



Reçu le :
12 décembre 2015
Accepté le :
20 janvier 2016
Disponible en ligne
8 mars 2016



CrossMark

L'origine précoce des maladies chroniques de l'adulte

Early origins of adult disease

U. Simeoni^{a,*}, A. Bocquet^b, A. Briend^c, J.-P. Chouraqui^d, D. Darmaun^e, C. Dupont^f, F. Feillet^g, M.-L. Frelut^h, J.-P. Girardetⁱ, O. Goulet^f, R. Hankard^j, D. Rieu^k, J.-C. Rozé^e, D. Turck^l, M. Vidailhet^g, Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie

^a Service de pédiatrie, université de Lausanne, CHUV, 41, rue du Bugnon, 1011 Lausanne, Suisse

^b Université de Franche-Comté, 25000 Besançon, France

^c Institut de recherche pour le développement, 13572 Marseille, France

^d Université Joseph-Fourier, 38000 Grenoble, France

^e Université Nantes-Atlantique, 44300 Nantes, France

^f Université Paris Descartes, 75006 Paris, France

^g Université de Lorraine, 54000 Nancy, France

^h Endocrinologie-diabète de l'enfant, hôpitaux universitaires Paris-Sud, CHU de Bicêtre, 94270

Le Kremlin-Bicêtre, France

ⁱ Université Pierre-et-Marie-Curie-Paris 6, 75005 Paris, France

^j Université de Tours, Inserm U1069, 37000 Tours, France

^k Université Montpellier-1, 34000 Montpellier, France

^l Université Lille 2, LIRIC-Inserm U995, 59037 Lille, France

Disponible en ligne sur

ScienceDirect

www.sciencedirect.com

La prévalence des maladies chroniques, dites « non transmissibles » de l'adulte, telles que les maladies cardiovasculaires, l'obésité, le diabète de type 2, certains cancers, évolue sur un mode épidémique. Elle a dépassé celle des maladies infectieuses, transmissibles, pour devenir la principale cause de mortalité dans le monde. Le modèle pathogénique a longtemps reposé sur deux piliers : les facteurs comportementaux tels que le mode de vie à l'âge adulte, et le terrain génétique. Le séquençage complet du génome humain au début des années 2000, contrairement aux attentes, n'a cependant pas contribué autant qu'espéré à la compréhension de ces maladies, en dehors d'une minorité de situations typiquement mendéliennes. Deux découvertes ont en effet remis en cause ce modèle. En premier lieu, l'environnement dans lequel se déroulent la conception, le développement et la croissance précoce « programme » durablement les fonctions et régulations biologiques de tout individu et sa trajectoire de santé sa vie durant. En second lieu, l'épigénétique établit la mémoire biologique durable des effets de l'environnement précoce sur le génome, entre l'inné et l'acquis. L'épigénome constitue ainsi un troisième pilier, qui

s'ajoute au génome et aux facteurs de risque liés au mode de vie à l'âge adulte. Il n'est pas possible d'agir sur les facteurs génétiques et l'impact d'une action sur les facteurs comportementaux à l'âge adulte est limité. En revanche, une réorientation des programmes de prévention de santé publique sur le début de la vie, vers les jeunes parents (ou futurs parents en période préconceptionnelle) et les enfants en bas âge est possible.

Le concept de « l'origine précoce de la santé et des maladies de l'adulte » ou *developmental origins of health and disease* (DOHaD) [1], ou encore de *fetal programming*, *developmental programming*, « empreinte nutritionnelle » est fréquemment repris sous le terme des « 1000 premiers jours » [2]. Cette période, qui s'étend de la conception au deuxième anniversaire de l'enfant, symbolise une fenêtre majeure de vulnérabilité. Elle est aussi la cible des organisations internationales [3,4] pour lutter contre la dénutrition et la précarité maternelle et infantile.

