des naissances induites qui reflètent les changements dans les pratiques obstétricales.

La moyenne de prise de poids pendant la grossesse a augmenté significativement pour toutes les catégories d'IMC maternel excepté pour les femmes obèses entre 1981 et 2003. La tendance du poids de naissance chez les femmes obèses pourrait avoir limité la proportion de GAG chez ces femmes. Cependant la baisse des GAG avec le temps a été observée pour toutes les femmes, malgré une augmentation de la prise de poids pour toutes catégories d'IMC maternel. Ceci indique que la baisse de la prise de poids chez les femmes obèses n'explique pas la baisse du poids de naissance. Les naissances induites ont augmenté pour toutes les femmes, et d'une façon plus importante pour les femmes en surpoids en obèses. L'augmentation de la proportion de naissances induites chez les naissances GAG reflète l'évolution des pratiques obstétricales. Ces pratiques obstétricales pourraient avoir eu un impact sur le poids de naissance en général mais l'effet devrait être limité pour le poids de naissance ajusté sur l'âge gestationnel. Les naissances induites pour les naissances post-matures et pour les GAG pourraient avoir décalé la distribution du poids de naissance vers les valeurs moins élevées. Cependant, la variation des pourcentages de naissances induites entre 1995 et 2003 n'était pas significative. Nous n'avons pas de données sur le diabète gestationnel. Le diabète gestationnel est plus fréquemment diagnostiqué et traité et pourrait avoir contribué à la réduction des GAG.

Nous ne sommes pas en mesure d'expliquer la tendance négative du poids de naissance depuis 1995, mais une combinaison de plusieurs facteurs ayant un

petit effet chacun pourraient être impliqués dans cette tendance. En effet, les traitements d'infertilité dont la fécondation in vitro, les conditions de travail, les expositions environnementales, le stress... (Donahue *et al.*, 2010; Niedhammer *et al.*, 2009; Tough *et al.*, 2000) pourraient être impliqués, mais comme ces facteurs n'étaient pas mesurés dans le enquêtes ENP nous n'avons pas pu investiguer ces hypothèses.

3.2.6 Conclusion

En France, même si l'IMC des femmes avant grossesse et la prise de poids pendant la grossesse ont augmenté entre 1972 et 2003, le poids de naissance n'a pas augmenté à partir de 1995, et les facteurs mesurés dans cette étude ne permettent pas d'expliquer cette tendance. Un petit poids de naissance est associé à des problèmes de santé à long terme et une prédisposition à des maladies chroniques. C'est pourquoi, l'augmentation de la prévalence de petit poids de naissance en France et dans d'autres pays comme les États Unis devrait faire de la connaissance des facteurs explicatifs de cette tendance une priorité.

La forte association entre le poids des femmes avant la grossesse et le poids de naissance est bien connue. C'est pourquoi dans ce qui précède nous avons étudié les évolutions au cours du temps de la corpulence des femmes et du poids de naissance. Par ailleurs la corpulence des femmes avant la grossesse est associée au déroulement de la grossesse et de l'accouchement. Cependant le rôle de la dynamique du poids de la femme dans période périconceptionnelle dans la croissance foetale et le déroulement de la grossesse qui a été suggéré par des modèles animaux n'est pas encore bien connu chez l'humain. C'est pourquoi le chapitre qui suit s'intéresse aux variations du poids des femmes avant et en

début grossesse en relation avec la croissance foetale et le déroulement de la grossesse.

3.2.7 Résumé

Contexte : Une augmentation de la prévalence de l'obésité des femmes en âge de procréer a été rapportée en France. Mais les évolutions parallèles du poids des femmes et poids de naissance n'ont pas encore été étudiées.

Objectif : Étudier l'évolution du poids des femmes avant grossesse, de la prise de poids pendant la grossesse et du poids de naissance des les enquêtes nationales périnatales françaises (ENP).

Méthode : Les paires mère-enfant parmi les naissances uniques vivantes des enquêtes de 1972, 1981, 1995, 1998 et 2003 ont été sélectionnées ($n = 8\ 664, 4\ 494, 11\ 445, 12\ 006, 12\ 692$, respectivement). Lors des ENP, les mères ont répondu à des questionnaires quelques jours après l'accouchement et des données sur le nouveau-né et l'accouchement ont été obtenues à partir du dossier médical.

Résultats : Le poids des femmes avant grossesse, la taille, l'IMC et la prise de poids pendant la grossesse ont augmenté de 1972 à 2003 mais le poids de naissance n'a pas montré une augmentation parallèle. Après prise en compte de l'âge gestationnel, l'âge maternel, la parité, le pays d'origine, le sexe du nouveau-né et le tabagisme pendant la grossesse, le poids de naissance a augmenté de 1972 à 1995 et baissé par la suite. D'une manière concordante, une augmentation de la proportion de bébés avec un petit poids pour leur âge gestationnel (PAG) et une diminution de la proportion de bébés avec un poids de naissance élevé pour leur âge gestationnel (GAG) ont été observées. Une prise en compte supplémentaire des naissances induites, indicateurs des pratiques obstétricales, n'a pas changé les résultats. Des tendances similaires ont été observées aux États Unis et en Bavière (Allemagne).

Conclusion : Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour expliquer ces tendances discordantes entre corpulence maternelle et poids de naissance et surtout pour identifier les facteurs associés à l'augmentation de la proportion des PAG étant donné qu'ils prédisposent à une augmentation des problèmes de santé à l'âge adultes.

Chapitre 4

**Variation du poids maternel avant
et en début de la grossesse en
relation avec la croissance foetale
et l'issue de la grossesse**

Pendant les premières semaines de la grossesse ont lieu d'importants changements physiologiques chez la femme et la mise en place du placenta. Ces adaptations physiologiques de la femme à la grossesse et la croissance du placenta conditionnent la croissance foetale et le déroulement de la grossesse (Biard et Hamza, 2006). Aussi bien les adaptations physiologiques en début de grossesse que la mise en place et le développement du placenta sont associés au statut nutritionnel de la femme dans la période périconceptionnelle (Abrams et Selvin, 1995; Abrams, 1995; Rosso *et al.*, 1992; Rosso et Salas, 1994). Les dynamiques du poids de la femme avant et en début de la grossesse pourraient être le reflet de son statut nutritionnel pendant cette période et ainsi jouer un rôle dans la croissance foetale et le déroulement de la grossesse.

Dans cette partie, une première étape a consisté à étudier les associations entre la variation du poids des femmes depuis l'âge de 20 ans avec la croissance foetale et le déroulement de la grossesse. Dans la seconde étape, la relation entre la variation du poids au premier trimestre et la croissance foetale est investiguée, avec un intérêt particulier pour le rôle du placenta dans cette association.

4.1 La variation du poids maternel avant la grossesse en relation avec le poids de naissance et l'issue de la grossesse

4.1.1 Introduction

Nous avons montré que l'IMC de la femme avant grossesse a été souvent utilisé comme proxy de son état nutritionnel avant grossesse. Ainsi, beaucoup d'études se sont intéressées à la relation entre l'IMC avant grossesse et le poids de naissance (Cnattingius *et al.*, 1998; Rondo et Tomkins, 2005; Mohanty *et al.*, 2006; Hull *et al.*, 2008) et les complications de la grossesse comme l'anémie, le diabète gestationnel, la pré-éclampsie, les césariennes... (Baeten *et al.*, 2001; Sahu *et al.*, 2007). Pourtant, aussi bien pour l'animal que pour l'humain, certaines études ont suggéré que l'histoire pondérale avant la grossesse pourrait être associée au poids de naissance et le déroulement de la grossesse (Villamor et Cnattingius, 2006; Rumball *et al.*, 2009). En effet, la variation du poids maternel avant la grossesse peut être considérée comme un indicateur de sa balance énergétique et de son statut nutritionnel au moment de la conception. Les femmes pourraient commencer la grossesse avec des IMC comparables mais avec des dynamiques de poids différentes : dans une phase de gain de poids, de perte de poids ou de stabilité pondérale. C'est pourquoi, étudier un effet spécifique de la variation de poids avant la grossesse sur le poids de naissance pourrait permettre de mieux comprendre la relation entre le statut nutritionnel maternel et la croissance foetale. Rudra *et al.* (2007) et Hedderson *et al.* (2008) ont rapporté qu'aux États Unis les femmes qui ont pris plus de poids pendant les cinq années qui ont précédé leur grossesse et après l'âge de 18 ans, ont eu un risque plus élevé de diabète gestationnel indépendamment de leur

IMC avant la grossesse. Villamor et Cnattingius (2006) ont montré que les Suédoises qui avaient pris plus de poids entre deux grossesses successives avaient des risques plus élevés de diabète gestationnel, d'hypertension gestationnelle et de mortalité foetale à la seconde grossesse, même chez les femmes qui avaient un IMC normal pour les deux grossesses successives. Aucune de ces études n'a investigué l'association entre la variation de poids avant la grossesse et la croissance foetale ou le poids de naissance. Nous avons montré des données de la littérature sur l'association entre le poids de naissance et les risques de maladies chroniques comme diabète et les maladies cardio-vasculaires à l'âge adulte (Varvarigou, 2010). Une relation entre la variation du poids maternel avant la grossesse et la croissance foetale pourrait suggérer que la dynamique du poids maternel avant la grossesse serait impliquée dans les mécanismes de programmation de la santé à l'âge adulte à travers la croissance foetale.

4.1.2 Objectif spécifique

L'objectif de cette analyse était d'investiguer l'association entre la variation du poids maternel entre l'âge de 20 ans et la grossesse avec la croissance foetale et le déroulement de la grossesse, après prise en compte de l'IMC maternel juste avant la grossesse.

4.1.3 Matériel et méthodes

4.1.3.1 Population sélectionnée

A partir des 2002 femmes incluses dans l'étude EDEN nous avons exclu les femmes âgées de moins de 21 ans au début de la grossesse ($n=80$) et celles dont l'IMC avant grossesse était $>40\text{kg/m}^2$ ($n=13$). Il y avait peu de variabilité dans la variation de poids avant grossesse de ces femmes. Pour les données

restantes, le poids à 20 ans, le poids de naissance et l'IMC avant grossesse étaient manquants respectivement pour 101 (5,3%), 28 (1,5%) et 24 (1,3%) femmes. Comme la variation de poids avant la grossesse n'était pas associée à la prématurité et que nous étions confronté à un manque de puissance pour nos analyses stratifiées nous avons conservés les prématurés dans cette analyse. Il n'y avait pas de raison apparente pour les exclure. Les analyses ont été faites sur un effectif de 1756 paires mère-enfant.

4.1.3.2 Variables générées

La variation du poids des femmes avant la grossesse (VPAG) a été calculée comme la différence entre les poids avant grossesse et à l'âge de 20 ans rapportés divisée par le temps entre l'âge de 20 ans et l'âge à la grossesse. La VPAG a été ensuite divisée en trois catégories surtout pour isoler les pertes de poids, ce qui peut avoir un sens en terme d'étiologie. Les catégories obtenues sont les suivantes : un premier groupe de "Perte de poids" ($< 0,0\text{kg/an}$) et deux catégories de gain de poids avant grossesse (GPAG) séparées par la médiane ("GPAG modéré" = $0,0 - 0,55\text{kg/an}$, "GPAG élevé" $\geq 0,55\text{kg/an}$). L'IMC avant grossesse a été calculé comme le poids avant grossesse (rapporté) divisé par la taille (mesurée). La pression artérielle systolique a été calculée comme la moyenne des trois mesures de pression artérielle à 24-28 SA. Le statut tabagique pendant la grossesse a été défini par une variable binaire (à savoir si les femmes fumaient ou pas pendant le 3^{ème} trimestre de grossesse) et les habitudes tabagiques comme le nombre moyen de cigarettes/jour pendant la grossesse.

Le poids foetal a été estimé (PFE) au second et au troisième trimestre pour les femmes qui avaient une échographie à 20-25 et à 30-35 avec la formule de Hadlock (Hadlock *et al.*, 1985) :

$$\log_{10}PFE = 1.3596(0.00386 * PA * LF) + (0.0064 * PC) + (0.00061 * DB * PA) + (0.0424 * PA) + (0.174 * LF)$$

Où PA est le périmètre abdominal, LF la longueur fémorale, PC le périmètre céphalique et DB est le diamètre bipariétal.

4.1.3.3 Analyses statistiques

Les caractéristiques maternelles, du nouveau-né et de la grossesse ont été décrites en fonction des catégories de VPAG. Les associations ont été testées par analyse de variance pour les variables quantitatives et avec un test de KHI2 pour les proportions, avec des tests de tendance suivant les catégories de VPAG.

Nous avons fait l'hypothèse que l'effet de la VPAG pourrait être différent en fonction de l'IMC des femmes avant la grossesse (les femmes ayant un IMC normal versus les femmes en surpoids). Comme il y avait une interaction entre IMC maternel avant grossesse et VPAG dans le poids de naissance, nous avons stratifié les analyses sur l'IMC avant grossesse ($IMC < 25$ ou $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$). Les risques de PAG et de GAG et la moyenne de poids de naissance ont été estimés après ajustement sur le centre de recrutement, le tabagisme maternel, l'âge maternel, la parité, le niveau d'étude, l'IMC avant grossesse et la taille (avec un ajustement supplémentaire sur l'âge gestationnel et le sexe du nouveau-né pour le poids de naissance). Pour ces analyses la tendance a été aussi testée. Nous n'étions pas en mesure de tester une interaction entre l'IMC et la VPAG dans l'hypertension (un et trois cas dans les catégories "perte de poids" et "GPAG modéré" chez les femmes en surpoids) et pour le diabète gestationnel (deux et cinq cas respectivement pour les mêmes catégories). Cependant nous avons testé l'interaction entre la VPAG et l'IMC dans la glycémie 1-heure et la pression artérielle systolique mesurées à 24-28 SA.

Nous avons aussi vérifié si l'exclusion ou l'ajustement sur le diabète gestationnel et /ou l'hypertension gestationnelle ne changeait pas nos résultats. Aussi comme analyses supplémentaires, nous avons exclu les femmes qui ont eu un cancer avant la grossesse et avons ensuite ajusté sur l'anémie avant grossesse.

Comme analyses de sensibilité supplémentaires nous avons étudié le risque de PAG chez les femmes ayant un $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$ avec la catégorie "perte de poids" divisée en deux classes séparées par la médiane et le risque de GAG chez les femmes $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ avec la catégorie "GPAG élevé" en deux classes. Nous avons aussi fait les mêmes analyses en restreignant notre population d'étude aux femmes ayant un IMC entre 18,5 et 25 kg/m^2 et en excluant les prématurés.

Pour investiguer si les associations observées pouvaient être dues à une différence d'habitudes alimentaires des femmes avant la grossesse, nous avons testé une interaction entre la VPAG et l'IMC avant grossesse dans l'énergie totale calculée à partir des réponses au questionnaire sur l'alimentation avant la grossesse. La moyenne de l'énergie totale consommée avant la grossesse a été estimée pour chaque catégorie de VPAG dans chaque strate d'IMC maternel avant la grossesse ($IMC < 25$ et $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$).

Les associations entre la VPAG et le diabète gestationnel et l'hypertension gestationnelle ont été analysées avec des modèles logistiques multivariés en ajustant sur le centre, l'âge maternel, l'IMC avant la grossesse, la taille maternelle, le niveau d'étude, la parité, le tabagisme au troisième trimestre et le gain de poids pendant la grossesse. Ensuite, ces mêmes associations ont été investiguées chez les multipares seulement avec un ajustement supplémentaire sur les antécédents de diabète gestationnel et l'hypertension gestationnelle respectivement.

4.1.4 Résultats

4.1.4.1 Description des caractéristiques maternelles, de la grossesse et du nouveau-né

Les caractéristiques socio-démographiques indiquent que les femmes avec un GPAG modéré étaient plus âgées, elles avaient un poids moins élevé à l'âge de 20 ans et un niveau d'études plus élevé (Tableau 4.1.1). L'IMC avant la grossesse était identique dans les deux premières catégories de VPAG (21,3kg/m²). Il n'y avait pas d'association apparente entre la survenue d'un cancer avant la grossesse et la VPAG. La proportion d'anémiées avant la grossesse tendait à baisser avec la VPAG mais l'association n'était pas significative. Chez les multipares, la proportion de femmes avec des antécédents d'hypertension gestationnelle tendait à être plus élevée pour la catégorie de VPAG élevé alors qu'une association positive significative entre la GPAG et les antécédents de diabète gestationnel a été trouvée. Le tabagisme pendant la grossesse était plus élevé chez celles qui ont perdu du poids avant la grossesse que chez celles qui ont pris du poids. Les primipares représentaient 43% (n=760) des femmes qui ont été incluses dans cette analyse contre 38% (660) qui ont eu un enfant et 19% (n=334) qui ont eu deux enfants ou plus. Les femmes multipares étaient légèrement sous-représentées entre la catégorie de perte de poids (il n'y avait pas différence significative de parité dans les différentes catégories de VPAG, p=0,12).

L'âge gestationnel n'était pas différent en fonction des catégories de VPAG. Alors que, le poids de naissance brut et le poids foetal estimé au 3^{ème} trimestre ont significativement augmenté en fonction des catégories de VPAG. La proportion de PAG a baissé (13 à 5%) et la proportion de GAG a augmenté (4 à 11%) en fonction des catégories de variation de poids avant grossesse.

Tableau 4.1.1: Les caractéristiques des mères et du nouveau-né et les complications de la grossesse en fonction des catégories de variation du poids maternel avant la grossesse. L'étude EDEN.

		Perte de poids ($< 0,0\text{kg/an}$) moyenne=1,1	GPAG modéré ($0,0\text{-}0,55\text{kg/an}$) moyenne=0,2	GPAG élevé ($\geq 0,55\text{kg/an}$) moyenne=1,7	P de tendance
N		320	721	715	
Caractéristiques des femmes					
	n				
Âge à l'inclusion (années)	1756	29,0 $\pm$ 4,5	30,3 $\pm$ 4,7	28,6 $\pm$ 4,4	$<0,0001$
Variation de poids avant grossesse (kg)	1756	-5,4 $\pm$ 4,9	2,3 $\pm$ 2,2	11,7 $\pm$ 7,2	$<0,0001$
Poids avant grossesse (kg)	1756	56,8 $\pm$ 9,3	56,8 $\pm$ 7,8	69,1 $\pm$ 12,3	$<0,0001$
Poids à l'âge de 20 ans (kg)	1756	62,2 $\pm$ 12,0	54,5 $\pm$ 7,7	57,4 $\pm$ 9,0	$<0,0001$
Taille des femmes (cm)	1756	162,9 $\pm$ 5,9	163,3 $\pm$ 6,2	163,8 $\pm$ 6,3	0,03
IMC avant grossesse (kg/m^2)	1756	21,3 $\pm$ 3,4	21,3 $\pm$ 2,7	25,7 $\pm$ 4,4	$<0,0001$
Surpoids IMC $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ % (n)	1756	11,6 (37)	8,5 (61)	48,9 (350)	$<0,0001$
Niveau d'étude des femmes (% (n)) [‡]	1734				0,01
1 ($<$ au baccalauréat)		29 (94)	22 (159)	22 (225)	
2 (niveau baccalauréat)		20 (63)	14 (102)	22 (155)	
3 (au moins baccalauréat +2)		51 (163)	64 (460)	47 (335)	
Parité (% (n)) [‡]	1754				0,12
0		48 (155)	42 (302)	43 (303)	
1		34 (110)	39 (283)	37 (267)	
≥ 2		17 (55)	19 (136)	20 (143)	
Cancer avant la grossesse (% (n))	1755	0 (0)	1,0(7)	0,7 (5)	0,4
Anémie avant la grossesse (% (n))	1756	17,5 (56)	15,4 (109)	14,6 (106)	0,3
Antécédents d'hypertension gestationnelle (% (n))*	1198	6,3 (13)	6,1 (30)	8,9 (44)	0,1
Antécédents de diabète gestationnel (% (n))*	1198	2,4 (5)	3,0 (15)	7,5 (37)	0,0007
Caractéristiques de la grossesse					
Gain de poids pendant la grossesse (kg)	1729	9,6 $\pm$ 4,8	9,3 $\pm$ 4,4	8,4 $\pm$ 5,8	0,002
Tabagisme pendant la grossesse (% (n))	1726	21,2 (67)	14,2 (100)	14,3 (101)	0,02
Nombre moyen de cigarettes/jour (fumeuses)	268	7,9 $\pm$ 4,8	7,1 $\pm$ 4,4	7,5 $\pm$ 5,3	0,02
Glycémie 1-Heure à 24-28 SA (mmol/l)	1699	6,2 $\pm$ 1,4	6,3 $\pm$ 1,4	6,6 $\pm$ 1,5	$<0,0001$
Pression artérielle systolique 24-28 SA (mmHg)	1736	117 $\pm$ 12	118 $\pm$ 12	120 $\pm$ 13	$<0,0001$
Les complications de la grossesse					
Diabète gestationnel (% (n))	1755	2,5 (8)	4,2 (30)	11 (76)	$<0,0001$
Hypertension gestationnelle (% (n))	1755	2,2 (7)	3,3 (24)	7,3 (52)	$<0,0001$

moyenne + erreur standard si ce n'est pas précisé

[‡] La tendance a été testée avec une régression logistique polytomique

*chez les multipares seulement

4.1.4.2 La variation du poids maternel depuis l'âge de 20 ans en relation avec la croissance foetale

L'association entre la variation de poids avant grossesse et le poids de naissance était différente en fonction de l'IMC maternel avant grossesse (p d'interaction=0,03 ; IMC en continu). Comme illustré par la Figure 4.1.1, chez les femmes avec un IMC avant la grossesse inférieur à 25kg/m^2 le poids de naissance augmentait avec la VPAG. La même interaction a été observée pour le poids foetal estimé au troisième trimestre ($p=0,06$), et d'une manière concordante le risque de PAG a baissé avec la variation de poids avant grossesse chez les femmes qui avaient un IMC $<25\text{kg/m}^2$ (Tableau 4.1.2).

Il n'y avait aucune interaction entre l'âge maternel, la parité ou le tabagisme et la VPAG sur l'anthropométrie du fœtus et du nouveau-né (p d'interactions pour le poids de naissance respectivement=0,7 ; 0,9 ; et 0,3).

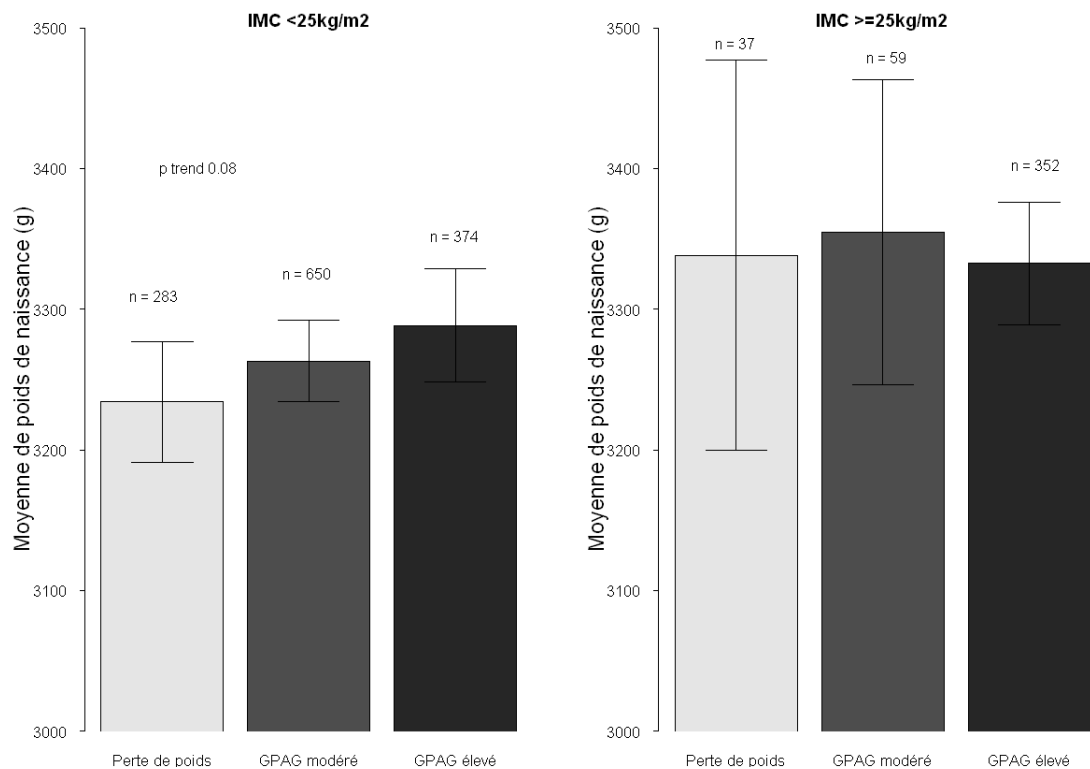


FIGURE 4.1.1: Moyenne de poids de naissance en fonction des catégories de variation de poids avant grossesse dans les strates d'IMC maternel avant grossesse. L'étude EDEN.

Ajustement sur le centre, l'âge gestationnel, le sexe du nouveau-né, le tabagisme pendant la grossesse, l'âge maternel, la parité, le niveau d'étude, le gain de poids pendant la grossesse, l'IMC avant grossesse et la taille.

L'association entre la VPAG et le poids de naissance est restée consistante après les analyses de sensibilité suivantes : exclusion des femmes qui avaient un cancer avant la grossesse et ajustement sur l'anémie ; exclusion de celles qui avaient un diabète gestationnel et/ou une hypertension gestationnelle. Quand nous avons exclu les femmes qui avaient une hypertension ou un diabète pendant la grossesse avec un ajustement supplémentaire sur la glycémie et la pression artérielle systolique mesurées entre 24 et 28 SA, la moyenne de poids de naissance a augmenté de $3245 \pm 22\text{g}$ dans la catégorie "Perte de poids" à $3337 \pm 20\text{g}$ dans la catégorie "GPAG élevé" (p de tendance = 0,006) chez les femmes avec un IMC avant grossesse $<25\text{kg/m}^2$. La même association entre

la variation de poids avant grossesse et le poids de naissance a été trouvée quand la population d'étude était limitée aux femmes qui avaient un IMC avant grossesse entre $18,5\text{kg/m}^2$ et 25kg/m^2 et les prématurés exclus.

Chez les femmes multipares, la prise en compte de la survenue d'une hypertension ou d'un diabète pendant la grossesse précédente n'a pas changé les résultats.

La relation entre la VPAG et la consommation d'énergie était dépendante de l'IMC avant grossesse (p d'interaction = 0,003). La consommation d'énergie avant grossesse (ajustée sur l'IMC avant grossesse) était positivement associée à la VPAG chez les femmes avec un IMC $<25\text{kg/m}^2$. Cette relation n'a pas été observée chez les femmes avec un IMC $\geq 25\text{kg/m}^2$ (Tableau 4.1.2). L'ajustement sur la consommation d'énergie avant la grossesse n'a pas changé l'association entre le VPAG et le poids de naissance chez les femmes ayant un IMC normal, le risque de PAG chez les femmes avec un IMC $<25\text{kg/m}^2$ qui ont perdu du poids avant grossesse est resté significatif (1,7 : IC 95% : 1,0-2,8).

Quand la catégorie "Perte de poids" a été subdivisée en deux classes par la médiane chez les femmes avec un IMC $<25\text{kg/m}^2$, les risques de PAG les plus élevés ont été trouvés dans les deux catégories de perte de poids (OR : 1,7 IC : 95% 0,9-3,2 dans la catégorie inférieure et OR : 1,8 IC : 95% 1,0-3,2 dans la seconde catégorie). Quand la catégorie "GPAG élevé" est divisée en deux classes chez les femmes avec un IMC $>25\text{kg/m}^2$, il n'y avait pas de risque augmenté de GAG dans la catégorie supérieure en comparaison aux autres.

Tableau 4.1.2: Corpulence du fœtus et du nouveau-né et la consommation d'énergie avant la grossesse en fonction des catégories de variation de poids avant grossesse, séparément pour les femmes qui avaient IMC <25kg/m² et les femmes en surpoids. L'étude EDEN.

		Perte de poids (<0,0kg/an)		GPAG modéré (0,0-0,55kg/an)		GPAG élevé (≥0,55kg/an)	P-value d'interaction*	P-value de tendance
Risque de PAG ajusté†								
	cas/n	OR (IC 95%)	cas/n	OR (IC 95%)	cas/n	OR (IC 95%)		
IMC < 25kg/m²	42/283	1,8 (1,10-2,81)	50/659	1	21/365	0,9 (0,47-1,59)	0,05	0,01
IMC ≥ 25kg/m²	1/37	NA	9/61	NA	15/350	NA		
Risque de GAG ajusté‡								
IMC < 25kg/m²	13/283	0,8 (0,40-1,49)	44/659	1	32/365	1,1 (0,64-2,00)	0,7	0,3
IMC ≥ 25kg/m²	1/37	NA	7/61	NA	46/350	NA		
PFE au 3 ^{ème} trimestre ajusté (g) †								
	n	moyenne ± sem	n	moyenne ± sem	n	moyenne ± sem		
IMC < 25kg/m²	264	1955 ±14	611	1989 ±10	346	1992±147	0,06	0,06
IMC ≥ 25kg/m²	37	2034 ±44	54	2011 ±37	333	2046 ±15		0,6
PFE au 2 nd trimestre ajusté (g) †								
IMC < 25kg/m²	268	522 ±4	619	524 ±2	343	525 ±3	0,5	0,4
IMC ≥ 25kg/m²	35	535 ±11	56	535 ±9	325	535 ±4		0,8
Consommation d'énergie avant grossesse (kcal/j) ¶								
IMC < 25kg/m²	247	2236 ±49	593	2278 ±31	317	2381 ±45	0,003	0,03
IMC ≥ 25kg/m²	31	2292 ±142	50	2088 ±113	306	2333 ±45		0,3

† Le Poids Foetal Estimé (PFE) est ajusté sur le centre, l'âge gestationnel à l'échographie, le sexe du nouveau-né, le tabagisme (nombre de cigarettes/jour), l'âge maternel, le niveau d'étude, le gain de poids pendant la grossesse, l'IMC avant grossesse et la taille maternelle.

‡ Ajustement sur le centre, le tabagisme maternel (nombre de cigarettes/jour), l'âge maternel, le niveau d'étude, le gain de poids pendant la grossesse, l'IMC avant grossesse et la taille maternelle.

NA=Non Applicable, impossible à calculer du fait d'un petit nombre d'événements

¶ Ajustement sur l'IMC avant grossesse

* Interaction avec l'IMC avant grossesse en continu

4.1.4.3 La variation du poids maternel depuis l'âge de 20 ans en relation avec les risques de diabète gestationnel et hypertension gestationnelle

Le pourcentage de diabète gestationnel a augmenté de 2,5% dans la catégorie "Perte de poids" à 11% dans la catégorie "GPAG élevé" et l'hypertension gestationnelle de 2,2% à 7,3%. Après ajustement sur le centre de recrutement, l'âge maternel, l'IMC avant grossesse, la taille maternelle, le niveau d'étude, le tabagisme au troisième trimestre (nombre de cigarettes) et le gain de poids pendant la grossesse, l'association avec le diabète gestationnel est resté significative avec un OR de 1,9 (IC 95% 1,1-3,3) dans la catégorie "GPAG élevé" en comparaison avec la catégorie "GPAG modéré". Une tendance significative a été observée pour l'hypertension gestationnelle (p de tendance 0,006, Figure 4.1.2).

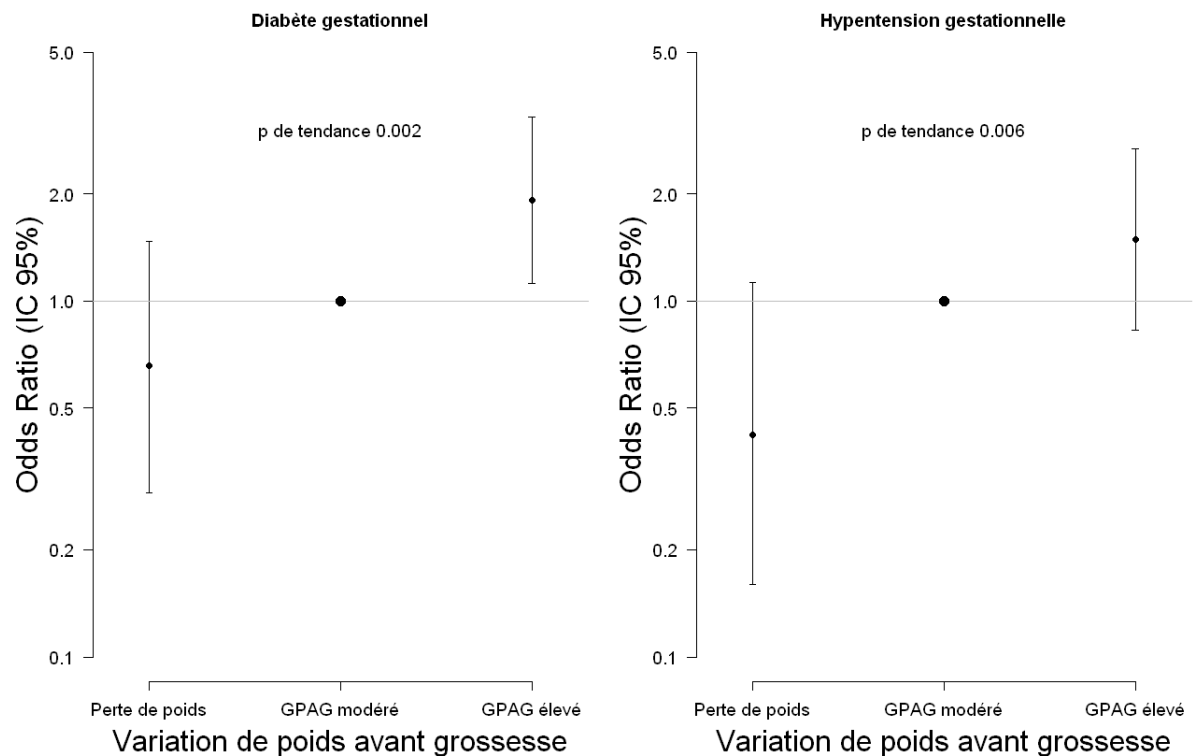


FIGURE 4.1.2: Odds ratios du diabète gestationnel et de l'hypertension gestationnelle en fonction des catégories de variation de poids avant grossesse. L'étude EDEN.

Ajustement sur le centre, l'âge maternel, l'IMC avant grossesse, la taille, le niveau d'étude, la parité, le tabagisme au troisième trimestre et le gain de poids pendant la grossesse.

Il n'y avait pas d'interaction entre la VPAG et l'IMC avant la grossesse dans la glycémie (p d'interaction=0,61) et la pression artérielle systolique (p d'interaction=0,17) ce qui indique la relation entre le diabète gestationnel ou l'hypertension gestationnel est similaire quel que soit l'IMC maternel avant grossesse (surpoids ou pas). Chez les femmes multipares, l'ajustement sur les antécédents de diabète gestationnel ou d'hypertension gestationnelle n'a pas changé les résultats.

4.1.5 Discussion

4.1.5.1 Synthèse

Le principal résultat de cette analyse est que chez les femmes qui ne sont pas en surpoids ($IMC < 25\text{kg/m}^2$), la perte de poids avant grossesse était associée à une croissance foetale plus lente et un risque plus élevé d'avoir un bébé petit pour son âge gestationnel (PAG). Pour investiguer si le risque de PAG chez les femmes qui ont perdu du poids avant la grossesse était dû aux pertes de poids les plus élevées, nous avons divisé la catégorie "Perte de poids" en deux classes séparées par la médiane et le risque de PAG était plus élevé et similaire dans les deux classes de perte de poids, en comparaison à celles qui ont pris du poids avant grossesse.

La perte de poids chez les femmes qui ne sont pas en surpoids pourrait être liée à des pathologies qui elles aussi peuvent affecter la croissance foetale. En effet, l'anémie avant la grossesse était plus fréquente chez les femmes qui ont perdu du poids avant la grossesse mais l'association n'était pas significative. L'exclusion des femmes qui avaient un cancer avant la grossesse avec un ajustement supplémentaire sur l'anémie n'a pas changé les résultats. Les femmes qui n'étaient pas en surpoids et qui ont perdu du poids avant la grossesse avaient un poids plus élevé à l'âge de 20 ans ; une bonne partie d'entre elles pourraient avoir perdu du poids volontairement, ou ont pu connaître des changements dans leur mode vie qui ont favorisé leur perte de poids.

4.1.5.2 Comparaison avec des données de la littérature

Nos résultats sont concordants avec des modèles animaux qui suggèrent qu'une perte de poids due à des restrictions nutritionnelles avant la conception est associée avec un retard de croissance intra-utérin et un petit poids de

naissance (Picone *et al.*, 2007). Rumball *et al.* (2009) ont montré que les brebis malnutries avant la conception avaient des foetus plus petits. Dans l'étude EDEN, les habitudes alimentaires des femmes avant la grossesse ont été renseignées par questionnaire à l'inclusion et la quantité d'énergie consommée a été calculée. Nous avons observé une association entre la VPAG et la quantité totale d'énergie consommée avant la grossesse chez les femmes qui avaient un $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$, mais pas chez les femmes en surpoids. Toutefois, l'association entre la VPAG et le poids de naissance était encore observée chez les femmes ayant un IMC normal après prise en compte de l'énergie consommée. Ceci indique que la perte de poids est multifactorielle, et que quelles que soient ses causes (nutrition et/ou métabolisme, stress, ...), la perte de poids avant la grossesse pourrait impacter la croissance foetale.

Chez les femmes en surpoids, les effets positifs de la perte de poids sur le métabolisme semblent supplanter ses effets négatifs. L'IMC maternel avant grossesse est associé positivement à la croissance foetale et au poids de naissance, les femmes les plus corpulentes donnant naissance à des bébés avec un poids de naissance plus important (Hull *et al.*, 2008). L'absence d'association entre le VPAG et le poids de naissance chez les femmes en surpoids suggère que quelle que soit la dynamique de leur poids avant grossesse, ces femmes ont des réserves nutritionnelles suffisantes pour le développement du fœtus.

Nos résultats confirment ceux d'autres études sur l'association entre la VPAG et le diabète gestationnel et l'hypertension gestationnelle (Solomon *et al.*, 1997; Huang *et al.*, 1998; Glazer *et al.*, 2004; Villamor et Cnattingius, 2006; Rudra *et al.*, 2007; Hedderson *et al.*, 2008). En effet, dans leurs études respectives Villamor et Cnattingius (2006) et Hedderson *et al.* (2008) ont conclu qu'indépendamment de l'IMC à une première grossesse ou de l'IMC juste avant la grossesse, les femmes qui ont pris plus de poids entre deux grossesses suc-

cessives ou avant la grossesse avaient un risque plus élevé d'hypertension gestationnelle, de pré-éclampsie, de diabète gestationnel, de mortalité foetale et de bébés gros pour leur âge gestationnel. Cependant, le gain de poids avant la grossesse et le gain de poids entre deux grossesses successives apparaissent difficiles à comparer. Le gain de poids avant grossesse pourrait résulter de la nutrition, de l'activité physique, de certaines pathologies et du mode de vie alors que le gain de poids entre deux grossesses inclut entre autres la rétention de poids post-partum. Toutefois, dans cette analyse, les résultats n'étaient pas différents en fonction de la parité, ce qui indique que la rétention de poids post-partum incluse dans la VPAG chez les femmes multipares n'avait pas un impact majeur dans les associations observées.

Des auteurs ont montré que la perte de poids avant la grossesse chez les femmes en surpoids réduisait leurs risques de diabète gestationnel et d'hypertension gestationnelle (Villamor et Cnattingius, 2006). Dans notre étude, une réduction des risques de diabète et d'hypertension pendant la grossesse était observée chez les femmes qui ont perdu du poids avant la grossesse mais elle n'était pas significative. Le petit nombre de cas dans notre étude pourrait expliquer le fait que nous n'avons pas suffisamment de puissance pour détecter plus qu'une tendance. Nos résultats et ceux de la littérature suggèrent qu'une perte de poids avant la grossesse pourrait être recommandée aux femmes en surpoids pour réduire les risques de diabète gestationnel et d'hypertension gestationnelle sans augmenter le risque de petit poids de naissance chez ces femmes.

4.1.5.3 Limites et points forts

Cette analyse est la première en France à rapporter l'histoire pondérale des femmes avant la grossesse en relation avec le poids de naissance et le

déroulement de la grossesse. Cependant, le fait que les données sur le poids des femmes à l'âge de 20 ans et avant la grossesse aient été rapportées est une potentielle source de biais pour cette analyse. Ce point est discuté en détail dans la discussion générale (voir page 139). Toutefois, il est difficile de dire dans quelle mesure le fait que les poids des femmes aient été rapportés pourrait influencer l'absence d'association entre la variation de poids avant la grossesse et le poids de naissance chez les femmes en surpoids. Le poids à l'âge de 20 ans peut être difficile à rapporter surtout pour les femmes les plus âgées mais le temps entre l'âge de 20 ans l'âge à la grossesse n'a pas influencé les résultats.

4.1.6 Conclusion

Nos résultats suggèrent que l'histoire pondérale des femmes avant la grossesse peut influencer la croissance foetale et des complications de la grossesse comme le diabète et l'hypertension gravidiques. Cette étude confirme, comme suggéré par des modèles animaux, que la variation de poids avant la conception pourrait jouer un rôle dans les mécanismes de la programmation de la santé.

Comme la variation du poids de la femme avant la grossesse, la variation de poids au premier trimestre est une composante de son statut nutritionnel périconceptionnel. C'est pourquoi dans la seconde partie de ce chapitre l'association entre la variation du poids au premier trimestre et la croissance foetale est étudiée.

4.1.7 Résumé

Contexte : La variation du poids maternel avant la grossesse (VPAG) peut être considérée comme un indicateur de la balance énergétique maternelle et du statut nutritionnel avant la conception, et de ce fait pourrait être impliquée dans la programmation de la santé.

Objectif : Étudier l'association entre la VPAG et la croissance foetale et les risques de complications de la grossesse.

Méthode : Les données utilisées pour cette analyse sont celles de la cohorte EDEN. Pour 1756 paires mère-enfant parmi les naissances à terme, les poids maternels à l'âge de 20 ans et juste avant la grossesse, l'anthropométrie du fœtus au second et au troisième trimestre, le poids de naissance et les complications de la grossesse ont été recueillis. La VPAG annuelle moyenne entre l'âge de 20 ans et le début de la grossesse a été catégorisée en trois groupes : "Perte de poids" (<0 kg/an, $n=320$) ; "Gain de poids modéré (GPAG modéré)" ($0,0-0,55$ kg/an, $n=721$) ; et "Gain de poids élevé (GPAG élevé)" ($\geq 0,55$ kg/an, $n=715$). Les associations entre VPAG et avec les caractéristiques du fœtus, du nouveau-né et les complications de la grossesse ont été analysées avec des modèles linéaires ou logistiques multivariés, après ajustement sur les caractéristiques de la mère (incluant l'IMC avant grossesse) et de la grossesse.

Résultats : Le poids de naissance et le poids foetal estimé ont augmenté avec la VPAG chez les femmes ayant un IMC avant grossesse <25 kg/m². Pour ces femmes une perte de poids avant la grossesse était associée à un risque augmenté d'avoir un bébé petit pour son âge gestationnel. Quel que soit l'IMC maternel avant grossesse, la VPAG a été associée à des risques augmentés de diabète et d'hypertension gravidiques.

Conclusion : L'histoire pondérale des femmes avant la grossesse pourrait influencer la croissance foetale et les complications de la grossesse comme le diabète et l'hypertension gravidiques.

4.2 La variation de poids au premier trimestre de la grossesse en relation avec la croissance foetale

4.2.1 Introduction

Nous avons vu que l'IMC maternel avant la grossesse est fortement et positivement associé au poids de naissance après prise en compte de l'âge gestationnel (Kramer *et al.*, 2002). Quand l'IMC avant la grossesse est pris en compte, le gain de poids maternel pendant la grossesse a un effet indépendant sur le poids de naissance (Kinnunen *et al.*, 2003; Kari, 2007; Heude *et al.*, 2011). Un IMC maternel avant grossesse élevé est associé à une faible prise de poids pendant la grossesse qui pourrait en partie s'expliquer par une surveillance de la prise de poids pendant la grossesse mais aussi par une régulation de la prise de poids pendant la grossesse en fonction des réserves adipeuses au moment de la conception (Heude *et al.*, 2011).

Le gain de poids en début de grossesse pourrait principalement s'expliquer par une expansion du volume plasmatique et une mise en place de réserves nutritionnelles pour assurer la perfusion et la nutrition du fœtus au cours de la grossesse (Naeye et Tafari, 1985; Bernstein *et al.*, 2001). Le gain de poids maternel plus tard dans la grossesse est plus influencé par les poids du fœtus et du placenta et la rétention de fluide. C'est pourquoi le gain de poids au premier trimestre pourrait avoir un effet spécifique sur la croissance foetale. Cependant, seulement peu d'études se sont intéressées au gain de poids à différents moments de la grossesse en relation avec la croissance foetale. Abrams et Selvin (1995) ont rapporté que chaque kilogramme de poids pris par la mère pendant les premier et second trimestres de la grossesse est associé

à une augmentation du poids de naissance. Neufeld *et al.* (2004) ont montré que la variation du poids maternel entre le premier et le second trimestre (entre le 3^{ème} et le 6^{ème} mois) était associée à la taille du nouveau-né mais pas la variation de poids entre le 6^{ème} et le 9^{ème} mois.