1. Rôle de l'environnement au cours du développement

Le rôle de l'environnement précoce, nutritionnel, toxique ou lié au stress dans l'origine des maladies non transmissibles de

* Auteur correspondant.

e-mail : umberto.simeoni@chuv.ch (U. Simeoni).

l'adulte a été mis en évidence à partir de l'épidémiologie. Barker et al. ont observé dans une cohorte anglaise un taux de mortalité par insuffisance coronarienne à l'âge adulte inversement corrélé au poids de naissance [1,5]. Les sujets nés au décours de la famine qui a touché les Pays-Bas à la fin de la seconde guerre mondiale se sont avérés plus fréquemment diabétiques à l'âge adulte [6]. L'expérimentation animale a reproduit ces observations et permis d'en décrire les mécanismes. Des modifications épigénétiques participent à cette « programmation », en imprimant des marques durables sur des gènes dont elles modifient l'expression sans en altérer la séquence constitutive. Elles sont transmissibles à travers les divisions cellulaires durant la vie d'un individu, et d'une génération à une autre.

Au cours de la période de vulnérabilité, un stimulus transitoire a un effet à court terme, et peut laisser aussi une empreinte longtemps silencieuse, modulant la vie durant les fonctions et régulations physiologiques. En dehors de cette phase de vulnérabilité, le même stimulus transitoire, n'a le plus souvent qu'un effet à court terme. Au niveau moléculaire, les modifications épigénétiques sont de trois types :

- méthylation de l'ADN (qui entraîne typiquement la sous-expression d'un gène), ou déméthylation (entraînant la surexpression d'un gène) ;
- modifications des histones (protéines associées à l'ADN régulant son accessibilité par les facteurs de transcription) ;
- production d'ARN non codant, notamment les micro-ARN qui interfèrent avec la traduction des ARN messagers.

Les facteurs intervenant dans ces modifications incluent en particulier des vitamines (folate et cobalamine qui interviennent dans les voies métaboliques de la méthylation). Les contaminants de l'environnement tels que les perturbateurs endocriniens interagissent aussi avec ces mécanismes.

Les modifications épigénétiques permettent à l'individu d'adapter ses fonctions et régulations biologiques à cet environnement, contribuant à sa propre survie. Ces marques épigénétiques peuvent être transmises à une, voire plusieurs générations, contribuant ainsi à un avantage sélectif, au sens de la théorie de l'évolution. Cette plasticité du développement, si elle est adaptée à un environnement stable, peut se révéler inadaptée à long terme, lorsque l'environnement, nutritionnel, toxique ou psychosocial change. Cette inadaptation place l'individu, voire sa descendance, dans une situation de risque accru de maladies chroniques non transmissibles. Ceci se produit notamment dans les pays à faible niveau de ressources qui subissent une transition rapide vers un environnement économique et social différent, comportant une exposition à des aliments plus riches en énergie, de moindre qualité nutritionnelle, ou contenant des contaminants chimiques [7]. Ces conséquences soulignent les limites du concept actuel de médecine personnalisée [8] qui s'appuierait sur les possibilités de séquençage à haut débit (à un coût acceptable)

du seul génome et tendrait à privilégier les facteurs polygéniques par rapport aux facteurs épigénétiques.

2. Facteurs nutritionnels dans le concept de « programmation »

Une progression majeure de la mortalité liée aux maladies non transmissibles de l'adulte est attendue dans les prochaines décennies, y compris dans les pays à ressources faibles ou moyennes et en transition économique. Le groupe des maladies non transmissibles pourrait devenir la première cause de mortalité en Afrique en 2030 [4], devant les maladies infectieuses. L'état nutritionnel de la mère, qu'il s'agisse de dénutrition ou de surpoids durant la grossesse, et vraisemblablement du père, contribue à cette progression. Le risque d'une double exposition, séquentielle, à une dénutrition précoce suivie d'une malnutrition par excès secondaire est particulièrement significatif. Dans une cohorte finlandaise, les sujets dont la croissance était ralentie jusqu'à la seconde année de vie puis accélérée présentaient le risque le plus élevé d'hypertension artérielle (HTA) à l'âge adulte [9]. La fréquence de l'HTA était influencée autant par le poids de naissance que par le poids à l'âge adulte.

Des conséquences similaires à celles observées dans la population générale, mais amplifiées, ont été identifiées en cas de faible poids de naissance lié à une pathologie périnatale, comme la prématurité ou la restriction de croissance intra-utérine, situations qui comportent notamment un risque plus élevé d'HTA [10] et de diabète de type 2 à l'âge adulte [11]. Ce risque est accru dans le cas d'une croissance initiale ralentie suivie d'une croissance de rattrapage. Dans ces situations, une stratégie nutritionnelle intensive est susceptible de réduire la morbidité à court terme, d'améliorer la croissance et le développement neurocognitif de l'enfant et de réduire la mortalité, mais elle pourrait accroître le risque de pathologie chronique à l'âge adulte. Cependant, une approche nutritionnelle précoce évitant un retard de croissance extra-utérin iatrogène pourrait permettre d'éviter une croissance de rattrapage excessive et ce retentissement défavorable. La prématurité (entre 7 et 15 % des naissances dans le monde) et la restriction de croissance intra-utérine (5 à 10 % des naissances, selon la définition retenue), causes de mortalité et morbidité infantiles à court terme, ont aussi un impact important à long terme. Les effets à long terme des circonstances pathologiques périnatales peuvent associer également d'autres mécanismes que la plasticité du développement, notamment des mécanismes de type lésionnel, qui doivent être distingués [12]. Si les conditions pathologiques ont les effets les plus évidents, les variations de la nutrition et de la croissance de l'enfant dans les limites de la normale, ou les facteurs qui les sous-tendent, influencent significativement la programmation du développement. Elles restent vraisemblablement l'origine principale des évolutions pandémiques observées.

Le lait maternel, au contenu en protéines inférieur à celui des préparations pour nourrissons, permet d'éviter la stimulation excessive de la production d'insuline et d'IGF1. Il crée une charge osmolaire rénale moindre, ce qui pourrait réduire le risque ultérieur d'insuffisance rénale chronique ou d'HTA. Le rôle des apports protéiques élevés dans le risque vasculaire et métabolique, démontré dans les études animales, reste toutefois à établir chez l'homme [13]. Des apports sodés précoces élevés peuvent influencer durablement la régulation tubulaire de l'équilibre sodé et favoriser une HTA à l'âge adulte [14]. Les apports en acides gras poly-insaturés, en particulier le rapport entre les acides gras oméga-3 et oméga-6, sont susceptibles d'influencer le système immunitaire et en particulier le contrôle inflammatoire à long terme [15].

3. Quelle est l'ampleur de l'effet DOHaD par rapport aux facteurs plus tardifs de risque des maladies chroniques de l'adulte ?

Le terme *programming* qui a été proposé initialement pour ce concept a une connotation déterministe probablement excessive. Il s'agit d'un facteur statistique de risque et non d'un déterminisme des maladies elles-mêmes, intervenant à côté des deux grands facteurs prédisposants connus : les facteurs génétiques (de type multigénique) et les facteurs comportementaux propres à l'âge adulte (habitudes alimentaires, mode de vie et niveau d'activité physique, addictions, exposition aux toxiques environnementaux). Il est possible que les facteurs génétiques ne soient que de faibles contributeurs aux maladies chroniques les plus fréquentes. Leur rôle dans la variance de l'indice de masse corporelle est généralement considéré comme limité, en dehors de syndromes de cause génétique monogénique. Différentes études ont suggéré que le facteur de « programmation » avait un effet équivalent à celui des principaux facteurs de risque déjà cités. Par exemple, un poids de naissance inférieur à 3 kg expose à un risque d'HTA équivalent à celui induit par une obésité à l'âge adulte [9]. L'importance du facteur « programmation » est d'autant plus élevée qu'il intervient aussi dans la genèse de cette obésité à l'âge adulte.