La variation du poids maternel en début de grossesse pourrait influencer la croissance foetale à travers plusieurs mécanismes : une disponibilité de nutriments pour la croissance foetale surtout chez les femmes qui ne sont pas en surpoids et un développement adéquat du placenta (Abrams et Selvin, 1995; Neufeld *et al.*, 2004); et une expansion du volume plasmatique.

4.2.2 Objectif spécifique

L'objectif de cette analyse était d'investiguer une association entre la variation du poids maternel au premier trimestre et la croissance foetale (et la corpulence du nouveau-né), puis de comprendre les mécanismes qui pourraient expliquer cette association avec notamment l'investigation d'un éventuel rôle du placenta.

4.2.3 Matériel et méthodes

4.2.3.1 Population sélectionnée pour cette analyse

Partant des 2002 femmes incluses dans l'étude EDEN, nous avons exclu 142 paires mère-enfant qui avaient moins de cinq mesures du poids maternel pendant la grossesse parce que pour une bonne estimation du poids des femmes à chaque semaine de la grossesse nous avons besoin d'au moins cinq mesures de poids (voir la modélisation, page 116). Parmi les femmes avec au moins cinq mesures de poids nous avons retiré des analyses 14 individus qui n'avaient pas de données sur le poids avant grossesse. Sur l'effectif qui restait nous avons ex-

clu des analyses 102 paires mère-enfant avec des naissances prématurées parce que la variation de poids au premier trimestre n'était pas associée à la prématurité et que les prématurés pourraient avoir été soumis à des facteurs très spécifiques affectant la croissance foetale. De plus, les mères ayant accouché prématurément ont eu peu de mesures de poids au 3^{ème} trimestre. Il serait difficile d'avoir une bonne estimation de leurs poids en fin de grossesse. Les analyses ont porté sur 1744 paires mère-enfant.

4.2.3.2 Variables générées

Le niveau d'étude de la mère a été catégorisé en trois classes : "<baccalauréat"; "niveau baccalauréat"; " ≥ 2 ans après le baccalauréat". Nous avons défini trois catégories de tabagisme : "jamais" pour les femmes qui n'ont pas fumé aussi bien avant que pendant la grossesse; "avant la grossesse seulement" pour celles qui ont fumé avant mais pas pendant la grossesse; et "pendant la grossesse" pour celles qui ont déclaré avoir fumé pendant la grossesse. Les plis cutanés des femmes au second trimestre et à l'accouchement ont été calculés comme la somme des plis tricipital, bicipital, sous-scapulaire et supra-iliaque. La variation des plis entre le second trimestre et l'accouchement a été calculée en soustrayant la somme des plis à l'accouchement de la somme au second trimestre. Les poids foetaux (PFE) au second et au troisième trimestre ont été estimés avec la formule de Hadlock (Hadlock *et al.*, 1985). La croissance foetale entre le second et le troisième trimestre a été calculée en faisant la différence des PFE à ces deux trimestres. De la même façon, le PFE au troisième trimestre a été soustrait du poids de naissance pour estimer la croissance foetale au troisième trimestre.

4.2.3.3 Estimation de la variation de poids à chaque trimestre de la grossesse

Afin d'estimer le poids des femmes à chaque trimestre de la grossesse nous avons procédé en une approche en deux étapes : tout d'abord le poids de chaque femme à chaque semaine de la grossesse est estimé ; ensuite la prise de poids des femmes à chaque trimestre de la grossesse est calculée à partir de ces poids estimés.

Modélisation du poids des femmes au cours de la grossesse : Dans l'étude EDEN, les données sur les poids des femmes à différents moments de la grossesse ont été recueillies lors des visites prénatales. Ainsi, plusieurs mesures du poids des femmes pendant la grossesse sont disponibles (huit mesures en moyenne). Mais ces mesures n'étant pas réalisées aux mêmes âges gestationnels, il était difficile d'étudier la prise de poids à une période donnée de la grossesse identique pour toutes les femmes. La modélisation permet d'estimer une trajectoire du poids de chaque femme pendant la grossesse et ainsi d'obtenir un poids estimé pour toutes les femmes inclues dans le modèle à chaque moment considéré de la grossesse (à chaque semaine de la gestation dans cette étude).

Nous avons donc estimé le poids des femmes à chaque semaine de la grossesse avec un modèle polynomial de degré-trois incluant un effet aléatoire sujet sur l'intercept, sur la pente et sur la courbure. Ce modèle était basé sur les poids des femmes mesurés lors des visites prénatales.

Le poids de la femme i à l'âge gestationnel g :

$$A + \alpha_i + B.g + \beta_i.g + \Gamma.g^2 + \gamma_i.g^2 + \Delta.g^3 + \delta_i.g^3 + ei$$

Dans ce modèle A , B , Γ et Δ représentent les effets fixes, alors que α_i , β_i , γ_i , δ_i représentent les effets aléatoires et ei les résidus. Aucune hypothèse n'a été

faite sur les variances et les covariances entre les effets aléatoires du modèle :
une matrice de variance-covariance de type “non structuré” a été choisie.

$$\text{Matrice de variance-covariance : } \begin{bmatrix} \sigma_1^2 & \sigma_{21} & \sigma_{31} & \sigma_{41} \\ \sigma_{21} & \sigma_2^2 & \sigma_{32} & \sigma_{42} \\ \sigma_{31} & \sigma_{32} & \sigma_3^2 & \sigma_{34} \\ \sigma_{41} & \sigma_{42} & \sigma_{43} & \sigma_4^2 \end{bmatrix}$$

Nous avons vérifié la normalité des résidus. Nous avons choisi un polynôme de degré-trois car lorsque nous l'avons rajouté au modèle le 4^{ème} degré n'était pas significatif.

Pour vérifier que notre modèle donnait une bonne estimation du poids des femmes, nous avons comparé le poids des femmes avant grossesse rapporté (moyenne $\pm$ ds = 62,2kg $\pm$ 12,8kg, qui n'était pas inclus de ce modèle) et le poids avant grossesse estimé par le modèle (moyenne $\pm$ ds = 62,3kg $\pm$ 12,7). Ces deux variables étaient fortement corrélées (r=0,99) et leurs moyennes étaient comparables. La même vérification a été faite avec le poids des femmes mesuré autour de la 24^{ème} semaine (qui n'était pas dans un premier temps inclu dans le modèle) et le poids estimé au même moment. Ces deux mesures étaient fortement corrélées avec des moyennes comparables. Par la suite le poids mesuré autour de la 24^{ème} semaine a été rajouté dans le modèle pour réduire le nombre d'individus qui avaient moins de 5 mesures de poids pendant la grossesse.

Calcul de la variation du poids des femmes à chaque trimestre de la grossesse : La variation de poids au premier trimestre (VART1) a été calculée comme le poids prédit à la 14^{ème} semaine de gestation moins le poids juste avant grossesse prédit ; pour le second trimestre (VART2), le poids prédit à 28 semaines révolues moins le poids prédit 14 semaines ; et le troisième trimestre

(VART3) comme le poids prédit à l'âge gestationnel auquel a eu l'accouchement moins le poids prédit à la 28^{ème} semaine.

4.2.3.4 Analyses statistiques

Deux approches ont été utilisées afin d'étudier les associations entre la VART1 et la croissance foetale : tout d'abord une approche dite "classique" avec des régressions linéaires et logistiques multiples ; et une approche par une analyse des chemins pour investiguer une éventuelle médiation du placenta dans l'association entre VART1 et le poids et la taille à la naissance.

L'approche classique : Ces analyses ont porté sur 1744 individus. Les poids moyens des femmes en fonction de l'âge gestationnel ont été estimés dans chaque strate d'IMC maternel. Les caractéristiques maternelles et du nouveau-né ont été décrites par des moyennes $\pm$ ds ou par des pourcentages (effectifs). Les associations entre la VART1 et les caractéristiques des femmes (l'âge, l'IMC, le tabagisme, la parité, le niveau d'étude, des vomissements fréquents en début de grossesse, le centre de recrutement) ont été estimées avec un modèle de régression linéaire multiple.

Les relations entre la VART1 et les plis des femmes au cours de la grossesse ont été analysées avec un modèle de régression linéaire avec un ajustement sur le centre, l'âge maternel, le niveau d'étude, le tabagisme, l'IMC avant grossesse, la taille de la femme, l'âge gestationnel et la parité avec un ajustement supplémentaire sur VART2 et VART3.

Les associations entre la VART1 et la croissance foetale et l'anthropométrie du nouveau-né ont été analysées en trois étapes :

Tout d'abord les associations entre VART1 et la croissance foetale, le poids de naissance, le poids du placenta et la taille du nouveau-né ont été analysées

avec des modèles de régression linéaire avec un ajustement sur le centre, l'âge de la femme, le niveau d'étude, l'IMC avant grossesse, la taille, l'âge gestationnel (l'âge gestationnel au moment de l'échographie pour les PFE au second et au troisième trimestre), le tabagisme, la parité et le sexe du nouveau-né. Les associations entre VART1 et les risques de PAG et de GAG ont été analysées avec les mêmes ajustements que pour le poids de naissance exceptés l'âge gestationnel et le sexe du nouveau-né.

L'ajustement supplémentaire sur VART2 et VART3 : Dans une seconde étape nous avons procédé à un ajustement supplémentaire sur les variations de poids au second et au troisième trimestres pour investiguer un effet la VART1 indépendamment de la variation de poids plus tard dans la grossesse.

Équation 1 : $pn = a0 + a1 * vart1 + a2 * vart2 + a3 * vart3 + \text{résidus}$

Où pn est le poids de naissance, $vart1$ représente la variation de poids au premier trimestre et $vart2$ et $vart3$ les variations de poids au second et au troisième trimestres. Le coefficient $a1$ de l'association entre la VART1 et le poids de naissance ajustée sur VART2 et VART3 représente l'effet d'une prise de poids de 1kg au premier trimestre la prise de poids plus tard dans la grossesse étant constante (Wacholder *et al.*, 1994; Thiebaut *et al.*, 2004). La variation de poids au premier trimestre et la variation de poids ultérieure sont complémentaires.

Même si ses résultats ne sont pas très faciles à interpréter, ce modèle (**équation 1**) semble être meilleur que les autres types de paramétrisations (d'ajustements) possibles qui peuvent poser de plus importants problèmes d'identification et d'interprétation des paramètres du modèle (voir les autres types d'ajustements possibles en annexe, page 190).

L'analyse des chemins : Le poids du placenta à la naissance a été considéré comme un marqueur d'une croissance adéquate du placenta et d'une maturation de ses fonctions. Nous avons sélectionné 1304 paires mère-enfant pour lesquels le poids du placenta était disponible. Nous avons utilisé une analyse des chemins pour investiguer si l'association entre la VART1 et la croissance foetale (poids et taille à la naissance) passait par le poids du placenta. L'analyse des chemins requiert un modèle a priori basé sur la littérature et les analyses préliminaires (Loehlin, 2004). La figure 4.2.1 montre le modèle postulé pour le poids de naissance. Dans ce modèle l'influence d'une variable sur une autre est représentée par une flèche unidirectionnelle, l'association entre les deux variables étant définie par une équation linéaire. Nous avons postulé que la variation de poids au premier trimestre avait un effet direct (indépendant) sur le poids du placenta qui à son tour influence directement le poids de naissance. Si tout l'effet de VART1 qui persiste après ajustement sur VART2 et VART3 passait par le placenta alors on n'observera pas la flèche représentée par un trait discontinu sur la figure 4.2.1 reliant VART1 et le poids de naissance (pas d'effet direct entre VART1 et le poids de naissance, b_3 n'est pas significativement différent de 0).

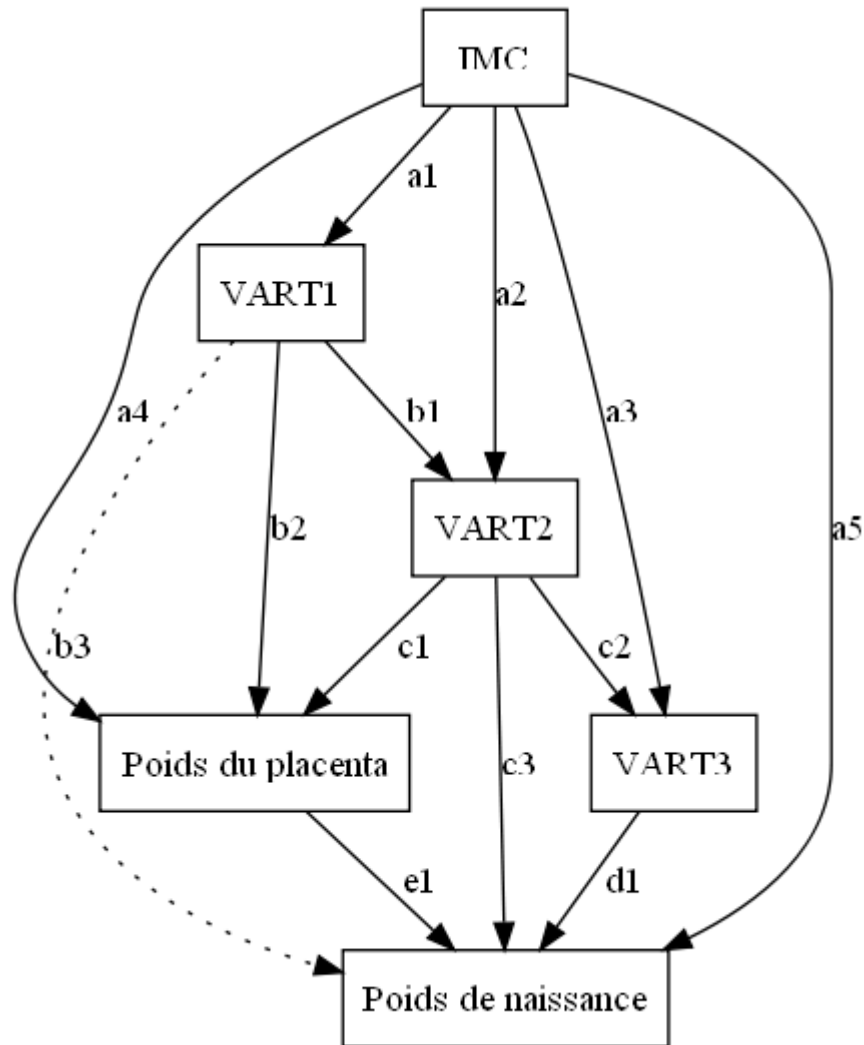


FIGURE 4.2.1: Graphe des chemins montrant le modèle postulé pour les relations entre l'IMC avant grossesse, les variations de poids à chaque trimestre, le poids du placenta et le poids de naissance. a1 à a5, b1 et b2, c1 à c3, d1 et e1 représentent les coefficients bêta standardisés de la relation entre deux variables.

Dans un modèle d'analyse des chemins, toute variable peut être une variable explicative ou une variable à expliquer. L'hypothèse de normalité est requise pour toute variable qui est influencée par au moins une autre (Loehlin, 2004).

Pour cette analyse toutes les variables du modèle sont pré-ajustées sur les variables qui leur sont significativement associées quand elles sont considérées dans un modèle linéaire multivarié (voir page 130).

En plus des effets directs décrits précédemment, l'analyse des chemins permet d'estimer les effets indirects (passant par d'autres variables) et les effets totaux d'une variable sur une autre (somme des effets directs et indirects).

Exemple. Sur la figure 4.2.1, l'effet indirect de VART1 sur le poids de naissance passant par le placenta est calculé en faisant le produit de l'effet de VARTT1 sur le poids du placenta (b2) et de l'effet du poids du placenta sur le poids de naissance (e1).

L'effet total d'une variable sur une autre est calculé par la somme de l'effet direct et des effets indirects de cette variable sur la variable d'intérêt.

Exemple. L'effet total de VART2 sur le poids de naissance est égal à :

$$c3 + (c1 * e1) + (c2 * d1)$$

Le coefficient c3 représente l'effet direct de VART2 sur le poids de naissance alors que le produit c1*e1 représente l'effet de VART2 sur le poids de naissance qui passe par le placenta et le produit c2*d1 l'effet qui passe VART3.

Les différents chemins du modèle qui sont représentés par des flèches sont associés à des coefficients bêtas qui sont interprétables comme ceux d'une régression linéaire. Nous avons opté pour des coefficients bêtas standardisés qui sont interprétables comme des coefficients de corrélation partielle (l'effet d'une variable sur une autre toutes les autres variables du modèle étant constantes). Ceci permet aussi de s'affranchir des différences d'unités entre les variables. Les conditions de validité du modèle ont été vérifiées avec quelques critères habituels : le Khi2 d'adéquation du modèle ($p > 0,05$), le "Goodness of fit index (GFI)" qui doit être compris entre 0,95 et 1, le GFI ajusté "Adjusted Goodness of Fit Index (AGFI)" entre 0,95 et 1 et le "Root Mean Square Error of Approximation (RMSEA)" qui doit être $< 0,05$ (Loehlin, 2004; Regnault *et al.*, 2011).

La même approche a été adoptée pour étudier un éventuel rôle médiateur du placenta dans l'association entre la VART1 et la taille du nouveau-né à la naissance.

Nous avons testé si les relations étaient différentes en fonction du centre, du sexe du nouveau-né, de la parité, de l'IMC maternel, du tabagisme et selon que la mère a connu des vomissements fréquents en début de grossesse ou pas.

Comme analyse de sensibilité nous avons fait les mêmes analyses pour les paires mère-enfant recrutés à Poitiers seulement étant donné que le poids du placenta a été recueilli systématiquement dans ce centre.

Les analyses ont été faites avec la version 9.2 de SAS, avec la procédure Tcalis pour l'analyse des chemins.

4.2.4 Résultats

4.2.4.1 Comparaison des paires mère-enfant inclus et celles exclues des analyses

Dans un premier niveau de cette analyse, les femmes qui avaient moins de 5 mesures de poids pendant la grossesse ont été exclues. Quand nous avons comparé les paires mère-enfant qui étaient incluses versus celles qui étaient exclues parmi les naissances à terme, les femmes qui étaient incluses avaient plus tendance à être diagnostiquées pour un diabète gestationnel, sans doute parce qu'elles avaient un meilleur suivi. D'autant plus que celles qui étaient exclues avaient un niveau d'étude plus bas ($p=0,02$) et avaient aussi des proportions de fumeuses avant et pendant la grossesse plus élevées (aTableau 4, page 185).

Dans le second niveau des analyses, les paires mère-enfant dont le poids du placenta n'était pas disponible ont été exclues. Environ 94% des femmes de Poitiers avaient une mesure du poids du placenta contre 43% pour celles de

Nancy (aTableau 5, page 186). Parmi les naissances à terme, les femmes qui n'avaient pas le poids du placenta étaient plus fréquemment diagnostiquées pour une hypertension gestationnelle ($p=0,02$) et avaient un niveau d'étude plus élevé ($p=0,005$). Alors que le poids de naissance était en moyenne plus élevé chez celles qui avaient une mesure du poids du placenta. Ces différences étaient liées au centre de recrutement. Les femmes de Nancy étaient plus fréquemment diagnostiquées pour une hypertension gestationnelle (5,6% versus 2,8% pour Poitiers, $p=0,005$) et avaient un niveau d'étude plus élevé (60% ayant un niveau d'étude au moins égal au baccalauréat contre 47% à Poitiers, $p < 0,0001$). Alors que le poids de naissance était plus élevé à Nancy qu'à Poitiers (3369 ± 439 g à Poitiers versus 3313 ± 435 g à Nancy, $p = 0,007$).

4.2.4.2 La variation de poids au premier trimestre en relations avec les caractéristiques des femmes

La figure 4.2.2 montre une allure sigmoïdale des profils de prise de poids pendant la grossesse pour toutes les catégories d'IMC avant grossesse. Les femmes maigres et celles avec un IMC normal avant grossesse avaient des prises de poids pendant la grossesse plus élevées.

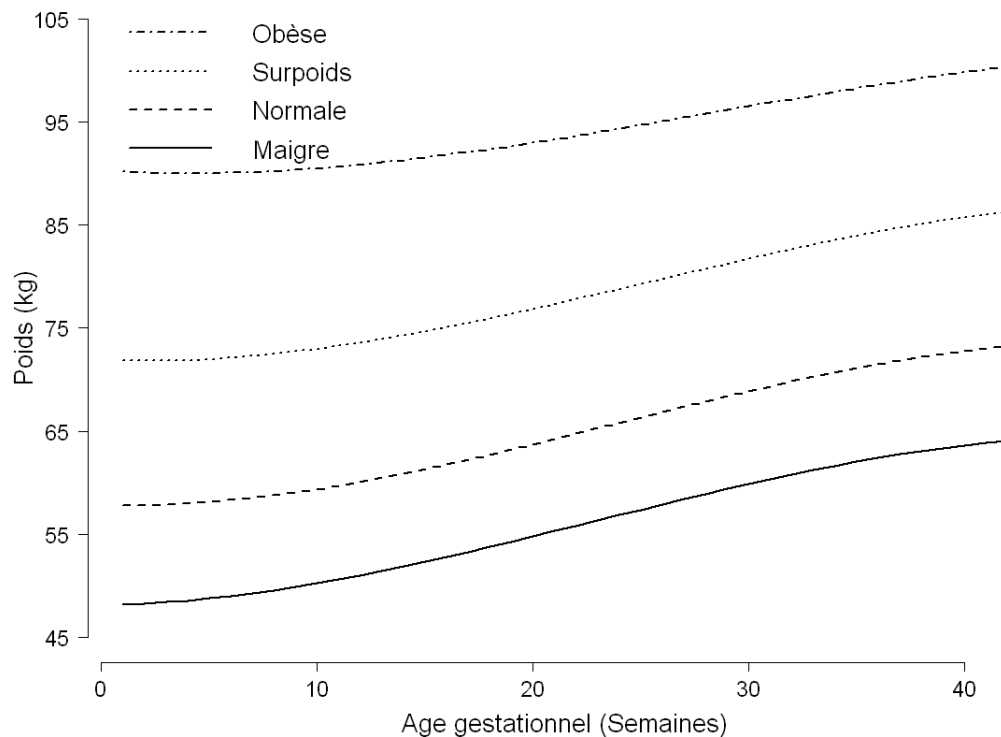


FIGURE 4.2.2: Les poids maternels moyens estimés au cours de la grossesse dans chaque catégorie d'IMC avant la grossesse. L'étude EDEN.

La gain de poids moyen des femmes pendant le premier trimestre de la grossesse était de 3,3kg contre 6,8 kg et 4,5kg pour le second et le troisième trimestre. La proportion de femmes qui ont connu des vomissements fréquents en début de grossesse était de 23,6%. La moyenne de poids de naissance était de 3340g pour une proportion de PAG de 7,9% et une proportion de GAG de 8,6%.

La VART1 était positivement associée à l'âge de la femme alors qu'une association négative avec l'IMC avant grossesse a été trouvée (Tableau 4.2.1). Les femmes de Poitiers ont pris plus de poids en début de grossesse que celles de Nancy. Les femmes qui fumaient avant la grossesse seulement et celles qui continuaient à fumer pendant la grossesse ont pris plus de poids que les non fumeuses. Le niveau d'étude était négativement associé à la VART1. De la

même façon des vomissements fréquents en début de grossesse étaient associés une faible prise de poids en début de grossesse.

Tableau 4.2.1: Associations entre la variation de poids (kg) au premier trimestre de la grossesse et les caractéristiques des mères (n=1744). L'étude EDEN.

Paramètre	Bêta± ES	P value
Âge (années)	0,04 ± 0,01	0,005
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	-0,16 ± 0,01	<,0001
Tabagisme		<0,0001
Jamais	-0,76 ± 0,16	
Avant la grossesse seulement	0,12 ± 0,19	
Pendant la grossesse	référence	
Parité		0,3
0	-0,13 ± 0,16	
1	-0,21 ± 0,14	
≥2	référence	
Niveau d'étude		<,0001
1 (avant Baccalauréat)	0,72 ± 0,14	
2 (Niveau Baccalauréat)	0,30 ± 0,16	
3 (≥2 ans après Baccalauréat)	référence	
Vomissements en début de grossesse		0,0008
Non	0,45 ± 0,13	
Fréquents	référence	
Centre de recrutement		0,002
Poitiers	0,36 ± 0,11	
Nancy	référence	

Les plis cutanés de la femme au second trimestre et à l'accouchement étaient positivement associés à la VART1 (Tableau 4.2.2). L'ajustement sur VART2 et VART3 n'a pas substantiellement modifié ces associations. Cependant une association négative entre VART1 et la variation des plis entre le second trimestre et l'accouchement a été observée après prise en compte de VART2 et VART3 : pour un gain de poids donné dans les six derniers mois de la grossesse, une prise de poids plus élevée dans les trois premiers mois de la grossesse était

associée à une plus importante perte de poids dans les trois derniers mois de la grossesse.

4.2.4.3 Relation entre la variation de poids au premier trimestre et croissance foetale

La VART1 était positivement associée à la croissance foetale (PFE au second et au troisième trimestre, la variation de PFE entre le second et le troisième trimestre et la variation PFE entre le troisième trimestre et la naissance) après ajustement sur les caractéristiques de la mère et de la grossesse (le centre, l'âge maternel, le niveau d'étude, le tabagisme, l'IMC avant grossesse, la taille de femme, l'âge gestationnel, la parité et le sexe du nouveau-né) (Tableau 4.2.2). La VART1 était aussi associée de manière positive au poids de naissance, à la taille du nouveau-né, au poids du placenta, au risque de GAG, alors qu'une association négative avec le risque de PAG a été trouvée. Toutes ces associations sont restées significatives après ajustement supplémentaire sur VART2 et VART3.

4.2.4.4 Variation de poids au premier trimestre, poids du placenta et caractéristiques du nouveau-né : résultats de l'analyse des chemins

La figure 4.2.3 montre les associations entre l'IMC, la VART1, la VART2, la VART3 et le poids du placenta et leurs liens directs avec le poids de naissance. Les effets totaux, directs et indirects sont dans le tableau 4.2.3. Dans une première étape tous les effets directs ont été testés. Par la suite les faibles effets directs non significatifs statistiquement ont été postulés comme étant égaux à zéro.

Tableau 4.2.2: Variation de l'adiposité maternelle et les caractéristiques du fœtus et du nouveau-né pour un kg de variation du poids maternel au 1^{er} trimestre, avant et après ajustement sur les gains de poids au 2nd et au 3^{ème} trimestre (n=1744). L'étude EDEN.

	Avant ajustement sur VART2 et VART3	Ajustement supplémentaire sur VART2 et VART3
Adiposité maternelle†		
Somme des plis au 2 nd trimestre (mm)	1,93 ±0,2	<0,0001
Somme des plis à l'accouchement (mm)	2,0 ±0,2	<0,0001
Variation des plis entre le 2 nd trimestre et l'accouchement (mm)	0,06 ±0,1	0,6
Les caractéristiques fœtus et du nouveau-né*		
Poids fœtal estimé à 20-24 SA (g)	1,3 ± 0,6	0,05
Variation du PFE de 20-24 à 30-34 (g)	9,5 ± 2,7	0,0003
Poids fœtal estimé à 30-34 SA (g)	12,8 ± 2,6	<0,0001
Variation du PFE de 30-34 SA à la naissance (g)	11,2 ±4,1	0,006
Poids de naissance (g)	24,2 ±4,0	<0,0001
Taille à la naissance (cm)	0,09 ±0,02	<0,0001
Indice pondéral à la naissance † (kg/m3)	0,05 ±0,03	0,07
Poids du placenta (g)	5,3 ±1,4	0,0001
Petit pour l'âge gestationnel ¹	OR (95% CI) 0,9 (0,79-0,94)	P value 0,0004
Gros pour l'âge gestationnel ¹	1,1 (1,06 -1,21)	0,0005
‡Ajustement sur le centre, l'âge maternel, le niveau d'étude, le tabagisme, l'indice de masse corporelle avant grossesse, la taille de femme, l'âge gestationnel et la parité.		
*Ajustement sur le centre, l'âge maternel, le niveau d'étude, le tabagisme, l'indice de masse corporelle avant grossesse, la taille de femme, l'âge gestationnel, la parité et le sexe du nouveau-né.		
†Ajustement sur le centre, l'âge maternel, le niveau d'étude, le tabagisme, l'indice de masse corporelle avant grossesse, la taille de femme et la parité.		
†Indice pondéral= [(Poids de naissance (kg)] / [Taille à la naissance (cm)] ³)		

Les résultats de l'analyse des chemins montrent que L'IMC avant grossesse était négativement associé à la VART1 ($r = -0,30$) et à la VART2 ($r = -0,20$) alors qu'une association positive avec la VART3 a été trouvée ($r = 0,13$, $p < 0,0001$). Le modèle postulé montre aussi une association indépendante entre l'IMC avant grossesse et le poids du placenta ($r = 0,18$) et le poids de naissance ($r = 0,11$, $p < 0,0001$).

Il n'y avait pas d'association directe entre la VART1 et le poids de naissance ($r = 0,02$ et $p = 0,10$; ce chemin a été retiré du modèle final), mais une association indirecte a été trouvée ($r = 0,10$, $p < 0,0001$). La VART1 était directement associée au poids du placenta ($r = 0,10$, $p = 0,002$) qui était à son tour directement associé au poids de naissance ($r = 0,52$). Il y avait une association directe entre la VART1 et la VART2 ($r = 0,28$) qui était à son tour indépendamment associée au poids de naissance ($r = 0,13$, $p < 0,0001$) et avait un faible lien direct avec le poids du placenta ($r = 0,07$, $p = 0,03$).

Un faible lien direct entre VART3 et le poids de naissance a été trouvé ($r = 0,06$, $p = 0,03$). Comme il n'y avait aucun lien direct entre VART3 et le poids du placenta, cette flèche a été supprimée du modèle.

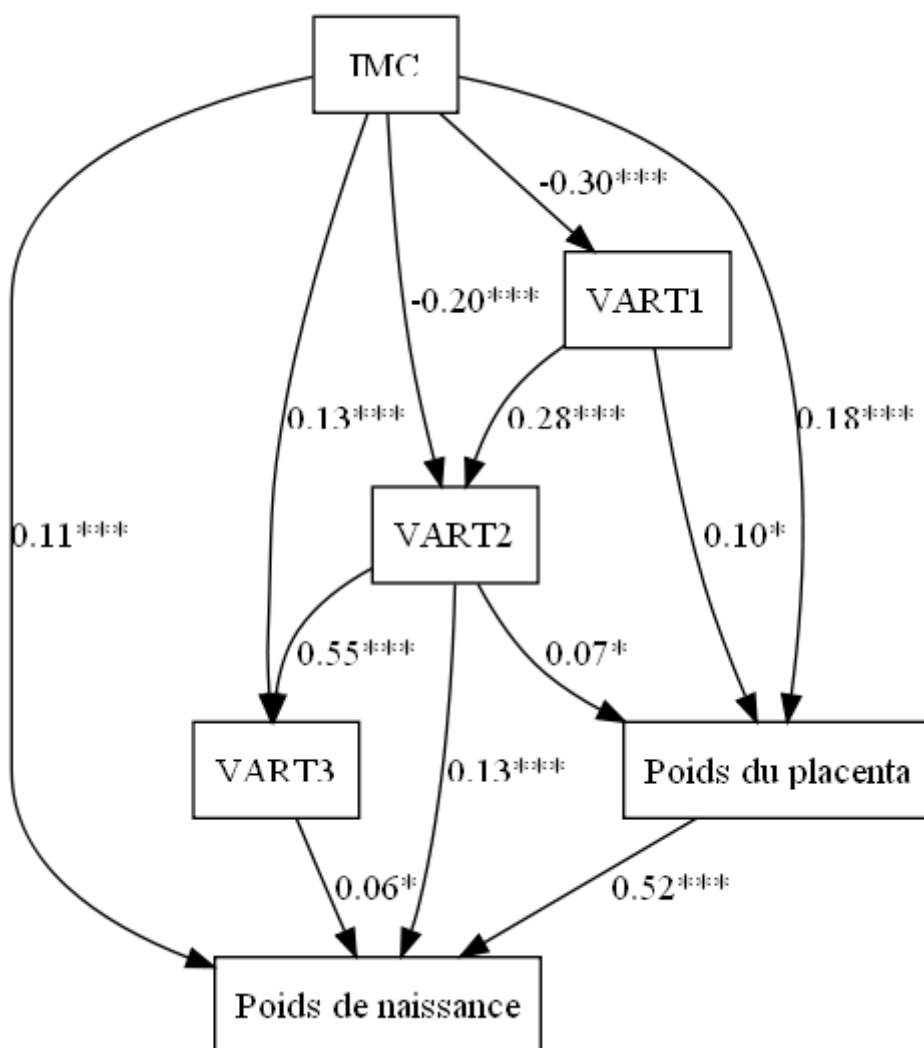


FIGURE 4.2.3: Diagramme des chemins montrant les associations entre l'IMC avant grossesse, les variations de poids à chaque trimestre de la grossesse, le poids du placenta et le poids de naissance (n=1304). L'étude EDEN.

Les différentes variables du modèle ont été pré-ajustées sur les caractéristiques qui étaient encore significativement associées à elles quand elles sont considérées dans un modèle linéaire multivarié parmi : le centre, l'âge maternel, le niveau d'étude, le tabagisme, la taille de femme, l'âge gestationnel, la parité et le sexe du nouveau-né.

Codes de significativité des tests : *** <0.0001, ** 0.0001-0.001, * 0.001-0.05

Tableau 4.2.3: Les effets totaux, directs et indirects des caractéristiques anthropométriques maternelles sur le poids de naissance. L'étude EDEN.

		Effets totaux	Effets directs	Effets indirects
IMC	Coefficient standardisé	0,14	0,11	0,03
	Erreur standard	0,03	0,02	0,02
	P-value	<0,0001	<0,0001	0,11
VART1	Coefficient standardisé	0,10	0*	0,10
	Erreur standard	0,02		0,02
	P-value	<0,0001		<0,0001
VART2	Coefficient standardisé	0,20	0,13	0,08
	Standard Error	0,03	0,03	0,02
	P-value	<0,0001	0	0,002
VART3	Coefficient standardisé	0,06	0,06	0
	Erreur standard	0,03	0,03	
	P-value	0,03	0,03	
Poids du placenta	Coefficient standardisé	0,52	0,52	0
	Erreur standard	0,02	0,02	
	P-value	<0,0001	<0,0001	

*Cet effet direct était faible et non significatif statistiquement, c'est pourquoi il a été postulé comme étant égal à zéro.

Les associations avec la taille du nouveau-né (à la place du poids de naissance) étaient similaires à celles observées pour le poids de naissance (aFigure 5 sur la page 187, aTableau 6, page 188). Toutefois, un faible lien indépendant entre VART1 et la taille du nouveau-né a été trouvé ($r = 0,07$, $p = 0,01$).

4.2.5 Discussion

4.2.5.1 Synthèse

La variation du poids maternel au premier trimestre de la grossesse était associée à la croissance foetale même après prise en compte des variations de poids aux deux derniers trimestres. Les résultats de l'analyse des chemins ont montré que les liens entre la variation de poids au premier trimestre et le

poids de naissance d'une part et la taille à la naissance d'autre part étaient pour l'essentiel indirects et passaient en partie par le placenta. Le poids du placenta à la naissance était considéré comme un indicateur de sa croissance adéquate et d'une maturation de ses fonctions.

4.2.5.2 Nos résultats par rapport aux données de la littérature

Le lien entre la variation de poids au premier trimestre de la grossesse et la croissance foetale pourrait s'expliquer par différents mécanismes. Un développement adéquat du placenta qui à son tour influence la croissance foetale ; une mise en réserve de tissus adipeux en début de grossesse qui seront mobilisés par la suite pour la croissance foetale ; une disponibilité de nutriments pour la croissance foetale dès le début de la grossesse.

La mère fournit de l'oxygène, des nutriments et des anticorps au fœtus via le placenta. Les résidus du métabolisme fœtal sont aussi éliminés via le placenta. Le poids du placenta à la naissance est positivement associé au poids de naissance mais la croissance maximale du placenta précède celle du fœtus (Thame *et al.*, 2004). Une malnutrition maternelle en début de grossesse affecte la croissance du placenta et du fœtus (Belkacemi *et al.*, 2010). Dans notre étude la variation du poids maternel en début de grossesse (considérée comme un proxy de l'état nutritionnel en début de grossesse) semblait influencer le poids du placenta à la naissance. Thame *et al.* (2004) ont rapporté que le volume du placenta à la 14^{ème} semaine de la grossesse et la croissance du placenta entre la 17^{ème} et la 20^{ème} semaine étaient significativement associés aux mesures du fœtus à la 35^{ème} semaine de la grossesse, même après ajustement sur le volume du placenta à 24^{ème} semaine de la gestation.

L'expansion du volume plasmatique en début de grossesse a été identifiée comme étant un important facteur du gain de poids en début de grossesse et

est particulièrement importante pour la croissance foetale. Abrams et Selvin (1995) ont suggéré qu'une faible expansion du volume plasmatique devrait limiter la perfusion du fœtus réduisant ainsi le transfert de nutriments pour la croissance foetale.

Neufeld *et al.* (2004) ont rapporté que la variation de poids entre le 3^{ème} et le 6^{ème} mois de la grossesse avait un effet positif sur la taille du fœtus et non le gain de poids entre 6^{ème} et le 9^{ème} mois. Dans cette étude nous avons trouvé un faible effet de la VART1 sur la taille du nouveau-né indépendamment du poids du placenta suggérant que l'influence de la variation de poids en début de grossesse pourrait commencer dès le début du premier trimestre. La VART1 pourrait refléter la consommation d'énergie pendant cette période de la grossesse et correspondre ainsi à une disponibilité de nutriments favorables à la croissance foetale dès le début du premier trimestre, avant le contact entre l'embryon et le sang maternel via le placenta (Burton *et al.*, 2007). Il a été suggéré que les glandes endométriales et déciduales sont des sources de nutriments pour l'embryon. L'endomètre contient une importante accumulation de glycogène dont la concentration est plus forte à l'interface materno-foetale (Burton *et al.*, 2007). Les glandes endométriales et déciduales ont été aussi identifiées comme des sources de facteurs de croissance comme les facteurs de croissance épidermique (EGF) qui stimulent la prolifération des cellules trophoblastiques qui représentent l'interface materno-foetale en début de grossesse (Burton *et al.*, 2007; Hempstock *et al.*, 2004; Hamilton et Boyd, 1960).

Nous avons aussi observé que la VART1 était positivement associée aux plis de la mère au 2nd trimestre alors qu'elle était négativement associée avec la variation de plis entre le 2nd trimestre de la grossesse et l'accouchement. En effet, dès le début de la grossesse des réserves maternelles se constituent par un

dépôt de tissus adipeux au dessus des hanches, derrière et en haut des cuisses (Taggart *et al.*, 1967). Ces réserves adipeuses sont mobilisées pour la croissance foetale au fur et à mesure que la grossesse avance (Naeye et Tafari, 1985).

Des études ont rapporté que le gain de poids total pendant la grossesse est négativement associé à l'IMC avant grossesse (Heude *et al.*, 2011). A notre connaissance, les associations entre la variation de poids à chaque trimestre avec l'IMC avant grossesse n'ont pas encore été rapportées. Nous avons trouvé que l'IMC avant grossesse était négativement associé aux gains de poids au 1^{er} et au 2nd trimestres, alors que l'association avec le gain de poids au 3^{ème} trimestre était positive. La variation de poids en début de grossesse semble être le résultat d'adaptations physiologiques maternelles à la grossesse qui, à leur tour semblent être modulées par l'adiposité au moment de la conception. La plus faible prise de poids au premier trimestre chez les femmes obèses n'a pas impacté la croissance foetale. Les mères en surpoids et obèses ont suffisamment de réserves nutritionnelles pour soutenir la croissance foetale. L'IMC avant grossesse a des effets indépendants sur le poids du placenta et sur le poids de naissance.

Dans cette étude nous avons trouvé que des vomissements fréquents en début de grossesse étaient associés à une réduction du gain de poids au premier trimestre. D'autres études ont rapporté que des vomissements fréquents étaient associés à une perte de poids en début de grossesse (Niebyl, 2010). Par rapport aux enfants de femmes ayant pris plus de poids en début de grossesse, les enfants de femmes ayant perdu du poids en début de grossesse avaient plus fréquemment une faible croissance foetale et un risque plus élevé d'avoir un petit poids pour son âge gestationnel (Niebyl, 2010). Toutefois, dans cette analyse, nous n'avons pas trouvé une association significative entre la perte de

poids en début de grossesse et le risque d'avoir un bébé petit pour son âge gestationnel.

4.2.6 Conclusion

La variation de poids pendant les premières semaines de la grossesse semble impacter la croissance foetale indépendamment du gain de poids plus tard dans la grossesse. La variation de poids en début de grossesse et la croissance du placenta apparaissent comme deux indicateurs liés d'une bonne adaptation à la grossesse pour favoriser la croissance foetale.

4.2.7 Résumé

Contexte : La variation du poids maternel au premier trimestre de la grossesse (VART1) est une composante de la nutrition périconceptionnelle, mais son rôle dans la croissance foetale n'a pas encore été beaucoup étudié chez l'humain.

Objectif : Notre objectif était : 1) d'étudier l'association entre la VART1 et l'anthropométrie du nouveau-né indépendamment de la variation de poids plus tard dans la grossesse ; et 2) d'investiguer l'effet médiateur du placenta dans cette relation.

Méthodes : A partir des 2002 femmes incluses dans l'étude EDEN, nous avons sélectionné 1744 paires mère-enfant qui avaient une naissance à terme, une mesure du poids avant grossesse et au moins cinq mesures de poids pendant la grossesse. Nous avons estimé le poids des femmes à chaque semaine de la grossesse avec un polynôme de degré-trois pour ensuite calculer la variation de poids des femmes à chaque trimestre de la grossesse. L'association entre la VART1 et l'anthropométrie du nouveau-né a été investiguée avec un modèle linéaire multivarié après ajustement sur l'âge maternel, la parité, l'IMC, le tabagisme, le niveau d'étude, la durée de la gestation et le gain de poids après le premier trimestre et le centre d'inclusion dans l'étude. Ensuite, le rôle du placenta dans l'association entre la VART1 et la corpulence du nouveau-né a été investigué avec un modèle d'analyse des chemins.

Résultats : La VART1 médiane était de 3,2kg (intervalle inter-quartile : 1,9-4,6). Après prise en compte du gain de poids au second et au troisième trimestre, la VART1 était positivement associée au poids de naissance (bêta : $17,7 \pm 4\text{g/kg}$, $p < 0,0001$ versus $27,4\text{g/kg}$ pour le second trimestre et $12,2\text{g/kg}$ pour le troisième trimestre) et au poids du placenta ($4,8 \pm 1,5\text{g/kg}$, $p=0,001$). Les résultats de l'analyse des chemins n'ont pas montré d'association directe entre la VART1 et le poids de naissance, cette association semblait passer par l'intermédiaire du placenta.

Conclusion : La VART1 pourrait influencer la croissance foetale indépendamment de la variation de poids plus tard dans la grossesse en partie par ses effets sur le développement du placenta.

Discussion générale

L'objectif de cette thèse était d'étudier l'histoire pondérale des femmes et ses relations avec la croissance foetale et les complications de la grossesse. Cet objectif principal a été abordé en deux parties principales : 1) les tendances du poids des femmes et du poids de naissance sur la période 1972-2003 en France ont été étudiées ; 2) les associations entre la croissance foetale et l'IMC avant grossesse et la prise de poids pendant la grossesse ont été décrites. Cependant, les interrogations persistantes concernaient les évolutions pondérales avant et en début de grossesse. C'est pourquoi dans cette thèse les dynamiques du poids de la femme depuis l'âge de 20 ans et au premier trimestre de la grossesse sont mises en relation avec la croissance foetale et le déroulement de la grossesse.

Synthèse des résultats

L'analyse d'un effet cohorte de naissance avec les données des enquêtes ObEpi a permis de mettre en évidence une accélération de l'augmentation de la prévalence de l'obésité pour les générations nées après les années 1960 en particulier chez les femmes. L'augmentation de la corpulence des femmes en âge de procréer a été ensuite confirmée avec les données des enquêtes nationales périnatales françaises. L'augmentation de l'IMC avant grossesse en France s'est

accompagnée d'une augmentation du poids de naissance mais seulement jusqu'en 1995, avec une tendance à la baisse du poids de naissance par la suite.

Nous avons mis en évidence une association entre la variation du poids des femmes avant la grossesse et le poids de naissance chez les femmes qui avaient un IMC $< 25 \text{ kg/m}^2$ au moment de la conception. Une perte de poids depuis l'âge de 20 ans chez ces femmes était associée à un risque augmenté d'avoir un bébé petit pour son âge gestationnel. Par ailleurs, cette étude a permis de confirmer qu'une prise de poids avant la grossesse était associée à des risques augmentés de diabète gestationnel et d'hypertension gestationnelle.