Le phénomène de programmation semble universel et touche l'individu normal, comme le montre l'effet du poids de naissance sur la santé à long terme. Un poids de naissance d'environ 2,5 kg double approximativement le taux de mortalité coronarienne à l'âge adulte, par rapport à un poids de naissance d'environ 3,4 kg [5]. Dans les conditions périnatales pathologiques, telle une restriction de croissance intra-utérine importante ou une prématurité extrême, l'effet programmant est accentué. Si le concept DOHaD n'est qu'un facteur de risque parmi d'autres, l'ampleur de son effet est au moins

égale à celle des autres facteurs de risque connus des maladies chroniques de l'âge adulte.

4. Impact potentiel en santé publique, impact sur les pratiques médicales

Le niveau de preuve scientifique disponible, observationnel, est considéré par de nombreux auteurs comme suffisant pour agir et adapter les stratégies de santé publique. Une stratégie influençant favorablement le style de vie d'une population jeune susceptible d'avoir des enfants, des femmes enceintes, des mères et des enfants en bas âge, améliorerait significativement l'efficacité des programmes de prévention. Certaines approches interventionnelles (principalement une éducation nutritionnelle et comportementale préconceptionnelle, durant la grossesse ou la première enfance) font l'objet d'essais randomisés, avec comme critères de jugement des biomarqueurs précoces chez les descendants. Le projet d'action de l'OMS contre l'obésité de l'enfant associe aux mesures visant à réduire l'environnement obésogène, une approche de type *life course* centrée sur la prévention précoce. Dans une politique de santé publique intégrant le concept de DOHaD, le capital santé se constitue pour la vie, durant la phase initiale du développement. Ce capital fonctionnel, acquis durant cette phase, est destiné à être utilisé durant les phases ultérieures de la vie de l'individu, d'autant plus lentement qu'il aura été plus élevé et que l'effet délétère des facteurs environnementaux est limité. La plupart des approches socio-économiques évaluant ce modèle de prévention démontre que plus une prévention est précoce, plus elle est efficace en termes de rapport coût/bénéfice [16].

Ce nouveau concept souligne l'importance du rôle des pédiatres et de l'ensemble des professionnels de la santé et de l'action sociale intervenant dans cette fenêtre critique de sensibilité du début de la vie, pour promouvoir une bonne santé la vie durant. À l'heure actuelle, les mesures qui peuvent être adoptées ne sont pas nouvelles : promotion de l'allaitement maternel, éducation alimentaire et au mode de vie, réduction de l'exposition aux toxiques et contaminants de l'environnement. Elles doivent porter sur le début de la vie.

Les naissances à risque, en particulier dans un contexte de pathologie périnatale telle qu'un retard de croissance intra-utérin, une prématurité, une exposition intra-utérine à un surpoids, à une obésité ou un diabète maternels, une naissance après fécondation in vitro, voire une naissance par césarienne en dehors de tout contexte pathologique, doivent attirer l'attention. La difficulté réside principalement dans l'identification de biomarqueurs fiables permettant un suivi spécifique selon un calendrier raisonné, des enfants nés dans ce contexte s'ajoutant au suivi de leur croissance et de leur développement. La mesure de la pression artérielle, la recherche d'une micro-albuminurie qui peut témoigner d'un capital

néphronique insuffisant, mais aussi l'évaluation de la fonction artérielle et celle de la composition corporelle peuvent être envisagés. L'épigénétique pourrait offrir de nouveaux marqueurs, possédant une meilleure valeur prédictive d'un risque individuel, en particulier dans le domaine de l'ARN non codant, mesurable dans le sang.