La variation du poids de la femme au premier trimestre de la grossesse, considérée comme un indicateur de l'environnement nutritionnel périconceptionnel, était associée à la croissance foetale et à la corpulence du nouveau-né. Nos résultats suggèrent que chez l'homme, l'association entre la variation du poids des femmes au premier trimestre et le poids de naissance pourrait passer par un développement adéquat du placenta.

Limites et points forts

Ce travail de thèse était basé sur les données de trois grandes études épidémiologiques françaises. Ces études ont certes de nombreux avantages, néanmoins certaines limites peuvent être notées.

Nos données sur la corpulence des adultes ont pour l'essentiel été rapportées : toutes les données sur le poids et la taille dans les enquêtes ObEpi ; de même que les données sur le poids et la taille dans les enquêtes nationales périnatales ; et les données sur le poids des femmes à l'âge de 20 ans et le poids avant grossesse dans l'étude EDEN. Un biais de rapport du poids qui peut être différentiel en fonction du poids des femmes a été documenté, celles qui sont

en surpoids et obèses ayant tendance à sous-estimer leurs poids réels (Jalkanen *et al.*, 1987; Bostrom et Diderichsen, 1997). Toutefois, Brunner Huber (2007) a montré que 84% des femmes sont classées dans la catégorie d'IMC appropriée si l'IMC est calculé sur la base du poids et de la taille rapportés. Une sous-estimation du poids des femmes devrait entraîner une sous-estimation de l'association entre l'anthropométrie de la femme et le poids de naissance, ce qui nous laisse penser qu'une mesure exacte du poids des femmes aurait renforcé nos résultats. Toutefois, il y a en moyenne peu de sous-estimation du poids avant grossesse déclaré (une moyenne de 62,2kg contre 62,3g pour le poids avant grossesse prédit avec la modélisation)

Bien que les enquêtes ObEpi soient basées sur un panel d'institut de sondage, elles présentent l'avantage d'être représentatives de la population française pour l'âge, le sexe, la catégorie socio-professionnelle, la région et la taille du lieu de résidence. Quand aux enquêtes périnatales, elles sont représentatives des naissances en France. Par contre, la population de l'étude EDEN n'est pas représentative des femmes enceintes en France, mais à l'exception du niveau socio-économique (plus élevé dans EDEN), les caractéristiques des mères et de leurs enfants sont pour l'essentiel comparables à celles des femmes incluses dans l'enquête nationale périnatale de 2003 (date d'inclusion dans l'étude EDEN) (voir le tableau 2.2.1 et le tableau 2.3.1 sur les pages 43 et 48). Étant donné que les associations observées avec les données de l'étude EDEN semblent avoir une plausibilité biologique, il n'y a pas de raison de penser que ces associations seraient différentes chez l'ensemble des femmes françaises.

Par ailleurs, dans l'étude EDEN beaucoup de mesures du poids des femmes à différents moments de la grossesse sont disponibles (8 mesures en moyenne). Ce nombre important de mesures a permis d'avoir une estimation précise des poids des femmes à chaque semaine de la grossesse grâce à une modélisation.

Le poids des femmes à l'âge de 20 ans qui a permis d'étudier la dynamique de poids des femmes avant la grossesse est aussi une donnée rarement recueillie dans les études épidémiologiques. L'enregistrement prospectif des poids des femmes et des complications de la grossesse a certainement limité les biais pour le recueil de ces données.

L'étude EDEN porte sur 2002 femmes avec une importante quantité de données sur les mères et leurs enfants, le déroulement de la grossesse, et la santé postnatale pour la mère et l'enfant. Cependant, les effectifs sont insuffisants pour des analyses en sous-groupes approfondies. Par exemple pour cette thèse nous n'avons pas pu estimer les risques d'avoir un bébé avec un petit poids pour son âge gestationnel et les risques d'avoir un bébé avec un gros poids pour son âge gestationnel dans les catégories de variation de poids avant la grossesse chez les femmes qui avaient un $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ (Tableau 4.1.2, page 105).

Dans cette thèse une approximation des variations de poids avant et en début de grossesse est utilisée comme un proxy de l'état nutritionnel de la femme dans la période périconceptionnelle. La variation de poids des femmes depuis l'âge de 20 ans a été considérée comme une variation de poids préconceptionnelle ce qui est discutable puisque qu'un délai moyen de 9 à 10 ans a été observé entre l'âge de 20 ans et la date à la grossesse. Bien que nos résultats n'étaient pas différents selon que la durée entre l'âge de 20 ans et la grossesse était plus ou moins longue, une disponibilité de données sur le poids des femmes quelques mois avant la conception aurait pu renforcer notre hypothèse sur la variation de poids dans la période périconceptionnelle. C'est pourquoi à la suite de ce travail de thèse, une information sur la nutrition des femmes avant grossesse a été rajoutée dans l'étude ELFE (Étude Longitudinale Française depuis l'Enfance) : notamment concernant le suivi ou pas d'un régime dans les trois mois qui ont précédé la grossesse. Cela permettra d'étudier le rôle de

la nutrition périconceptionnelle dans une étude de grande ampleur (plus de 15000 enfants).

Le choix du premier trimestre comme limite de la période d'intérêt peut être jugé arbitraire. Il était cependant plus commode de diviser la grossesse en trimestres et d'autre part le nombre de données en tout début de grossesse était insuffisant pour une bonne prédiction des poids pendant les premières semaines de la grossesse.

Le rôle de l'état nutritionnel périconceptionnel dans la santé ultérieure

Le statut nutritionnel de la femme est identifié comme étant un déterminant de la croissance foetale et du déroulement de la grossesse. Ce travail de thèse a permis d'explorer en détail les associations entre différents aspects de l'état nutritionnel de la femme dans la période périconceptionnelle et le déroulement de la grossesse et la croissance foetale.

Les associations entre l'IMC maternel avant la grossesse et la santé du nouveau-né et de la mère sont largement décrites dans le chapitre 1. Pour cette thèse nous avons considéré que l'IMC de la femme avant la grossesse pourrait ne pas être le seul indicateur de l'état nutritionnel de la femme dans la période périconceptionnelle. C'est pourquoi les variations de poids avant et en début grossesse ont été étudiées en relation avec la croissance foetale et le déroulement de la grossesse.

Nous n'avons pas trouvé d'association entre la variation de poids en début de grossesse avec des complications comme le diabète gestationnel et l'hypertension gestationnelle. De même que nos données n'ont pas montré une association indépendante entre la variation de poids avant la grossesse et le

poids du placenta à la naissance. Ceci suggère que la variation de poids en début de grossesse et la variation de poids avant la grossesse peuvent ne pas être associées à la croissance foetale et au déroulement de la grossesse de la même manière. La variation de poids avant la grossesse pourrait surtout être liée à la croissance foetale et au déroulement de la grossesse à travers une constitution ou une perte de réserves énergétiques de la femme. Alors que la variation de poids en début de grossesse apparaît comme étant plus associée à la physiologie de la grossesse (expansion du volume plasmatique, croissance du placenta, constitution de réserves adipeuses...).

Comme dans cette thèse, des études ont montré qu'une prise de poids depuis une date plus ou moins loin avant la grossesse était associée à une augmentation des risques de diabète gestationnel et d'hypertension gestationnelle. En effet, Huang *et al.* (1998) ont rapporté un risque augmenté d'hypertension gestationnelle chez les femmes qui ont pris du poids depuis l'âge de 18 ans. De même, un gain de poids entre deux grossesses successives a été aussi associé à un risque augmenté de diabète gestationnel et d'hypertension gestationnelle (Glazer *et al.*, 2004; Villamor et Cnattingius, 2006). Comme un IMC avant grossesse élevé, le gain de poids avant la grossesse engendrerait un risque augmenté d'insulino-résistance qui combiné à l'insulino-résistance induite par la grossesse entraînerait une saturation de la capacité des cellules bêta à sécréter des quantités d'insuline suffisantes pendant la grossesse menant ainsi au diabète gestationnel (Hedderston *et al.*, 2008). Ces données nous permettent aussi de penser qu'une prise de poids avant la grossesse pourrait entraîner une augmentation de la pression artérielle qui, combinée à l'augmentation de la pression artérielle induite par la grossesse, augmente le risque d'hypertension gestationnelle.

Nous avons montré qu'une perte de poids avant grossesse chez les femmes qui avaient un IMC $<25\text{kg/m}^2$ était associée à un risque augmenté d'avoir un bébé petit pour son âge gestationnel. Ce résultat n'était pas encore connu chez l'humain, toutefois Rumball *et al.* (2009) ont montré que les foetus des brebis qui avaient connu une restriction nutritionnelle 60 jours avant la conception avaient une croissance plus lente in utero par rapport aux foetus de brebis qui étaient nourries normalement. Nos données suggèrent que la croissance foetale est sensible à la diminution des réserves énergétiques dans la période préconceptionnelle et les carences qui peuvent s'y associer chez les femmes avec un poids normal. Ce résultat est important dans le contexte actuel qui est marqué par une valorisation de la minceur qui peu se traduire par une perte de poids pour des femmes ayant un IMC normal (Boschi *et al.*, 2007).

Nous avons mis en évidence une association entre la variation de poids au premier trimestre de la grossesse et la croissance foetale. Cette association semblait passer en partie par une croissance adéquate du placenta. Une sous-nutrition en début de gestation (2 jours avant à 30 jours après la conception) a été aussi associée à une croissance foetale réduite chez la brebis (Rumball *et al.*, 2009). Les mécanismes par lesquels la variation de poids en début de grossesse semble influencer la croissance foetale ont été discutés précédemment (voir page 132).

La variation du poids maternel à différents moments de la période périconceptionnelle (proxy de son état nutritionnel) est associée à la croissance foetale. Nos résultats suggèrent que la nutrition maternelle dans la période périconceptionnelle, en plus de son rôle dans le déroulement de la grossesse, pourrait participer à la programmation in utero des maladies cardio-vasculaires et métaboliques à l'âge adulte à travers son rôle dans la croissance foetale.

Perspectives cliniques

Nous avons montré qu'une prise de poids élevée depuis l'âge de 20 ans (en moyenne 12kg sur 9 ans) était associée à un risque augmenté de diabète gestationnel, et le risque d'hypertension gestationnelle présentait la même la même tendance. Ces données suggèrent qu'en dehors du poids des femmes, une prise de poids avant la grossesse pourrait être prise en compte pour la surveillance des risques d'hypertension et de diabète gestationnels. Pour les femmes en surpoids et obèses une perte de poids avant la grossesse et la pratique d'une activité physique pourraient être envisagées (Catalano, 2007), d'autant que la variation de poids avant grossesse ne semble pas affecter la croissance foetale chez ces femmes. Mais ces données demandent à être confirmées sur un effectif plus important.

Chez les femmes qui avaient un $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$, une perte de poids depuis l'âge de 20 ans était associée à un risque augmenté d'avoir un bébé petit pour son âge gestationnel. Quand les facteurs de confusion potentiels connus ont été pris en compte, nous avons observé une différence de 92g entre les bébés des deux catégories extrêmes de notre analyse c'est à dire les bébés nés de mères ayant perdu du poids depuis l'âge de 20 ans et ceux dont les mères ont connu un gain de poids élevé. L'amélioration du statut nutritionnel périconceptionnel chez les femmes ayant un $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$ et surtout pour les plus maigres d'entre elles devrait permettre de réduire le risque de retard de croissance intra-utérin de leurs foetus.

Perspectives de recherche

La proportion de bébés avec de petits poids de naissance a augmenté en France depuis les années 1995. L'association entre un petit poids de naissance

et le risque de maladies cardio-métaboliques à l'âge adulte est une raison suffisante pour mener plus de recherches afin d'expliquer les tendances récentes du poids de naissance en France.

Pour cette thèse l'histoire pondérale de la femme est mise en relation avec le déroulement de la grossesse et surtout la croissance foetale. Il serait intéressant d'analyser les facteurs impliqués dans les trajectoires de poids des femmes depuis l'âge de 20 ans et voir comment ces facteurs participent à la modulation de la prise de poids pendant la grossesse et la rétention de poids postpartum. En effet, certains gènes impliqués dans la prise de poids et l'obésité pourraient participer à la modulation de la prise de poids pendant la grossesse et à la rétention de poids. Les poids des femmes à chaque semaine de la grossesse estimés avec la modélisation pourraient être utilisés pour d'autres investigations comme la recherche d'associations entre les prises de poids aux différents trimestres de la grossesse avec la rétention de poids postpartum ou le développement ultérieur de l'obésité de l'enfant (à l'âge de 5 ans).

Les données de l'étude EDEN permettent d'analyser une association entre les variations de poids avant et en début de grossesse avec la croissance postnatale de l'enfant (jusqu'à l'âge de 5 ans). La nutrition maternelle dans la période périconceptionnelle, mesurée soit par les variations de poids pendant cette période soit par des données du questionnaire alimentaire trois mois avant la grossesse ou dans l'année précédent la grossesse, pourrait être impliquée dans la croissance postnatale de l'enfant. Une étude récente a montré que la malnutrition dans la période périconceptionnelle chez la souris affecte la méthylation et l'expression du gène de la leptine qui joue un rôle essentiel dans la régulation des prises alimentaires (Jousse *et al.*, 2011).

Enfin, les données de l'étude ELFE qui propose un suivi de plus de 15000 enfants jusqu'à l'âge de 20 ans, pourraient permettre de vérifier notre hypothèse

sur la nutrition maternelle dans la période périconceptionnelle avec la santé de la descendance à l'âge adulte. Avec les données de cette étude, le statut nutritionnel de la femme dans la période périconceptionnelle pourrait être mis en relation avec les risques d'obésité, d'intolérance au glucose et d'hypertension à différentes périodes de la vie de l'enfant.

Conclusion

L'industrialisation et le développement économique se sont accompagnés d'un changement des modes de vie (moins d'activité physique) et de consommation (une alimentation plus riche en énergie). L'amélioration des conditions de vie qui s'est amorcée au lendemain de la Seconde Guerre Mondiale en France et qui s'est accélérée à partir des années 1960 s'est accompagnée d'une augmentation du surpoids et de l'obésité surtout à partir des années 1990. La valorisation de la minceur avec une exposition plus importante des adolescents et des jeunes adultes à la publicité et au marketing fait que de nos jours même des femmes sans surpoids adoptent des régimes restrictifs. Cette thèse a montré que le statut nutritionnel de la femme dans la période périconceptionnelle est associé à la croissance foetale et au déroulement de la grossesse. La surveillance de la prise de poids au cours de la grossesse semble ne pas être suffisante pour éviter les risques pour la santé de la mère et de l'enfant liés à la nutrition de la femme dans la période périconceptionnelle. C'est pourquoi les résultats de cette thèse nous font penser qu'une politique nutritionnelle spécifique pour les femmes en âge de procréer pourrait être mise en place en complément des approches plus traditionnelles de prise en charge de nutrition chez la femme enceinte.

Bibliographie

- Abdollahi, M., Cushman, M. et Rosendaal, F. R. (2003). Obesity : risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost*, 89(3):493–498. 16
- Abenhaim, H. A., Kinch, R. A., Morin, L., Benjamin, A. et Usher, R. (2007). Effect of prepregnancy body mass index categories on obstetrical and neonatal outcomes. *Arch Gynecol Obstet*, 275(1):39–43. 22
- Abrams, B., Altman, S. L. et Pickett, K. E. (2000). Pregnancy weight gain : still controversial. *Am J Clin Nutr*, 71(5 Suppl):1233S–1241S. 22
- Abrams, B. et Selvin, S. (1995). Maternal weight gain pattern and birth weight. *Obstet Gynecol*, 86(2):163–9. 0029-7844 (Print) 0029-7844 (Linking) Journal Article Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. 94, 113, 114, 133
- Abrams, B., C. S. S. S. (1995). Factors associated with the pattern of Maternal Weight gain during Pregnancy . *Obstetrics & Gynecology*, (86):170–176. 94
- Allman-Farinelli, M. A., Chey, T., Bauman, A. E., Gill, T. et James, W. P. (2008). Age, period and birth cohort effects on prevalence of overweight and obesity in Australian adults from 1990 to 2000. *Eur J Clin Nutr*, 62(7):898–907. 0954-3007 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't. 12, 52, 55, 66, 67

- Aly, H., Hammad, T., Nada, A., Mohamed, M., Bathgate, S. et El-Mohandes, A. (2010). Maternal obesity, associated complications and risk of prematurity. *J Perinatol*, 30(7):447–451. 17
- Baeten, J. M., Bukusi, E. A. et Lambe, M. (2001). Pregnancy complications and outcomes among overweight and obese nulliparous women. *Am J Public Health*, 91(3):436–40. 0090-0036 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. 95
- Barker, D. J., Osmond, C., Golding, J., Kuh, D. et Wadsworth, M. E. (1989). Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ*, 298(6673):564–567. 34
- Barker, D. J. P., Gelow, J., Thornburg, K., Osmond, C., Kajantie, E. et Eriksson, J. G. (2010). The early origins of chronic heart failure : impaired placental growth and initiation of insulin resistance in childhood. *Eur J Heart Fail*, 12(8):819–825. 28
- Barrett, J. C. (1973). Age, time and cohort factors in mortality from cancer of the cervix. *J Hyg (Lond)*, 71(2):253–9. 0022-1724 (Print) Journal Article. 55
- Barrett, J. C. (1978). The redundant factor method and bladder cancer mortality. *J Epidemiol Community Health*, 32(4):314–6. 0141-7681 (Print) Journal Article. 55
- Belkacemi, L., Nelson, D. M., Desai, M. et Ross, M. G. (2010). Maternal under-nutrition influences placental-fetal development. *Biol Reprod*, 83(3):325–31. 1529-7268 (Electronic) 0006-3363 (Linking) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't. 132

- Bellver, J., Rossal, L. P., Bosch, E., Zuniga, A., Corona, J. T., Melendez, F., Gomez, E., Simon, C., Jose, A. R. et Pellicer, A. (2003). Obesity and the risk of spontaneous abortion after oocyte donation. *Fertil Steril*, 79(5):1136–1140. 19
- Bernstein, I. M., Ziegler, W. et Badger, G. J. (2001). Plasma volume expansion in early pregnancy. *Obstet Gynecol*, 97(5 Pt 1):669–72. 0029-7844 (Print) 0029-7844 (Linking) Comparative Study Journal Article Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. 113
- Bhattacharya, M, C. D., A, L. W. et Bhattacharya, S. (2007). Effect of body mass index on pregnancy outcomes in nulliparous women delivering singleton babies. *BMC Public Health*, 7. 15, 17, 21
- Biard, M. et Hamza, j. (2006). *Physiologie humaine appliquee : Physiologie de la grossesse*. Martin, C and Riou, B and Valler, B. 14, 94
- Blondel, B., Supernant, K., Du Mazaubrun, C. et Breart, G. (2006). [Trends in perinatal health in metropolitan France between 1995 and 2003 : results from the National Perinatal Surveys]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 35(4): 373–87. 0368-2315 (Print) Comparative Study English Abstract Journal Article. 5, 12
- Boschi, V., Bellini, O., Matrone, G., Schiavo, F. R. L. et Siervo, M. (2007). Why do normal weight young women look for diet-therapy ? findings from a pilot study in a clinical and non-clinical population. *Eat Weight Disord*, 12(2):e35–e38. 6, 144
- Bostrom, G. et Diderichsen, F. (1997). Socioeconomic differentials in misclassification of height, weight and body mass index based on questionnaire data. *Int J Epidemiol*, 26(4):860–6. 0300-5771 (Print) Journal Article. 140

- Botton, J., Heude, B., Maccario, J., Ducimetiere, P. et Charles, M. A. (2008). Postnatal weight and height growth velocities at different ages between birth and 5 y and body composition in adolescent boys and girls. *Am J Clin Nutr*, 87(6):1760–8. 0002-9165 (Print) Journal Article Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't. 68
- Brunner Huber, L. R. (2007). Validity of self-reported height and weight in women of reproductive age. *Matern Child Health J*, 11(2):137–44. 1092-7875 (Print) 1092-7875 (Linking) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. 140
- Burton, G. J., Jauniaux, E. et Charnock-Jones, D. S. (2007). Human early placental development : potential roles of the endometrial glands. *Placenta*, 28 Suppl A:S64–9. 0143-4004 (Print) 0143-4004 (Linking) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't. 133
- Callaway, L. K., Prins, J. B., Chang, A. M. et McIntyre, H. D. (2006). The prevalence and impact of overweight and obesity in an australian obstetric population. *Med J Aust*, 184(2):56–59. 17
- Carstensen, B. (2007). Age-period-cohort models for the Lexis diagram. *Stat Med*, 26(15):3018–45. 0277-6715 (Print) Journal Article. 53, 56, 57
- Catalano, P. M. (2007). Management of obesity in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 109(2 Pt 1):419–433. 5, 17, 19, 20, 23, 145
- Catalano, P. M., Drago, N. M. et Amini, S. B. (1995). Factors affecting fetal growth and body composition. *Am J Obstet Gynecol*, 172(5):1459–1463. 31
- Catalano, P. M., Kirwan, J. P., de Mouzon, S. H. et King, J. (2003). Gestational diabetes and insulin resistance : role in short- and long-term implications for mother and fetus. *J Nutr*, 133(5 Suppl 2):1674S–1683S. 31

- Caughey, A. B., Stotland, N. E., Washington, A. E. et Escobar, G. J. (2009). Who is at risk for prolonged and postterm pregnancy ? *Am J Obstet Gynecol*, 200(6):683.e1–683.e5. 17
- Cetin, I. et Alvino, G. (2009). Intrauterine growth restriction : implications for placental metabolism and transport. a review. *Placenta*, 30 Suppl A:S77–S82. 27
- Cetin, I., Berti, C. et Calabrese, S. (2010). Role of micronutrients in the periconceptional period. *Hum Reprod Update*, 16(1):80–95. 20, 26, 27, 30
- Chapin, R. E., Robbins, W. A., Schieve, L. A., Sweeney, A. M., Tabacova, S. A. et Tomashek, K. M. (2004). Off to a good start : the influence of pre- and periconceptional exposures, parental fertility, and nutrition on children’s health. *Environ Health Perspect*, 112(1):69–78. 29
- Charles, M. A., Eschwege, E. et Basdevant, A. (2008). Monitoring the obesity epidemic in France : the Obepi surveys 1997-2006. *Obesity (Silver Spring)*, 16(9):2182–6. 1930-7381 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov’t. 5, 12, 51
- Chavatte-Palmer, P., Gubory, K. A., Picone, O. et Heyman, Y. (2008). [maternal nutrition : effects on offspring fertility and importance of the periconceptional period on long-term development]. *Gynecol Obstet Fertil*, 36(9):920–929. 28
- Chike-Obi, U., David, R. J., Coutinho, R. et Wu, S. Y. (1996). Birth weight has increased over a generation. *Am J Epidemiol*, 144(6):563–9. 0002-9262 (Print) Comparative Study Journal Article. 72, 87
- Clayton, D. et Schifflers, E. (1987a). Models for temporal variation in cancer rates. I : Age-period and age-cohort models. *Stat Med*, 6(4):449–67. 0277-

- 6715 (Print) Comparative Study Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't. 51, 52
- Clayton, D. et Schiffers, E. (1987b). Models for temporal variation in cancer rates. II : Age-period-cohort models. *Stat Med*, 6(4):469–81. 0277-6715 (Print) Comparative Study Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't. 51, 52
- Cnattingius, S., Bergstrom, R., Lipworth, L. et Kramer, M. S. (1998). Pre-pregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*, 338(3):147–52. 0028-4793 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't. 95
- Cole, T. J., Bellizzi, M. C., Flegal, K. M. et Dietz, W. H. (2000). Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide : international survey. *Bmj*, 320(7244):1240–3. 0959-8138 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't. 53
- Conaghan, J., Hardy, K., Leese, H. J., Winston, R. M. et Handyside, A. H. (1998). Culture of human preimplantation embryos to the blastocyst stage : a comparison of 3 media. *Int J Dev Biol*, 42(7):885–893. 29
- Cooper, G. et McClure, J. (2004). *Why Mothers Die, 2000-2. Sixth report on confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom*, chapitre Anaesthesia, pages 122–33. 18
- Cross, J. C. et Mickelson, L. (2006). Nutritional influences on implantation and placental development. *Nutr Rev*, 64(5 Pt 2):S12–8; discussion S72–91. 27
- Danielson, L., McMillen, I. C., Dyer, J. L. et Morrison, J. L. (2005). Restriction of placental growth results in greater hypotensive response to alpha-

- adrenergic blockade in fetal sheep during late gestation. *J Physiol*, 563(Pt 2):611–620. 27
- De-Regil, L. M., Fernandez-Gaxiola, A. C., Dowswell, T. et Pena-Rosas, J. P. (2010). Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev*, (10):CD007950. 30
- Desai, M., Crowther, N. J., Lucas, A. et Hales, C. N. (1996). Organ-selective growth in the offspring of protein-restricted mothers. *Br J Nutr*, 76(4):591–603. 29
- Devreker, F., Hardy, K., den Bergh, M. V., Vannin, A. S., Emiliani, S. et Englert, Y. (2001). Amino acids promote human blastocyst development in vitro. *Hum Reprod*, 16(4):749–756. 29
- Dixit, A. et Girling, J. C. (2008). Obesity and pregnancy. *J Obstet Gynaecol*, 28(1):14–23. 15, 19
- Doherty, D. A., Magann, E. F., Francis, J., Morrison, J. C. et Newnham, J. P. (2006). Pre-pregnancy body mass index and pregnancy outcomes. *Int J Gynaecol Obstet*, 95(3):242–247. 22
- Donahue, S. M., Kleinman, K. P., Gillman, M. W. et Oken, E. (2010). Trends in birth weight and gestational length among singleton term births in the United States : 1990-2005. *Obstet Gynecol*, 115(2 Pt 1):357–64. 1873-233X (Electronic) 0029-7844 (Linking) Journal Article Research Support, N.I.H., Extramural. 87, 89
- Drouillet, P. (2008). *Etude des effets nutritionnels et toxiques potentiels de la consommation maternelle de poisson sur la croissance foetale dans l etude EDEN*. Thèse de doctorat, Universite Paris 11, ecole doctorale 420. 46

- Drouillet, P., Kaminski, M., De Lauzon-Guillain, B., Forhan, A., Ducimetiere, P., Schweitzer, M., Magnin, G., Goua, V., Thiebaugeorges, O. et Charles, M. A. (2009). Association between maternal seafood consumption before pregnancy and fetal growth : evidence for an association in overweight women. The EDEN mother-child cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 23(1):76–86. 1365-3016 (Electronic) 1365-3016 (Linking) Journal Article Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't. 46
- Edwards, L. J., Simonetta, G., Owens, J. A., Robinson, J. S. et McMillen, I. C. (1999). Restriction of placental and fetal growth in sheep alters fetal blood pressure responses to angiotensin ii and captopril. *J Physiol*, 515 (Pt 3):897–904. 27
- Einerson, B. D., Huffman, J. K., Istwan, N. B., Rhea, D. J. et Joy, S. D. (2011). New gestational weight gain guidelines : An observational study of pregnancy outcomes in obese women. *Obesity (Silver Spring)*. 23
- Endler, G. C., Mariona, F. G., Sokol, R. J. et Stevenson, L. B. (1988). Anesthesia-related maternal mortality in michigan, 1972 to 1984. *Am J Obstet Gynecol*, 159(1):187–193. 18
- Eriksson, J. G., Kajantie, E., Thornburg, K. L., Osmond, C. et Barker, D. J. P. (2011). Mother's body size and placental size predict coronary heart disease in men. *Eur Heart J*. 28
- Faeh, D. et Bopp, M. (2010). Increase in the prevalence of obesity in switzerland 1982-2007 : birth cohort analysis puts recent slowdown into perspective. *Obesity (Silver Spring)*, 18(3):644–646. 5, 12, 13
- Fall, C. H. D. (2011). Evidence for the intra-uterine programming of adiposity in later life. *Ann Hum Biol*, 38(4):410–428. 32

- Fedorcsak, P., Storeng, R., Dale, P. O., Tanbo, T. et Abyholm, T. (2000). Obesity is a risk factor for early pregnancy loss after ivf or icsi. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 79(1):43–48. 19
- Feldman, B., Yaron, Y., Critchfield, G., Leon, J., O'Brien, J. E., Johnson, M. P. et Evans, M. I. (1999). Distribution of neural tube defects as a function of maternal weight : no apparent correlation. *Fetal Diagn Ther*, 14(3):185–189. 20
- Fienberg, S. et Mason, W. (1978). Identification and estimation of age-period-cohort models in the analysis of discrete archival data. *Sociological Medology*, pages 1–67. 55
- Fienberg, S. et Mason, W. (1985). Specification and implementation of age, period and cohort model. *Cohort Analysis in Social Research*, pages 45–88. 55
- Fourastie (1979). *Les trente glorieuses ou la revolution invisible 1946 a 1975*. 68, 69
- Frederick, I. O., Williams, M. A., Sales, A. E., Martin, D. P. et Killien, M. (2008). Pre-pregnancy Body Mass Index, Gestational Weight Gain, and Other Maternal Characteristics in Relation to Infant Birth Weight. *Matern Child Health J*, 12(5):557–67. 1092-7875 (Print) Journal Article. 24, 87
- Frischknecht, F., Bruhwiler, H., Raio, L. et Luscher, K. P. (2009). Changes in pre-pregnancy weight and weight gain during pregnancy : retrospective comparison between 1986 and 2004. *Swiss Med Wkly*, 139(3-4):52–5. 1424-7860 (Print) Journal Article. 73, 87
- Gallagher, D., Visser, M., Sepulveda, D., Pierson, R. N., Harris, T. et Heymsfield, S. B. (1996). How useful is body mass index for comparison of body

- fatness across age, sex, and ethnic groups? *Am J Epidemiol*, 143(3):228–39. 0002-9262 (Print) Comparative Study Journal Article Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. 64
- Galtier-Dereure, F., Boegner, C. et Bringer, J. (2000). Obesity and pregnancy : complications and cost. *Am J Clin Nutr*, 71(5 Suppl):1242S–8S. 0002-9165 (Print) Journal Article Review. 51
- Glazer, N. L., Hendrickson, A. F., Schellenbaum, G. D. et Mueller, B. A. (2004). Weight change and the risk of gestational diabetes in obese women. *Epidemiology*, 15(6):733–7. 1044-3983 (Print) Journal Article Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. 109, 143
- Greer, I. (1994). *Haemostasis and thrombosis in pregnancy*. In : . *Haemostasis and Thrombosis in Pregnancy*. Churchill Livingstone, Edinburgh (UK). 16
- Gressens, P., Muaku, S. M., Besse, L., Nsegbe, E., Gallego, J., Delpech, B., Gaultier, C., Evrard, P., Ketelslegers, J. M. et Maiter, D. (1997). Maternal protein restriction early in rat pregnancy alters brain development in the progeny. *Brain Res Dev Brain Res*, 103(1):21–35. 29
- Groth, S. (2006). Adolescent gestational weight gain : does it contribute to obesity? *MCN Am J Matern Child Nurs*, 31(2):101–105. 22
- Gunderson, E. P. (2009). Childbearing and obesity in women : weight before, during, and after pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 36(2):317–32. 18
- Gutierrez-Fisac, J. L., Banegas Banegas, J. R., Artalejo, F. R. et Regidor, E. (2000). Increasing prevalence of overweight and obesity among Spanish adults, 1987-1997. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 24(12):1677–82. 0307-0565 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't. 12

- Hadlock, F. P., Harrist, R. B., Sharman, R. S., Deter, R. L. et Park, S. K. (1985). Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements-a prospective study. *Am J Obstet Gynecol*, 151(3):333–337. 97, 115
- Hales, C. N., Barker, D. J., Clark, P. M., Cox, L. J., Fall, C., Osmond, C. et Winter, P. D. (1991). Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ*, 303(6809):1019–1022. 34
- Hamilton, W. J. et Boyd, J. D. (1960). Development of the human placenta in the first three months of gestation. *J Anat*, 94:297–328. 0021-8782 (Print) 0021-8782 (Linking) Journal Article. 133
- Harder, T., Roepke, K., Diller, N., Stechling, Y., Dudenhausen, J. W. et Plagemann, A. (2009). Birth weight, early weight gain, and subsequent risk of type 1 diabetes : systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*, 169(12):1428–1436. 32
- Harding, J. E. (2003). Nutrition and growth before birth. *Asia Pac J Clin Nutr*, 12 Suppl:S28. 29
- Hedderson, M. M., Williams, M. A., Holt, V. L., Weiss, N. S. et Ferrara, A. (2008). Body mass index and weight gain prior to pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*, 198(4):409 e1–7. 1097-6868 (Electronic) Journal Article Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't. 95, 109, 143
- Hempstock, J., Cindrova-Davies, T., Jauniaux, E. et Burton, G. J. (2004). Endometrial glands as a source of nutrients, growth factors and cytokines during the first trimester of human pregnancy : a morphological and immu-

- nohistochemical study. *Reprod Biol Endocrinol*, 2:58. 1477-7827 (Electronic) 1477-7827 (Linking) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't. 133
- Heude, B., Thiebaugeorges, O., Goua, V., Forhan, A., Kaminski, M., Foliguet, B., Schweitzer, M., Magnin, G., Charles, M. A. et Group, T. E. M.-C. C. S. (2011). Pre-pregnancy body mass index and weight gain during pregnancy : Relations with gestational diabetes and hypertension, and birth outcomes. *Matern Child Health J.* 24, 113, 134
- Hinchliffe, S. A., Lynch, M. R., Sargent, P. H., Howard, C. V. et Velzen, D. V. (1992). The effect of intrauterine growth retardation on the development of renal nephrons. *Br J Obstet Gynaecol*, 99(4):296–301. 28
- Holford, T. R. (1991). Understanding the effects of age, period, and cohort on incidence and mortality rates. *Annu Rev Public Health*, 12:425–57. 0163-7525 (Print) Journal Article Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review. 51, 55, 67
- Huang, Z., Willett, W. C., Manson, J. E., Rosner, B., Stampfer, M. J., Speizer, F. E. et Colditz, G. A. (1998). Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med*, 128(2):81–8. 0003-4819 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. 109, 143
- Hull, H. R., Dinger, M. K., Knehans, A. W., Thompson, D. M. et Fields, D. A. (2008). Impact of maternal body mass index on neonate birthweight and body composition. *Am J Obstet Gynecol*, 198(4):416 e1–6. 1097-6868 (Electronic) 0002-9378 (Linking) Comparative Study Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't. 95, 109

- Huxley, R., Neil, A. et Collins, R. (2002). Unravelling the fetal origins hypothesis : is there really an inverse association between birthweight and subsequent blood pressure ? *Lancet*, 360(9334):659–665. 35
- IOM (1990). Nutrition during pregnancy. Rapport technique, Washington, DC : National Academy Press. 22
- IOM et NRC (2009). *Weight Gain During Pregnancy : Reexamining the Guidelines*. Washington (DC) : National Academies Press (US). xvi, 22
- Jacobsen, B. K., Njolstad, I., Thune, I., Wilsgaard, T., Lochen, M. L. et Schirmer, H. (2001). Increase in weight in all birth cohorts in a general population : The Tromso Study, 1974-1994. *Arch Intern Med*, 161(3):466–72. 0003-9926 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't. 65, 66
- Jalkanen, L., Tuomilehto, J., Tanskanen, A. et Puska, P. (1987). Accuracy of self-reported body weight compared to measured body weight. A population survey. *Scand J Soc Med*, 15(3):191–8. 0300-8037 (Print) Journal Article. 140
- Jansson, T. et Powell, T. L. (2006). Ifpa 2005 award in placentology lecture. human placental transport in altered fetal growth : does the placenta function as a nutrient sensor ? – a review. *Placenta*, 27 Suppl A:S91–S97. 27
- Jevitt, C. (2009). Pregnancy complicated by obesity : Midwifery management. *Journal of Midwifery and Women's Health*, pages 445–451. 17, 18
- Jousse, C., Parry, L., Lambert-Langlais, S., Maurin, A.-C., Averous, J., Bruhat, A., Carraro, V., Tost, J., Letteron, P., Chen, P., Jockers, R., Launay, J.-M., Mallet, J. et Fafournoux, P. (2011). Perinatal undernutrition affects the

- methylation and expression of the leptin gene in adults : implication for the understanding of metabolic syndrome. *FASEB J.* 146
- Kari, Yvonne Linne, S. R. M. N. (2007). Maternal predictors of birthweight : the importance of weight gain during pregnancy. *Obesity Research and Clinical Practice*, 1:243–252. 113
- Keiding, N. (1990). Statiscal Inference in the Lexis diagram. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. A*, 332:487–509. 53
- Kinnunen, T. I., Luoto, R., Gissler, M. et Hemminki, E. (2003). Pregnancy weight gain from 1960s to 2000 in Finland. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 27(12):1572–7. 0307-0565 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't. 72, 73, 87, 113
- Konje, J. C., Bell, S. C., Morton, J. J., de Chazal, R. et Taylor, D. J. (1996). Human fetal kidney morphometry during gestation and the relationship between weight, kidney morphometry and plasma active renin concentration at birth. *Clin Sci (Lond)*, 91(2):169–175. 28
- Kramer, M. S., Morin, I., Yang, H., Platt, R. W., Usher, R., McNamara, H., Joseph, K. S. et Wen, S. W. (2002). Why are babies getting bigger ? Temporal trends in fetal growth and its determinants. *J Pediatr*, 141(4):538–42. 0022-3476 (Print) Comparative Study Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't. 51, 72, 87, 113
- Kwon, J. W., Song, Y. M., Park, H., Sung, J., Kim, H. et Cho, S. I. (2008). Effects of age, time period, and birth cohort on the prevalence of diabetes and obesity in Korean men. *Diabetes Care*, 31(2):255–60. 1935-5548 (Electronic) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't. 52, 66, 67

- Kwong, W. Y., Wild, A. E., Roberts, P., Willis, A. C. et Fleming, T. P. (2000). Maternal undernutrition during the preimplantation period of rat development causes blastocyst abnormalities and programming of postnatal hypertension. *Development*, 127(19):4195–4202. 29
- Lacoursiere, D. Y., Barrett-Connor, E., O'Hara, M. W., Hutton, A. et Varner, M. W. (2010). The association between prepregnancy obesity and screening positive for postpartum depression. *BJOG*, 117(8):1011–1018. 19
- Lahti-Koski, M., Jousilahti, P. et Pietinen, P. (2001). Secular trends in body mass index by birth cohort in eastern Finland from 1972 to 1997. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 25(5):727–34. 0307-0565 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't. 12, 65, 66
- Lain, K. Y. et Catalano, P. M. (2006). Factors that affect maternal insulin resistance and modify fetal growth and body composition. *Metab Syndr Relat Disord*, 4(2):91–100. 15
- Lan, R. L. (2009). Enquetes menages : vers la fin de la baisse des taux de reponse? Rapport technique, INSEE. <http://www.insee.fr>. 65
- Langley-Evans, S. C. (2000). Critical differences between two low protein diet protocols in the programming of hypertension in the rat. *Int J Food Sci Nutr*, 51(1):11–17. 29
- Lashen, H., Fear, K. et Sturdee, D. W. (2004). Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage : matched case-control study. *Hum Reprod*, 19(7):1644–1646. 19
- Leunissen, R. W. J., Kerkhof, G. F., Stijnen, T. et Hokken-Koelega, A. (2009). Timing and tempo of first-year rapid growth in relation to cardiovascular

- and metabolic risk profile in early adulthood. *JAMA*, 301(21):2234–2242. 35
- Linne, Y., Barkeling, B. et Rossner, S. (2002). Natural course of gestational diabetes mellitus : long term follow up of women in the spawn study. *BJOG*, 109(11):1227–1231. 15
- Loehlin, J. C. (2004). *Latent variable models : an introduction to factor, path, and structural equation analysis*. Lawrance Erlbaum Associates, publishers, Mahwah, Neww Jersey. 120, 121, 122
- Louey, S., Jonker, S. S., Giraud, G. D. et Thornburg, K. L. (2007). Placental insufficiency decreases cell cycle activity and terminal maturation in fetal sheep cardiomyocytes. *J Physiol*, 580(Pt. 2):639–648. 28
- Ludwig, D. S. et Pollack, H. A. (2009). Obesity and the economy : from crisis to opportunity. *Jama*, 301(5):533–5. 1538-3598 (Electronic) Journal Article. 69
- Luke, B. (1994a). Nutrition during pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 6(5):402–407. 25
- Luke, B. (1994b). Nutritional influences on fetal growth. *Clin Obstet Gynecol*, 37(3):538–549. 25
- MacLaughlin, S. M., Walker, S. K., Kleemann, D. O., Tosh, D. N. et McMillen, I. C. (2010). Periconceptional undernutrition and being a twin each alter kidney development in the sheep fetus during early gestation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 298(3):R692–R699. 28
- Maillard, G., Charles, M. A., Thibult, N., Forhan, A., Sermet, C., Basdevant, A. et Eschwege, E. (1999). Trends in the prevalence of obesity in the French

- adult population between 1980 and 1991. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 23(4):389–94. 0307-0565 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't. 12
- Manalich, R., Reyes, L., Herrera, M., Melendi, C. et Fundora, I. (2000). Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans : a histomorphometric study. *Kidney Int*, 58(2):770–773. 28
- McCance, D. R., Pettitt, D. J., Hanson, R. L., Jacobsson, L. T., Knowler, W. C. et Bennett, P. H. (1994). Birth weight and non-insulin dependent diabetes : thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype ? *BMJ*, 308(6934):942–945. 34
- McMillen, I. C., Adams, M. B., Ross, J. T., Coulter, C. L., Simonetta, G., Owens, J. A., Robinson, J. S. et Edwards, L. J. (2001). Fetal growth restriction : adaptations and consequences. *Reproduction*, 122(2):195–204. 27
- McMillen, I. C., MacLaughlin, S. M., Muhlhausler, B. S., Gentili, S., Duffield, J. L. et Morrison, J. L. (2008). Developmental origins of adult health and disease : the role of periconceptional and foetal nutrition. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 102(2):82–89. 26, 27
- McMillen, I. C. et Robinson, J. S. (2005). Developmental origins of the metabolic syndrome : prediction, plasticity, and programming. *Physiol Rev*, 85(2):571–633. 28
- Meas, T., Deghmoun, S., Armoogum, P., Alberti, C. et Levy-Marchal, C. (2008). Consequences of being born small for gestational age on body composition : an 8-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab*, 93(10):3804–3809. 35

- Melzer, K., Schutz, Y., Boulvain, M. et Kayser, B. (2010). Physical activity and pregnancy : cardiovascular adaptations, recommendations and pregnancy outcomes. *Sports Med*, 40(6):493–507. 23
- Metges, C. C. (2001). Does dietary protein in early life affect the development of adiposity in mammals ? *J Nutr*, 131(7):2062–2066. 30
- Mohanty, C., Prasad, R., Srikanth Reddy, A., Ghosh, J. K., Singh, T. B. et Das, B. K. (2006). Maternal anthropometry as predictors of low birth weight. *J Trop Pediatr*, 52(1):24–9. 0142-6338 (Print) Journal Article. 95
- Mojtabai, R. (2004). Body mass index and serum folate in childbearing age women. *Eur J Epidemiol*, 19(11):1029–1036. 20
- Mokdad, A. H., Serdula, M. K., Dietz, W. H., Bowman, B. A., Marks, J. S. et Koplan, J. P. (1999). The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991-1998. *Jama*, 282(16):1519–22. 0098-7484 (Print) Journal Article. 12
- Moore, L. L., Singer, M. R., Bradlee, M. L., Rothman, K. J. et Milunsky, A. (2000). A prospective study of the risk of congenital defects associated with maternal obesity and diabetes mellitus. *Epidemiology*, 11(6):689–694. 20
- Moritz, K. M., Singh, R. R., Probyn, M. E. et Denton, K. M. (2009). Developmental programming of a reduced nephron endowment : more than just a baby's birth weight. *Am J Physiol Renal Physiol*, 296(1):F1–F9. 28
- Morrison, J. L., Botting, K. J., Dyer, J. L., Williams, S. J., Thornburg, K. L. et McMillen, I. C. (2007). Restriction of placental function alters heart development in the sheep fetus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 293(1):R306–R313. 28