En conclusion, le concept DOHaD, longtemps controversé, ou au contraire qualifié de véritable révolution biologique, amène à repenser les stratégies de prévention pour une bonne santé à l'âge adulte. Il conduit à orienter ces stratégies vers l'enfant, les femmes enceintes et les futurs parents autant que vers les sujets adultes voire d'âge mûr dont les comportements s'avèrent plus difficiles à modifier. Il donne un sens supplémentaire, s'il en était besoin, à l'action des pédiatres et de tous les professionnels de santé intervenant dans le domaine de la grossesse, de la naissance et de l'enfance. Il impacte également les sciences écologiques et humaines, en raison de la nature universelle des mécanismes de programmation épigénétique.

Déclaration de liens d'intérêts

Alain Bocquet : Blédina, Nestlé, Novalac, Sodilac.

Jean-Pierre Chouraqui : Danone, Mead-Johnson, Nestlé, Sodilac.

Dominique Darmaun : Danone, Lactalis, Nutricia.

Christophe Dupont : Blédina, Mead-Johnson, Nestlé, Novalac, Nutricia, Sodilac.

François Feillet : Danone, Nestlé, Nutricia.

Jean-Philippe Girardet : Danone, Mead-Johnson, Nestlé, Sodilac.

Olivier Goulet : Danone.

Régis Hankard : Nestlé, Nutricia.

Jean-Christophe Rozé : Nestlé, Sodilac.

Umberto Simeoni : Danone, Nestlé, Sodilac.

Dominique Turck : Danone, Nestlé.

André Briend, Marie-Laure Frelut, Daniel Rieu et Michel Vidailhet déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Barker DJ. Developmental origins of adult health and disease. *J Epidemiol Community Health* 2004;58:114-5.
- [2] www.thousanddays.org [Consulté le 8 décembre 2015].
- [3] United Nations. Political declaration of the high-level meeting of the general assembly on the prevention and control of non-communicable diseases; 2011, http://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/66/L.1 [Consulté le 8 décembre 2015].
- [4] WHO. Global action plan for the prevention and control of NCDs, 2013-2020 : http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94384/1/9789241506236_eng.pdf?ua=1 [Consulté le 8 décembre 2015].
- [5] Barker DJ, Winter PD, Osmond C, et al. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989;2:577-80.
- [6] Roseboom TJ, van der Meulen JH, Ravelli AC, et al. Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: an overview. *Twin Res* 2001;4:293-8.
- [7] Thornburg KL. The programming of cardiovascular disease. *J Dev Origins Health Dis* 2015;6:1-11.
- [8] Ashley EA. The precision medicine initiative: a new national effort. *JAMA* 2015;313:2119-20.
- [9] Barker DJ, Osmond C, Forsen TJ, et al. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med* 2005;353:1802-9.
- [10] Tazuin L, Rossi P, Grosse C, et al. Increased systemic blood pressure and arterial stiffness in young adults born prematurely. *J Dev Origins Health Dis* 2014;5:448-52.
- [11] Kajantie E, Hovi P. Is very preterm birth a risk factor for adult cardiometabolic disease? *Semin Fetal Neonatal Med* 2014;19:112-7.
- [12] Hanson MA, Gluckman PD. Early developmental conditioning of later health and disease: physiology or pathophysiology? *Physiol Rev* 2014;94:1027-76.
- [13] Weber M, Grote V, Closa-Monasterolo R, et al. Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2014;99:1041-51.
- [14] Alwasel SH, Ashton N. Segmental sodium reabsorption by the renal tubule in prenatally programmed hypertension in the rat. *Pediatr Nephrol* 2012;27:285-93.
- [15] Segovia SA, Vickers MH, Gray C, et al. Maternal obesity, inflammation, and developmental programming. *Biomed Res Int* 2014;2014:418975.
- [16] Hanson MA, Gluckman PD. Developmental origins of health and disease: moving from biological concepts to interventions and policy. *Int J Gynecol Obstetrics* 2011;115(Suppl 1):3-5.