- Naeye, R. L. et Tafari, N. (1985). Biologic bases for international fetal growth curves. *Acta Paediatr Scand Suppl*, 319:164–9. 0300-8843 (Print) 0300-8843 (Linking) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't. 113, 134
- Neggers, Y. et Goldenberg, R. L. (2003). Some thoughts on body mass index, micronutrient intakes and pregnancy outcome. *J Nutr*, 133(5 Suppl 2):1737S–1740S. 24
- Neufeld, L. M., Haas, J. D., Grajeda, R. et Martorell, R. (2004). Changes in maternal weight from the first to second trimester of pregnancy are associated with fetal growth and infant length at birth. *Am J Clin Nutr*, 79(4):646–52. 0002-9165 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. 114, 133
- Niebyl, J. R. (2010). Clinical practice. nausea and vomiting in pregnancy. *N Engl J Med*, 363(16):1544–1550. 134
- Niedhammer, I., O'Mahony, D., Daly, S., Morrison, J. J. et Kelleher, C. C. (2009). Occupational predictors of pregnancy outcomes in Irish working women in the Lifeways cohort. *Bjog*, 116(7):943–52. 1471-0528 (Electronic) Journal Article Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't. 89
- Nohr, E. A., Bech, B. H., Davies, M. J., Frydenberg, M., Henriksen, T. B. et Olsen, J. (2005). Prepregnancy obesity and fetal death : a study within the danish national birth cohort. *Obstet Gynecol*, 106(2):250–259. 19
- ObEpi (2009). *Enquete nationale sur la prevalence du surpoids et obesite*. Roche. <http://www.roche.fr>. 12
- O'Brien, T. E., Ray, J. G. et Chan, W.-S. (2003). Maternal body mass index and the risk of preeclampsia : a systematic overview. *Epidemiology*, 14(3): 368–374. 16

- Odell, L. (1945). The overweight obstetric patient. *JAMA*, 128:87–90. 14
- Ogden, C. L., Carroll, M. D., Curtin, L. R., McDowell, M. A., Tabak, C. J. et Flegal, K. M. (2006). Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *Jama*, 295(13):1549–55. 1538-3598 (Electronic) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't. 13
- Oken, E. et Gillman, M. W. (2003). Fetal origins of obesity. *Obes Res*, 11(4): 496–506. 1071-7323 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review. 68
- Olsen, L. W., Baker, J. L., Holst, C. et Sorensen, T. I. (2006). Birth cohort effect on the obesity epidemic in Denmark. *Epidemiology*, 17(3):292–5. 1044-3983 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't. 12, 68
- Painter, R. C., de Rooij, S. R., Bossuyt, P. M., Simmers, T. A., Osmond, C., Barker, D. J., Bleker, O. P. et Roseboom, T. J. (2006). Early onset of coronary artery disease after prenatal exposure to the dutch famine. *Am J Clin Nutr*, 84(2):322–7; quiz 466–7. 26
- Phillips, D. I., Barker, D. J., Hales, C. N., Hirst, S. et Osmond, C. (1994). Thinness at birth and insulin resistance in adult life. *Diabetologia*, 37(2):150–154. 35
- Phillips, I. D., Simonetta, G., Owens, J. A., Robinson, J. S., Clarke, I. J. et McMillen, I. C. (1996). Placental restriction alters the functional development of the pituitary-adrenal axis in the sheep fetus during late gestation. *Pediatr Res*, 40(6):861–866. 27
- Picone, O., Servely, J. L. et Chavatte-Palmer, P. (2007). [Developmental origin of human adult disease : which importance for obstetrical practice?]. *J*

- Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 36(4):338–43. 0368-2315 (Print) English
Abstract Journal Article Review. 109
- Popkin, B. M. et Doak, C. M. (1998). The obesity epidemic is a worldwide phenomenon. *Nutr Rev*, 56(4 Pt 1):106–14. 0029-6643 (Print) Journal Article
Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. 12
- Popkin, B. M. et Gordon-Larsen, P. (2004). The nutrition transition : world-wide obesity dynamics and their determinants. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 28 Suppl 3:S2–S9. 30
- Rattanaatray, L., MacLaughlin, S. M., Kleemann, D. O., Walker, S. K., Muhlhausler, B. S. et McMillen, I. C. (2010). Impact of maternal periconceptional overnutrition on fat mass and expression of adipogenic and lipogenic genes in visceral and subcutaneous fat depots in the postnatal lamb. *Endocrinology*, 151(11):5195–5205. 30, 31
- Ravelli, A. C., van Der Meulen, J. H., Osmond, C., Barker, D. J. et Bleker, O. P. (1999). Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally. *Am J Clin Nutr*, 70(5):811–816. 26
- Ray, J. G., Wyatt, P. R., Vermeulen, M. J., Meier, C. et Cole, D. E. C. (2005). Greater maternal weight and the ongoing risk of neural tube defects after folic acid flour fortification. *Obstet Gynecol*, 105(2):261–265. 20
- Regnault, N., Botton, J., Heude, B., Forhan, A., Hankard, R., Foliguet, B., Hillier, T. A., Souberbielle, J.-C., Dargent-Molina, P., Charles, M.-A. et the EDEN Mother-Child Cohort Study Group (2011). Higher cord c-peptide concentrations are associated with slower growth rate in the 1st year of life in girls but not in boys. *Diabetes*. 122

- Richter, O. N. et Rath, W. (2007). [thromboembolic diseases in pregnancy]. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 211(1):1–7. 16
- Rode, L., KjÅŕgaard, H., Ottesen, B., Damm, P. et Hegaard, H. K. (2011). Association between gestational weight gain according to body mass index and postpartum weight in a large cohort of danish women. *Matern Child Health J*. 18
- Rolls, B. J., Fedoroff, I. C. et Guthrie, J. F. (1991). Gender differences in eating behavior and body weight regulation. *Health Psychol*, 10(2):133–142. 6
- Rondo, P. H. et Tomkins, A. (2005). Maternal overweight/obesity and birth-weight of newborn babies. *J Trop Pediatr*, 51(2):125–6. 0142-6338 (Print) Letter. 95
- Rosso, P., Donoso, E., Braun, S., Espinoza, R. et Salas, S. P. (1992). Hemodynamic changes in underweight pregnant women. *Obstet Gynecol*, 79(6):908–912. 24, 94
- Rosso, P. et Salas, S. P. (1994). Mechanisms of fetal growth retardation in the underweight mother. *Adv Exp Med Biol*, 352:1–9. 25, 94
- Rudra, C. B., Sorensen, T. K., Leisenring, W. M., Dashow, E. et Williams, M. A. (2007). Weight characteristics and height in relation to risk of gestational diabetes mellitus. *Am J Epidemiol*, 165(3):302–8. 0002-9262 (Print) Journal Article. 95, 109
- Rumball, C. W., Bloomfield, F. H., Oliver, M. H. et Harding, J. E. (2009). Title : Different periods of periconceptional undernutrition have different effects on growth, metabolic and endocrine status in fetal sheep. *Pediatr Res*. 1530-0447 (Electronic) Journal article. 6, 36, 95, 109, 144

- Sacks, D. A. (2004). Determinants of fetal growth. *Curr Diab Rep*, 4(4):281–287. 27
- Sahu, M. T., Agarwal, A., Das, V. et Pandey, A. (2007). Impact of maternal body mass index on obstetric outcome. *J Obstet Gynaecol Res*, 33(5):655–9. 1341-8076 (Print) Journal Article. 95
- Salihu, H. M., Dunlop, A.-L., Hedayatzadeh, M., Alio, A. P., Kirby, R. S. et Alexander, G. R. (2007). Extreme obesity and risk of stillbirth among black and white gravidas. *Obstet Gynecol*, 110(3):552–557. 19
- Salihu, H. M., Mbah, A. K., Alio, A. P., Clayton, H. B. et Lynch, O. (2009). Low pre-pregnancy body mass index and risk of medically indicated versus spontaneous preterm singleton birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 144(2):119–123. 17
- Sanderson, K., Patton, G. C., McKercher, C., Dwyer, T. et Venn, A. J. (2011). Overweight and obesity in childhood and risk of mental disorder : a 20-year cohort study. *Aust N Z J Psychiatry*, 45(5):384–392. 32
- Saravanakumar, K., Rao, S. G. et Cooper, G. M. (2006). Obesity and obstetric anaesthesia. *Anaesthesia*, 61(1):36–48. 18
- Satpathy, H. K., Fleming, A., Frey, D., Barsoom, M., Satpathy, C. et Khandalavala, J. (2008). Maternal obesity and pregnancy. *Postgrad Med*, 120(3):E01–E09. 32
- Schiessl, B., Beyerlein, A., Lack, N. et von Kries, R. (2009). Temporal trends in pregnancy weight gain and birth weight in Bavaria 2000-2007 : slightly decreasing birth weight with increasing weight gain in pregnancy. *J Perinat Med*, 37(4):374–9. 0300-5577 (Print) 0300-5577 (Linking) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't. 87

- Sebire, N. J., Jolly, M., Harris, J. P., Wadsworth, J., Joffe, M., Beard, R. W., Regan, L. et Robinson, S. (2001). Maternal obesity and pregnancy outcome : a study of 287,213 pregnancies in london. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 25(8):1175–1182. 17, 18
- Shaikh, H., Robinson, S. et Teoh, T. G. (2010). Management of maternal obesity prior to and during pregnancy. *Semin Fetal Neonatal Med*, 15(2):77–82. 17
- Shankar, K., Harrell, A., Liu, X., Gilchrist, J. M., Ronis, M. J. J. et Badger, T. M. (2008). Maternal obesity at conception programs obesity in the offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 294(2):R528–R538. 31
- Shaw, G. M., Velie, E. M. et Schaffer, D. (1996). Risk of neural tube defect-affected pregnancies among obese women. *JAMA*, 275(14):1093–1096. 20
- Simonetta, G., Rourke, A. K., Owens, J. A., Robinson, J. S. et McMillen, I. C. (1997). Impact of placental restriction on the development of the sympathoadrenal system. *Pediatr Res*, 42(6):805–811. 27
- Solomon, C. G., Willett, W. C., Carey, V. J., Rich-Edwards, J., Hunter, D. J., Colditz, G. A., Stampfer, M. J., Speizer, F. E., Spiegelman, D. et Manson, J. E. (1997). A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *Jama*, 278(13):1078–83. 0098-7484 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. 109
- Sundgot-Borgen, J. (2000). [physical activity and reproductive health]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 120(28):3447–3451. 23
- Surkan, P. J., Hsieh, C. C., Johansson, A. L., Dickman, P. W. et Cnattingius, S. (2004). Reasons for increasing trends in large for gestational age births.

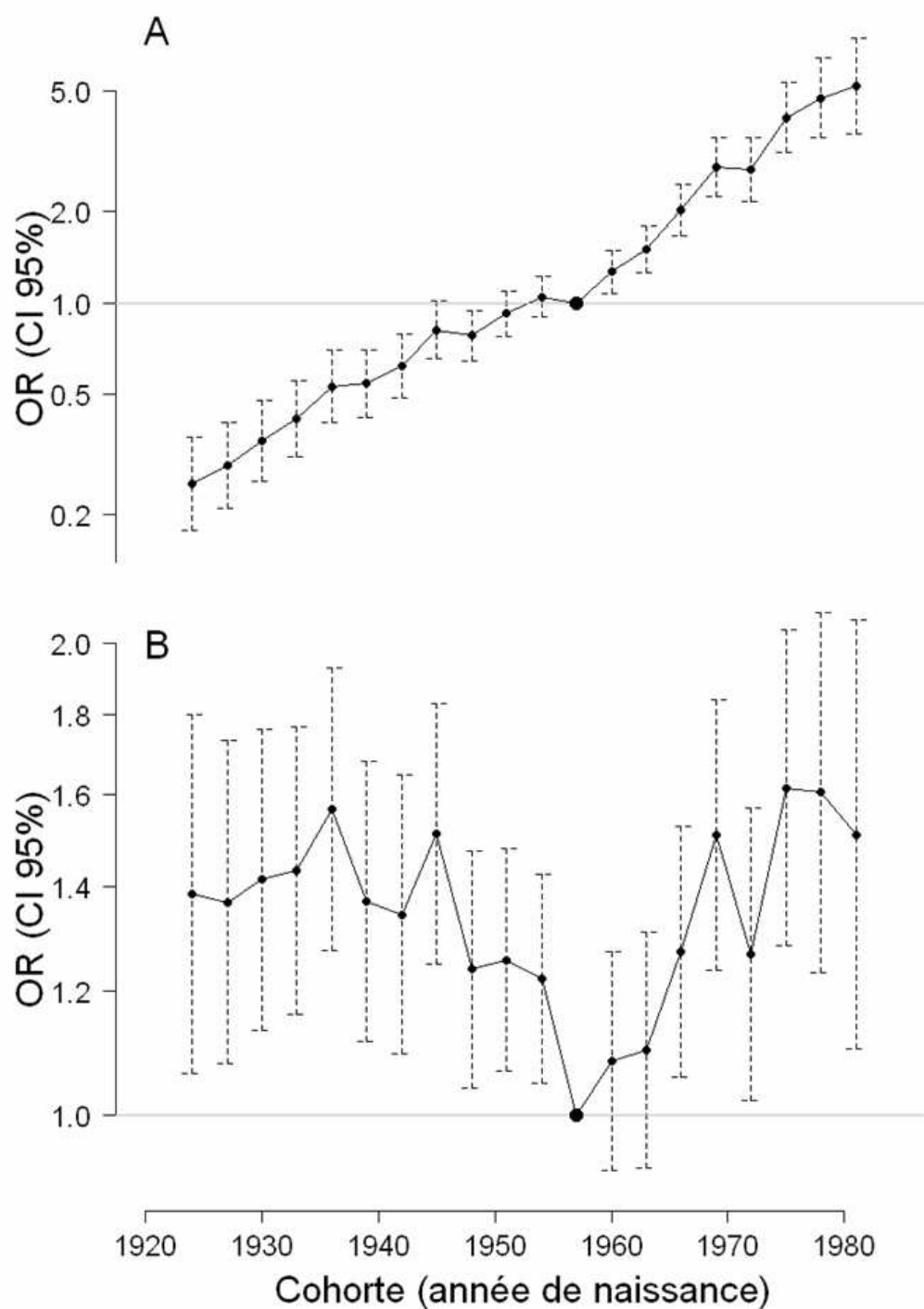
- Obstet Gynecol*, 104(4):720–6. 0029-7844 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't. 73, 87
- Symonds, M. E., Sebert, S. P. et Budge, H. (2009). The impact of diet during early life and its contribution to later disease : critical checkpoints in development and their long-term consequences for metabolic health. *Proc Nutr Soc*, 68(4):416–421. 32
- Taggart, N. R., Holliday, R. M., Billewicz, W. Z., Hytten, F. E. et Thomson, A. M. (1967). Changes in skinfolds during pregnancy. *Br J Nutr*, 21(2):439–51. 0007-1145 (Print) 0007-1145 (Linking) Journal Article. 134
- Thame, M., Osmond, C., Bennett, F., Wilks, R. et Forrester, T. (2004). Fetal growth is directly related to maternal anthropometry and placental volume. *Eur J Clin Nutr*, 58(6):894–900. 0954-3007 (Print) 0954-3007 (Linking) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't. 132
- Thiebaut, A., KESSE, E., COM-NOUGUE, C., CLAVEL-CHAPELON, F. et BENICHO, J. (2004). Ajustement sur l'apport energetique dans l'evaluation des facteurs de risque alimentaires. *Revue d'Epidemiologie et de Sante Publique*, 52:539–557. 119, 190, 192
- Torloni, P., B. A., L., H. B., U., N. M., N., A. A., F., M. A. et O. (2009). Prepregnancy bmi and the risk of gestational diabetes : a systematic review of the literature with meta-analysis. *obesity reviews*, 10:194–203. 15
- Tough, S. C., Greene, C. A., Svenson, L. W. et Belik, J. (2000). Effects of in vitro fertilization on low birth weight, preterm delivery, and multiple birth. *J Pediatr*, 136(5):618–22. 0022-3476 (Print) Journal Article. 89
- Vahratian, A., Siega-Riz, A. M., Savitz, D. A. et Zhang, J. (2005). Maternal pre-pregnancy overweight and obesity and the risk of cesarean delivery in

- nulliparous women. *Ann Epidemiol*, 15(7):467–74. 1047-2797 (Print) Journal Article Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. 5, 17, 21, 24
- Vahratian, A., Zhang, J., Troendle, J. F., Savitz, D. A. et Siega-Riz, A. M. (2004). Maternal prepregnancy overweight and obesity and the pattern of labor progression in term nulliparous women. *Obstet Gynecol*, 104(5 Pt 1):943–51. 0029-7844 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. 18
- Valdez, R., Athens, M. A., Thompson, G. H., Bradshaw, B. S. et Stern, M. P. (1994). Birthweight and adult health outcomes in a biethnic population in the usa. *Diabetologia*, 37(6):624–631. 35
- Valencia, M. H. et Zarate, A. (2001). [fetal weight at weight as predisposing risk factor for type 2 diabetes in adulthood]. *Ginecol Obstet Mex*, 69:390–398. 32
- Varvarigou, A. A. (2010). Intrauterine growth restriction as a potential risk factor for disease onset in adulthood. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 23(3):215–24. 0334-018X (Print) 0334-018X (Linking) Journal Article. 96
- Vesco, K. K., Dietz, P. M., Rizzo, J., Stevens, V. J., Perrin, N. A., Bachman, D. J., Callaghan, W. M., Bruce, F. C. et Hornbrook, M. C. (2009). Excessive gestational weight gain and postpartum weight retention among obese women. *Obstet Gynecol*, 114(5):1069–1075. 19
- Villamor, E. et Cnattingius, S. (2006). Interpregnancy weight change and risk of adverse pregnancy outcomes : a population-based study. *Lancet*, 368(9542):1164–70. 1474-547X (Electronic) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't. 95, 96, 109, 110, 143

- Wacholder, S., Schatzkin, A., Freedman, L. S., Kipnis, V., Hartman, A. et Brown, C. C. (1994). Can energy adjustment separate the effects of energy from those of specific macronutrients? *Am J Epidemiol*, 140(9):848–855. 119, 190
- Waller, D. K., Mills, J. L., Simpson, J. L., Cunningham, G. C., Conley, M. R., Lassman, M. R. et Rhoads, G. G. (1994). Are obese women at higher risk for producing malformed offspring? *Am J Obstet Gynecol*, 170(2):541–548. 20
- Wang, J. X., Davies, M. J. et Norman, R. J. (2002). Obesity increases the risk of spontaneous abortion during infertility treatment. *Obes Res*, 10(6):551–554. 19
- Watkins, M. L., Rasmussen, S. A., Honein, M. A., Botto, L. D. et Moore, C. A. (2003). Maternal obesity and risk for birth defects. *Pediatrics*, 111(5 Part 2):1152–1158. 20
- Werler, M. M., Louik, C., Shapiro, S. et Mitchell, A. A. (1996). Prepregnant weight in relation to risk of neural tube defects. *JAMA*, 275(14):1089–1092. 20
- WHO (2009). Global data base on body mass index. <http://apps.who.int/bmi/index.jsp>. Rapport technique, World Health Organization. 12
- Willett, W. et Stampfer, M. J. (1986). Total energy intake : implications for epidemiologic analyses. *Am J Epidemiol*, 124(1):17–27. 192
- Yarbrough, D. E., Barrett-Connor, E., Kritz-Silverstein, D. et Wingard, D. L. (1998). Birth weight, adult weight, and girth as predictors of the metabolic

- syndrome in postmenopausal women : the rancho bernardo study. *Diabetes Care*, 21(10):1652–1658. 35
- Yogev, Y. et Catalano, P. M. (2009). Pregnancy and obesity. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 36(2):285–300. 5, 15
- Zak, R. (1974). Development and proliferative capacity of cardiac muscle cells. *Circ Res*, 35(2):suppl II :17–suppl II :26. 28
- Zhang, S., Rattanatray, L., McMillen, I. C., Suter, C. M. et Morrison, J. L. (2010). Periconceptional nutrition and the early programming of a life of obesity or adversity. *Prog Biophys Mol Biol*. xiv, 5, 33

Annexe A : Tableaux et figures supplémentaires



aFigure1 : Odds Ratios (intervalle de confiance à 95% pour chaque OR) pour l'effet cohorte de naissance dans sur la prévalence de l'obésité pour la cohorte de référence 1957, en 1997 (période de référence). Les données des hommes et des femmes sont combinées. A, effet linéaire et non linéaire sont combinés et B, effet non linéaire. Les enquêtes ObEpi.

aTableau 1 : Analyse de la déviance pour les tests d'hypothèses sur le modèle âge-période-cohorte, les données des hommes et des femmes sont combinées. Les enquêtes ObEpi.

	ddl résiduels	Déviance résiduelle	Comparaisons des modèles emboîtés	Effets testés	ddl	Déviance	P values
modèle 1 : Âge	57	263,4					
modèle 1a :	56	76,0	1 et 1a	Effet linéaire de cohorte ou de la période ajusté sur l'âge	1	187,4	<0,0001
modèle 2a : Âge-Cohorte	38	35,7	1a et 2a	Effet non linéaire cohorte ajusté sur l'âge	18	40,3	0,002
modèle 3 : Âge-Période-Cohorte	36	31,1	2a et 3	Effet non linéaire période ajusté sur l'âge et la cohorte	2	4,7	0,10
modèle 2b : Âge-Période	54	71,5	2b et 3	Effet non linéaire cohorte ajusté sur l'âge et la période	18	40,4	0,002
modèle 1b : Âge-drift	56	76,0	1b et 2b	Effet non linéaire de la période ajusté sur l'âge	2	4,6	0,10

ddl : nombre de degrés de liberté du modèle.

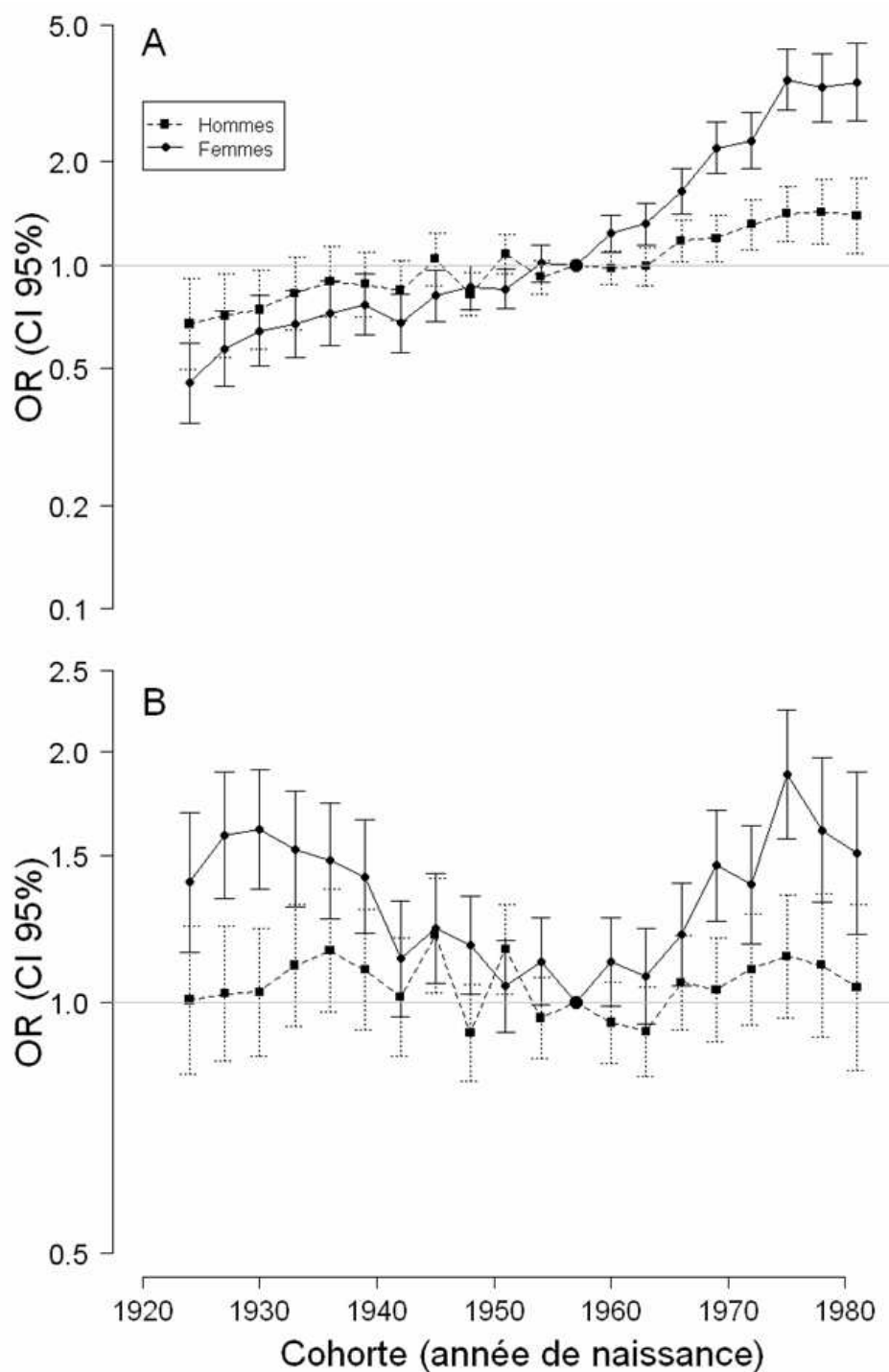
*L'évolution linéaire de la prévalence de l'obésité observée pendant la période d'enquête, qui ne peut être spécifiquement attribuée à la cohorte ou à la période, est appelée drift. Ce modèle inclut l'effet linéaire de la période ou de la cohorte (variable quantitative). Quelle que soit la variable considérée (période ou cohorte), l'estimation du drift reste la même.

aTableau 2 : Analyse de la déviance pour les test d’hypothèses sur le modèle Âge-Période-Cohorte analysant le surpoids, séparément chez les hommes et les femmes. Les enquêtes ObEpi.

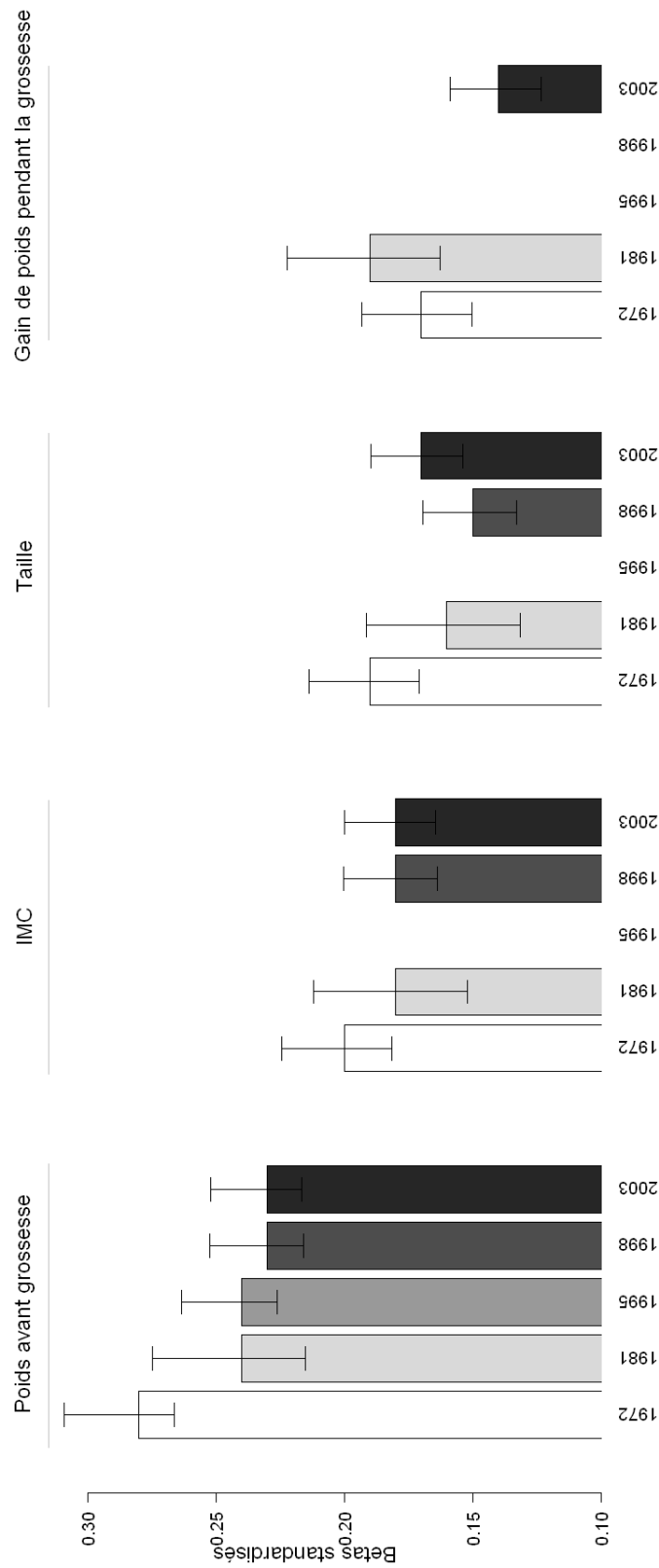
		Comparaison des modèles emboîtés						
	ddl résiduels	Déviance résiduelle		Effet testé	ddl	Différence de déviance		P values
		hommes	femmes			hommes	femmes	
modèle 1 :								
Âge	57	112,9	259,0					
modèle 1a :								
Âge-drift*	56	90,8	116,5	Effet linéaire de cohorte ou période ajusté sur l'âge	1	22,1	142,5	<0,0001
modèle 2a :								
Âge-Cohorte	38	49,3	40,4	Effet non linéaire de la cohorte ajusté sur l'âge	18	41,5	76,1	<0,0001
modèle 3 :								
Âge-Période-Cohorte	36	41,4	38,7	Effet non linéaire de la période ajusté sur l'âge et la cohorte	2	7,9	1,7	0,4
modèle 2b :								
Âge-Période	54	82,8	115,6	Effet non linéaire de la cohorte ajusté sur l'âge et la période	18	41,4	76,9	<0,0001
modèle 1b :								
Âge-drift	56	90,8	116,5	Effet non linéaire période ajusté sur l'âge	2	8,0	0,9	0,6

ddl : nombre de degrés de liberté du modèle.

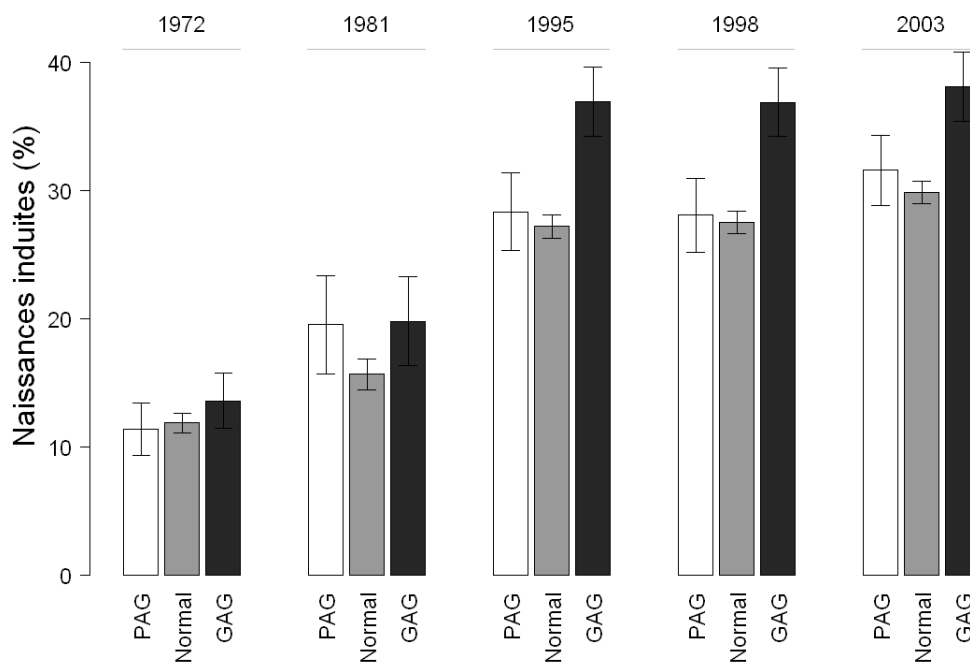
*L'évolution linéaire de la prévalence de l'obésité observée pendant la période d'enquête, qui ne peut être spécifiquement attribuée à la cohorte ou à la période, est appelée drift. Ce modèle inclut l'effet linéaire de la période ou de la cohorte (variable quantitative). Quelle que soit la variable considérée (période ou cohorte), l'estimation du drift reste la même.



aFigure 2 : Odds Ratios (intervalles de confiance à 95% pour chaque OR) pour l'effet cohorte de naissance dans sur la prévalence du surpoids dans la cohorte de référence 1957 en 1997 (période de référence) chez les hommes et les femmes. A., drift et effet non linéaire sont combinés et B., effet non. linéaire. Les enquêtes ObEpi.



aFigure3 : Coefficients bétas standardisés de l'association entre le poids de naissance et les caractéristiques anthropométriques maternelles en fonction de l'année d'enquête.



aFigure 4 : Pourcentages de naissances induites en fonction des catégories de poids de naissance pour chaque année d'enquêtes. Les enquêtes ENP.

aTableau 3 : Ajustement supplémentaires des moyennes de poids de naissance $\pm$ erreur type pour chaque année d'enquête (ajustement préalable sur l'âge gestationnel, l'âge maternel, la parité, le pays d'origine, le sexe du nouveau-né et le tabagisme maternel pendant la grossesse et la prise de poids pendant la grossesse). Les enquêtes ENP.

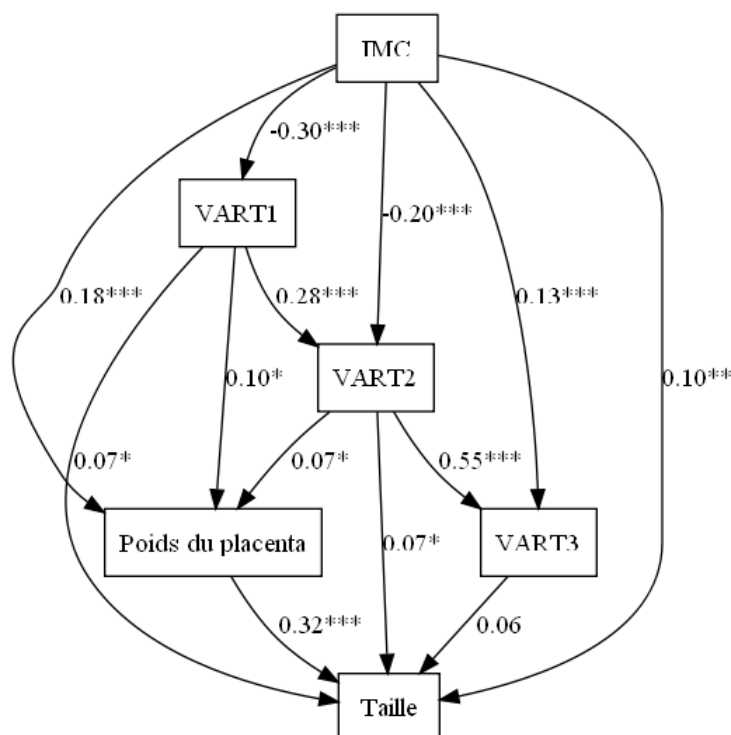
	n	1972	1981	2003
Ajustement supplémentaires sur les naissances induites	23 724	3375 $\pm$ 6	3371 $\pm$ 6	3298 $\pm$ 4
Analyses sur toutes les naissances	26 093	3353 $\pm$ 5	3357 $\pm$ 6	3225 $\pm$ 4
Exclusion des post-matures	22 120	3372 $\pm$ 5	3366 $\pm$ 6	3284 $\pm$ 4
Stratification sur l'IMC				
IMC <18,5kg/m ²	2514	3215 $\pm$ 12	3195 $\pm$ 16	3115 $\pm$ 12
IMC entre 18,5 et 25kg/m ²	15 759	3368 $\pm$ 6	3362 $\pm$ 7	3273 $\pm$ 5
IMC entre 25 et 30kg/m ²	2577	3497 $\pm$ 18	3508 $\pm$ 24	3423 $\pm$ 11
IMC $\geq$ 30kg/m ²	1013	3574 $\pm$ 42	3444 $\pm$ 53	3486 $\pm$ 15

aTableau 4 : Comparaison des caractéristiques (moyenne $\pm$ ds ou $\%(n)$) des mères et des enfants inclus versus non inclus (avec moins de 5 mesures de poids pendant la grossesse) parmi les naissances à terme. L'étude EDEN.

	Paires mère-enfant inclus			Non inclus		
	n	moyenne $\pm$ ds ou % (n)	n	moyenne $\pm$ ds ou % (n)	p-value	
Âge (années)	1744	29,0 $\pm$ 5	51	29,1 $\pm$ 5	0,9	
IMC (kg/m ²)	1726	23,2 $\pm$ 5	33	23,4 $\pm$ 5	0,8	
Taille (cm)	1286	163,5 $\pm$ 6	47	162,8 $\pm$ 7	0,8	
Poids avant grossesse (kg)	1744	62,2 $\pm$ 13	36	62,4 $\pm$ 12	0,9	
Gain de poids pendant la grossesse (kg)	1717	13,6 $\pm$ 5	46	12,7 $\pm$ 5	0,2	
Gain de poids au 1 ^{er} trimestre (kg)	1744	3,3 $\pm$ 2		-		
Gain de poids au 2 nd trimestre (kg)	1744	6,8 $\pm$ 2		-		
Gain de poids au 3 ^{ème} trimestre (kg)	1744	4,5 $\pm$ 2		-		
Âge gestationnel (semaines)	1744	39,5 $\pm$ 1	51	39,4 $\pm$ 1	0,3	
Diabète gestationnel %(n))	1744	6,4 (112)	49	0 (0)	0,07	
Hypertension gestationnelle %(n))	1744	4,2 (74)	49	2,0 (1)	0,4	
Niveau d'étude % (n)	1720		44		0,02	
1 (Avant Baccalauréat)		28,2 (485)		40,9 (18)		
2 (Niveau Baccalauréat)		17,9 (308)		22,7 (10)		
3 ($\geq$ 2 ans après Baccalauréat)		53,9 (927)		36,4 (16)		
Tabagisme % (n))	1729		49		0,006	
Jamais		62,8 (1084)		46,9 (23)		
Avant la grossesse seulement		20,8 (358)		22,5 (11)		
Pendant la grossesse		16,4 (283)		30,6 (15)		
Parité %(n))	1744		51		0,6	
0		32,2 (562)		27,4 (14)		
1		33,8 (590)		37,2 (19)		
$\geq$ 2		33,9 (592)		35,3 (18)		
Poids de naissance (g)	1741	3340 $\pm$ 437	51	3306 $\pm$ 367	0,6	
Taille à la naissance (cm)	1715	49,8 $\pm$ 2	46	49,9 $\pm$ 2	0,7	
Petit pour l'âge gestationnel %(n))	1741	7,9 (139)	51	7,8 (4)	0,9	
Gros pour l'âge gestationnel %(n))	1741	8,6 (149)	51	7,8 (4)	0,9	
Centre de recrutement %(n))	1744		51		0,005	
Poitiers		48,5 (846)		68,6 (35)		
Nancy		51,5 (898)		31,4 (16)		

aTableau 5 : Comparaison des caractéristiques (moyenne $\pm$ ds ou $\%$ (n)) des paires mère-enfant qui avaient une mesure du poids du placenta versus celles qui n'avaient pas cette mesure parmi la population sélectionnée. L'étude EDEN.

	Avec poids du placenta		Sans poids du placenta		p-value
	n	moyenne $\pm$ ds ou $\%$ (n)	n	moyenne $\pm$ ds ou $\%$ (n)	
Âge (années)	1304	29,0 $\pm$ 5	440	29,3 $\pm$ 5	0,2
IMC (kg/m ²)	1286	23,3 $\pm$ 5	440	23,0 $\pm$ 5	0,3
Taille (cm)	1286	163 $\pm$ 6	440	164 $\pm$ 6	0,8
Poids avant grossesse (kg)	1304	62,4 $\pm$ 13	440	61,7 $\pm$ 12	0,3
Gain de poids pendant la grossesse (kg)	1289	13,6 $\pm$ 5	428	13,7 $\pm$ 5	0,6
Gain de poids au 1 ^{er} trimestre (kg)	1304	3,3 $\pm$ 2	440	3,2 $\pm$ 3	0,7
Âge gestationnel (semaines)	1304	39,5 $\pm$ 1	440	39,6 $\pm$ 1	0,3
Diabète gestationnel ($\%$ (n))	1304	6,7 (87)	440	5,6 (25)	0,5
Hypertension gestationnelle ($\%$ (n))	1304	3,6 (47)	440	6,1 (27)	0,02
Niveau d'étude ($\%$ (n))	1285		435		0,005
1 (Avant Baccalauréat)		29,2 (375)		25,3 (110)	
2 (Niveau Baccalauréat)		19,1 (246)		14,3 (62)	
3 ($\geq$ 2 ans après Baccalauréat)		51,7 (664)		60,4 (263)	
Tabagisme ($\%$ (n))	1288		437		0,3
Jamais		62,0 (799)		65,2 (285)	
Avant la grossesse seulement		20,7 (267)		20,8 (91)	
Pendant la grossesse		17,2 (222)		14,0 (61)	
Parité ($\%$ (n))	1304		440		0,23
0		32,2 (420)		32,3 (143)	
1		34,1 (445)		32,9 (145)	
$\geq$ 2		33,7 (439)		34,8 (153)	
Poids de naissance (g)	1302	3351 $\pm$ 438	438	3308 $\pm$ 437	0,07
Taille à la naissance (cm)	1284	49,9 $\pm$ 2	431	49,3 $\pm$ 2	<0,0001
Petit pour l'âge gestationnel ($\%$ (n))	1302	7,8 (101)	438	8,7 (38)	0,5
Gros pour l'âge gestationnel ($\%$ (n))	1302	8,8 (115)	438	7,8 (34)	0,5
Centre de recrutement ($\%$ (n))	1304		440		<0,0001
Poitiers		93,6 (792)		6,4 (54)	
Nancy		43,0 (386)		57,0 (512)	



aFigure 5 : Diagramme des chemins montrant les associations entre l'IMC avant grossesse, les variations de poids à chaque trimestre de la grossesse, le poids du placenta et la taille du nouveau-né. Codes de significativité des tests : *** <0.0001, ** 0.0001-0.001, * 0.001-0.05

Les différentes variables du modèle ont été pré-ajustées sur les caractéristiques qui étaient encore significativement associées à elles quand elles sont considérées dans un modèle linéaire multivarié parmi : le centre, l'âge maternel, le niveau d'étude, le tabagisme, la taille de femme, l'âge gestationnel, la parité et le sexe du nouveau-né.

L'étude EDEN

aTableau 6 : Les effets totaux, directs et indirects des caractéristiques anthropométriques maternelles sur la taille du nouveau-né. L'étude EDEN.

		Effets totaux	Effets directs	Effets indirects
IMC	Coefficient standardisé	0.10	0.10	-0.0009
	Erreur standard	0.03	0.03	0.02
	P-value	0.0007	0.0009	0.96
VART1	Coefficient standardisé	0.14	0.07	0.06
	Erreur standard	0.03	0.03	0.02
	P-value	<0.0001	0.01	<0.0001
VART2	Coefficient standardisé	0.12	0.07	0.05
	Erreur standard	0.03	0.03	0.02
	P-value	0.0001	0.05	0.009
VART3	Coefficient standardisé	0.06	0.06	0
	Erreur standard	0.03	0.03	
	P-value	0.07	0.07	
Poids du placenta	Coefficient standardisé	0.32	0.32	0
	Erreur standard	0.03	0.03	
	P-value	<0.0001	<0.0001	

Annexe B : Supplément de méthodes

Les types d'ajustements possibles de l'association entre la variation au premier trimestre et le poids de naissance.

Équation 1 : $pn = a0 + a1 * vart1 + a2 * vart2 + a3 * vart3$

Où pn est le poids de naissance, $vart1$ représente la variation de poids au premier trimestre et $vart2$ et $vart3$ les variations de poids au second et au troisième trimestres. Le coefficient $a1$ de l'association entre la VART1 et le poids de naissance ajustée sur VART2 et VART3 représente l'effet d'une prise de poids de 1kg au premier trimestre la prise de poids plus tard dans la grossesse étant constante. Cet effet est interprétable comme l'effet d'une prise de poids totale pendant la grossesse attribuable à la prise de poids au premier trimestre (Wacholder *et al.*, 1994; Thiebaut *et al.*, 2004). La variation de poids au premier trimestre et la variation de poids ultérieure sont complémentaires vis à vis de la prise de poids totale.

Même si ses résultats ne sont pas très faciles à interpréter, ce modèle (**équation 1**) semble être meilleur que les autres types de paramétrisations (d'ajustements) possibles qui peuvent poser de plus importants problèmes d'identification et d'interprétation des paramètres du modèle.

Équation 2 : $pn = b0 + b1 * vart1 + b2 * vartotal$

Dans l'**équation 2** $vartotal$ représente la variation de poids pendant toute la durée de la grossesse. Le coefficient $b1$ de l'association entre la $vart1$ et le poids de naissance ajustée sur la prise de poids totale signifie qu'à un gain de poids de 1kg plus tard dans la grossesse on substitue un gain de poids de 1kg au premier trimestre. Le gain de poids plus tard dans la grossesse étant plus fortement associé au poids de naissance que le gain de poids au premier

trimestre on observe une diminution du poids de naissance quand la variation de poids au premier trimestre est augmenté d'un kilogramme (voir le tableau ci-dessous). Par ailleurs le gain de poids au premier trimestre de la grossesse est plus fortement corrélé au gain de poids total ($r=0,65$) qu'au gain de poids ultérieur ($r=0,22$). Cette forte corrélation pourrait entraîner des problèmes d'identification des paramètres du modèle quand on ajuste sur la gain de poids total.

Différents types d'ajustements supplémentaires de l'association entre la variation de poids au premier trimestre et le poids de naissance.

Ajustement supplémentaire	Bêta $\pm$ ds	p value
Prise de poids ultérieure	17,7 $\pm$ 4,0	<0,0001
Prise de poids totale	-0,63 $\pm$ 12,6	0,9
part 1er trimestre	-0,33 $\pm$ 28,7	0,24
Résidus	-1,8 $\pm$ 5,3	0,73

*Ajustement initial sur le centre, l'âge maternel, le niveau d'étude, le tabagisme, l'indice de masse corporelle avant grossesse, la taille de femme, l'âge gestationnel, la parité et le sexe du nouveau-né.

Une autre approche consiste à diviser la variation de poids au premier trimestre par la variation de poids totale. Ainsi la proportion de variation de poids au premier trimestre peut être mise en relation avec le poids de naissance. Cette approche permet de limiter la corrélation entre *vart1* et *vartotal* sans toutefois la faire disparaître (la corrélation entre *propvart1* et *vartotal* dans l'équation 3 : $r=0,15$, $p<0,0001$). Cependant, un pourcentage de variation poids élevé au premier trimestre peut être dû à une variation de poids élevé en ce moment de la grossesse (le numérateur) ou à une faible variation de poids totale (le dénominateur). C'est pourquoi l'association entre le poids de naissance et la *propvart1* devrait être ajustée sur la variation de poids totale (équation 3), ce qui pose des problèmes d'interprétation.

Équation 3 : $pn = c0 + c1 * propvart1 + c2 * vartotal$

Dans ce modèle, *propvart1* représente la proportion de variation de poids totale due à une variation de poids au premier trimestre. Le paramètre *c1* associé à *propvart1* est interprétable comme l'effet d'un pourcentage de gain de poids totale dû à une prise de poids au premier trimestre.

Une dernière méthode inspirée de l'approche de Willett et Stampfer (1986) pour les calories, est d'utiliser les résidus du modèle dans lequel le gain de poids au premier trimestre est expliqué par le gain de poids total (*vart1=vartotal*). Ainsi, la variation de poids résiduelle au premier trimestre (*vart1'* dans l'équation 4) est la différence entre la variation de poids effective au premier trimestre et la variation de poids au premier trimestre prédite par la variation de poids totale pendant la grossesse. Comme *vart1'* a une moyenne nulle et peut prendre des valeurs négatives, une constante (la variation de poids moyenne au premier trimestre) est rajoutée pour faciliter l'interprétation des résultats. Toutefois, malgré l'indépendance entre *vart1'* et *vartotal*, il est préférable d'ajuster sur la variation de poids totale qui est associée au poids de naissance (Thiebaut *et al.*, 2004).

Équation 4 : $pn = d0 + d1 * vart1' + d2 * vartotal$

Le paramètre *d1* qui est l'effet d'un gain de poids résiduel de 1kg au premier trimestre ajusté sur le gain de poids total représente la substitution d'un 1kg de gain de poids au second et au troisième trimestres par un 1kg de gain de poids au premier trimestre. On ne peut pas augmenter la variation de poids résiduelle au premier trimestre sans augmenter la variation de poids au premier trimestre.

Annexe C : Les publications

**Augmentation de la prévalence de l'obésité en
France : étude d'un effet génération**

Evolution of Obesity Prevalence in France

An Age-Period-Cohort Analysis

Ibrahima Diouf,^{a,b} Marie Aline Charles,^{a,b} Pierre Ducimetière,^{b,c} Arnaud Basdevant,^{d,e,f,g}
Evelyne Eschwege,^{a,b} and Barbara Heude^{a,b}

Background: A rapid increase in the prevalence of obesity has been reported in France since 1990. We investigated the impact of birth cohort on the changes in obesity prevalence after taking into account age and survey period.

Methods: We analyzed data from 4 national surveys in 1997, 2000, 2003, and 2006. For each survey, self-reported data on weight and height were recorded on mailed questionnaires sent to a sample of 20,000 households, representative of the French population. Obesity was defined according to World Health Organization criteria as body mass index ≥ 30 kg/m². We modeled the prevalence of obesity using logistic regression with age, cohort, and period as explanatory variables. As these variables are linearly dependent, only nonlinear effects can be estimated uniquely and interpreted, after including specific chosen constraints in the models.

Results: There was a progressive increase in the prevalence of obesity between 1997 and 2006, attributable either to a period effect or to a cohort effect. There was a substantial departure from a linear trend for the cohort effect only, which seemed to be stronger in women: there was an acceleration in the prevalence of obesity with birth cohort for individuals born after the mid-1960s, in both sexes.

Conclusions: Our results are consistent with previous studies in other countries. Compared with older generations, men and women born in the late 1960s may have been subject to early exposures that increased their lifelong susceptibility to obesity.

(*Epidemiology* 2010;21: 360–365)

Submitted 15 October 2008; accepted 14 July 2009.

From the ^aINSERM, Unit 780 Research in Epidemiology and Biostatistics, IFR69, Villejuif, France; ^bUniversity Paris-Sud 11, UMR 780, Kremlin-Bicêtre, France; ^cINSERM, Unit 909, Villejuif, France; ^dDepartment of Nutrition, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Pitié Salpêtrière Hospital, Paris, France; ^eUniversity Pierre et Marie Curie-Paris 6, Les Cordeliers, Paris, France; ^fINSERM, Unit 755 Nutrimic, Paris, France; and ^gHuman Nutrition Research Center Ile-de-France, Paris, France.

The ObEpi surveys were funded by Institut Roche, France, with the scientific collaboration of INSERM (National Institutes of Health and Medical Research), contracts INSERM-Produits Roche 97062 and 03114A10.

SDC Supplemental digital content is available through direct URL citations in the HTML and PDF versions of this article (www.epidem.com).

Correspondence: Barbara Heude, INSERM U780, 16 Avenue Paul Vaillant Couturier, 94807 Villejuif cedex, France. E-mail: barbara.heude@inserm.fr.

Copyright © 2010 by Lippincott Williams & Wilkins
ISSN: 1044-3983/10/2103-0360
DOI: 10.1097/EDE.0b013e3181d5bfff

A rapid increase in the prevalence of obesity has been reported in many developed and developing countries.^{1–3} In France, the prevalence of obesity among adults was relatively stable between 1980 and 1991 (changing from 6.4% to 6.5% in men and from 6.3% to 7.0% in women),⁴ but more recent data from the ObEpi (“Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l’obésité”) surveys have highlighted a sharp increase over the period 1997 to 2006 (from 9% to 13% in men and from 8% to 14% in women aged 18 years and older).⁵

The risks of most chronic diseases (such as type 2 diabetes mellitus, osteoarthritis, and cardiovascular diseases) commonly increase with age.^{6,7} In addition, people born in the same time period experience similar living conditions that may influence their disease risk in specific ways; this is a cohort effect. Finally, the prevalence of disease can change with time; this is referred to as the period effect.⁸ The effects of age, birth cohort, and period cannot be identified independently, as they are intrinsically linked. Age-period-cohort models have been developed to decompose these 3 components.^{6,7} Recently, age-period-cohort models have been used to study the prevalence of obesity in studies from Australia and Korea.^{9,10} These studies concluded that prevalences of overweight and obesity were higher in younger birth cohorts, in people born after the 1960s. We analyzed data from the ObEpi surveys to search for a cohort effect on obesity in France.

METHODS

Data Source

The ObEpi surveys have been described in detail.⁵ Cross-sectional surveys were conducted in 1997, 2000, 2003, and 2006 by the “Taylor Nelson-Société Française d’enquêtes par sondage” (TNS-Sofres) polling institute. Data were collected from mailed questionnaires sent to a sample of 20,000 households. Quota-based sampling was designed to be representative of the French population, according to the most recent estimates by the Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques for the distribution of age class, sex, occupational class, region, and size of place of residence. This sample is a permanent sample, constituted by the polling institute on a voluntary basis. Five hundred fifty new house-

holds are added each month to this permanent sample, replacing 550 households that are withdrawn. Aberrant and missing data, as well as data for pregnant women, were excluded from our analyses.

Study Population and Measures

All household members aged 15 years and older were asked to measure their weight and height, with the help of another household member when possible, and to report the values on the questionnaire. Detailed illustrated instructions were provided about how to measure height (with a tape measure, against a wall).

The body mass index (BMI) was calculated as weight in kilograms divided by the square of height in meters. Obesity was defined as BMI ≥ 30 kg/m² for people aged 18 years and older. For participants aged 15–18 years, obesity was defined according to sex- and age-specific BMI thresholds provided by the International Obesity Task Force.¹¹ Differential response rates across strata were taken into account by weighting the analyses to reflect the population demographic distribution at the time of the survey.

Analysis

As obesity is a frequent condition, we modeled the prevalence of obesity by a logistic regression model, rather than as a Poisson regression model, with age, period, and cohort as explanatory categorical variables in the full model. To reduce the number of parameters, we used 3-year groupings, which maintained the correspondence between age, cohort, and period, as the surveys were every 3 years. The numbers of people in the extreme birth cohorts (those born after 1982 and before 1923) were small, and we removed them from the final analysis. This left 23 categories with a 3-year range for age (from 16 to 82 years as midpoints) and 20 categories with a 3-year range for cohort (from 1924 to 1981); and period was defined by the 4 survey dates, 3 years apart. Obesity cases and noncases were enumerated for each $3 \times 3 \times 3$ -year subset of a Lexis diagram (Fig. 1), a common representation in age-period-cohort models.^{12,13} These 3 variables are interdependent: if 2 are known, the third is determined. For example, a person aged 31 years in 2006 had to be born in 1975; someone born in 1975 and aged 25 years was necessarily surveyed in 2000 (Fig. 1).

Our purpose was to investigate the birth cohort effect independently of period and age. However, these 3 factors cannot be analyzed simultaneously, as the model suffers from a problem of parameter identification.⁸ We used the method proposed by Carstensen,¹² with no constraints on parameters for age, 1 reference category chosen for period and for cohort, and the value of the first derivative (the slope) fixed at 0 for cohort. This last constraint enables us to test for a nonlinear effect of cohort. The logistic model was fitted with no intercept and with period 1997 and cohort 1957 as reference

85	13%	8%	13%	11%
	131	128	112	159
82	11%	8%	12%	12%
	91	71	175	219
	:	:	:	:
31	5%	9%	11%	12%
	901	739	727	697
28	6%	5%	8%	9%
	807	636	507	556
25	4%	6%	6%	7%
	762	508	391	471
22	2%	3%	2%	8%
	594	483	451	359
19	1%	2%	3%	3%
	512	601	476	420
16	1%	1%	3%	2%
	637	577	522	441
	1997	2000	2003	2006

FIGURE 1. Data from the 1997 and 2000 surveys for women in a Lexis diagram: we display the percentage of obese (in bold) and the total number of women for all 3-year age groups. The squares in gray correspond to women in the same birth cohort in the 4 different survey periods.

categories. This parameterization assumes that the prevalence of obesity increases with age.

We then tested the statistical significance of departure from linear effects by comparing the deviances between nested models (likelihood ratio tests) from the model with age only to the full age-period-cohort model.¹² The statistical signification of the linear evolution of obesity prevalence observed during the survey period, which cannot be specifically attributed to cohort or to period, is called the “drift.”¹² We show this effect graphically for each birth cohort with odds ratios (95% confidence intervals). As BMI and its

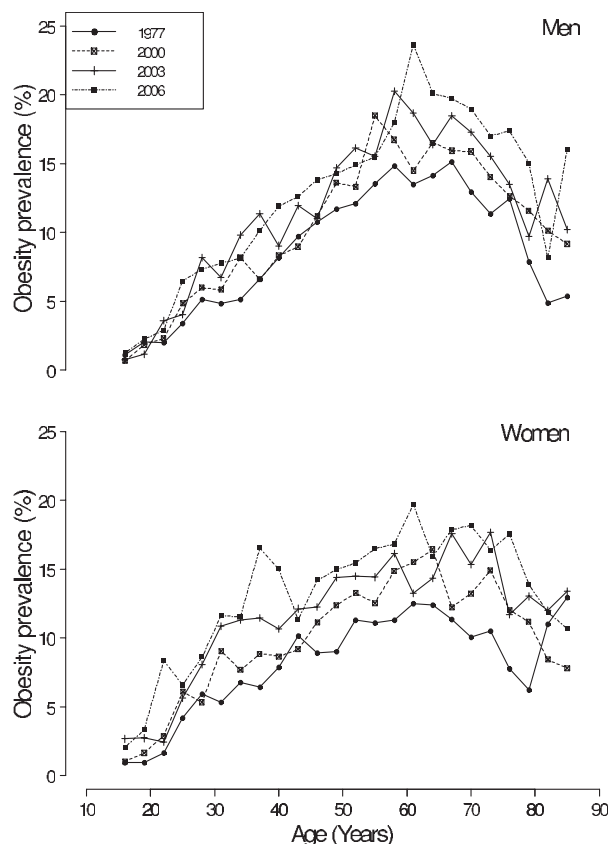


FIGURE 2. The prevalence of obesity (in 3-year age groups) by period in men and women.

determinants differ according to sex,^{14,15} all analyses were performed separately in men and women.

The options for model fitting (parameterization) were implemented in the R-package Epi, with the function `apc.fit`. The package is available through CRAN (The Comprehensive R Archive Network, <http://www.r-project.org/>) or at the home page <http://www.biostat.ku.dk/~bxk/Epi>. This program was originally developed for age-period-cohort models based on Poisson-type likelihood, and we adapted it to logistic model analysis. Recently, a logistic model has been implemented in the `apc.fit` function.

RESULTS

In the 20,000 households, the response rates decreased with time: 73%, 71%, 70%, and 67%, respectively, in 1997, 2000, 2003, and 2006. After exclusion of pregnant women, there were fewer than 2% with aberrant data, leaving available data for 28,006 people in 1997, 26,980 in 2000, 25,770 in 2003, and 24,144 in 2006.

The prevalence of obesity increased from 1997 to 2006, at all ages and in both men and women (Fig. 2). These results

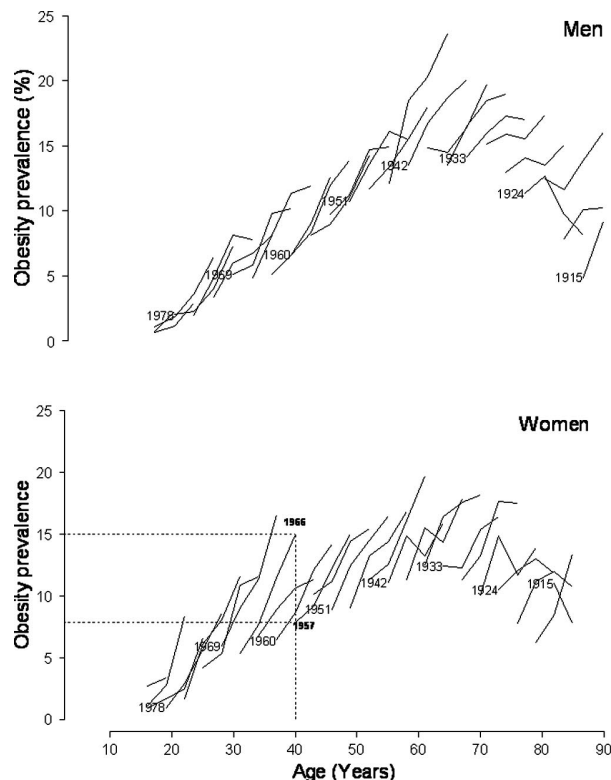


FIGURE 3. The prevalence of obesity by age (3-year age groups), separately in each 3-year birth cohort in men and women. For example, at 40 years of age, women born in 1966 had a higher prevalence than women born in 1957 (15.0% vs. 7.9%, respectively, as shown by dotted lines).

have been presented previously.⁵ The increase was greater in young women than in young men.⁵ The highest prevalences were observed around the age of 60 years. Figure 3 shows the prevalences of obesity according to age, separately for each birth cohort, in men and women. Within each birth cohort, the prevalence of obesity increased with age, even in the elderly, although less sharply than in the younger birth cohorts, especially in men. This figure also shows that recent birth cohorts had a higher prevalence of obesity than the older ones, for a given age. The increase in obesity prevalences between cohorts seemed to be greater and more regular in women than in men. Because a difference in prevalence between 2 birth cohorts at the same age could be due to either a cohort or a period effect, a specific parameterization of the models is needed.

The Table shows the results of the tests of the various effects. There was a constant change in obesity prevalence over the studied period, with no obvious nonlinear period effect. When this linear effect of period is taken into account, there was a nonlinear cohort effect in women, with a similar

TABLE. Analysis of Deviance for Nested Models in Men and Women

	Residual <i>df</i>	Residual Deviance		Nested Model Comparisons	Tested Effect	<i>df</i>	Deviance Difference		<i>P</i>	
		Men	Women				Men	Women	Men	Women
Model 1										
Age	57	131.5	249.6							
Model 1a										
Age-drift ^a	56	51.9	62.5	1 and 1a	Linear effect of cohort or period adjusted for age	1	79.5	187.1	<0.0001	<0.0001
Model 2a										
Age-cohort	38	25.8	26.7	1a and 2a	Nonlinear cohort effect adjusted for age	18	26.1	35.7	0.09	0.008
Model 3										
Age-period-cohort	36	23.5	25.7	2a and 3	Nonlinear period effect adjusted for age and cohort	2	2.3	1.0	0.32	0.59
Model 2b										
Age-period	54	49.3	61.7	2b and 3	Nonlinear cohort effect adjusted for age and period	18	25.8	35.9	0.10	0.007
Model 1b										
Age-drift	56	51.9	62.5	1b and 2b	Nonlinear period effect adjusted for age	2	2.6	0.8	0.27	0.66

The ObEpi ("Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité") studies.

^aThe linear evolution of obesity prevalence observed during the survey period cannot be specifically attributed to cohort or to period and is called the "drift." This model includes the period effect, or the cohort effect, as a quantitative variable. Whatever the variable (period of cohort), the fit and the estimation of the drift effect are identical.

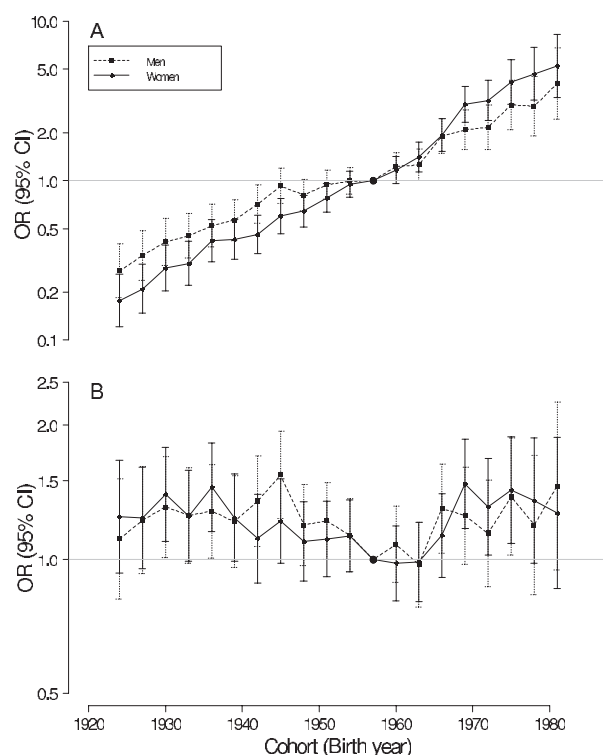


FIGURE 4. Odds ratios (pointwise 95% confidence intervals) for birth cohort effect on obesity prevalence in reference to the cohort born in 1957, in the year 1997 (reference survey period), in men and women. A, combined drift and nonlinear effect. B, nonlinear effect.

trend in men. The odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) for the birth cohort effect are shown on Figure 4. Figure 4A displays the combined nonlinear effect and "drift" (the linear effect that is the cohort and/or period effect). Figure 4B shows the nonlinear cohort effect adjusted for age and period. The slope for the cohort effect is constrained to be 0—ie, assuming no linear effect.

We found a decelerating trend in the obesity prevalence for cohorts born at the end of the Second World War and during the following 2 decades, and an acceleration around the mid-1960s, especially in women (Fig. 4). When men and women are combined, the nonlinear cohort effect is seen for the same birth cohorts (eTable 1 and eFigure 1, <http://links.lww.com/EDE/A373>). We also performed analyses with overweight and obesity ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) instead of obesity as the outcome variable. A birth cohort effect ("drift" included) and a nonlinear cohort effect were found in men and women (eTable 2, <http://links.lww.com/EDE/A373>). However, the nonlinear cohort effect in men was small and not easy to detect graphically. eFigure 2 (<http://links.lww.com/EDE/A373>) displays the cohort effect with "drift" and the non linear cohort estimates for overweight and obesity in women and men.

DISCUSSION

We used an age-period-cohort analysis to better understand the increase in prevalence of obesity in France. In univariate analyses of obesity prevalence, age, period, and cohort were each associated with obesity, even if each cannot be interpreted independently. The age-period-cohort analysis showed no obvious irregularity in the evolution of obesity

prevalence with period between 1997 and 2006. However, the birth cohort analysis showed an acceleration for cohorts born in the mid-1960s, suggesting a change in obesity susceptibility for generations born after the 1960s, especially in women; there was a deceleration for cohorts born at the end of the Second World War and during the following 2 decades. The nonlinear cohort effect is more obvious in women than in men for both overweight and obesity—perhaps because BMI is a better reflection of fat mass accumulation in women than men.¹⁴

Some limitations of the ObEpi surveys must be recognized.⁵ The surveys were not based on random samples, but on the permanent panel of a poll institute. Therefore, some subjects were present in more than 1 survey (from 1997 to 2006, 23% of subjects [$n = 16,380$] had 2 measures, 7% of subjects [$n = 5222$] had 3 measures, and 3% of subjects [$n = 2330$] had measures at all survey periods). We also analyzed the age-period-cohort models including only 1 random observation per subject, even though this altered the representativity of each survey and decreased the number of subjects. The results remained the same, but the P value of the test for the nonlinear cohort effect decreased to 0.10 in men and 0.06 in women. Another limitation was that weight and height variables were not measured by trained investigators, but rather were reported by the surveyed individuals. To limit reporting bias, participants were asked, whenever possible, to measure themselves before reporting anthropometric data. It is likely that this constraint explains part of the nonresponse. However, as the methodology of the ObEpi studies remained identical over the 4 surveys, the resulting bias probably had less effect on the estimation of trends and accelerations than on the crude estimation of prevalence, unless the bias changed over time. The methodology of these studies has some advantages; the low cost and simplicity of the procedures make it possible to repeat the surveys and to follow the evolution of obesity prevalence in France over time.

Other studies have investigated the effect of birth cohort on the prevalence of obesity,^{9,10,16,17} but they did not all use a full age-period-cohort approach. Jacobsen et al,¹⁶ for example, showed in a Norwegian cohort that, for a given age, the mean BMI and percentages of obese men or women were higher in the younger members of the cohort. We observed the same in our data, as illustrated in Figure 3. In a Finnish cohort, Lahti-Koski et al¹⁷ also showed that, in men, the younger the birth cohort, the higher the BMI. In that cohort, the strongest increase in obesity prevalence with age was in men born between 1953 and 1957, whereas, in our study, the acceleration was observed for men and women born during the late 1960s. However, the analysis in these reports did not allow an interpretation of the observed trends as a specific effect of birth cohort, because it could not be distinguished from the effect of time period.

The difficulties related to the implementation of age-period-cohort models and the interpretation of the model param-

eters may explain why there are only a few studies that have used the full age-period-cohort approach to analyze the obesity epidemic. To our knowledge, there are only 2 recent studies,^{9,10} and they used other methods for model parameterization.

First, Allman-Farinelli et al⁹ assessed the individual contributions of age, period, and birth cohort to the prevalence of overall overweight (BMI ≥ 25 kg/m²) and obesity (≥ 30 kg/m²) in the Australian population in 1990, 1995, and 2000. They concluded that age, period, and cohort were all independently associated with the prevalence of overweight. Age and period were also associated with obesity, but birth cohort was not. Effects were similar for men and women, except for the effect of birth cohort; the rates of overweight in women increased more with age in the recent birth cohorts than for men. In that study, the identification problem was overcome by setting 2 consecutive cohort categories equal to each other. However, as already mentioned, the choice of these cohorts is arbitrary, and this method provides one estimation of effect among many possibilities; this approach does not allow any conclusion as to the independence of the effects of age, period, and cohort, nor to the effect of trend.⁸ The other study in which the full age-period-cohort model was used was in a Korean population of men between 1992 and 2000.¹⁰ The authors assessed the evolution of the prevalences of diabetes, overweight, and obesity with age, period, and cohort. Obesity and overweight increased annually in men aged 28–59 years, and the younger birth cohorts had higher age-specific prevalences. Diabetes was more frequent among the younger birth cohorts and corresponded to the changes in obesity, but the magnitude of this effect was slightly lower than that for obesity. The constraints used to estimate the parameters were not specified in that paper and, as with the Australian study, we cannot compare their results directly with ours.

It is tempting to speculate, as previous authors^{9,10} have done, that the increase in obesity prevalence between 1997 and 2006 corresponds to both a positive period effect (an environment more and more permissive to obesity affecting all individuals living during that period) and a positive cohort effect (younger generations more affected). Because obesity is a chronic disease with a slow rate of reversal or cure, the cohort effect may be interpreted as reflecting a lifelong exposure to an obesogenic environment. Therefore, we can assume that childhood experience contributes to the cohort effect even if our data are limited to adult ages. Moreover, a study conducted in Denmark in various birth cohorts for boys aged 7–11 years and among young men also showed an increase in obesity prevalence in cohorts born from late 1960s onward.¹⁸ That study did not use a formal age-period-cohort analysis; however, the evolution of obesity prevalence was concordant in young men aged 19 and in boys aged 7 only according to the year of birth and not according to the year of measurement. These results support the idea that very early

determinants are responsible for these changes, rather than later effects such as during puberty. This study was also concordant with our study in showing a decelerating trend around the Second World War, but slightly later in Denmark than in France.

Some authors have suggested that conditions in early life, rather than later, have a profound effect on the life-long risk of obesity.^{19–21} The decelerating trend in obesity in France for cohorts born at the end of the Second World War may be related to the difficult living conditions during this period. At the end of the Second World War, industrial production in France was down to half of its prewar level and agriculture was at a complete standstill, due to the lack of men and machinery.²² Food rationing continued after the war years, until 1947–1948.²² People born in this time period may have experienced nutritional restriction in utero or in early life. The acceleration in obesity prevalence with birth cohort in our data, for the cohorts born after 1965, may be related to the marked improvement of living conditions that accompanies the economic boom in France known as “the 30 glorious” years (the period from 1945 to 1973).²² An increase in energy intake (with low-quality carbohydrates and fats) and a decline in physical activity are almost universal consequences of industrial development and improvement of living conditions.²³ The trend in the prevalence of overweight seems more closely related to the changes in living conditions and nutrition in women than men.

In conclusion, an age-period-cohort analysis has shown that the recent birth cohorts were more affected by an age-related increase in obesity during the period 1997 to 2006 in France, especially women. Other studies using different methodologies, and in countries as diverse as Denmark, Australia, and Korea, have also concluded that people born from the 1960s onwards seem to be at a particular risk of developing obesity. Our results also suggest a stabilization of the trend for obesity prevalence for cohorts born in the 1970s and 1980s.

Although the obesity epidemic became apparent in adults only in the 1990s in France, some of its origins (as in other countries) can be found as early as the mid 1960s. Investigations are needed to identify changes in the early life environment of these cohorts that could be responsible for this increased susceptibility to obesity.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank J. M. Joubert, S. Fages, and C. Moisan from Produits Roche, G. Bonnelye, J. Hovart, and P. Périé from TNS Sofres, and B. Balkau from INSERM unit 780 for their contributions.

REFERENCES

1. Popkin BM, Doak CM. The obesity epidemic is a worldwide phenomenon. *Nutr Rev*. 1998;56:106–114.
2. Gutierrez-Fisac JL, Banegas Banegas JR, Artalejo FR, Regidor E. Increasing prevalence of overweight and obesity among Spanish adults, 1987–1997. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24:1677–1682.
3. Mokdad AH, Serdula MK, Dietz WH, Bowman BA, Marks JS, Koplan JP. The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991–1998. *JAMA*. 1999;282:1519–1522.
4. Maillard G, Charles MA, Thibault N, et al. Trends in the prevalence of obesity in the French adult population between 1980 and 1991. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999;23:389–394.
5. Charles MA, Eschwege E, Basdevant A. Monitoring the obesity epidemic in France: the Obepi surveys 1997–2006. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16:2182–2186.
6. Clayton D, Schifflers E. Models for temporal variation in cancer rates. I: Age-period and age-cohort models. *Stat Med*. 1987;6:449–467.
7. Clayton D, Schifflers E. Models for temporal variation in cancer rates. II: Age-period-cohort models. *Stat Med*. 1987;6:469–481.
8. Holford TR. Understanding the effects of age, period, and cohort on incidence and mortality rates. *Annu Rev Public Health*. 1991;12:425–457.
9. Allman-Farinelli MA, Chey T, Bauman AE, Gill T, James WP. Age, period and birth cohort effects on prevalence of overweight and obesity in Australian adults from 1990 to 2000. *Eur J Clin Nutr*. 2008;62:898–907.
10. Kwon JW, Song YM, Park H, Sung J, Kim H, Cho SI. Effects of age, time period, and birth cohort on the prevalence of diabetes and obesity in Korean men. *Diabetes Care*. 2008;31:255–260.
11. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000;320:1240–1243.
12. Carstensen B. Age-period-cohort models for the Lexis diagram. *Stat Med*. 2007;26:3018–3045.
13. Keiding N. Statistical inference in the Lexis diagram. *Philos Trans R Soc Lond*. 1990;332:487–509.
14. Gallagher D, Visser M, Sepulveda D, Pierson RN, Harris T, Heymsfield SB. How useful is body mass index for comparison of body fatness across age, sex, and ethnic groups? *Am J Epidemiol*. 1996;143:228–239.
15. Lean ME, Han TS, Deurenberg P. Predicting body composition by densitometry from simple anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr*. 1996;63:4–14.
16. Jacobsen BK, Njolstad I, Thune I, Wilsgaard T, Lochen ML, Schirmer H. Increase in weight in all birth cohorts in a general population: the Tromsø Study, 1974–1994. *Arch Intern Med*. 2001;161:466–472.
17. Lahti-Koski M, Jousilahti P, Pietinen P. Secular trends in body mass index by birth cohort in eastern Finland from 1972 to 1997. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25:727–734.
18. Olsen LW, Baker JL, Holst C, Sorensen TI. Birth cohort effect on the obesity epidemic in Denmark. *Epidemiology*. 2006;17:292–295.
19. Botton J, Heude B, Maccario J, Ducimetiere P, Charles MA. Postnatal weight and height growth velocities at different ages between birth and 5 y and body composition in adolescent boys and girls. *Am J Clin Nutr*. 2008;87:1760–1768.
20. Oken E, Gillman MW. Fetal origins of obesity. *Obes Res*. 2003;11:496–506.
21. Stettler N. Nature and strength of epidemiological evidence for origins of childhood and adulthood obesity in the first year of life. *Int J Obes (Lond)*. 2007;31:1035–1043.
22. Fourastié J. *Les trente glorieuses; ou, La Revolution invisible de 1946 a 1975*. Paris: Fayard; 1979.
23. Ludwig DS, Pollack HA. Obesity and the economy: from crisis to opportunity. *JAMA*. 2009;301:533–535.

Publication invitée dans la revue Obésité :

**Utilisation de l'approche âge-période-cohorte pour
l'étude de l'évolution de la prévalence de l'obésité
en France dans les études ObEpi**

Utilisation de l'approche âge–période–cohorte pour l'étude de l'évolution de la prévalence de l'obésité en France dans les études ObEpi

Evolution of obesity prevalence in France. An age–period–cohort analysis

I. Diouf · M.-A. Charles · P. Ducimetière · A. Basdevant · E. Eschwege · B. Heude

© Springer-Verlag France 2010

Résumé L'objectif de cette étude était d'analyser l'effet de la cohorte de naissance dans l'évolution de la prévalence de l'obésité après prise en compte de l'âge et de la période d'enquête. Pour chaque année d'enquête ObEpi (1997, 2000, 2003, 2006), des données sur le poids et la taille ont été obtenues par des questionnaires envoyés à 20 000 ména-

ges représentatifs de la population nationale. La prévalence de l'obésité a été analysée à l'aide d'un modèle logistique, avec l'âge, la période et la cohorte comme variables explicatives. Étant donné la relation linéaire entre ces variables, seuls les effets non linéaires peuvent être estimés de manière unique dans un modèle avec certaines contraintes imposées par le statisticien. Un écart important à la linéarité a été noté pour l'effet cohorte uniquement : nous avons observé une accélération de l'augmentation de la prévalence de l'obésité pour les sujets nés à partir du milieu des années 1960, aussi bien pour les hommes que pour les femmes, mais de façon plus prononcée pour les femmes. Ces résultats suggèrent que, comparés aux anciennes générations, les hommes et les femmes nés après les années 1960 ont été exposés à un environnement qui a augmenté leur susceptibilité à l'obésité tout au long de la vie. **Pour citer cette revue : Obes 5 (2010).**

Mots clés Prévalence obésité · Âge · Effet cohorte · ObEpi

Abstract We investigated the impact of birth cohort on the changes in obesity prevalence after taking into account age and survey period. We analyzed data from 4 national surveys conducted in 1997, 2000, 2003, and 2006. For each survey, self-reported data on weight and height were recorded on mailed questionnaires sent to a sample of 20,000 households, representative of the French population. We modelled the prevalence of obesity using logistic regression with age, cohort and period as explanatory variables. As these variables are linearly dependent, only nonlinear effects can be estimated uniquely and interpreted, after imposing specific chosen constraints in the models. There was a substantial departure from a linear trend only for the cohort effect in both sexes: there was an acceleration in the prevalence of obesity with birth cohort for individuals born after the mid-1960s, and this was stronger in women than in men. Compared with older generations, men and women born in the late 1960s may have been subject to early exposures that

I. Diouf (✉)
Inserm U1018 CESP, 16, avenue Paul-Vaillant-Couturier,
F-94807 Villejuif cedex, France
e-mail : Ibrahima.diouf@inserm.fr

I. Diouf · M.-A. Charles · E. Eschwege · B. Heude
Inserm unité 780, recherche en épidémiologie et biostatistique,
IFR69, F-94807 Villejuif cedex, France

I. Diouf · M.-A. Charles · P. Ducimetière · E. Eschwege ·
B. Heude
Université Paris-Sud, 63, rue Gabriel-Peri,
F-94270 Kremlin-Bicêtre, France

P. Ducimetière
Inserm unité 909, F-94807 Villejuif cedex, France

A. Basdevant
Département de nutrition, Assistance publique–Hôpitaux de Paris,
hôpital Pitié-Salpêtrière, 47–83, boulevard de l'Hôpital,
F-75013 Paris, France

Faculté de médecine Les Cordeliers,
université Pierre-et-Marie-Curie–Paris-VI, F-75252 Paris cedex
05, France

Inserm unité 755 Nutrimique, F-75004 Paris, France

Centre de recherche en nutrition humaine d'Île-de-France
(CRNH-IdF), 74, rue Marcel-Cachin, F-93017 Bobigny, France

Cet article est une version française d'un papier précédemment
publié dans la revue *Epidemiology*. Diouf I, Charles MA,
Ducimetière P, Basdevant A, Eschwege E, Heude B (2010)
Evolution of obesity prevalence in France: an age-period-cohort
analysis. *Epidemiology* 21:360–5.

increased their lifelong susceptibility to obesity. *To cite this journal: Obes 5 (2010).*

Keywords Obesity prevalence · Age · Cohort Effect · National Surveys

Introduction

Les données récentes des enquêtes ObEpi (Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité) ont rapporté une augmentation rapide de la prévalence de l'obésité des adultes de 18 ans ou plus dans la période 1997 à 2006 (de 9 à 13 % chez les hommes et de 8 à 14 % chez les femmes) [1,2].

En épidémiologie, on évalue l'évolution de la prévalence des maladies dans le temps, mais cette évolution peut être due à trois facteurs : l'âge, la période et la cohorte. Par exemple, le risque de maladies chroniques (comme le diabète de type 2, l'ostéoartrite, les maladies cardiovasculaires) augmente avec l'âge, du fait du vieillissement [3,4]. Par ailleurs, des enquêtes successives peuvent mettre en évidence une augmentation de la prévalence de l'obésité au fil du temps, il s'agit d'un effet période [5]. De plus, des individus de la même génération ont connu des conditions de vie comparables depuis leur naissance qui pourraient avoir affecté leur état de santé à l'âge adulte de façon similaire ; cet effet est appelé cohorte de naissance. Les effets de l'âge, de la cohorte de naissance et de la période ne sont pas identifiables indépendamment, puisque ces trois variables sont liées. Les modèles âge–période–cohorte ont été développés pour distinguer leurs effets [3,4]. Ces modèles ont été utilisés récemment pour étudier la prévalence de l'obésité en Australie et en Corée [6,7]. Ces études ont conclu que les prévalences du surpoids et de l'obésité ont été plus élevées pour les cohortes de naissances les plus jeunes, celles nées après les années 1960. Nous avons analysé les données des enquêtes ObEpi pour étudier un effet cohorte de naissance dans la prévalence de l'obésité en France.

Méthodes

Enquêtes ObEpi

Les enquêtes ObEpi ont été décrites plus en détail dans une publication précédente [8]. Des enquêtes transversales ont été réalisées en 1997, en 2000, en 2003 et en 2006 par l'institut de sondage « Taylor Nelson–Société française d'enquêtes par sondage » (TNS–Sofres). Les données ont été recueillies par des questionnaires envoyés à un échantillon de 20 000 ménages. Un échantillonnage représentatif

de la population française par la méthode des quotas a été réalisé, en fonction de la distribution de l'âge, du sexe, de la catégorie socioprofessionnelle, de la région et de la taille du lieu de résidence, en référence aux données les plus récentes estimées par l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee). Il s'agissait d'un échantillon permanent constitué par l'institut de sondage sur la base du volontariat. Cinq cent cinquante nouveaux ménages sont rajoutés chaque mois à cet échantillon permanent en remplacement de 550 qui ont été retirés. Les données aberrantes, les données manquantes, de même que les données des femmes enceintes ont été retirées des analyses.

Population d'étude et données mesurées

Tous les membres des ménages ayant 15 ans ou plus ont été priés de mesurer leur poids et leur taille, avec l'aide d'un autre membre du ménage si possible, et de reporter leurs valeurs sur le questionnaire. Des instructions détaillées et illustrées sur la façon de mesurer la taille (à l'aide d'une règle contre un mur) ont été fournies.

L'IMC a été calculé, comme le poids, en kilogrammes divisé par la taille au carré. L'obésité a été définie par un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m² pour les adultes et à l'aide des seuils âge et sexe spécifiques définis par le groupe de travail et d'étude sur l'obésité (The International Obesity Task Force) [9] pour les participants ayant 15–18 ans. Les différences de taux de réponses liées aux caractéristiques des populations ont été prises en compte dans l'analyse à l'aide de pondérations permettant de refléter les caractéristiques de la population française au moment de l'enquête.

Analyses statistiques

L'obésité étant une affection fréquente, nous n'avons pas utilisé les modèles APC classiques qui s'appliquent aux maladies rares, mais avons modélisé la prévalence de l'obésité à l'aide d'un modèle de régression logistique ayant l'âge, la période et la cohorte de naissance comme variables explicatives qualitatives (modèle dit « modèle complet »). Pour limiter le nombre de paramètres, nous avons utilisé des groupes d'âges de trois ans, ce qui a permis en outre de maintenir la correspondance stricte entre les classes d'âge, de période et de cohorte, les enquêtes ayant été réalisées tous les trois ans. Les individus nés après 1982 et avant 1923 étaient peu nombreux, nous les avons supprimés des analyses. Finalement, 23 classes d'âge de trois ans (de 16 à 82 comme milieux de classes) et 20 catégories de trois ans d'étendue pour la cohorte (de 1924 à 1981) ont été retenues ; la période était définie par les quatre enquêtes qui ont été réalisées tous les trois ans. Les cas et les non-cas d'obésité ont été dénombrés pour chaque case de 3 × 3 × 3 ans du diagramme de Lexis (Fig. 1). Cette méthodologie est bien connue pour les

modèles âge-période-cohorte [10,11]. Ces trois variables (âge, période, cohorte) sont interdépendantes. Si deux de ces variables sont connues, la troisième est déterminée. Par exemple, une personne âgée de 31 ans en 2006 est née en 1975 ; une personne née en 1975 et âgée de 25 ans a été nécessairement enquêtée en 2000.

Notre objectif était d'étudier l'effet de la cohorte de naissance indépendamment de l'âge et de la période. Cependant, ces trois variables ne peuvent pas être analysées simultanément et indépendamment dans un même modèle, car la multicollinéarité entraîne un problème d'identification des paramètres [5]. Il faut imposer des contraintes aux

paramètres, et nous avons pour cela choisi la méthode proposée par Carstensen [10], qui ne pose aucune contrainte sur les paramètres de l'âge, où une catégorie de référence est choisie pour la période et la cohorte et où la valeur de la dérivée première (la pente) est fixée à zéro pour la cohorte. Cette dernière contrainte nous permet de tester et de représenter un effet cohorte non linéaire. Le modèle logistique a été paramétré sans intercept avec la période 1997 et la cohorte 1957 comme des catégories de références.

Nous avons ensuite testé la significativité statistique des effets non linéaires en comparant les déviations entre modèles emboîtés (tests du rapport de vraisemblance), entre le modèle avec l'âge seulement et le modèle complet (âge-période-cohorte) [10]. L'évolution linéaire significative de la prévalence de l'obésité observée au cours des enquêtes ne peut être attribuée ni à la période, ni à la cohorte, elle est appelée *drift* [10].

Comme l'IMC et ses déterminants peuvent présenter des différences entre les hommes et les femmes, les analyses ont été faites séparément pour les hommes et les femmes.

Les options de paramétrisation du modèle ont été implémentées dans la librairie Epi du logiciel R avec la fonction `apc.fit`. La librairie est disponible sur le site Internet du CRAN (The Comprehensive R Archive Network, <http://www.r-project.org/>) ou sur la page web <http://www.biostat.ku.dk/~bxc/Epi>. Ce programme avait été développé pour des modèles âge-période-cohorte avec loi de probabilité de type poisson (événements rares), nous l'avons adapté à un modèle logistique (loi binomiale, événements fréquents). Par la suite, la possibilité d'utiliser un modèle logistique a été rajoutée à la fonction `apc.fit`.

Résultats

Parmi les 20 000 ménages interrogés, les taux de réponse étaient de 73, 71, 70 et 67 % respectivement en 1997, 2000, 2003 et 2006. Après exclusion des femmes enceintes, il y avait moins de 2 % de données aberrantes, les données restantes étaient issues de 28 006 sujets en 1997, 26 980 en 2000, 25 770 en 2003 et 24 144 en 2006.

La prévalence de l'obésité a augmenté de 1997 à 2006, pour tous les âges aussi bien pour les hommes que pour les femmes (Fig. 2). Ces résultats ont été montrés précédemment [8]. L'augmentation était plus forte pour les jeunes femmes que pour les jeunes hommes [8]. Les prévalences les plus importantes ont été observées autour de 60 ans. La Figure 3 montre les prévalences de l'obésité en fonction de l'âge, séparément pour chaque cohorte de naissance, pour les hommes et les femmes. Pour chaque cohorte, la prévalence de l'obésité a augmenté avec l'âge. Pour un âge donné, la prévalence de l'obésité a été plus importante pour les cohortes de naissance les plus jeunes. L'augmentation des

Age	85	13%	8%	13%	11%
		131	128	112	159
	82	11%	8%	12%	12%
		91	71	175	219
	31	:	:	:	:
		5%	9%	11%	12%
	28	901	739	727	697
		6%	5%	8%	9%
	25	807	636	507	556
		4%	6%	6%	7%
22	762	508	391	471	
	2%	3%	2%	8%	
19	594	483	451	359	
	1%	2%	3%	3%	
16	512	601	476	420	
	1%	1%	3%	2%	
	637	577	522	441	
	1997	2000	2003	2006	
	Période				

Fig. 1 Les données des enquêtes de 1997 à 2006 chez les femmes sont réparties dans un diagramme de Lexis. Chaque cellule du diagramme comporte le pourcentage de femmes obèses (en gras) et le nombre total de femmes dans chaque groupe d'âge de trois ans et pour chaque année d'enquête. Les cellules en gris correspondent à des femmes de la même cohorte de naissance aux différentes enquêtes

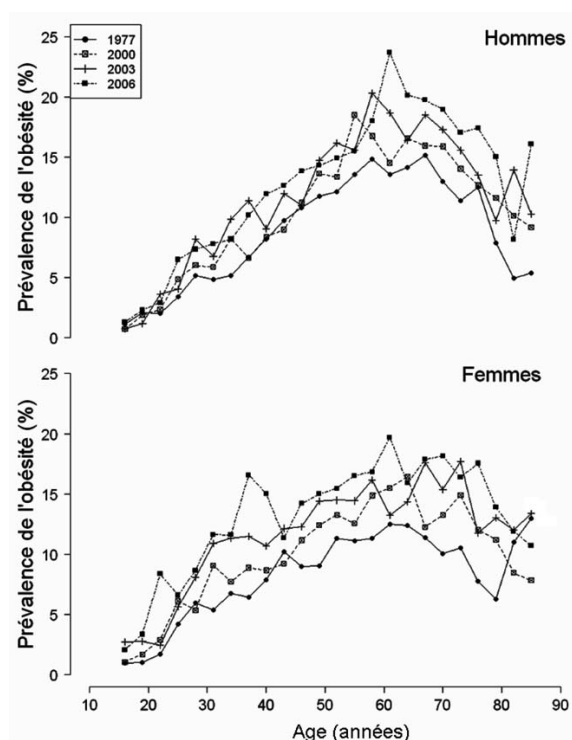


Fig. 2 Prévalence de l'obésité en fonction des groupes d'âge de trois ans pour les différentes années d'enquêtes chez les hommes et les femmes

prévalences de l'obésité était plus importante chez les cohortes de femmes les plus jeunes. Étant donné que les différences de prévalence d'obésité entre deux cohortes peuvent être dues à un effet cohorte de naissance ou un effet période, une paramétrisation spécifique des modèles s'est imposée.

Le Tableau 1 montre les tests des différents effets. Il y avait une évolution constante de la prévalence de l'obésité au cours de la période d'étude, aucun effet non linéaire de la période n'a été noté. Quand cet effet linéaire période est pris en compte, un effet non linéaire de la cohorte est observé chez les femmes, avec une tendance similaire chez les hommes. Les odds ratios (OR) et les intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %) pour l'effet cohorte de naissance sont représentés sur la Figure 4. La Figure 4A montre l'effet non linéaire de la cohorte de naissance combiné au *drift* (l'effet linéaire de la cohorte et/ou de la période). La Figure 4B montre l'effet non linéaire de la cohorte de naissance ajusté sur l'âge et la période. La pente de l'effet cohorte est fixée à zéro, ce qui postule qu'il n'y a pas d'effet linéaire.

Nous avons trouvé une décélération de la prévalence de l'obésité pour les cohortes nées à la fin de la Seconde Guerre mondiale et les deux décennies suivantes et une accélération

pour celles nées autour de la moitié des années 1960, surtout chez les femmes (Fig. 4). Quand les hommes et les femmes étaient combinés, l'effet non linéaire cohorte était observé pour les mêmes cohortes de naissance (résultat non montré).

Discussion

Nous avons utilisé un modèle âge-période-cohorte pour mieux comprendre l'augmentation de la prévalence de l'obésité en France. Les analyses univariées ont montré une association de la prévalence de l'obésité avec chacun de ces paramètres (âge, période, cohorte), mais ces relations ne sont pas interprétables de façon indépendante. La méthode âge-période-cohorte n'a montré aucune évolution irrégulière de la prévalence de l'obésité entre 1997 et 2006. Cependant, l'analyse de l'effet cohorte de naissance a montré une accélération pour les cohortes nées au milieu des années 1960, suggérant une susceptibilité à l'obésité plus importante pour les générations nées à partir de cette époque, surtout chez les femmes. Nous avons trouvé une décélération pour les cohortes nées à la fin de la Seconde Guerre mondiale et les deux décennies suivantes. L'effet non linéaire cohorte est plus marqué chez les femmes, peut-être parce que l'IMC reflète plus une accumulation de masse grasse chez les femmes que chez les hommes [12].

Les enquêtes ObEpi comportent certaines limites. Ces enquêtes ne sont pas basées sur un échantillon représentatif mais sur un panel permanent d'institut de sondage. C'est pour cela que certains individus sont présents à plus d'une enquête (de 1997 à 2006, 23 % des sujets [$n = 16\,380$] ont eu deux mesures, 7 % des sujets [$n = 5\,222$] trois mesures, 3 % des sujets [$n = 2\,330$] ont eu une mesure à toutes les enquêtes). Nous avons aussi analysé les modèles âge-période-cohorte avec une observation choisie aléatoirement pour chaque sujet. Même si cela a affecté la représentativité des enquêtes et réduit le nombre de sujets, les résultats sont restés similaires, même si la significativité des tests de l'effet non linéaire cohorte a baissé ($p = 0,10$ chez les hommes et $0,06$ chez les femmes). Une autre limite des enquêtes ObEpi est liée au fait que le poids et la taille n'ont pas été mesurés par des investigateurs formés mais rapportés par les enquêtés. Pour limiter ce biais, il a été demandé aux enquêtés, si possible, de se mesurer avant de rapporter leurs données anthropométriques. Il semble que cette contrainte explique une partie des non-réponses aux enquêtes. En revanche, la même méthodologie ayant été adoptée pour les quatre enquêtes, ce biais devrait affecter plus les valeurs absolues que nous n'interprétons pas et moins les tendances temporelles observées. La méthodologie des enquêtes ObEpi a quelques avantages ; le faible coût et la simplicité des procédures ont rendu possible la répétition des enquêtes et ont

Tableau 1 Analyse de la déviance pour les tests d'hypothèses sur le modèle âge-période-cohorte, séparément chez les hommes et les femmes. Les enquêtes ObEpi (Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité)

	ddl résiduels	Déviance résiduelle		Comparaisons des modèles emboîtés	Effets testés	ddl	Différence de déviance		p
		Hommes	Femmes				Hommes	Femmes	
Modèle 1 Âge	57	131,5	249,6						
Modèle 1a Âge-drift ^a	56	51,9	62,5	1 et 1a	Effet linéaire de la cohorte ou de la période ajusté sur l'âge	1	79,5	187,1	< 0,0001
Modèle 2a Âge-cohorte	38	25,8	26,7	1a et 2a	Effet non linéaire de la cohorte ajusté sur l'âge	18	26,1	35,7	0,008
Modèle 3 Âge-période- cohorte	36	23,5	25,7	2a et 3	Effet non linéaire de la période ajusté sur l'âge et la cohorte	2	2,3	1,0	0,59
Modèle 2b Âge-période	54	49,3	61,7	2b et 3	Effet non linéaire de la cohorte ajusté sur l'âge et la période	18	25,8	35,9	0,007
Modèle 1b Âge-drift	56	51,9	62,5	1b et 2b	Effet non linéaire de la période ajusté sur l'âge	2	2,6	0,8	0,66

ddl : nombre de degrés de liberté du modèle.

^a L'évolution linéaire de la prévalence de l'obésité observée pendant la période d'enquête, qui ne peut être spécifiquement attribuée à la cohorte ou à la période, est appelée *drift*. Ce modèle inclut l'effet linéaire de la période ou de la cohorte (variable quantitative). Quelle que soit la variable considérée (période ou cohorte), l'estimation du *drift* reste la même.

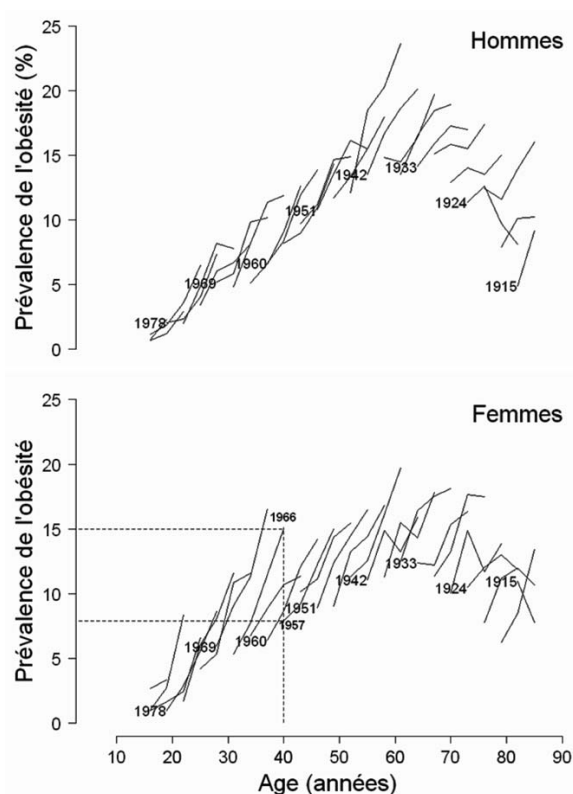


Fig. 3 Prévalence de l'obésité en fonction de l'âge (en classes de trois ans), séparément pour chaque cohorte de naissance (en classe de trois ans) chez les hommes et les femmes. Par exemple, à 40 ans les femmes nées en 1966 avaient eu une prévalence d'obésité plus importante que celles nées en 1957 (15,0 vs 7,9 %, respectivement, comme montré par les pointillés)

permis de suivre ainsi l'évolution de la prévalence de l'obésité en France sur un échantillon de grande ampleur.

D'autres études se sont intéressées à l'effet de la cohorte de naissance dans l'évolution de la prévalence de l'obésité [6,7,13,14], mais elles n'ont pas utilisé un modèle âge-période-cohorte complet. Jacobsen et al. [13] ont montré, au sein d'une population norvégienne, qu'à un âge donné, la moyenne d'IMC et les pourcentages d'hommes et de femmes obèses étaient plus élevés chez les plus jeunes membres de la cohorte. Nous avons observé des tendances similaires, comme illustré sur la Figure 3. Au sein d'une cohorte finlandaise, Lahti-Koski et al. ont montré que chez les hommes, les cohortes de naissance les plus récentes avaient un IMC plus élevé. Dans cette cohorte, l'augmentation la plus importante de la prévalence de l'obésité avec l'âge a été observée chez les hommes nés entre 1953 et 1957 ; dans notre étude, l'accélération a été observée chez les hommes et les femmes nés après les années 1960 [14]. Cependant, la

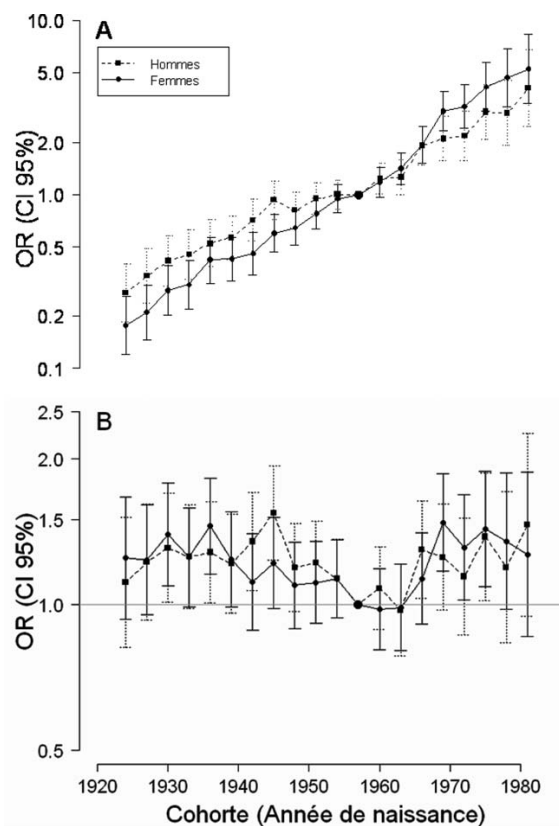


Fig. 4 Odds ratios (intervalle de confiance à 95 % pour chaque OR) pour l'effet de la cohorte de naissance dans la prévalence de l'obésité pour la cohorte de référence 1957, en 1997 (période de référence) chez les hommes et les femmes. A. Le *drift* et l'effet non linéaire sont combinés. B. Représentation de l'effet non linéaire de la cohorte

méthodologie adoptée par Lahti-Koski et al. ne permet pas d'interpréter la tendance observée comme un effet spécifique de la cohorte, cet effet ne peut pas être distingué de celui de la période.

Les difficultés liées à l'implémentation des modèles âge-période-cohorte et à l'interprétation des paramètres de ces modèles pourraient expliquer le faible nombre d'études ayant adopté des modèles âge-période-cohorte complets dans l'étude de l'obésité. À notre connaissance, il y a eu deux études récentes [6,7], et elles ont adopté des approches différentes pour la paramétrisation des modèles.

Tout d'abord, Allman-Farinelli et al. [6] ont étudié les contributions individuelles de l'âge, de la période d'enquête et de la cohorte de naissance dans la prévalence du surpoids ($\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) et de l'obésité ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) en Australie en 1990, en 1995 et en 2000. Ils ont conclu que l'âge, la période et la cohorte étaient tous indépendamment liés à la

prévalence du surpoids. L'âge et la période étaient associés à l'obésité mais pas la cohorte de naissance. Les effets étaient similaires chez les hommes et les femmes, excepté pour l'effet cohorte de naissance, la prévalence du surpoids avait augmenté avec l'âge pour les cohortes les plus jeunes, plus fortement chez les femmes que chez les hommes. Dans cette étude, le problème d'identification des paramètres a été résolu en rendant le risque de deux cohortes successives (en catégories) égal. Cependant, le choix de ces cohortes est arbitraire, cette méthode donne une estimation des effets parmi plusieurs possibilités. Cette approche ne permet pas de conclure ni sur des effets indépendants de l'âge, de la période et de la cohorte, ni sur des tendances [5]. La seconde étude dans laquelle le modèle âge-période-cohorte complet a été utilisé est une étude sur une population d'hommes coréens entre 1992 et 2000 [7]. Les auteurs ont analysé l'évolution de la prévalence du diabète, du surpoids et de l'obésité avec l'âge, la période et la cohorte. L'obésité et le surpoids avaient augmenté d'une année à l'autre chez les hommes âgés de 28 à 59 ans, et les cohortes les plus jeunes avaient montré des prévalences plus élevées pour un âge donné. Le diabète était plus fréquent chez les cohortes les plus jeunes et était cohérent avec la prévalence de l'obésité, mais la tendance était moins importante que celle de l'obésité.

Au vu de nos résultats, nous sommes tentés de supposer, comme l'ont fait d'autres auteurs précédemment [6,7], que l'augmentation de la prévalence de l'obésité entre 1997 et 2006 correspond à la fois à un effet de la période (un environnement obésogène affectant tous les individus vivant pendant cette période) et à un effet cohorte de naissance (les générations les plus jeunes sont plus affectées). Parce que l'obésité est une maladie chronique avec un faible taux de guérison, l'effet cohorte de naissance peut être interprété comme le reflet d'une exposition tout au long de la vie à un environnement obésogène. Ainsi, nous pouvons suggérer que les expositions pendant l'enfance contribuent à l'effet cohorte de naissance, même si nos données sont limitées aux âges adultes. Une étude danoise a montré, avec une cohorte de garçons âgés de 7 à 11 ans et une cohorte de jeunes hommes, une augmentation de la prévalence de l'obésité pour les cohortes nées après les années 1960 [15]. Cette étude n'a pas utilisé les modèles âge-période-cohorte, mais l'évolution de la prévalence de l'obésité a été concordante chez les jeunes hommes âgés de 19 ans et chez les garçons âgés de sept ans en fonction de la cohorte de naissance seulement et pas en fonction de la période d'enquête. Ces résultats soutiennent l'idée que des déterminants très précoces seraient responsables de ces évolutions, et non pas, par exemple, des facteurs liés à l'apparition de la puberté. Cette étude a été aussi concordante avec la nôtre en montrant une décélération autour de la Seconde Guerre mondiale qui a été légèrement plus tardive au Danemark qu'en France.

Des auteurs ont suggéré que l'environnement précoce, plutôt que les conditions de vie ultérieures, pouvait avoir un effet important sur le risque d'obésité tout au long de la vie [15–17]. La décélération de la prévalence de l'obésité en France pour les cohortes nées à la fin de la Seconde Guerre mondiale pourrait être liée aux conditions de vie difficiles pendant cette période. À la fin de la Seconde Guerre mondiale, la production industrielle française a été diminuée de moitié par rapport à son niveau d'avant-guerre, et l'agriculture a été mise en veille du fait du manque d'hommes et de matériel [18]. D'ailleurs, les rations alimentaires ont continué après les années de guerre jusqu'en 1947–1948 [18]. Les individus nés pendant cette période pourraient avoir connu des restrictions nutritionnelles in utero et/ou pendant l'enfance. L'accélération de la prévalence de l'obésité pour les cohortes nées à partir du milieu des années 1960 pourrait être liée à l'amélioration des conditions de vie en France qui a accompagné le boom économique connu sous le nom des « 30 glorieuses » (la période de 1945 à 1973) [18]. Une augmentation de la consommation d'énergie (alimentation riche en sucres complexes et en matières grasses) et une baisse de l'activité physique sont les conséquences du développement industriel et de l'amélioration des conditions de vie [19]. Les tendances de la prévalence du surpoids semblent refléter l'amélioration des conditions de vie et d'alimentation plus chez les femmes que chez les hommes.

Conclusion

L'analyse par la méthode âge-période-cohorte a montré que les cohortes les plus récentes sont plus affectées par une augmentation de l'obésité liée à l'âge pendant la période 1997 à 2006 en France, surtout chez les femmes. D'autres études utilisant des méthodologies différentes, et dans des pays différents comme le Danemark, l'Australie et la Corée, ont aussi montré que les cohortes nées à partir des années 1960 semblent être plus susceptibles de développer une obésité. Nos résultats ont montré une stabilisation de la tendance de l'obésité pour les cohortes nées entre les années 1970 et les années 1980.

Même si l'épidémie de l'obésité des adultes est devenue de plus en plus apparente à partir des années 1990 en France, certaines de ses causes pourraient trouver leur origine au milieu des années 1960. Des recherches supplémentaires sont nécessaires afin d'identifier les changements dans l'environnement précoce de ces cohortes pouvant expliquer l'augmentation de leur susceptibilité à l'obésité.

Remerciements Nous remercions J.-S. Joubert, S. Fages et C. Moisan de Produits Roche, G. Bonnelye, J. Hovart et P. Périé de TNS-Sofres et Beverley Balkau de l'unité 780 de l'Inserm pour leurs contributions.

Références

- Charles MA, Eschwege E, Basdevant A (2008) Monitoring the obesity epidemic in France: the ObEpi surveys 1997–2006. *Obesity* (Silver Spring) 16:2182–6
- Maillard G, Charles MA, Thibault N, et al (1999) Trends in the prevalence of obesity in the French adult population between 1980 and 1991. *Int J Obes Relat Metab Disord* 23:389–94
- Clayton D, Schifflers E (1987) Models for temporal variation in cancer rates. I: age–period and age–cohort models. *Stat Med* 6:449–67
- Clayton D, Schifflers E (1987) Models for temporal variation in cancer rates. II: age–period–cohort models. *Stat Med* 6:469–81
- Holford TR (1991) Understanding the effects of age, period, and cohort on incidence and mortality rates. *Annu Rev Public Health* 12:425–57
- Allman-Farinelli MA, Chey T, Bauman AE, et al (2008) Age, period and birth cohort effects on prevalence of overweight and obesity in Australian adults from 1990 to 2000. *Eur J Clin Nutr* 62:898–907
- Kwon JW, Song YM, Park H, et al (2008) Effects of age, time period, and birth cohort on the prevalence of diabetes and obesity in Korean men. *Diabetes Care* 31:255–60
- Charles MA, Eschwege E, Basdevant A (2008) [Epub ahead of print] Monitoring the Obesity Epidemic in France: the ObEpi Surveys 1997–2006. *Obesity* (Silver Spring)
- Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, et al (2000) Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 320:1240–3
- Carstensen B (2007) Age–period–cohort models for the Lexis diagram. *Stat Med* 26:3018–45
- Keiding N (1990) Statistical inference in the Lexis diagram. *Phil Trans R Soc Lond A* 332:487–509
- Gallagher D, Visser M, Sepulveda D, et al (1996) How useful is body mass index for comparison of body fatness across age, sex, and ethnic groups? *Am J Epidemiol* 143:228–39
- Jacobsen BK, Njolstad I, Thune I, et al (2001) Increase in weight in all birth cohorts in a general population: The Tromsø Study, 1974–1994. *Arch Intern Med* 161:466–72
- Lahti-Koski M, Jousilahti P, Pietinen P (2001) Secular trends in body mass index by birth cohort in eastern Finland from 1972 to 1997. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25:727–34
- Olsen LW, Baker JL, Holst C, et al (2006) Birth cohort effect on the obesity epidemic in Denmark. *Epidemiology* 17:292–5
- Botton J, Heude B, Maccario J, et al (2008) Postnatal weight and height growth velocities at different ages between birth and 5 years and body composition in adolescent boys and girls. *Am J Clin Nutr* 87:1760–8
- Oken E, Gillman MW (2003) Fetal origins of obesity. *Obes Res* 11:496–506
- Fourastié J (1979) *Les 30 glorieuses ou la Révolution invisible de 1946 à 1975*. Fayard, Paris
- Ludwig DS, Pollack HA (2009) Obesity and the economy: from crisis to opportunity. *JAMA* 301:533–5

**Évolutions discordantes de l'anthropométrie
maternelle et du poids de naissance pour les
naissances à terme entre 1972 et 2003 en France**

Discordant time trends in maternal body size and offspring birthweight of term deliveries in France between 1972 and 2003: data from the French National Perinatal Surveys

Ibrahima Diouf^{fa,b}, Marie Aline Charles^{ab}, Beatrice Blondel^c, Barbara Heude^{ab} and Monique Kaminski^c

^aINSERM, Unit 1018, Center for Epidemiology and Populations Health (CESP), ^bVillejuif, Univ Paris-Sud, Faculty of Medicine, Kremlin-Bicêtre, and ^cINSERM UMRS 953 Epidemiologic Research on Perinatal and Women and Children's Health, UPMC Univ Paris, Paris, France

Summary

Correspondence:

Ibrahima Diouf, INSERM
U1018, 16 Avenue Paul
Vaillant Couturier, 94807
Villejuif cedex, France.

E-mail:

ibrahima.diouf@inserm.fr

Diouf I, Charles MA, Blondel B, Heude B, Kaminski M. Discordant time trends in maternal body size and offspring birthweight of term deliveries in France between 1972 and 2003: data from the French National Perinatal Surveys. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2011; **25**: 210–217.

We investigated time trends in maternal weight before and during pregnancy and in infant birthweight in France, from 1972 to 2003, using data on singleton live term births from the representative National Perinatal Surveys of 1972, 1981, 1995, 1998 and 2003 ($n = 8\,664, 4\,494, 11\,445, 12\,006, 12\,692$, respectively). Mothers were interviewed a few days after delivery and data on delivery and the newborn were extracted from hospital records. Maternal prepregnancy weight, height, body mass index and pregnancy weight gain all increased from 1972 to 2003; however, birthweight did not show a parallel trend. After taking gestational age, maternal age, parity, country of origin, newborn gender and maternal smoking during pregnancy into account, mean birthweight increased between 1972 and 1995 but decreased thereafter and, consistently, there was an increase in small-for-gestational age (SGA) and a decrease in large-for-gestational age newborns. Further adjustment for induced delivery, an indicator of obstetric practice, did not change the results. A similar variation has been observed very recently in the US and in Germany. Further research is needed to identify the factors responsible for these discordant changes and especially the factors responsible for the recent increase in SGA since this has been shown to be associated with poorer health in later life.

Keywords: time trends, maternal body size, maternal weight gain, birthweight, small-for-gestational age.

Introduction

An increase in the prevalence of obesity since the 1990s has been well documented in France.^{1,2} French women of childbearing age have not been spared; Blondel *et al.* highlighted an increase in prepregnancy body mass index (BMI) between 1998 and 2003.³ Birthweight is strongly and positively related to maternal preconception weight,^{4,5} as well as with weight gain during pregnancy.^{6,7} Therefore, it would be expected that this increase in maternal weight before pregnancy, and weight gain during pregnancy, would be associated

with an increase in birthweight at the population level.⁵ For example, in Sweden, an increasing trend in large-for-gestational age (LGA) babies has been observed between 1992 and 2003, explained mainly by an increasing trend in maternal BMI.⁸ An upward trend in birthweight parallel to an increase in maternal anthropometry has been reported in several other countries;^{5,8–10} however, two recent studies reported a decrease in mean birthweight: in the US between 1990 and 2005 and in Bavaria (Germany) between 2000 and 2007.^{11,12} High prepregnancy weight and high pregnancy weight gain are also associated with several

perinatal adverse outcomes such as brachial palsy, fracture of the clavicle, shoulder dystocia, meconium aspiration and low Apgar score.¹³ In the last decades, changes in obstetric practices have aimed to prevent these complications, especially using induction of labour and caesarean section before labour.^{14,15} These changes in obstetric practices, in addition to changes in other factors such as maternal age, gestational age, parity, prepregnancy weight, maternal country of origin and smoking status, may also have influenced time trends in birthweight.

The aim of this study was to investigate time trends in birthweight in relation to maternal prepregnancy anthropometry and pregnancy weight gain, in France, from 1972 to 2003, taking potential confounders into account.

Methods

We used data from the French National Perinatal Surveys of 1972, 1981, 1995, 1998 and 2003.^{3,16,17} For the 1972 survey, France was divided into 12 geographic areas and the survey was conducted in a different area each month. A two-stage sampling procedure was used to select births: first, a random sample of maternity units was selected, after stratification for geographic area, hospital status (private or public) and size (annual number of deliveries); second, a random sample of 1 in 4 births was chosen from the delivery register of the maternity units selected. The 1981 survey differed from the 1972 survey by the sample size (a sampling fraction of 1/8). In 1995, 1998 and 2003, the study population included all births during 1 full week. The surveys were approved by the French 'Comité du label des enquêtes statistiques' and the 'Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés'.

The inclusion criteria in this analysis were: singleton livebirths at term, 37 complete weeks of amenorrhoea or more. However, we also display descriptive data for preterm births as there were changes in obstetric practices and preterm management that influenced the profiles of preterm deliveries over the study years.

For all surveys, maternal characteristics (age, parity, cigarette use, height, prepregnancy weight) were obtained by interview in the postpartum period, and medical data on the pregnancy, delivery and the infant's health were extracted from hospital records (induction of labour, caesarean section before labour, maternal weight at delivery, gestational age, birthweight and newborn gender). In France, gestational

age was estimated using the date of the last menstrual period from the 1970s to the 1980s, whereas in the following decades, the last menstrual period method was routinely combined with early ultrasound for assessment of gestational age.

The mother's prepregnancy BMI was calculated as the reported prepregnancy weight (kg) divided by reported height (m) squared. Pregnancy weight gain was calculated as weight at the end of pregnancy (extracted from hospital records) minus prepregnancy weight. Maternal country of origin was categorised in four classes (France, other European countries, North Africa and other countries). Induced delivery was defined as induction of labour or caesarean section before labour, as both interventions have the same impact on the length of gestation. Cigarette smoking during the third trimester of pregnancy was categorised into three groups (no smoking, fewer than 10 cigarettes per day and 10 cigarettes or more per day). The LGA and small-for-gestational age (SGA) births were defined respectively as birthweight over the 90th percentile and below the 10th percentile of French gestational age and gender specific reference curves.¹⁸ Postmaturity was defined as a birth at week 42 of gestation or later.

Maternal age, parity, country of origin, smoking during pregnancy, type of delivery (induced or not), anthropometry (height, prepregnancy weight and BMI, weight at delivery) and infant gestational age and birthweight were described in each survey year by means $\pm$ standard deviations or percentages (numbers). The effect of the survey year was tested by analysis of variance for quantitative traits or by χ^2 test for percentages.

In order to evaluate the time trend in birthweight, after taking possible confounders into account, we assessed mean birthweight in each survey year, after adjustment for gestational age, maternal age, parity, country of origin, newborn gender and maternal smoking during pregnancy, using multiple linear regression analyses. We also estimated odds ratios (OR) for SGA and LGA births for each survey year, with 1995 as reference year, using logistic regression models, adjusting for maternal age, parity, country of origin and maternal smoking during pregnancy.

To investigate the relationships between maternal anthropometry and birthweight and their joint evolution over time, we used standardised regression coefficients from a linear regression model predicting birthweight (adjusted for gestational age) for each

Table 1. Number of infants and mean birthweight $\pm$ standard deviation, in each study year among different study subgroups. The French National Perinatal Surveys

	1972	1981	1995	1998	2003
Total singleton births					
<i>n</i>	10 871	5395	12 869	13 076	14 039
Birthweight (g)	3286 $\pm$ 506	3326 $\pm$ 482	3294 $\pm$ 502	3291 $\pm$ 503	3281 $\pm$ 519
Missing gestational age					
% (<i>n</i>)	9.7 (1056)	7.2 (386)	0.8 (101)	0.4 (50)	0.4 (60)
Birthweight (g)	3245 $\pm$ 530	3285 $\pm$ 500	3241 $\pm$ 438	3316 $\pm$ 480	3131 $\pm$ 554
Preterm births					
% (<i>n</i>)	6.8 (734)	4.6 (253)	4.5 (574)	4.6 (604)	4.9 (692)
Birthweight (g)	2725 $\pm$ 681	2745 $\pm$ 620	2364 $\pm$ 671	2379 $\pm$ 648	2305 $\pm$ 696
Term births ≥ 37 weeks					
<i>n</i>	9081	4756	12 194	12 422	13 287
Birthweight (g)	3336 $\pm$ 455	3361 $\pm$ 451	3338 $\pm$ 448	3336 $\pm$ 450	3333 $\pm$ 454
Term births, with data on maternal weight, gestational age and birthweight available					
<i>n</i>	8684	4494	11 445	12 006	12 692
Birthweight (g)	3337 $\pm$ 451	3361 $\pm$ 448	3339 $\pm$ 446	3335 $\pm$ 449	3332 $\pm$ 453

maternal anthropometric variable, survey year and the interaction between these two variables.

The percentage of induced deliveries and the mean pregnancy weight gain (adjusted for gestational age) were compared between the different categories of prepregnancy BMI (thin: BMI ≤ 18.5 kg/m², normal weight: 18.5–24.9 kg/m², overweight: 25–29.9 kg/m² and obese: 30 kg/m² or more) for each study year.

In order to test specifically whether changes in obstetric practice could have influenced the observed trend, we further adjusted birthweight and the OR for LGA and SGA, for weight gain in pregnancy and induced delivery.

For sensitivity analyses, we described the birthweight trend including infants without data for gestational age. We also analysed the birthweight trend after removing post-term births from the analysis. Finally the trend in mean birthweight was analysed separately in strata of maternal BMI (adjusted for maternal age, country of origin, height, pregnancy weight gain, smoking status during pregnancy, induced delivery and gestational age).

Analyses used Statistical Analysis Software version 9.

Results

Before data selection, the surveys included 56 250 singleton births in total. The percentage of missing values for gestational age decreased over the study

period, from 10% in 1972, to 7% in 1981 to below 1% thereafter (Table 1). In 1972, there were 6.8% preterm births, and this remained around 5% between 1981 and 2003. Mean birthweight in preterm births increased from 1972 to 1981 (2725–2745 g) but decreased from 1981 to 2003 (2745–2305 g). After exclusion of preterm births, missing data for gestational age, maternal weight or birthweight, there were 49 321 mother–infant pairs with term births for analysis.

Over the years, the percentage of younger mothers (<25 years) declined from 50% in 1972 to 19% in 2003 and the percentage of older mothers (≥ 35 years) increased (Table 2). The proportion of mothers of parity two or more decreased slightly (25% in 1972 and 21% in 2003). There were more mothers smoking while pregnant in 1998 than in 1972 (25% vs. 10%) but a slight decrease was observed in 2003 (22%). The rate of induced deliveries (inductions of labour and caesarean sections before labour) increased sharply from 12% in 1972 to 31% in 2003.

From 1972 to 2003, all maternal anthropometric characteristics (height, prepregnancy weight, prepregnancy BMI, weight at delivery and pregnancy weight gain) showed an upward trend (Table 2).

Infant birthweight did not increase over time. The unadjusted mean birthweight in infants born at term increased significantly between 1972 and 1981 ($P = 0.02$), then decreased significantly between 1981 and 1995 ($P = 0.04$) and remained constant thereafter. The percentage of infants who were SGA decreased

<i>n</i>	1972 8684	1981 4494	1995 11 445	1998 12 006	2003 12 692
Maternal age, % (<i>n</i>)					
<25 years	49.7 (4320)	37.8 (1697)	21.2 (2436)	17.6 (2117)	18.7 (2370)
25 to 29 years	29.4 (2549)	37.2 (1671)	38.8 (4440)	38.0 (4557)	33.3 (4226)
30 to 34 years	12.4 (1079)	19.5 (877)	27.9 (3194)	30.1 (3612)	32.4 (4112)
≥35 years	8.5 (736)	5.5 (249)	12.0 (1375)	14.3 (1720)	15.6 (1984)
Parity, % (<i>n</i>)					
0	45.1 (3912)	42.6 (1910)	41.6 (4748)	43.3 (5170)	43.3 (5428)
1	29.7 (2570)	34.3 (1536)	35.2 (4022)	33.6 (4010)	35.7 (4467)
≥2	25.2 (2188)	23.1 (1036)	23.2 (2643)	23.1 (2760)	21.0 (2632)
Maternal origin, % (<i>n</i>)					
France	93.8 (8103)	91.6 (4105)	90.0 (10 281)	90.3 (10 822)	89.4 (11 324)
Other European countries	4.5 (389)	3.1 (137)	3.1 (357)	3.0 (362)	2.5 (315)
North Africa	1.3 (110)	3.8 (172)	4.4 (500)	3.9 (465)	4.1 (517)
Other countries	0.4 (36)	1.5 (66)	2.5 (285)	2.8 (339)	4.1 (515)
Smoking during third trimester, % (<i>n</i>)					
Non-smoker	90.3 (7768)	85.3 (3753)	75.2 (8502)	75.2 (8898)	79.3 (9557)
<10 cigarettes/day	6.2 (534)	9.3 (407)	14.2 (1610)	14.9 (1767)	12.7 (1534)
≥10 cigarettes/day	3.5 (301)	5.4 (239)	10.6 (1197)	9.9 (1173)	7.9 (954)
Induced delivery ^a , % (<i>n</i>)	12.0 (1040)	16.5 (742)	28.3 (3229)	28.5 (3414)	31.0 (3901)
Maternal anthropometry					
Height (cm)	160.8 ± 6.0	161.7 ± 6.0	–	163.7 ± 6.2	164.0 ± 6.3
Prepregnancy weight (kg)	55.3 ± 8.7	56.0 ± 8.7	58.9 ± 10.5	60.1 ± 11.6	61.6 ± 12.5
Prepregnancy BMI (kg/m ²)	21.3 ± 3.1	21.4 ± 3.1	–	22.4 ± 4.1	22.9 ± 4.4
Weight at delivery (kg)	65.6 ± 9.2	67.5 ± 9.1	–	–	74.6 ± 12.6
Pregnancy weight gain (kg)	10.3 ± 3.8	11.6 ± 3.8	–	–	13.0 ± 5.2
Gestational age (weeks)	39.9 ± 1.5	39.9 ± 1.4	39.4 ± 1.2	39.3 ± 1.2	39.5 ± 1.2
Infant's characteristics					
Birthweight (g)	3337 ± 451	3361 ± 448	3339 ± 446	3335 ± 449	3332 ± 453
SGA births, % (<i>n</i>)	10.6 (919)	9.2 (410)	7.5 (863)	7.9 (951)	8.7 (1101)
LGA births, % (<i>n</i>)	11.1 (961)	11.5 (511)	10.8 (1234)	10.7 (1286)	9.9 (1254)
Post maturity, % (<i>n</i>)	12.3 (1070)	11.4 (511)	1.6 (185)	1.2 (146)	1.1 (140)
Female infants, % (<i>n</i>)	48 (4131)	48 (2130)	49 (5605)	49 (5890)	49 (6194)

^aInduction of labour or caesarean section before labour.

All characteristics were significantly different between study years with $P < 0.0001$ (ANOVA test of 4 d.f.) except for crude birthweight ($P = 0.003$); percentage of female infants and gestational age (not significantly different).

BMI, body mass index; LGA, large-for-gestational age; SGA, small-for-gestational age.

between 1972 and 1995 (10.6–7.5%), increased thereafter reaching 8.7% in 2003. The percentage of LGA births remained around 11% until 1998, then decreased slightly to 9.9% in 2003.

After adjusting for gestational age, maternal age, parity, country of origin, newborn gender and maternal smoking during pregnancy, the mean birthweight in term births increased between 1972 and 1995 (47.8 ± 5.9 g $P \leq 0.0001$) and decreased between 1998 and 2003 [-50.9 g (5.2) between 1995 and 2003 $P \leq 0.0001$] (Figure 1). Changes in the risk of LGA and of SGA births, adjusted for maternal age, parity, country of origin and maternal smoking during preg-

nancy, were consistent with this trend in mean birthweight (Figure 1). Indeed, there was a strong decrease in SGA between 1972 and 1995, whereas between 1995 and 2003, an increase in SGA and a decrease in LGA were observed.

The association between maternal prepregnancy BMI and birthweight was stronger in 1972 than in 2003 (standardised regression coefficients (b): 0.20 in 1972, and 0.18 from 1981 to 2003, $P < 0.0001$ for interaction between prepregnancy BMI and survey year). Similarly, the strength of the relationship between maternal pregnancy weight gain and birthweight decreased significantly between 1972 and 2003 ($b = 0.17$ and 0.14,

Table 2. Trends in maternal and infant characteristics in singleton livebirths ≥ 37 weeks of gestation, mean $\pm$ standard deviation for unadjusted variables and % (*n*) for categorical variables. The French National Perinatal Surveys

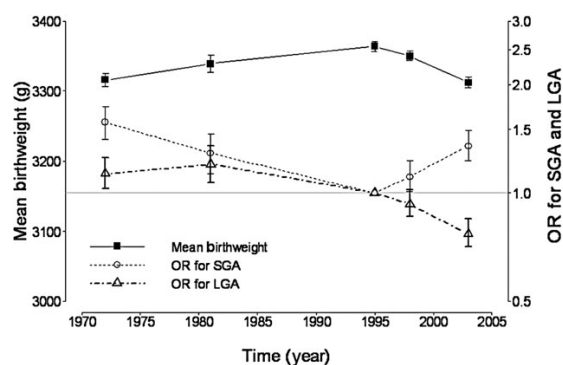


Figure 1. Mean birthweight (adjusted for gestational age, maternal age, parity, country of origin, newborn gender and maternal smoking during pregnancy) and 95% confidence intervals; Odds ratios (OR) for large-for-gestational age (LGA) and small-for-gestational age (SGA) births (adjusted for maternal age, parity, country of origin and maternal smoking during pregnancy) and 95% confidence intervals by survey year with 1995 as reference year (term births). The French National Perinatal Surveys.

respectively, $P < 0.0001$ for interaction). The relationship between maternal height and birthweight also seemed to be stronger in 1972 than in 2003 ($b = 0.19$ and 0.17 , respectively), even if the test of interaction between maternal height and survey year on birthweight was not significant. The strength of the association between birthweight and maternal anthropometric characteristics decreased more sharply between 1972 and 1981; there were fewer changes from 1981 onwards.

Whatever the prepregnancy BMI, pregnancy weight gain increased between 1972 and 2003 (Figure 2).

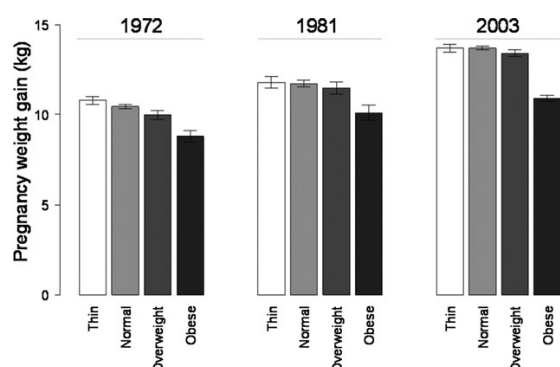


Figure 2. Mean pregnancy weight gain (standard error) adjusted for gestational age according to prepregnancy body mass index at each survey year (term births). The French National Perinatal Surveys.

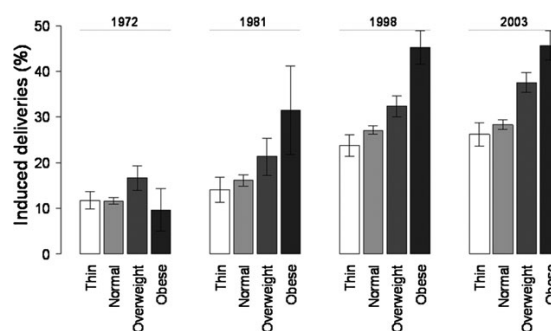


Figure 3. Percentages of induced deliveries (labour induction or caesarean before labour) according to maternal body mass index categories (term births). The French National Perinatal Surveys.

However, the increase over time was smaller in obese women (from 7.6 kg [95% confidence interval (CI) 6.9, 8.4] in 1972 to 8.3 kg [95% CI 7.4, 9.3] in 2003, $P < 0.0001$) than in thin women (from 11.0 kg [95% CI 10.8, 11.3] to 13.7 kg [95% CI 13.5, 14.0], $P < 0.0001$). When mean birthweight was estimated with further adjustment for the mother's weight gain during pregnancy, birthweight was stable between 1972 and 1981 (3375 ± 4.7 g to 3371 ± 6.0 g) and decreased between 1981 and 2003 (3298 ± 4.1 g in 2003, $P < 0.0001$). Data on weight gain during pregnancy were not available in 1995 and 1998.

From 1972 to 2003, the percentage of induced deliveries increased from 12% to 25% in thin women and from 15% to 40% in obese women (Figure 3). Induced deliveries increased for all categories of birthweight between 1972 and 2003, but more sharply for LGA births between 1981 and 1995 (results not shown). It is of note that there were no significant changes in the percentages of induced deliveries between 1995 and 2003.

The trend in adjusted birthweight was unchanged after additional adjustment for induced deliveries (data not shown). The observed trends in mean birthweight were unchanged in the sensitivity analyses: combining infants with and without gestational age available in the same model, removing post-term births from the analysis and in an analysis stratified by categories of maternal BMI (results not shown).

Discussion

Although the maternal anthropometric characteristics positively associated with birthweight increased from 1972 to 2003, birthweight did not show the expected

upward trend over these years. When possible known confounders were taken into account, birthweight showed an increasing trend from 1972 to 1995 but a decrease from 1995 onwards. Over the period 1972–2003, weight gain monitoring and management at the end of pregnancy improved in France, resulting in less weight gain in obese women and more induced deliveries (caesarean sections before labour and inductions of labour). However, taking into account the percentage of induced deliveries and weight gain during pregnancy, the trend in birthweight was not explained.

Our study is the first to report the time trends in maternal prepregnancy anthropometry, pregnancy weight gain and infant birthweight and their inter-relationships in France, and a strength of this study is that data are based on large, national, representative samples of births.

Data on maternal prepregnancy anthropometry are based on self-reported weight and height and this could have induced bias in our results. Self-reported body weight may underestimate the true weight, especially among overweight women.^{19,20} However, as our data on prepregnancy weight are based on mothers' self-report in all survey years, the effect of under-reporting of prepregnancy weight on the change in maternal prepregnancy weight and its relationship with birthweight over time may be limited. In our data, in spite of a possible under-reporting of weight, women's weight increased for all BMI categories but birthweight did not increase accordingly. It has been recently shown that an under-reporting of body weight would lead to an overestimation of the statistical association between maternal weight and birthweight.²¹ A second possible source of bias concerned the changes in the methods of estimation of gestational age between 1972 and 2003. Indeed, in the 1970s, gestational age was estimated only from the last declared menstrual period, whereas the 1980s have seen the generalisation of ultrasound in combination with the last menstrual period for assessing gestational age. This could explain why missing values for gestational age were more frequent in 1972 and 1981 than later (below 1% between 1995 and 2003) and also partly explains the much higher percentages of preterm and post-term infants in 1972 than in 2003, that could be more likely attributed to misclassification. The trend in mean birthweight was unchanged when estimated on all births, including those without documented gestational age, suggesting that the observed trend in mean birthweight is not biased by missing data on gestational age.

The fact that we selected term deliveries only, may have led to a selection bias because lean and morbidly obese women are more at risk of preterm delivery, and they may have been under-represented in our study sample. However, this selection was probably similar from 1995 to 2003, and therefore has affected the trend in mean birthweight less over this period than in previous years. Gestational age was reported in weeks and this can be a limit for our study, as a decrease of only a few days in gestational age can influence birthweight. However, gestational age was reported in weeks in all five surveys and should affect birthweight in the same way from 1972 to 2003. We selected only term births for this study because of the decrease in mean birthweight in preterm births between 1981 and 1995. This decrease may be due to changes in gestational age estimations after the 1980s and also to changes in neonatal care with the growing ability to maintain preterm babies alive, with a very low birthweight.

Previous studies have investigated time trends in mothers' anthropometry and pregnancy weight gain in relation to birthweight in countries comparable to France.^{5,7–10} In contrast to our results, the increase in maternal anthropometry was generally accompanied by an increase in mean birthweight and in the proportion of LGA births. A study on all Illinois births between 1950 and 1990 demonstrated an overall increase in birthweight and an increase according to generations within families.⁹ A study from Canada between 1978 and 1996 highlighted an increase over time in maternal anthropometry (weight and height before conception), an increase in mean birthweight and LGA births and a decrease in SGA births.⁵ A Finnish study showed an increase in maternal height, prepregnancy weight and BMI in three cohorts in the area of Helsinki (1954–63, 1985–86 and 2000–01).⁷ They also highlighted an increase in pregnancy weight gain between the first and the second cohort but not between the later two cohorts. In parallel, the mean birthweight and the proportions of LGA births increased between the first and the second cohorts and were stable thereafter. A Swedish study showed an increase in the percentage of overweight and obese women between 1992 and 2001, an increase in mean birthweight and in the prevalence of LGA births before adjustment for maternal and pregnancy characteristics.⁸ The increase in the prevalence of LGA births disappeared after adjustment for maternal BMI and maternal smoking. A study from Switzerland reported that all maternal anthropometric characteristics

increased between 1986 and 2004, as well as mean birthweight.¹⁰

Only two recent studies have shown results comparable to ours. A Bavarian study reported an increase in maternal pregnancy weight gain and a decrease in birthweight in singleton term births after accounting for potential confounders.¹² In the US, the mean weight of singleton term births has recently been shown to decrease from 1990 to 2005, and especially after 1999.¹¹ This decline was not explained by maternal and neonatal characteristics or by trends in obstetric practice. Data on maternal prepregnancy BMI or gestational weight gain were not available in this study, as acknowledged by the authors, but accounting for the increasing trend in maternal BMI in the US would have adjusted fetal growth estimates further downwards. It is noteworthy that, similar to our study, the decrease in mean birthweight was reflected in both an increase in SGA and a decrease in LGA prevalences.

The relationship between maternal prepregnancy anthropometry, pregnancy weight gain and birthweight is well known. Many studies have reported that maternal weight and height before conception are related to birthweight, including studies from Denmark,¹³ Switzerland⁸ and the UK.²² Among these maternal anthropometric factors related to birthweight, prepregnancy weight, which is a combination of lean and fat mass, appears to be important.²³ However, as shown by the decrease in standardised regression coefficients of maternal variables on birthweight, the relationship between maternal anthropometry and birthweight has declined over time in France. It suggests the growing impact of other factors, which progressively obscure the association between maternal and infant anthropometries. Among them, we explored the role of pregnancy weight gain and induced delivery, which reflect changes in obstetric practices.

Mean pregnancy weight gain increased significantly between 1972 and 2003 for all maternal BMI categories, except for obese women between 1981 and 2003. The trend in pregnancy weight gain in obese women could have limited the proportion of LGA births in these women. However, the decrease in LGA births over time was observed in all women, despite a frank increase in mean pregnancy weight gain, indicating that this is unlikely to be the main explanation. Induced deliveries (induction of labour and caesarean sections before labour) increased with time in all women, but more sharply in the overweight and the obese. The

increased rates of induced deliveries especially for LGA births from 1972 to 1995 reflect changes in obstetric practice. These practices may have had some impact on overall birthweight but less on birthweight for a given gestational age. Induced deliveries in post-term pregnancies and the increase in induced deliveries in LGA births could have modified the natural range of birthweight in France towards lower values. However, there were no significant changes in the percentage of induced deliveries between 1995 and 2003. We did not have information on gestational diabetes in this study. Gestational diabetes is more intensively diagnosed and treated and thus could have contributed to the reduction of LGA births.

We have been unable to explain the negative trend in mean birthweight since 1995, but the combination of many factors, each with a small effect on birthweight, might be involved in this trend. As examples, infertility treatments including *in vitro* fertilisation, working conditions during pregnancy, environmental exposures or stress,^{11,24,25} could have been involved, but we could not investigate these hypotheses as these factors were not measured in the French perinatal surveys.

In conclusion, we could show that in France, although maternal prepregnancy BMI and weight gain during pregnancy increased from 1972 to 2003, birthweight tended to decrease from 1995 onwards, and the factors measured in our study did not provide an explanation for this trend. Low birthweight is associated with long-term health disorders and chronic diseases. In this respect, the increasing prevalence of SGA in France, and in other countries such as the US, should prioritise research efforts towards a better understanding of the causes of this time trend.

Acknowledgements

This work was funded by the National Institute of Health and Medical Research (INSERM) in France.

Conflict of interest

No potential conflict of interest relevant to this publication.

References

- 1 Charles MA, Eschwege E, Basdevant A. Monitoring the obesity epidemic in France: the Obepi Surveys 1997–2006. *Obesity (Silver Spring)* 2008; **16**:2182–2186.

- 2 Czernichow S, Maillard-Teyssier L, Vergnaud AC, Peneau S, Bertrais S, Mejean C, *et al.* Trends in the prevalence of obesity in employed adults in central-western France: a population-based study, 1995–2005. *Preventive Medicine* 2008; **48**:262–266.
- 3 Blondel B, Supernant K, Du Mazaubrun C, Breart G. Trends in perinatal health in metropolitan France between 1995 and 2003: results from the National Perinatal Surveys. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction (Paris)* 2006; **35**:373–387.
- 4 Galtier-Dereure F, Boegner C, Bringer J. Obesity and pregnancy: complications and cost. *American Journal of Clinical Nutrition* 2000; **71**:1242S–1248S.
- 5 Kramer MS, Morin I, Yang H, Platt RW, Usher R, McNamara H, *et al.* Why are babies getting bigger? Temporal trends in fetal growth and its determinants. *The Journal of Pediatrics* 2002; **141**:538–542.
- 6 Kari YL, Rössner S, Neovius M. Maternal predictors of birthweight: the importance of weight gain during pregnancy. *Obesity Research & Clinical Practice* 2007; **1**:243–252.
- 7 Kinnunen TI, Luoto R, Gissler M, Hemminki E. Pregnancy weight gain from 1960s to 2000 in Finland. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 2003; **27**:1572–1577.
- 8 Surkan PJ, Hsieh CC, Johansson AL, Dickman PW, Cnattingius S. Reasons for increasing trends in large for gestational age births. *Obstetrics & Gynecology* 2004; **104**:720–726.
- 9 Chike-Obi U, David RJ, Coutinho R, Wu SY. Birth weight has increased over a generation. *American Journal of Epidemiology* 1996; **144**:563–569.
- 10 Frischknecht F, Bruhwiler H, Raio L, Luscher KP. Changes in pre-pregnancy weight and weight gain during pregnancy: retrospective comparison between 1986 and 2004. *Swiss Medical Weekly* 2009; **139**:52–55.
- 11 Donahue SM, Kleinman KP, Gillman MW, Oken E. Trends in birth weight and gestational length among singleton term births in the United States: 1990–2005. *Obstetrics & Gynecology* 2010; **115**:357–364.
- 12 Schiessl B, Beyerlein A, Lack N, von Kries R. Temporal trends in pregnancy weight gain and birth weight in Bavaria 2000–2007: slightly decreasing birth weight with increasing weight gain in pregnancy. *Journal of Perinatal Medicine* 2009; **37**:374–379.
- 13 Orskou J, Henriksen TB, Kesmodel U, Secher NJ. Maternal characteristics and lifestyle factors and the risk of delivering high birth weight infants. *Obstetrics & Gynecology* 2003; **102**:115–120.
- 14 Liston WA. Rising caesarean section rates: can evolution and ecology explain some of the difficulties of modern childbirth? *Journal of the Royal Society of Medicine* 2003; **96**:559–561.
- 15 Vahratian A, Siega-Riz AM, Savitz DA, Zhang J. Maternal pre-pregnancy overweight and obesity and the risk of cesarean delivery in nulliparous women. *Annals of Epidemiology* 2005; **15**:467–474.
- 16 Blondel B, Breart G, du Mazaubrun C, Badeyan G, Wcislo M, Lordier A, *et al.* The perinatal situation in France. Trends between 1981 and 1995. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction (Paris)* 1997; **26**:770–780.
- 17 Carayol M, Blondel B, Zeitlin J, Breart G, Goffinet F. Changes in the rates of caesarean delivery before labour for breech presentation at term in France: 1972–2003. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 2007; **132**:20–26.
- 18 Mamelie N, Munoz F, Grandjean H. Fetal growth from the AUDIPOG study. I. Establishment of reference curves. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction (Paris)* 1996; **25**:61–70.
- 19 Bostrom G, Diderichsen F. Socioeconomic differentials in misclassification of height, weight and body mass index based on questionnaire data. *International Journal of Epidemiology* 1997; **26**:860–866.
- 20 Jalkanen L, Tuomilehto J, Tanskanen A, Puska P. Accuracy of self-reported body weight compared to measured body weight. A population survey. *Scandinavian Journal of Social Medicine* 1987; **15**:191–198.
- 21 Bodnar LM, Siega-Riz AM, Simhan HN, Diesel JC, Abrams B. The impact of exposure misclassification on associations between prepregnancy BMI and adverse pregnancy outcomes. *Obesity (Silver Spring)* 2010; **18**:2189–2191.
- 22 Griffiths LJ, Dezateux C, Cole TJ. Differential parental weight and height contributions to offspring birthweight and weight gain in infancy. *International Journal of Epidemiology* 2007; **36**:104–107.
- 23 Frederick IO, Williams MA, Sales AE, Martin DP, Killien M. Pre-pregnancy body mass index, gestational weight gain, and other maternal characteristics in relation to infant birth weight. *Maternal and Child Health Journal* 2008; **12**:557–567.
- 24 Niedhammer I, O'Mahony D, Daly S, Morrison JJ, Kelleher CC. Occupational predictors of pregnancy outcomes in Irish working women in the Lifeways cohort. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2009; **116**: 943–952.
- 25 Tough SC, Greene CA, Svenson LW, Belik J. Effects of in vitro fertilization on low birth weight, preterm delivery, and multiple birth. *Journal of Pediatrics* 2000; **136**:618–622.

**Variation du poids maternel avant la grossesse en
relation avec la croissance foetale et l'issue de la
grossesse**

Maternal weight change before pregnancy in relation to birthweight and risks of adverse pregnancy outcomes

Ibrahima Diouf · Marie Aline Charles · Olivier Thiebaugeorges ·
Anne Forhan · Monique Kaminski · Barbara Heude ·
The EDEN Mother–Child Cohort Study Group

Received: 14 March 2011 / Accepted: 15 June 2011
© Springer Science+Business Media B.V. 2011

Abstract Maternal weight change before pregnancy can be considered as an indicator of maternal energy balance and nutritional status before conception, and may be involved in early life programming. We aimed to investigate the association of maternal Weight Change Before Pregnancy (WCBP) with fetal growth and adverse pregnancy outcomes. Data are from the French EDEN mother–child cohort where 1,756 mother–child pairs had information on mother’s weight at 20 years, weight just before pregnancy, fetal anthropometry at second and third

trimesters, infant’s birthweight and pregnancy complications. The average annual WCBP between 20 years and start of pregnancy (in kg/year) was categorized as: “Weight Loss” ($n = 320$), “Moderate weight gain” ($n = 721$) and “High weight gain” ($n = 715$). The associations of WCBP with fetal and newborn characteristics and with adverse pregnancy outcomes were analyzed, adjusting for maternal and pregnancy characteristics, including the mother’s prepregnancy BMI. Interactions between WCBP and prepregnancy BMI were tested. Birthweight and estimated fetal weight in the third trimester increased significantly with increasing WCBP in mothers with BMI <25 kg/m². In these mothers, weight loss before pregnancy was associated with a higher risk of newborns small for gestational age (SGA). Whatever the prepregnancy BMI, WCBP was positively associated with a maternal risk of gestational diabetes and hypertension. The ponderal history of mothers before pregnancy can impact on fetal growth and on pregnancy outcomes such as gestational diabetes or hypertension. Our analysis is the first to report that in non-overweight women, those who lost weight before pregnancy are at higher risk of having SGA newborns.

Keywords Weight change · Birthweight · Adverse pregnancy outcomes

Constitution of the EDEN Mother–child cohort study group: MA Charles, M de Agostini, A Forhan, B Heude, P Ducimetière, M Kaminski, MJ Saurel-Cubizolles, P Dargent, X Fritel, B Larroque, N Lelong, L Marchand, C Nabet, I Annesi-Maesano, R Slama, V Goua, G Magnin, R Hankard, O Thiebaugeorges, M Schweitzer, B Foliguet, N Job-Spira.

I. Diouf (✉) · M. A. Charles · A. Forhan · B. Heude
INSERM, Unit 1018, Centre for Research in Epidemiology
and Population Health (CESP), Team 10 “Epidemiology
of Obesity, Diabetes and Renal Disease Over the Life Course”,
16 Avenue Paul Vaillant Couturier, 94807 Villejuif cedex,
France
e-mail: ibrahima.diouf@inserm.fr

I. Diouf · M. A. Charles · B. Heude
Faculty of Medicine, University of Paris-Sud, 94276 Kremlin-
Bicêtre, France

O. Thiebaugeorges
Maternity of Nancy University Hospital, Nancy, France

M. Kaminski
INSERM, UMRS 953, Epidemiological Research on Perinatal
Health and Women’s and Children’s Health, 94807 Villejuif,
France

M. Kaminski
UPMC Univ Paris 06, UMRS 953, 75005 Paris, France

Introduction

Many studies have examined maternal prepregnancy BMI in relation with birthweight [1–5] and other pregnancy outcomes such as anaemia, gestational diabetes, pre-eclampsia, caesarean section [6, 7]. In animals and humans, some studies suggest that maternal ponderal history before pregnancy could also be associated with birthweight and

pregnancy outcomes, independently of attained BMI [8, 9]. Indeed, maternal weight change before pregnancy can be considered as an indicator of maternal energy balance and nutritional status before conception. Women may start pregnancy at a similar BMI, but be on a weight gain or a weight loss dynamic, or in a phase of weight stability. Studying whether weight change before pregnancy influences pregnancy outcomes independently of prepregnancy BMI will help in understanding the close relationship between maternal nutritional status and fetal growth. Hedderson et al. [10] and Rudra et al. [11] reported that US women who gained more weight in the 5 years before pregnancy or after the age of 18 years, had an increased risk of gestational diabetes mellitus, independently of their BMI before pregnancy. Villamor and Cnattingius documented that Swedish women who gained more weight between two consecutive pregnancies had increased risks for gestational hypertension, gestational diabetes and a stillbirth in the second pregnancy, after adjustment for BMI before the first pregnancy, even in non overweight women in both pregnancies [9]. None of these studies investigated the association between weight change before pregnancy and fetal growth or birthweight. There is evidence of an association between birthweight and the risk of chronic diseases in adulthood, such as diabetes and cardiovascular disease [12]. A relation between a mother's weight change before pregnancy and fetal growth would suggest that maternal weight dynamics before pregnancy could be involved in the mechanisms of adult health programming through fetal growth.

The aim of this study was to investigate the association of maternal weight change between age 20 years and pregnancy, with fetal growth and adverse pregnancy outcomes, while taking into account maternal BMI just before pregnancy.

Subjects and methods

Participants

Data were collected for mother–child pairs enrolled in the ongoing EDEN cohort (study of pre- and early postnatal determinants of child development and health), from University Hospitals in Nancy and Poitiers, France [13]. The primary aim of the EDEN cohort is the study of prenatal and early postnatal nutritional, environmental, and social determinants of the child's development and health [14]. Women attending their first prenatal visit before 24 weeks of gestation at the two maternity departments were invited to participate in this study. Enrolment in the study started in February and September 2003 respectively, in Poitiers and Nancy, and lasted 27 months in each centre. Exclusion

criteria were: twin or multiple pregnancies, known diabetes before pregnancy, plans to move outside the region in the next 3 years, French illiteracy. Among eligible women 55% (2002 women) accepted to participate (1,034 women in Nancy and 968 in Poitiers). They are being followed, along with their offspring, for 5 years.

Written consent was obtained for the mother at the study entry and for her offspring after delivery. The EDEN study has been approved by the ethics committee (*Comité Consultatif pour la Protection des personnes dans la Recherche Biomédicale*) of Kremlin Bicêtre Hospital, and the *Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés* (CNIL).

Study design

The mothers' weight at age 20 years, weight before pregnancy and educational level were obtained by interview at inclusion. At 24–28 weeks of amenorrhea, women answered a self-administered questionnaire and had a first clinical examination performed by midwife research assistants. Maternal height was measured with a wall Seca 2006 stadiometer (Hamburg, Germany) to the nearest 0.2 cm. After a 5-min rest, three measures of systolic blood pressure (SBP) were performed at 2 min intervals with an Omron M4I device (Omron Healthcare Europe, Hoofddorp, The Netherlands). Women came to the examination fasting and received a 50 g glucose load. Glucose was measured before and 1 h after the glucose challenge. Measures of fetal anthropometry [head circumference (HC), abdominal circumference (AC), biparietal diameter (BD), femoral length (FL)] were obtained by ultrasound at about 22 weeks, and at about 32 weeks of amenorrhea.

At delivery, neonates were weighed using electronic Seca scales (Hamburg, Germany: Seca 737 in Nancy and Seca 335 in Poitiers). On average 2 days after delivery, a second clinical examination was performed by the same research assistants; the mother's weight was measured using an electronic Terraillon SL 351 (Hanson Ltd, UK) to the nearest 0.1 kg.

Additional data were extracted from the maternity clinical records: clinical diagnosis of gestational diabetes, gestational hypertension, parity, and also for gestational diabetes and gestational hypertension in previous pregnancies for multiparous women. Data on the mother's health prior to the current pregnancy were also collected by questionnaire at 24–28 weeks of amenorrhea. Data on cigarette smoking during the third trimester of gestation were obtained by questionnaire in the post partum period.

The average annual weight change before pregnancy (WCBP in kg/year) was defined as the difference between the weight reported just before pregnancy and the weight at 20 years, divided by the time difference (number of years).

WCBP was then categorized into three groups as “Weight Loss” (<0.0 kg/year, $n = 320$), and two categories of Weight Gain Before Pregnancy (WGBP), separated by the median (“Moderate WGBP” = 0.0 – 0.55 kg/year, $n = 721$ and “High WGBP” > 0.55 kg/year, $n = 715$). Pregnancy weight gain was calculated as measured weight after delivery minus reported weight at inclusion. Prepregnancy Body Mass Index (BMI) was reported as weight (kg) divided by measured height (m) squared. Systolic blood pressure was calculated as the mean of three measures of SBP at 24–28 weeks of gestation. Women were considered as having a history of severe health disorder directly or indirectly associated with weight change when they had either cancer or diagnosed anaemia before pregnancy. Smoking status in pregnancy was defined as a binary variable (whether or not women smoked in the third trimester) and smoking habit was defined as the average daily number of cigarettes smoked during pregnancy.

Large for gestational age (LGA) and small for gestational age (SGA) were defined respectively as birthweight over the 90th percentile and below the 10th percentile of French gestational age and gender specific reference curves [15]. Preterm delivery was defined as gestational age by <37 completed weeks. We estimated fetal weight (EFW) during the second and third trimester of gestation, for women who had ultrasound scans at 20–25 and 30–35 weeks ($n = 1,645$), using the Hadlock formula:

$$\log_{10} \text{EFW} = 1.3596 + (0.00386 * \text{AC} * \text{LF}) + (0.0064 * \text{HC}) \\ + (0.00061 * \text{BD} * \text{AC}) \\ + (0.0424 * \text{AC}) + (0.174 * \text{LF})$$

[16], where AC represents abdominal circumference, FL is femoral length, HC is head circumference and BD represents biparietal diameter.

Statistical analyses

For this analysis, we excluded women under 21 years of age at the beginning of pregnancy ($n = 80$) and also those with a prepregnancy BMI > 40 kg/m² ($n = 13$), as there was little variability in WCBP in these women. In the remaining women, weight at 20 years, birthweight and prepregnancy BMI were missing for respectively 101 (5.3%), 28 (1.5%) and 24 (1.3%) women, thus the analysis is based on 1,756 women. Maternal characteristics, pregnancy characteristics, newborn characteristics and pregnancy outcomes are described according to WCBP categories. Associations were tested by analysis of variance for quantitative traits or by a χ^2 test for proportions, with trend tests across the three WCBP categories. Trend tests by linear or polytomic logistic regression analysis, compared maternal, pregnancy, fetal and newborn and

pregnancy outcome characteristics across the three WCBP categories.

We hypothesized that associations with WCBP could differ in normal vs overweight women before pregnancy. As there was an interaction between BMI before pregnancy and WCBP on birthweight, analyses were stratified on prepregnancy BMI $<$ or ≥ 25 kg/m². For risks of SGA and LGA there were not enough obese women (≥ 30 kg/m²) to constitute a separate category. The risks of SGA and LGA and the mean of birthweight and EFW were estimated after adjustment for recruitment centre, gestational age and newborn gender for birthweight only, smoking habits, maternal age, parity, educational level, pregnancy weight gain, prepregnancy BMI and height. Trend tests were used again. We also tested interactions between current age, parity, maternal smoking and WCBP, on fetal and newborn characteristics. We were not able to investigate potential interactions on gestational hypertension (one and three cases respectively in “Weight Loss” and “Moderate WGBP” categories in women with BMI ≥ 25 kg/m²) nor on gestational diabetes (respectively two and five cases). However we tested the interactions between WCBP and prepregnancy BMI on quantitative 1 h-blood glucose and SBP.

We also examined whether exclusion of (or adjustment for) gestational diabetes and/or gestational hypertension changed the relation between WCBP and mean birthweight.

We performed further investigations on the observed the link between WCBP and fetal growth or the risk of SGA and LGA. First, we excluded women with cancer before pregnancy (there was only a small number of cases) and additionally we adjusted for the mother’s history of anaemia before pregnancy. In further sensitivity analyses, we assessed risks of SGA in women with BMI <25 kg/m² with “Weight Loss” category divided in two classes separated by the median and risks of LGA in women with BMI ≥ 25 kg/m² with “High WGBP” in two categories. We also display the results after restricting the analysis to women with BMI between 18.5 and 25 kg/m². Finally, in multiparous women only, the relations between WCBP and both newborn characteristics and pregnancy complications, were investigated after adjusting for history of gestational diabetes and gestational hypertension.

All analyses used Statistical Analysis Software (SAS) version 9.

Results

Mothers with a moderate WGBP were older at pregnancy, had a lower weight at age 20 and a higher educational level (Table 1). BMI just before pregnancy was the same in the two lower categories of WCBP (21.3 kg/m²). There was no apparent relation between WCBP and cancer prior to

Table 1 Maternal and newborn characteristics and pregnancy complications according to average weight change before pregnancy since the age of 20 years

	<i>n</i>	Weight loss (<0.0 kg/year) mean = −1.08	Moderate WGBP (0.0–0.55 kg/year) mean = 0.20	High WGBP (≥0.55 kg/year) mean = 1.68	<i>P</i> trend
<i>n</i>		320	721	715	
Maternal characteristics					
Age at inclusion (years)	1,756	29.0 ± 4.5	30.3 ± 4.7	28.6 ± 4.4	<0.0001
Total weight change before pregnancy (kg)	1,756	−5.4 ± 4.9	2.3 ± 2.2	11.7 ± 7.2	<0.0001
Weight before pregnancy (kg)	1,756	56.8 ± 9.3	56.8 ± 7.8	69.1 ± 12.3	<0.0001
Weight at 20 years (kg)	1,756	62.2 ± 12.0	54.5 ± 7.7	57.4 ± 9.0	<0.0001
Maternal height (cm)	1,756	162.9 ± 5.9	163.3 ± 6.2	163.8 ± 6.3	0.03
Body mass index before pregnancy (kg/m ²)	1,756	21.3 ± 3.4	21.3 ± 2.7	25.7 ± 4.4	<0.0001
Overweight before pregnancy [body mass index ≥25 kg/m ² % (<i>n</i>)]	1,756	11.6 (37)	8.5 (61)	48.9 (350)	<0.0001
Maternal educational level [% (<i>n</i>)] ^a	1,734				0.01
1 (Before admission at university)		29 (94)	22 (159)	22 (225)	
2 (Admission at university)		20 (63)	14 (102)	22 (155)	
3 (at least 2 years after admission at university)		51 (163)	64 (460)	47 (335)	
Parity [% (<i>n</i>)] ^a	1,754				0.12
0		48 (155)	42 (302)	43 (303)	
1		34 (110)	39 (283)	37 (267)	
≥2		17 (55)	19 (136)	20 (143)	
Cancer before pregnancy [% (<i>n</i>)]	1,755	0 (0)	1.0 (7)	0.7 (5)	0.38
Anaemia before pregnancy [% (<i>n</i>)]	1,756	17.5 (56)	15.4 (109)	14.6 (106)	0.26
Gestational diabetes for the previous pregnancy [% (<i>n</i>)] ^b	1,198	2.4 (5)	3.0 (15)	7.5 (37)	0.0007
Gestational hypertension for the previous pregnancy [% (<i>n</i>)] ^b	1,198	6.3 (13)	6.1 (30)	8.9 (44)	0.13
Pregnancy characteristics					
Pregnancy weight gain (kg)	1,729	9.6 ± 4.8	9.3 ± 4.4	8.4 ± 5.8	0.002
Smoking during 3rd trimester [% (<i>n</i>)]	1,726	21.2 (67)	14.2 (100)	14.3 (101)	0.02
Number of cigarettes smoked, for smokers (mean ± SD)	268	7.9 ± 4.8	7.1 ± 4.4	7.5 ± 5.3	0.02
1 h-plasma glucose at 24–28 week gestation (mmol/l)	1,699	6.2 ± 1.4	6.3 ± 1.4	6.6 ± 1.5	<0.0001
Systolic blood pressure at 24–28 weeks (mmHg)	1,736	117 ± 12	118 ± 12	120 ± 13	<0.0001
Pregnancy complications					
Gestational diabetes [% (<i>n</i>)]	1,755	2.5 (8)	4.2 (30)	11 (76)	<0.0001
Gestational hypertension [% (<i>n</i>)]	1,755	2.2 (7)	3.3 (24)	7.3 (52)	<0.0001

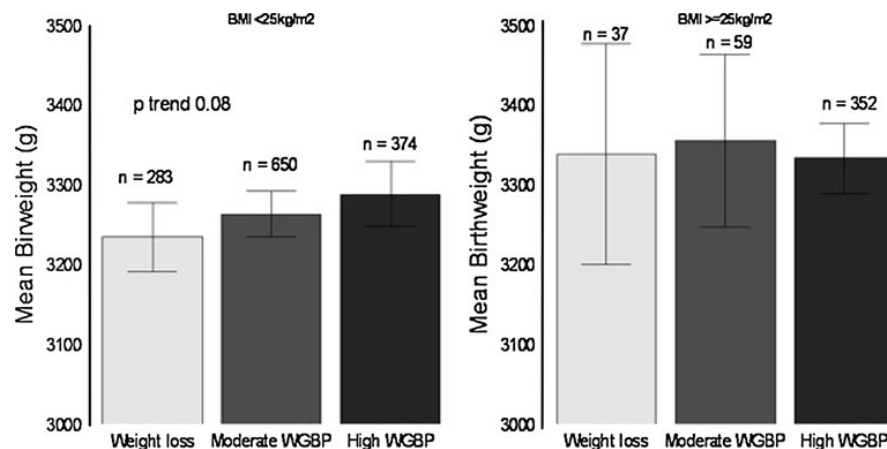
m ± sd if not otherwise stated

^a Trends are tested with polytomic logistic regression^b Multiparous women only

pregnancy. The proportion of women with anaemia before pregnancy was higher in those who had lost weight before pregnancy, but not significantly. In multiparous women, the proportion of women with a history of gestational hypertension tended to be higher in women with high WGBP but the relation was not significant, whereas a significant positive relation between WCBP and history of

gestational diabetes was found. Smoking during pregnancy was more frequent in women who lost weight than in those who gained weight before pregnancy. There were 43% (*n* = 758) primiparous mothers who accepted to participate in the EDEN study, 38% (*n* = 660) with one previous delivery and 19% (*n* = 334) with two or more deliveries. Multiparous women were slightly under-represented in the

Fig. 1 Mean birthweight according to categories of weight change before pregnancy by strata of prepregnancy body mass index (BMI), adjusted for centre, gestational age, newborn gender, smoking habit at 3rd trimester of pregnancy, age, parity, educational level, pregnancy weight gain, prepregnancy body mass index and height. Categories of weight change before pregnancy were defined as: Weight Loss (<0.0 kg/year); Moderate WGBP (0.0–0.55 kg/year); High WGBP: (≥0.55 kg/year)



weight loss category (but there was no significant difference in parity between categories of WCBP, $P = 0.12$).

Gestational age did not differ significantly according to categories of WCBP. Crude mean birthweight, and mean EFW at second and third trimesters increased significantly with WCBP categories. The percentage of SGA decreased (13.4–5.0%) and the percentage of LGA increased (4.4–10.9%) with WCBP.

The association between WCBP and mean birthweight changed according to prepregnancy BMI (P for interaction = 0.03, BMI as a continuous trait). As illustrated in Fig. 1, in women with prepregnancy BMI below 25 kg/m², mean birth weight increased with increasing WCBP, even after further adjustment for prepregnancy BMI within strata, whereas no association was observed in women with BMI over 25 kg/m². As shown in Table 2, the same interaction was observed for the third trimester EFW ($P = 0.06$), and accordingly, the adjusted odds ratios for SGA decreased across categories of WCBP in non-overweight women.

There was no significant interaction between current age, parity or maternal smoking and WCBP on fetal and newborn characteristics (P values for interactions for birthweight respectively = 0.72; 0.87; 0.34). Associations were not modified by the time-gap between age 20 years and pregnancy, parity and smoking status.

The observed relation between WCBP and birthweight remained consistent in the following sensitivity analyses: exclusion of mothers with cancer before pregnancy and adjusting for anaemia prior to pregnancy, exclusion of gestational diabetes and/or gestational hypertension (data not shown). When we excluded women with gestational diabetes and gestational hypertension from analyses and performed additional adjustment for 1 h-blood glucose and SBP at 6 months of pregnancy, adjusted mean birthweight

increased from $3,245 \pm 22$ g in “Weight Loss” category to $3,337 \pm 20$ g in “High WGBP” category (P trend = 0.006) in women with prepregnancy BMI <25 kg/m².

When we subdivided “Weight Loss” category in two classes by the median in women with BMI <25 kg/m² with “Moderate WGBP” as reference, higher risks of SGA were found in both “Weight Loss” classes (OR 1.72 CI 95% 0.93–3.19 in the lower category and OR 1.80 CI 95% 1.01–3.21 in the other category). When “High WGBP” category was divided in two classes in women with BMI ≥25 kg/m² there was again no increase risk of LGA in the higher category of WCBP compared to the others. The results observed in women with normal BMI (18.5–25 kg/m², exclusion of underweight women) were similar to those observed in all women with BMI <25 kg/m² (data not shown).

The percentage of women with gestational diabetes increased from 2.5% in the lowest category of WCBP to 11% in the highest one and gestational hypertension from 2.2 to 7.3%. After adjustment for recruitment centre, maternal age, prepregnancy BMI, height, educational level, parity, smoking habit at 3rd trimester of pregnancy and pregnancy weight gain, the positive association with gestational diabetes remained statistically significant with an OR of 1.9 (95% CI 1.1–3.3) in high compared to moderate WGBP women as well as gestational hypertension (P trend 0.006, Fig. 2). No interaction was found between WCBP and BMI before pregnancy for blood glucose or SBP indicating that the relation between WCBP and gestational diabetes or hypertension was similar whether the mother is overweight or not at the beginning of pregnancy (results not shown).

Finally, in multiparous women only, adjusting for history of gestational diabetes and gestational hypertension did not change the results (results not shown).

Table 2 Fetal and newborn characteristics by categories of weight change before pregnancy, separately in non overweight and overweight women

	Weight loss (<0.0 kg/year)		Moderate WGBP (0.0–0.55 kg/year)		High WGBP (≥0.55 kg/year)		<i>P</i> for interaction*	<i>P</i> trend	
	Cases/ <i>n</i>	OR (95% CI)	Cases/ <i>n</i>	OR (95% CI)	Cases/ <i>n</i>	OR (95% CI)			
Adjusted risk of small for gestational age ^a									
Body mass index <25 kg/m ²	42/283	1.76 (1.10–2.81)	50/659	1	21/365	0.87 (0.47–1.59)	0.05	0.01	
Body mass index ≥25 kg/m ²	1/37	NA	9/61	NA	15/350	NA			
Adjusted risk of large for gestational age ^a									
Body mass index <25 kg/m ²	13/283	0.77 (0.40–1.49)	44/659	1	32/365	1.13 (0.64–2.00)	0.66	0.32	
Body mass index ≥25 kg/m ²	1/37	NA	7/61	NA	46/350	NA			
	<i>n</i>	Mean ± SEM	<i>n</i>	Mean ± SEM	<i>n</i>	Mean ± SEM			
Adjusted estimated fetal weight at third-trimester (g) ^b									
Body mass index <25 kg/m ²	264	1,955 ± 14.3	611	1,989 ± 9.8	346	1,992 ± 13.7	0.06	0.06	
Body mass index ≥25 kg/m ²	37	2,034 ± 44	54	2,011 ± 37	333	2,046 ± 15		0.63	
Adjusted estimated fetal weight at second-trimester (g) ^b									
Body mass index <25 kg/m ²	268	522 ± 3.7	619	524 ± 2.4	343	525 ± 3.5	0.48	0.44	
Body mass index ≥25 kg/m ²	35	535 ± 11.2	56	535 ± 8.7	325	535 ± 3.6		0.79	

SEM standard error of the mean, NA not able to be calculated because of low event rate

^a Adjusted for centre, maternal age, prepregnancy body mass index, height, educational level, parity, smoking habit at 3rd trimester of pregnancy and pregnancy weight gain

^b Estimated fetal weight adjusted for centre, gestational age at ultrasound, newborn gender, women smoking habits, maternal age, parity, educational level, pregnancy weight gain, prepregnancy body mass index and height

* Interaction between weight change before pregnancy and body mass index (as a continuous variable)

Discussion

Our main finding is that in women who were not overweight, weight loss before pregnancy was associated with poor fetal growth and SGA. To investigate whether the increased risk of SGA in women who lost weight before pregnancy was due to extreme weight loss, we divided the “Weight Loss” group into two categories separated by the median and the risk of SGA was similar in the two categories and was lower in women who gained weight before pregnancy.

Weight loss before pregnancy in women with normal weight may have been due to diseases that could also have affected fetal growth. Indeed women in the “Weight Loss” category tended to have more anaemia prior to pregnancy, but the association was not significant. When women with cancer prior to pregnancy were removed from analysis while taking into account anaemia before pregnancy the results were unchanged. Non-overweight women who lost weight were heavier at 20 years than the others; most of them may have lost weight voluntarily or experienced a change in their lifestyle favoring weight loss.

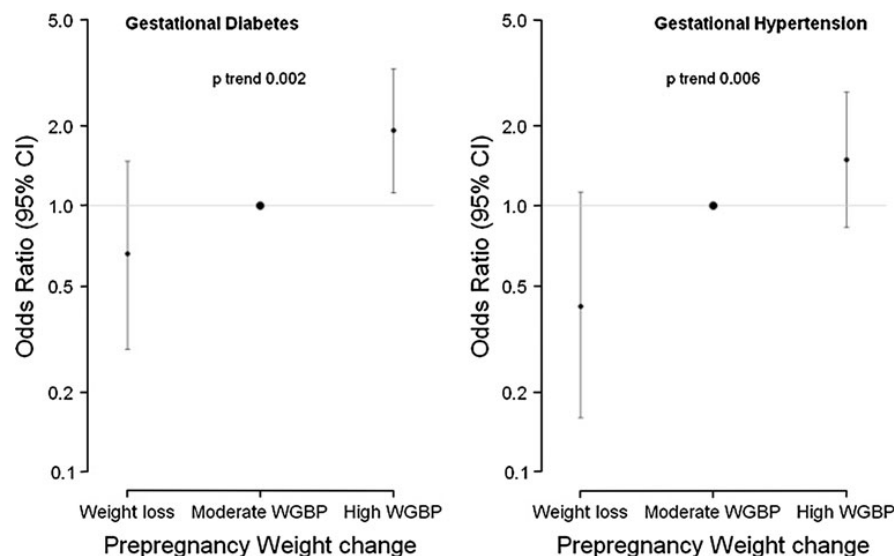
Our results are consistent with animal models that suggest that weight loss due to nutritional restriction before pregnancy is associated with fetal growth retardation and

low birthweight [17]. Rumball et al. found that ewes exposed to undernutrition before pregnancy had smaller fetuses [8]. Weight loss is multifactorial, and whatever its causes (nutritional and/or metabolic factors, psychological state) weight loss may impact on fetal growth.

BMI before pregnancy is positively associated with fetal growth and birthweight, heavier women giving birth to heavier babies [1]. The absence of an association between WCBP and birthweight in overweight women, suggests that whatever their weight dynamic before pregnancy, these women have sufficient nutrients availability for fetal development.

Our results confirm the previous findings on the influence of maternal weight change before pregnancy or between pregnancies, on risks for gestational diabetes and gestational hypertension [9–11, 18–21]. Indeed, Hedderson et al. and Villamor et al. concluded that independently of prepregnancy BMI or BMI in the first pregnancy, women who gained more weight before pregnancy or between two consecutive pregnancies, had significantly higher risks of pre-eclampsia, gestational hypertension, gestational diabetes, stillbirths and large for gestational age infants [10, 18]. Weight change before pregnancy and weight change between successive pregnancies may not be comparable. Weight change before pregnancy may be the result of

Fig. 2 Odds ratios for gestational diabetes and gestational hypertension according to weight change before pregnancy adjusted for centre, maternal age, prepregnancy body mass index, height, educational level, parity, smoking habit at 3rd trimester of pregnancy and pregnancy weight gain. Categories of weight change before pregnancy were defined as: Weight Loss (<0.0 kg/year); Moderate WGBP (0.0–0.55 kg/year); High WGBP (≥ 0.55 kg/year)



nutrition, physical activity, diseases and general standards of living while interpregnancy weight change includes, among other factors, post-partum weight retention. However, in our study, the results did not differ significantly according to parity, indicating that post-partum weight retention included in the WCBP of the multiparous women did not have a major impact on the relations we found. Besides, studies on interpregnancy weight change reported changes in a short span of time (1–2 years) whereas in our study WCBP could refer to changes over a far longer period, 9–10 years on average.

It has been previously shown that overweight women who lost weight before pregnancy had a reduced risk of gestational diabetes and gestational hypertension [9]. In our study, the risk of gestational diabetes and hypertension tended to be reduced in women who lost weight before pregnancy. The association was not statistically significant probably due to the power of the study which was only sufficient to detect the trends. Taking into account the history of gestational diabetes and gestational hypertension did not modify our findings. Our results indicate that weight loss before pregnancy could be recommended to overweight women, in order to reduce the risks of gestational diabetes and gestational hypertension, without increasing the risk of small for gestational age babies.

Our study is the first to report maternal ponderal history before pregnancy, in relation with birthweight and the risk of adverse pregnancy outcomes in France. Characteristics of women (including parity) who accepted to participate in the EDEN study could be compared to those for women who were included in the French nationally representative perinatal survey in 2003 (year of the start of the EDEN study) [22]. Our study may lack power for stratified

analyses and interaction tests, but the observed trends did not indicate that factors such as parity modified the results. However, a possible source of bias for the present analysis is that data on maternal prepregnancy weight and weight at 20 years are based on self-reports. It has been recognized that body weight is particularly underestimated among overweight women [23, 24]. However a recent validation study in women of reproductive age found that 84% of women were classified into appropriate BMI categories on the basis of self-reported weights and heights [25]. It is difficult to tell whether a misreporting bias could account for the lack of association in overweight women. Weight at 20 years may be difficult to recall but the age at start of pregnancy (time since age 20 years) did not influence the results. Recall bias is also possible if women who had experienced large weight changes recalled better or worse their weight at 20 years.

Conclusion

Our results suggest that the ponderal history of the mothers before pregnancy can impact on fetal growth and on pregnancy outcomes such as gestational diabetes or hypertension. Our analysis is the first to report that in non-overweight women, those who lost weight before pregnancy are at higher risk of SGA. This confirms that in humans, maternal weight dynamic before conception could play a role in the process of early-life programming.

Acknowledgments The EDEN Study is funded by grants from the Foundation for Medical Research, the French Ministry of Research: the Institut Fédératif de Recherche program, the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale Human Nutrition National

Research Program, and the Diabetes National Research Program (via a collaboration with the French Association for Diabetes Research), the French Ministry of Health Perinatal Program, the French Agency for Environment Security, the French National Institute for Population Health Surveillance, the Paris-Sud University, the French National Institute for Health Education, Nestlé, the National Education Health Insurance (MGEN), the French Speaking Association for the Study of Diabetes and Metabolism, the National Agency for Research (nonthematic program), and the National Institute for Research in Public Health (TGIR health cohort 2008 program). We thank Beverley Balkau who reviewed the manuscript for content and language.

References

- Hull HR, Dinger MK, Knehans AW, Thompson DM, Fields DA. Impact of maternal body mass index on neonate birthweight and body composition. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(4):416, e1–6.
- Mohanty C, Prasad R, Srikanth Reddy A, Ghosh JK, Singh TB, Das BK. Maternal anthropometry as predictors of low birth weight. *J Trop Pediatr*. 2006;52(1):24–9.
- Pickett KE, Abrams B, Selvin S. Maternal height, pregnancy weight gain, and birthweight. *Am J Hum Biol*. 2000;12(5):682–7.
- Rondo PH, Tomkins A. Maternal overweight/obesity and birthweight of newborn babies. *J Trop Pediatr*. 2005;51(2):125–6.
- Cnattingius S, Bergstrom R, Lipworth L, Kramer MS. Prepregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 1998;338(3):147–52.
- Sahu MT, Agarwal A, Das V, Pandey A. Impact of maternal body mass index on obstetric outcome. *J Obstet Gynaecol Res*. 2007;33(5):655–9.
- Baeten JM, Bukusi EA, Lambe M. Pregnancy complications and outcomes among overweight and obese nulliparous women. *Am J Public Health*. 2001;91(3):436–40.
- Rumball CW, Bloomfield FH, Oliver MH, Harding JE. Different periods of periconceptional undernutrition have different effects on growth, metabolic and endocrine status in fetal sheep. *Pediatr Res*. 2009;66(6):605–13.
- Villamor E, Cnattingius S. Interpregnancy weight change and risk of adverse pregnancy outcomes: a population-based study. *Lancet*. 2006;368(9542):1164–70.
- Heddersson MM, Williams MA, Holt VL, Weiss NS, Ferrara A. Body mass index and weight gain prior to pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(4):409, e1–7.
- Rudra CB, Sorensen TK, Leisenring WM, Dashow E, Williams MA. Weight characteristics and height in relation to risk of gestational diabetes mellitus. *Am J Epidemiol*. 2007;165(3):302–8.
- Varvarigou AA. Intrauterine growth restriction as a potential risk factor for disease onset in adulthood. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2010;23(3):215–24.
- Drouillet P, Forhan A, De Lauzon-Guillain B, et al. Maternal fatty acid intake and fetal growth: evidence for an association in overweight women. The 'EDEN mother-child' cohort (study of pre- and early postnatal determinants of the child's development and health). *Br J Nutr*. 2008;101(4):1–9.
- Slama R, Thiebaugeorges O, Goua V, et al. Maternal personal exposure to airborne benzene and intrauterine growth. *Environ Health Perspect*. 2009;117(8):1313–21.
- Mamelle N, Munoz F, Grandjean H. Fetal growth from the AUDIPOG study. I. Establishment of reference curves. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1996;25(1):61–70.
- Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements—a prospective study. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;151(3):333–7.
- Picone O, Servely JL, Chavatte-Palmer P. Developmental origin of human adult disease: which importance for obstetrical practice? *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2007;36(4):338–43.
- Glazer NL, Hendrickson AF, Schellenbaum GD, Mueller BA. Weight change and the risk of gestational diabetes in obese women. *Epidemiology*. 2004;15(6):733–7.
- Huang Z, Willett WC, Manson JE, et al. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med*. 1998;128(2):81–8.
- Kannel WB, Garrison RJ, Dannenberg AL. Secular blood pressure trends in normotensive persons: the Framingham study. *Am Heart J*. 1993;125(4):1154–8.
- Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, et al. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *Jama*. 1997;278(13):1078–83.
- Drouillet P, Kaminski M, De Lauzon-Guillain B, et al. Association between maternal seafood consumption before pregnancy and fetal growth: evidence for an association in overweight women. The EDEN mother-child cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2009;23(1):76–86.
- Jalkanen L, Tuomilehto J, Tanskanen A, Puska P. Accuracy of self-reported body weight compared to measured body weight. A population survey. *Scand J Soc Med*. 1987;15(3):191–8.
- Bostrom G, Diderichsen F. Socioeconomic differentials in misclassification of height, weight and body mass index based on questionnaire data. *Int J Epidemiol*. 1997;26(4):860–6.
- Brunner Huber LR. Validity of self-reported height and weight in women of reproductive age. *Matern Child Health J*. 2007;11(2):137–44.

La variation de poids au premier trimestre de la grossesse en relation avec la croissance foetale

Specific role of maternal weight change in the first trimester of pregnancy on birth size

Ibrahima Diouf,^{1,2} Jérémie Botton,¹ Marie Aline Charles,^{1,2} Olivier Morel,³ Anne Forhan,^{1,2} Monique Kaminski,^{4,5} Barbara Heude,^{1,2} and the EDEN Study Group

Authors' affiliations

¹INSERM, CESP Centre for Research in Epidemiology and Populations Health, U1018 Team 10

"Life-long epidemiology of obesity, diabetes and chronic renal disease", F-94807, Villejuif,

France; ²Univ Paris-Sud 11, UMRs 1018, F-94807, Villejuif, France; ³Regional Maternity,

University of Nancy; ⁴INSERM, UMRS 953, Epidemiological research on perinatal health and

women's and children's health, F-94807 Villejuif, France; ⁵UPMC Univ Paris 06, F-75005,

Paris, France.

Constitution of the EDEN Mother-child cohort study group : MA Charles, M de Agostini, A

Forhan, B Heude, P Ducimetière, M Kaminski, Mj Saurel-Cubizolles, P Dargent, X Fritel, B

Larroque, N Jélong, L Marchand, C Nabec, I Annesi-Maesano, R Sliama, V Goua, G Maguin, R

Hankard, O Thiebaugeorges, M Schweitzer, B Folliguet, N Job-Spira

Corresponding author

Ibrahima Diouf

INSERM U1018 16 Avenue Paul Vaillant Coururier

94807 Villejuif cedex, FRANCE

Tel: +33 1 45 59 51 01 Fax: +33 1 47 26 94 54

ibrahima.diouf@inserm.fr

Abstract

Objective: The specific role of weight change in the first weeks of gestation in fetal growth has not been fully explored in humans. Therefore, our aims were to investigate: 1. The association between weight change in the first trimester of pregnancy (WCT1) and size at birth in term pregnancies; independently of weight change later in pregnancy; 2. The role of placental weight in this relationship.

Methods: From 2002 women included in the French EDEN study, 1744 mother-child pairs reached term, had prepregnancy weight available and at least 5 measures of weight in pregnancy. We extrapolated women's weight at each week of gestation with a three-degrees polynomial model and estimated weight change during each trimester of gestation.

We used a multivariate linear model to investigate the associations between WCT1 and birth size after taking into account potential confounders (age, parity, BMI, tobacco use, educational level, length of gestation, newborn gender, weight change after the 1st trimester and centre of study). Then, we performed path analyses to investigate whether the relation between WCT1 and birth size could be mediated by placental weight.

Results: Median weight change in the first trimester of pregnancy was 3.2kg (interquartile interval: 1.9-4.6). After taking into account weight gain in later gestation, WCT1 was positively associated with birth weight (beta: 17.7±4g/kg, p <0.0001, vs 27.4 g/kg for weight change in the 2nd trimester and 12.2 g/kg for weight change in the 3rd trimester) and with placental weight (4.8±1.5g/kg, p=0.001). Results of path analysis showed that there was no direct association between WCT1 and birth size but that this association was mediated by placental weight.

Conclusions: Weight change during the first weeks of pregnancy may impact on fetal growth independently of weight change later in pregnancy but through its effects on placental growth and function.

Keywords: Weight change, first trimester, pregnancy, birth size

Introduction

Maternal prepregnancy body mass index (BMI) is strongly and positively associated with birthweight after accounting for gestational age (ref. 1). When BMI before pregnancy is taken into account, maternal weight gain during pregnancy has an independent positive effect on birthweight (ref. 2, 3, 4). High maternal prepregnancy BMI is associated with lower weight gain during pregnancy, which may in part be due to medical advice but may also indicate a regulation of gestational weight gain based on maternal fat stores at the start of pregnancy (ref. 2). Maternal weight gain in early pregnancy is explained mainly by both an expansion of plasma volume and of fat stores to sustain fetal perfusion and nutrition throughout pregnancy (ref. 5, 6). Maternal weight gain later in pregnancy is more influenced by fetal and placental weight increase and fluid retention. Therefore, maternal weight gain in the first trimester of pregnancy may have a specific effect on fetal growth. Few studies have focused on the pattern of weight gain during pregnancy, in relation with pregnancy outcomes. Abrahams et al. reported that each kilogram of maternal weight gain during the first and second trimesters was associated with an increase in birthweight (ref. 7). Neufeld et al. showed that maternal weight change from the first to the second trimester (between the 3rd and 6th month) was strongly associated with birth length, but not weight change between the 6th and 9th month, and concluded that mid-gestation may be a sensitive period for linear fetal growth (ref. 8).

Maternal weight change early in pregnancy may influence fetal growth through various mechanisms: quantitative and qualitative difference in energy intake and therefore an availability of nutrients for fetal and placental growth (ref. 7, 9); plasma volume expansion and fat storage in early pregnancy (ref. 6). On the other hand, obesity and vomiting in early pregnancy appear to be specifically related to maternal weight change in early pregnancy.

The aim of this study was to investigate the specific relationship between maternal weight

change in the first trimester of pregnancy and fetal growth and birth size.

Methods

Participants

Data were collected for mother-child pairs enrolled in the ongoing EDEN mother-child cohort (study of pre- and early postnatal determinants of child development and health), from University Hospitals in Nancy and Poitiers, France (ref. 10). Women attending their first prenatal visit before 24 weeks of gestation at these two maternity departments were invited to participate in this study. Enrolment in the study started in February and September 2003 in Poitiers and Nancy respectively, and lasted 27 months in each centre. Exclusion criteria were: multiple pregnancies, known pregestational diabetes, plans to move outside the region in the next three years, lack of ability to speak and read French. Among eligible women 55% (2002 women) accepted to participate (1 034 women in Nancy and 968 in Poitiers). The women and their offspring are being followed over five years.

Written consent was obtained for the mother and for her offspring after delivery. The EDEN study has been approved by the ethics committee (*Comité Consultatif pour la Protection des personnes dans la Recherche Biomédicale*) of Kremlin Bicêtre Hospital, and by the *Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL)*.

Data collection

The mothers' prepregnancy weight and educational level were obtained by interview at inclusion. At 24-28 weeks of gestation, they answered a self-administered questionnaire and a clinical examination was performed by midwife research assistants. Maternal height was measured with a wall Seca 2006 stadiometer (Hamburg, Germany) to the nearest 0.2cm. Measures of fetal anthropometry (head circumference (HC), abdominal circumference (AC), biparietal diameter (BD), femoral length (FL)) were obtained by ultrasound at about 22

weeks, and 32 weeks of amenorrhea.

The same research assistants performed a second clinical examination, on average two days after delivery. The mother's weight was measured with the same protocol as above. The newborn were weighed using an electronic Seca scales (Hamburg, Germany: Seca 737 in Nancy and Seca 335 in Poitiers) and birth length was measured with a wooden somatometer (Testut, Béthune, France).

Additional data were extracted from the maternity records: mother's weight at each prenatal visit (eight measures on average), parity and placental weight. Placental weight was systematically recorded in Poitiers centre whereas in Nancy it was recorded in case of caesarean. Data on frequent vomiting in early pregnancy were obtained by questionnaire at recruitment. Data on cigarette use before pregnancy was obtained by questionnaire at 24-28 weeks of gestation and those for cigarette use during the third trimester of gestation were obtained by questionnaire in the post-partum period.

Generated variables

Maternal education was categorised in three levels: "Before admission at university", "Admission at university" and "≥2 years after admission at university". We defined three categories of cigarette smoking: "never" for women who did not smoke both before and during pregnancy; "before pregnancy only" for women who smoked before but not during pregnancy; and "in pregnancy" for women who declared smoking during pregnancy. We estimated fetal weight (EFW) during the second and third trimester of gestation using the Hadlock formula based on four measures: head circumference, abdominal circumference, biparietal diameter, femoral length (ref. 11). Fetal growth between the second and the third trimester of pregnancy was estimated by calculating the EFW in the third trimester minus EFW in the second trimester. Also fetal growth between 6 months and delivery was

calculated as birthweight minus EPW at 6 months. Large for gestational age (LGA) and small for gestational age (SGA) were defined as birthweights over the 90th percentile and below the 10th percentile, respectively, of French gestational age and gender specific reference curves (ref. 12). The newborn's ponderal index was computed as birthweight (kg) divided by birth length (m) cubed. Prepregnancy BMI was calculated as reported weight before pregnancy divided by height (m) squared. BMI categories were defined by: thin (BMI <18.5 kg/m²), normal (BMI between 18.5 and 25 kg/m²), overweight (BMI between 25 and 30 kg/m²) and obese (BMI ≥30 kg/m²).

Population selection

From the 2002 mothers included in the EDEN study, we excluded 142 mother-child pairs with fewer than five measures of maternal weight during pregnancy. Among the mothers with at least five measures of weight during pregnancy we excluded 14 whose weight before pregnancy was missing. From the remaining mothers, we excluded from this analysis the 102 with preterm births, as weight change in the first trimester was not related to prematurity and preterm babies may have experienced specific situations which would have affected their growth in utero. Analyses were performed for 1744 mother-child pairs.

Estimation of weight change

In the EDEN study measures of women's weight through pregnancy were not obtained at the same gestational ages. Therefore, we would have many missing values if we studied weight change at given period during pregnancy. The important number of measures of women's weight at different times during pregnancy (8 measures on average) allowed us to have a precise estimation of women's weight at each week of gestation.

Maternal weight, at each week of gestation was estimated using a third-degree polynomial model, which included a subject random effect on the intercept, slope and curvature and

based on women's weights measured during prenatal visits. When compared, the observed weight before pregnancy (mean ± standard deviation = 62.2±12.8, which was not included in the model) and the predicted weight (mean ± standard deviation = 62.3±12.7) were highly correlated ($r=0.99$). Thereafter we computed weight change at each trimester of pregnancy: for the first trimester (WCT1), predicted weight at 14 completed weeks minus predicted weight at start of gestation; for the second trimester (WCT2), predicted weight at 28 completed weeks minus predicted weight at 14 weeks; for the third trimester (WCT3), predicted weight at delivery (adjusted for gestational age) minus predicted weight at 28 weeks.

Statistical analysis

Characteristics of the mother and their newborns are described by means ± standard deviations and percentages (n). The evolution of the average weight of mothers during gestation was modelled within BMI strata. Associations between WCT1 and maternal characteristics (age, BMI, cigarette smoking, parity, education, frequent vomiting in early pregnancy and recruitment centre) were estimated with a linear regression model.

The associations between WCT1 and fetal growth and birth size were analysed in three steps. Firstly, the associations between WCT1 and fetal growth, birthweight, placental weight and birth length were analysed by linear models, with adjustment for recruitment centre, maternal age, education, prepregnancy BMI, maternal height, and additional adjustment for gestational age (gestational age at ultrasound for the EPW at the second and third trimester), cigarette smoking, parity and the newborn's gender. The relations between WCT1 and SGA and LGA were analysed with a logistic model with the same adjustments as before, except for gestational age and newborn gender.

in a second step, we adjusted for WCT2 and WCT3 to investigate whether the observed associations were independent of weight gain in later gestation.

In the final step, we selected the 1304 mother-child pairs for whom placental weight was available. Placental weight at delivery was considered to be a marker of placental growth and function. As used before in the EDEN study we adopted path analysis to investigate whether a causal relationship between WCT1 and birth size (birth weight and length) was mediated by the placenta (ref. 13). **Figure 1** displays the model we postulated for birthweight. A single-headed arrow represents the direct effect of one variable on another, with a relation defined by a linear equation. We postulated that WCT1 might influence birthweight through placental function. In path models a given variable can be an explanatory variable in one equation and an outcome in another one. The assumption of normality is required for all variables that are influenced by at least one variable (ref. 14). Variables included in the model were pre-adjusted for variables that were significantly related with them, when considered in multivariable models (see legend of **Figure 1**). Path analyses allow an estimation of the indirect effects of a variable on an outcome (effects that are mediated by other variables) (ref. 14).

The conditions of validity of the path model were verified with some usual criteria: the hierarchical chi-square test (p value >0.05), the Goodness of Fit Index (GFI between 0.95 and 1), the Adjusted Goodness of Fit Index (AGFI between 0.95 and 1) and the Root Mean Square Error of Approximation (RMSEA <0.05) (ref. 14).

The different paths in the model (representing the relations between the different variables) can be associated with standardized partial correlation coefficients that are interpreted as coefficients of correlation between two variables when all the other variables are held constant.

The same approach was used to assess the potential mediation of the placenta in the association between WCT1 and birth length. We assessed whether the relations were different by recruitment centre, newborn gender, parity, BMI and cigarette smoking, and vomiting in early pregnancy.

For sensitivity analyses we have done the same investigations in subjects from Poitiers centre only where placental weight was systematically recorded.

All analyses used SAS software (version 9.2). In particular, the TCALLS procedure was used for path analyses.

Results

In a first step of our analysis we excluded women with less than five measures of weight during pregnancy. When we compared women who were included versus those who were excluded in term-births, those who were included declared less tobacco use before and during pregnancy (p=0.006) and had a higher study level (p=0.02).

In a second step, we excluded mother-child pairs whose placental weight at delivery was not available. About 94% of women from Poitiers centre had a measure of placental weight versus 43% for those from Nancy centre. In term-births, women without a measure placental weight were more frequently diagnosed for gestational hypertension and had a higher study level. Whereas birth weight and birth length were higher in those whose placental weight was measured (**stable 1 in supplements**). These differences were due to differences in these characteristics between study centres. Women from Nancy were more frequently diagnosed for gestational hypertension (5.6% versus 2.8%, p=0.005) and had a higher study level (p<0.0001). Whereas offspring's mean birth weight and height were higher in Poitiers centre (p=0.007).

The mean weight gain of mothers in the first trimester was 3.3kg and they gained 13.6kg on average during pregnancy (Table 1). The proportion of women with frequent vomiting in early pregnancy was 23.6%. Figure 2 illustrates a sigmoid curve for weight during pregnancy. Thin and normal weight women gained more weight during pregnancy. WCT1 was positively associated with maternal age whereas there was a negative association with maternal prepregnancy BMI (Table 2). Women from the Poitiers centre gained more weight in the first trimester than those from Nancy. Women who smoked before pregnancy only and those who were still smoking during pregnancy gained more weight in the first trimester. Educational level was negatively associated with WCT1. Frequent vomiting in early pregnancy was associated with a lower WCT1 (Table 2).

When adjusted for maternal and pregnancy characteristics (recruitment centre, maternal age, educational, prepregnancy BMI, maternal height, gestational age, cigarette smoking, parity, the newborn's gender), WCT1 was positively associated with fetal growth (EPW at second and third trimester, and change in EPW from second to third trimester, change in EFW between third trimester and delivery and placental weight) (Table 3). Further, WCT1 was positively associated with birthweight, birth length and risk of LGA, with a negative relation with risk of SGA. These associations remained significant when further adjusted for WCT2 and WCT3 (Table 3).

Figure 1 displays the path diagram depicting the direct associations between prepregnancy BMI, WCT1, WCT2, WCT3 and placental weight and their direct association with birthweight. The total, direct and indirect associations are reported in Table 4.

Results of path analysis showed that prepregnancy BMI was negatively associated with WCT1 ($r = -0.30$) and WCT2 ($r = -0.20$) while it was positively associated with WCT3 ($r = 0.13$, $p < 0.0001$). According to the postulated path diagram, prepregnancy BMI was also

independently associated with placental weight ($r = 0.18$) and birthweight ($r = 0.11$, $p < 0.0001$).

WCT1 was not independently associated with birthweight, but a significant indirect association was found ($r = 0.10$, $p < 0.0001$) (Table 4). WCT1 was directly associated with placental weight ($r = 0.10$, $p = 0.002$), which in turn was independently associated with birthweight ($r = 0.52$). There was a direct association between WCT1 and WCT2 ($r = 0.28$), which was independently associated with birthweight ($r = 0.13$, $p < 0.0001$) and had a small direct association with placental weight ($r = 0.07$, $p = 0.03$).

There was only a weak association between WCT3 and birthweight ($r = 0.06$, $p = 0.03$). As there was no direct association between WCT3 and placental weight, this path was removed from the model.

The associations with birth length in place of birthweight were similar to that observed for birthweight (Figure 1 and stable 2 in supplements). However a small independent association between WCT1 and birth length was observed ($r = 0.07$, $p = 0.01$).

In summary WCT1 influenced birthweight and birth length mainly through its effects on placental weight and WCT2.

When the same analyses were restricted to Poitiers centre where placental weight was systematically measured for sensitivity analyses, the same results were observed.

Discussion

Weight change in the first trimester was associated with fetal growth and birth size even when weight changes in later gestation were taken into account. Results of path analysis showed that the relation between weight change in the first trimester and birth size was in

part mediated by placental weight at birth, which we used as a proxy of placental growth and function.

Weights at each week of gestation were estimated based on measures of weight during pregnancy (eight on average). Previous studies used piecewise linear regression models to estimate weight change at each trimester of pregnancy from measured weights during pregnancy (ref. 15, 16). In our study a polynomial model and three degrees was adequate, as the quadratic term was not significant.

The relation between WCT1 and birthweight and birth length may be explained by several mechanisms: an adequate placental development which in turn influences fetal growth; fat storage in early pregnancy and its later release for fetal growth; an availability of macronutrients and micronutrients for early fetal growth.

The mother provides oxygen, nutrients, hormones, and antibodies to the foetus via the placenta, and the end products of fetal metabolism are removed via the placenta. Placental weight at delivery is positively correlated with the newborn's weight but the maximal growth of the placenta precedes that of the foetus. Its growth rate is initially greater than that of the fetus (ref. 17). A small placenta usually alters fetal growth (ref. 18). Maternal nutrition is associated with placental weight (ref. 18) and a reduction in maternal nutrition in early pregnancy may alter placental growth and birth weight. In our study, maternal weight gain (used as a proxy of nutritional state) in the first trimester influenced placental weight at delivery. Thame et al. found that placental volume at 14 weeks of gestation and the rate of placental growth between 17 weeks and 20 weeks were significantly associated with fetal measurement at 35 weeks, even when placental volume at 24 weeks was added to the model (ref. 17). The rapid growth of the placenta early in pregnancy is important to supply nutrients necessary for fetal growth. All these findings confirm the hypothesis that placental

volume and placental growth are influenced by maternal nutrition in early pregnancy, and in turn, also contribute to fetal growth.

Plasma volume expansion in early pregnancy was identified as an important factor of weight gain in early pregnancy and particularly necessary for fetal growth. Abrahams et al. suggested that a low plasma volume expansion might limit uteroplacental flow, reducing the transfer of nutrients to support fetal growth (ref. 7).

Neufeld et al. reported that weight change between the 3rd and 6th month of gestation had a positive effect on linear fetal growth and not weight change from 6 to 9 months of gestation (ref. 8). In our study we found an effect of WCT1 on birth length independently of placental weight suggesting that the influence of weight change in early pregnancy on birth length may begin early in the first three months but this independent effect of WCT1 on birth length was small. Weight change in the first trimester may reflect energy intake at this stage of pregnancy and therefore correspond to an availability of nutrients that supply fetal growth even in the earliest stage of the first trimester, before the contact between the embryo and maternal blood via the placenta (ref. 19). It has been suggested that endometrial-decidual glands are sources of nutrients for the embryo, the endometrium contains large accumulations of glycogen that are greatest close to the materno-fetal interface (ref. 19). The endometrial-decidual glands have also been identified as a source of growth factors such as the epidermal growth factor (ref. 19, 20) which stimulates cytotrophoblast cell proliferation which represents the materno-fetal interface during early pregnancy (ref. 21).

Studies suggested that weight change in the first trimester may influence fetal growth through fat storage in early pregnancy. There is a specific pattern of fat deposition during pregnancy (ref. 22). Starting from early pregnancy fat appears to be deposited preferentially

over the hips, back, and upper thighs. Fat stored in early pregnancy is released for fetal growth as pregnancy advances (ref. 6).

pregnancy to support fetal growth. Weight change in early pregnancy may participate in fetal growth and placental function.

Studies reported that total pregnancy weight gain is negatively associated with prepregnancy BMI (ref. 23). To our knowledge the pattern of weight gain (through the trimesters of pregnancy) in association with prepregnancy BMI has not been reported before. We found that prepregnancy BMI was negatively associated with weight gain in the first and second trimesters of pregnancy, but it was positively associated with weight gain in the third trimester. Weight change in the first trimester seemed to be a result of physiologic adaptations to the mothers' periconceptional fat. The lower weight gain during the first trimester in overweight and obese mothers did not impact on fetal growth. Overweight and obese mothers have sufficient nutrient availability to support fetal and placental growth. BMI before pregnancy had significant independent effects on the newborn and placental weights.

In this study we found that frequent vomiting in early pregnancy was associated with poor weight gain in the first trimester. Other studies also reported that vomiting in early pregnancy is associated with weight loss in early pregnancy (ref. 2, 3, 4). When compared to infants of mothers who gained weight in early pregnancy, infants of mothers who lost weight in early pregnancy were found to more often have poor fetal growth and to be SGA (ref. 24). In our study, we did not find a statistically significant relationship between weight loss in the first three months of gestation and risk of SGA.

Conclusion

Weight change during the first weeks of pregnancy seems to impact on fetal growth, independently of later weight changes during pregnancy. Weight change in early pregnancy and placental growth appeared as two related indicators of adequate adaptation to

References

1. Kramer MS, Morin I, Yang H, Platt RW, Usher R, McNamara H, et al. Why are babies getting bigger? Temporal trends in fetal growth and its determinants. *J Pediatr.* 2002;**141**:538-42.
2. Heude B, Thiebaugeorges O, Gona V, Fortan A, Kaminski M, Foliguet B, et al. Pre-Pregnancy Body Mass Index and Weight Gain During Pregnancy: Relations with Gestational Diabetes and Hypertension, and Birth Outcomes. *Matern Child Health J.* Diabetes and Hypertension, and Birth Outcomes. *Matern Child Health J.*
3. Kari VL, Stephan Rössner, Martin Neovius. Maternal predictors of birthweight : the importance of weight gain during pregnancy. *Obesity Research & Clinical Practice.* 2007;**1**:243-52.
4. Kinnunen Ti, Luoto R, Gissler M, Hemminki E. Pregnancy weight gain from 1960s to 2000 in Finland. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;**27**:1572-7.
5. Bernstein IM, Ziegler W, Badger GJ. Plasma volume expansion in early pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2001;**97**:669-72.
6. Naeye RL, Tafari N. Biologic bases for international fetal growth curves. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1985;**319**:164-9.
7. Abrams B, Selvin S. Maternal weight gain pattern and birth weight. *Obstet Gynecol.* 1995;**86**:163-9.
8. Neufeld LM, Haas JD, Grajeda R, Martorell R. Changes in maternal weight from the first to second trimester of pregnancy are associated with fetal growth and infant length at birth. *Am J Clin Nutr.* 2004;**79**:646-52.
9. Rosso P. Placental growth, development, and function in relation to maternal nutrition. *Fed Proc.* 1980;**39**:250-4.
10. Drouillet P, Fortan A, De Lauzon-Guillain B, Thiebaugeorges O, Gona V, Magnin G, et al. Maternal fatty acid intake and fetal growth: evidence for an association in overweight women. The 'EDEN mother-child' cohort (study of pre- and early postnatal determinants of the child's development and health). *Br J Nutr.* 2008;**1**:9.
11. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements--a prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;**151**:333-7.
12. Marnelle N, Munoz F, Grandjean H. [Fetal growth from the AUDIPOG study. I. Establishment of reference curves]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 1996;**25**:61-70.
13. Regnault N, Botton J, Heude B, Fortan A, Hankard R, Foliguet B, et al. Higher Cord C-Peptide Concentrations Are Associated With Slower Growth Rate in the 1st Year of Life in Girls but Not in Boys. *Diabetes.* 2011;**60**:2152-9.
14. Loeblin JC. Latent variable models: An introduction to factor, path, and structural equation analysis. 4th ed ed. Mahwah, New Jersey: Laurence Erlbaum Associates, Inc.; 2004.
15. Abrams B, Carmichael S, Selvin S. Factors associated with the pattern of Maternal Weight gain during Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology.* 1995;**170**:6.
16. Carmichael S, Abrams B, Selvin S. The pattern of maternal weight gain in women with good pregnancy outcomes. *Am J Public Health.* 1997;**87**:1984-8.
17. Thame M, Osmond C, Bennett F, Wilks R, Forrester T. Fetal growth is directly related to maternal anthropometry and placental volume. *Eur J Clin Nutr.* 2004;**58**:894-900.
18. Belkacemi L, Nelson DM, Desai M, Ross MG. Maternal undernutrition influences placental-fetal development. *Biol Reprod.* 2010;**83**:325-31.
19. Burton GJ, Jauniaux E, Charnock-Jones DS. Human early placental development: potential roles of the endometrial glands. *Placenta.* 2007;**28 Suppl A**:S64-9.

20. Hempsstock J, Cindrova-Davies T, Jauniaux E, Burton CJ. Endometrial glands as a source of nutrients, growth factors and cytokines during the first trimester of human pregnancy: a morphological and immunohistochemical study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2004;2:58.
21. Hamilton WJ, Boyd JD. Development of the human placenta in the first three months of gestation. *J Anat.* 1960;94:297-328.
22. Taggart NR, Holliday RM, Billewicz WZ, Hytten FE, Thomson AM. Changes in skinfolds during pregnancy. *Br J Nutr.* 1967;21:439-51.
23. Diouf I, Charles MA, Blondel B, Heude B, Kaminski M. Discordant time trends in maternal body size and offspring birthweight of term deliveries in France between 1972 and 2003: data from the French National Perinatal Surveys. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 25:210-7.
24. Niebyl JR. Clinical practice. Nausea and vomiting in pregnancy. *N Engl J Med.* 363:1544-50.

Acknowledgments:

The EDEN Study is funded by grants from the Foundation for Medical Research, the French Ministry of Research: the Institut Fédératif de Recherche program, the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale Human Nutrition National Research Program, and the Diabetes National Research Program (via a collaboration with the French Association for Diabetes Research), the French Ministry of Health Perinatality Program, the French Agency for Environment Security, the French National Institute for Population Health Surveillance, the Paris-Sud University, the French National Institute for Health Education, Nestlé, the National Education Health Insurance (MGEN), the French Speaking Association for the Study

of Diabetes and Metabolism, the National Agency for Research (nonthematic program), and the National Institute for Research in Public Health (TIGR health cohort 2008 program). We thank Beverley Balkau who reviewed the manuscript for content and language.

Conflict of interest: There is no conflict of interest.

Figure legends

Figure 1: Path diagram depicting the relations between prepregnancy body mass index, weight changes in pregnancy, placental weight and birthweight.

Significativity codes: *** <0.0001, ** 0.0001-0.001, * 0.001-0.05

BMI= body mass index; WCT1, WCT2 and WCT3= weight changes in the first, the second and the third trimesters.

Variables in the model were pre-adjusted for characteristics which remained significantly associated with them when included in multivariate linear model among: recruitment centre, maternal age, education, maternal height, gestational age, cigarette smoking, parity, newborn gender.

Figure 2: The average weight of mothers during gestation, within body mass index strata.

Table 1: Characteristics, mean ± Standard deviation or % (frequency); of mothers and newborn.

	n	Mean ± SD*
Age (years)	1744	29.0 ± 4.9
Height (cm)	1726	163.5 ± 6.1
Prepregnancy weight (kg)	1744	62.2 ± 12.8
Body mass index (kg/m²)	1726	23.2 ± 4.6
Pregnancy weight gain (kg)	1717	13.6 ± 4.7
Weight gain in the first trimester (kg)	1744	3.30 ± 2.48
Weight gain in the second trimester (kg)	1744	6.8 ± 2.1
Weight gain in the third trimester (kg)	1744	4.5 ± 2.3
Frequent vomiting in early pregnancy (% (n))	1724	23.6 (406)
Educational level (% (n))	1720	
1 (Before admission at university)		28.2 (485)
2 (Admission at university)		17.9 (308)
3 (≥2 years after admission at university)		53.9 (927)
Cigarette smoking (% (n))	1725	
Never		62.8 (1084)
During pregnancy only		20.8 (358)
Recruitment centre (%(n))	1744	
Poitiers		48.5 (846)
Nancy		51.5 (898)
Parity (%(n))	1744	
0		32.2 (562)
1		33.8 (590)
≥2		33.9 (592)
Gestational age (weeks)	1744	39.5 ± 1.2
Birthweight (g)	1740	3340 ± 438
Birth length (cm)	1715	49.8 ± 2.1
Small for gestational age (%(n))	1740	7.9 (139)
Large for gestational age (%(n))	1740	8.6 (149)

*standard deviation

Table 2: Mothers weight gain (kg) during the first trimester of pregnancy according to her characteristics, estimated by linear regression models.

Parameter	n	Beta±SE*	P value
Age (years)	1744	0.04 ± 0.01	0.005
Body mass index (kg/m ²)	1726	-0.16 ± 0.01	<.0001
Cigarette smoking	1725		<.0001
Never		-0.76 ± 0.16	
Before pregnancy only		0.12 ± 0.19	
During pregnancy		reference	
Parity	1744		0.34
0		-0.13 ± 0.16	
1		-0.21 ± 0.14	
≥2 (reference)		reference	
Educational level	1720		<.0001
1 (Before admission at university)		0.72 ± 0.14	
2 (Admission at university)		0.30 ± 0.16	
3 (≥2 years after admission at university)		reference	
Vomiting in early pregnancy	1724		0.0008
Not frequent		0.45 ± 0.13	
Frequent		reference	
Recruitment centre	1744		0.002
Potters		0.36 ± 0.11	
Nancy		reference	
*standard error			

Table 3: Newborn characteristics for a one kg change in weight during the first trimester of pregnancy (WCT1), before and after adjustment for weight change in the second and third trimesters of pregnancy (WCT2 and WCT3).

	Before adjustment for WCT2 and WCT3		Further adjustment for WCT2 and WCT3	
	Beta ± sem*	P value	Beta ± sem	P value
Estimated fetal weight at 20-24 weeks (g)	1.26 ± 0.64	0.05	1.47 ± 0.65	0.02
Change in estimated fetal weight from 20-24 to 30-34 (g)	9.53 ± 2.66	0.0003	7.86 ± 2.72	0.004
Estimated fetal weight at 30-34 weeks (g)	12.78 ± 2.57	<0.0001	11.24 ± 2.63	<0.0001
Change in Estimated fetal weight from 30-34 weeks to birth (g)	11.17 ± 4.10	0.006	6.07 ± 4.16	0.14
Birthweight (g)	24.19 ± 3.98	<0.0001	17.74 ± 4.02	<0.0001
Birth length (cm)	0.09 ± 0.02	<0.0001	0.07 ± 0.02	0.0001
Ponderal index † (kg/m ³)	0.05 ± 0.028	0.07	0.03 ± 0.03	0.31
Placental weight (g)	5.30 ± 1.40	0.0001	4.76 ± 1.45	0.001
	Odds ratio (95% CI)	P value	Odds ratio (95% CI)	P value
Small for gestational age	0.86 (0.79-0.94)	0.0004	0.90 (0.82-0.97)	0.005
Large for gestational age	1.13 (1.06 -1.21)	0.0005	1.10 (1.03 -1.19)	0.008

Adjustment for recruitment centre, maternal age, education, prepregnancy body mass index, maternal height, gestational age, cigarette smoking, parity, newborn gender

*sem= standard error of the mean

†Ponderal index= [(birthweight (kg)) / (birth length (cm))³]

Table 4: Total, direct and indirect associations of maternal anthropometry and placental weight on birthweight.

	Total	Direct	Indirect
Prepregnancy Body mass index	Standardized beta Standard Error P-value	0.14 0.03 <0.0001	0.11 0.02 <0.0001
Weight change in the first trimester	Standardized beta Standard Error P-value	0.10 0.02 <0.0001	0.11 0 0.002
Weight change in the second trimester	Standardized beta Standard Error P-value	0.20 0.03 <0.0001	0.13 0.03 0.002
Weight change in the third trimester	Standardized beta Standard Error P-value	0.06 0.03 0.03	0.06 0.03 0
Placental weight	Standardized beta Standard Error P-value	0.52 0.02 <0.0001	0.52 0.02 <0.0001

*Standardized betas are interpretable as correlation coefficients

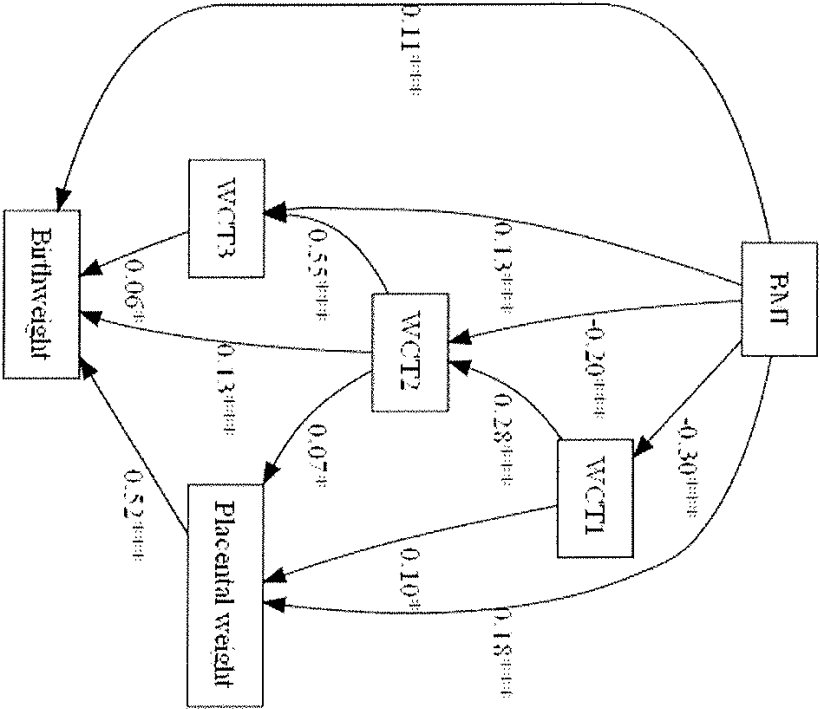


Figure 1:

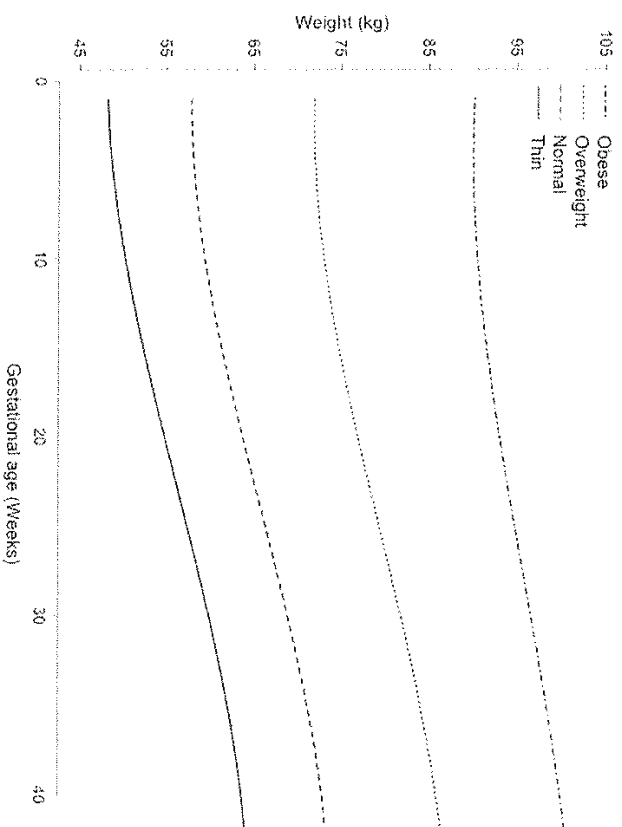


Figure 2:

Supplements

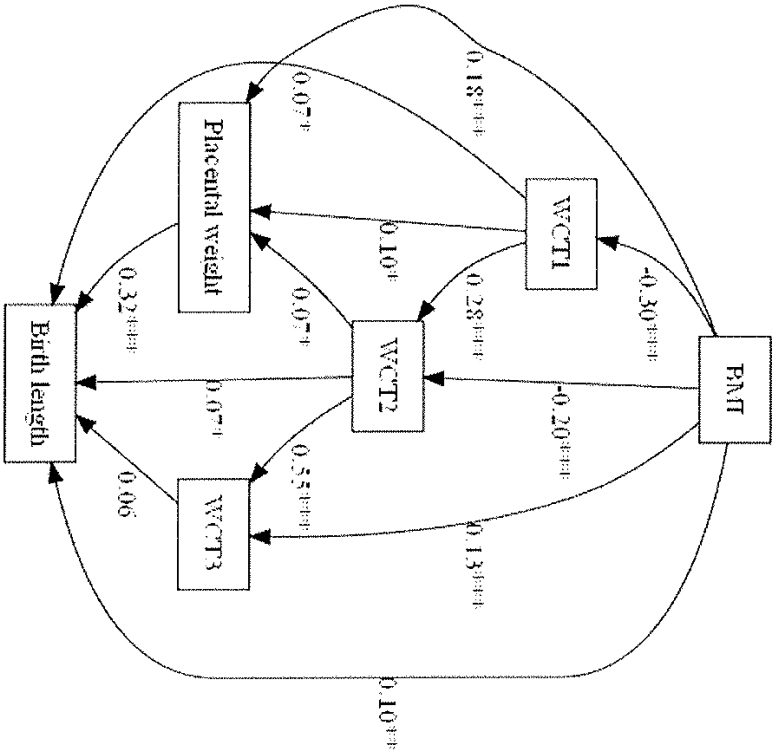
sTable 1: Comparison of women and their newborn for women whose placental weight was available versus those for whom placental weight was not available: mean $\pm$ standard deviation or % (frequency)

	Placental weight available		Placenta weight not available		P val
Age (years)	1304	29.0 $\pm$ 4.8	440	29.3 $\pm$ 4.9	0.23
BMI (kg/m ²)	1286	23.3 $\pm$ 4.6	440	23.0 $\pm$ 4.5	0.34
Height (cm)	1286	163.5 $\pm$ 6.2	440	163.6 $\pm$ 5.7	0.83
Prepregnancy weight (kg)	1304	62.4 $\pm$ 13.0	440	61.7 $\pm$ 12.1	0.34
Pregnancy weight gain (kg)	1289	13.6 $\pm$ 5.0	428	13.7 $\pm$ 4.5	0.65
First trimester weight gain (kg)	1304	3.3 $\pm$ 2.4	440	3.2 $\pm$ 2.6	0.66
Gestational age (weeks)	1304	39.5 $\pm$ 1.2	440	39.6 $\pm$ 1.2	0.28
Gestational diabetes (%(n))	1304	6.7 (87)	440	5.6 (25)	0.46
Gestational hypertension (%(n))	1304	3.6 (47)	440	6.1 (27)	0.02
Educational level (% (n))	1285		435		0.001
1 (Before admission at university)		29.2 (375)		25.3 (110)	
2 (Admission at university)		19.1 (246)		14.3 (62)	
3 (≥ 2 years after admission at university)		51.7 (664)		60. (263)	
Cigarettes smoking (% (n))	1288		437		0.26
1		62.0 (799)		65.2 (285)	
2		20.7 (267)		20.8 (91)	
3		17.2 (222)		14.0 (61)	
Parity (%(n))	1304		440		0.23
0		32.2 (420)		32.3 (143)	
1		34.1 (445)		32.9 (145)	
≥ 2		33.7 (439)		34.8 (153)	
Birthweight (g)	1302	3350.8 $\pm$ 437.7	438	3307.6 $\pm$ 436.7	0.07
Birth length (cm)	1284	49.9 $\pm$ 2.1	431	49.3 $\pm$ 2.1	<0.01
Cephalic perimeter (cm)	1270	34.6 $\pm$ 1.2	419	34.7 $\pm$ 1.4	0.37
Skinfolds at birth (mm)	1267	8.8 $\pm$ 1.6	416	8.6 $\pm$ 1.5	0.20
Small for Gestational Age (%(n))	1302	7.8 (101)	438	8.7 (38)	0.54
Large for Gestational Age (%(n))	1302	8.8 (115)	438	7.8 (34)	0.49
Recruitment centre (%(n))	1304		440		<0.01
Poltiers		93.6 (792)		6.4 (54)	
Nancy		43.0 (386)		57.0 (512)	

sTable 2: Total, direct and indirect effects of maternal anthropometry and placental weight on birth length.

	Total	Direct	Indirect
Prepregnancy Body mass index	Standardized beta 0.10 Standard Error 0.03 P-value 0.0007	0.10 0.03 0.0009	-0.0009 0.02 0.96
Weight change in the first trimester	Standardized beta 0.14 Standard Error 0.03 P-value <0.0001	0.07 0.03 0.01	0.06 0.02 <0.0001
Weight change in the second trimester	Standardized beta 0.12 Standard Error 0.03 P-value 0.0001	0.07 0.03 0.05	0.05 0.02 0.009
Weight change in the third trimester	Standardized beta 0.06 Standard Error 0.03 P-value 0.07	0.06 0.03 0.07	0 0 0
Placental weight	Standardized beta 0.32 Standard Error 0.03 P-value <0.0001	0.32 0.03 <0.0001	0

*Standardized betas are interpretable as correlation coefficients



sFigure 1 : path diagram depicting the relations between prepregnancy BMI, weight changes in pregnancy, placental weight and birth length.

Significativity codes: *** <0.0001, ** 0.0001-0.001, * 0.001-0.05

BMI= body mass index; WCT1, WCT2 and WCT3= weight changes in the first, the second and the third trimesters.

Variables in the model were pre-adjusted for characteristics which remained significantly associated with them when included in multivariate linear model among: recruitment centre, maternal age, education, maternal height, gestational age, cigarette smoking, parity, newborn gender.

Background : Birthweight is strongly and positively related to maternal preconceptional weight as well as with weight gain during pregnancy. Therefore, it would be expected that the increase in maternal weight before pregnancy, and weight gain during pregnancy, would be associated with an increase in birthweight in France. Animal models suggested that maternal weight changes in the periconceptional period can be considered as indicators of maternal energy balance and nutritional status, and may be involved in fetal growth and pregnancy outcomes.

Obejective : 1) To evaluate time trends in maternal body size and birthweight. 2) To investigate the association of maternal weight changes in the periconceptional period with fetal growth and adverse pregnancy outcomes.

Background : Birthweight is strongly and positively related to maternal preconceptional weight as well as with weight gain during preg

Populations : Data were from ObEpi surveys; French nationally representative perinatal surveys and the EDEN study. 1) For every ObEpi survey (1997, 2000, 2003 and 2006), data on weight and height were obtained for 20000 households representative of the French population. 2) Mother-child pairs among singleton live births were included in the national perinatal surveys in 1972, 1981, 1995, 1998 and 2003 (n=8664, 4494, 11445, 12692 respectively). Mothers were interviewed a few days after delivery and data on delivery and the newborn were extracted from hospital records. 3) In the EDEN mother-child cohort, 1756 mother-child pairs had information on mother's weight at 20 years, weight just before pregnancy, fetal anthropometry at second and third trimesters, infant's birthweight and pregnancy complications. Also in the EDEN study 1744 women had prepregnancy weight available and at least 5 measures of weight in pregnancy. We extrapolated women's weight at each week of gestation with a three-degrees polynomial model and estimated weight change during each trimester of gestation.

Results : 1) Analyses based on data from ObEPI surveys showed that more recent cohorts (those born after the 1960's) experienced an accelerated increase in the prevalence of obesity in relation to age during 1997-2006 particularly for women when compared with older birth cohorts. 2) Body mass index and weight gain during pregnancy increased between 1972 and 2003; paradoxically birth weight did not show a parallel increase. In fact, after adjusting for several potential confounders birthweight showed a decrease between 1995 and 2003. This corresponded with an increase in babies born small-for-gestational age (SGA) and a decrease in those born large-for-gestational age (LGA). 3) In women with BMI < 25 kg/m², weight loss before pregnancy was associated with less fetal growth and increased risk of SGA. Factors including anemia and pathologies such as cancer were also considered but did not explain the findings. On the other hand, "large" weight gain between age 20 and pregnancy was associated with increased risk of gestational diabetes irrespective of overweight status of the woman. 4) Lastly, a significant association between the variation in maternal weight over the first trimester of pregnancy and fetal growth was noted even after accounting for the variation in weight over the last two trimesters. This association was independent of weight gain later in pregnancy and was partly explained by placental weight showing the importance of periconceptual nutritional status.

Conclusion : Although the obesity epidemic became apparent in adults only in the 1990s in France, some of its origins can be found as early as the mid 1960s. The increasing trend in the prevalence of SGA in France, and in other countries such like the US, should prioritize research efforts towards a better understanding of the causes of this time trend. Our data suggest that weight changes in periconceptional period could be taken into account when evaluating the obstetrical risk.