

# ENVIRONNEMENT ET ÉPIGÉNÉTIQUE DURANT LA PÉRIODE DES 1000 JOURS, OÙ EN EST LA RECHERCHE?

---

*Magali Richard  
Néonatalogie, Réanimation Néonatale et Pédiatrique  
Pôle Femme-Mère-Enfant - CHU La Réunion – Site Sud*

# AUGMENTATION DES MALADIES CHRONIQUES NON TRANSMISSIBLES, UN ENJEU DE SANTÉ POUR TOUS

---

## OBÉSITÉ

RÉUNION



**en 2009 :**

près d'un homme sur 6  
et près d'une femme sur 3  
est obèse<sup>(1)</sup>

**en 2012-2013 :**

plus d'un enfant sur 4 en  
surpoids ou obèse en sixième<sup>(2)</sup>



MONDE

**en 2014 :**

1 adulte sur 3  
est en surcharge pondérale  
et 1 sur 10 est obèse

le nombre d'enfants  
(de 5 à 19 ans) obèses  
a été multiplié par 10 en 40  
ans<sup>(3)</sup>

# AUGMENTATION DES MALADIES CHRONIQUES NON TRANSMISSIBLES, UN ENJEU DE SANTÉ POUR TOUS

---

## DIABÈTE

RÉUNION



**en 2012 :**  
plus de 40000 adultes  
(9,8% de la population  
réunionnaise)  
soit + 25% depuis 2005<sup>(4)</sup>



MONDE

**en 2011 :**  
256 millions  
(3,7% de la population)  
avec une prévision à 7%  
d'ici 2030<sup>(5)</sup>

# AUGMENTATION DES MALADIES CHRONIQUES NON TRANSMISSIBLES, UN ENJEU DE SANTÉ POUR TOUS

---

## MALADIES CARDIO-VASCULAIRES

RÉUNION



responsables de 29% des décès

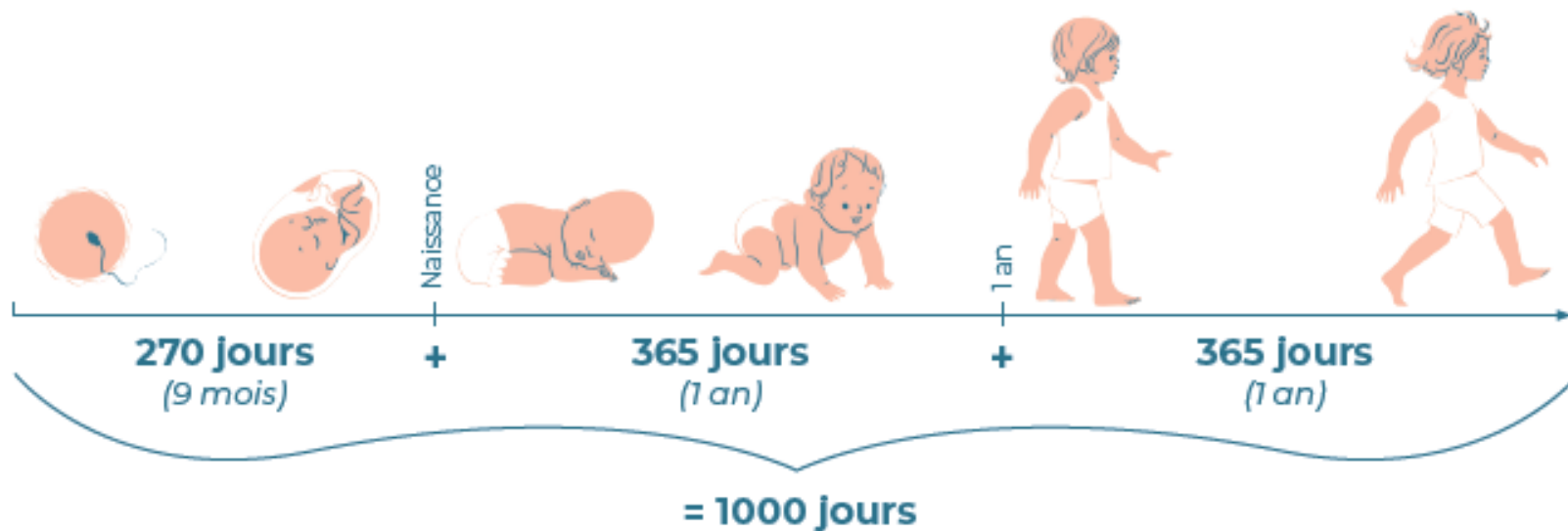


MONDE

1<sup>ère</sup> cause de mortalité

→ **L'OMS** prévoyant une augmentation de 17% des maladies chroniques non transmissibles pour la prochaine décennie a lancé l'initiative des **1000 JOURS!**<sup>(7)</sup>

# LES 1000 JOURS, DE LA CONCEPTION AUX 2 ANS ET PLUS DE L'ENFANT



**LES 1000 JOURS,  
UNE PÉRIODE DE DÉVELOPPEMENT  
UNIQUE, AUTANT PHYSIQUE  
QUE PHYSIOLOGIQUE**

---



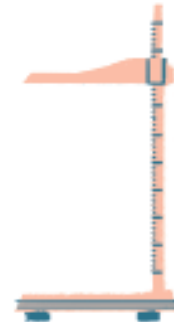
**CERVEAU :**

+2 grammes / jour de 0 à 2 ans  
80% de la taille adulte  
atteinte à 2 ans<sup>(8)</sup>



**POIDS :**

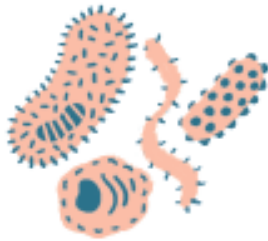
x 4 de 0 à 3 ans<sup>(9)</sup>



**TAILLE :**

x 2 de 0 à 3 ans<sup>(9)</sup>

LES 1000 JOURS,  
UNE PÉRIODE DE DÉVELOPPEMENT  
UNIQUE, AUTANT PHYSIQUE  
QUE PHYSIOLOGIQUE



Installation du  
**MICROBIOTE**<sup>(10)</sup>



**FONCTION RENALE :**  
mature à 2 ans <sup>(10)</sup>



Développement du  
**LIEN PARENTS / ENFANT**  
et d'un **ATTACHEMENT**  
« SÉCURE »



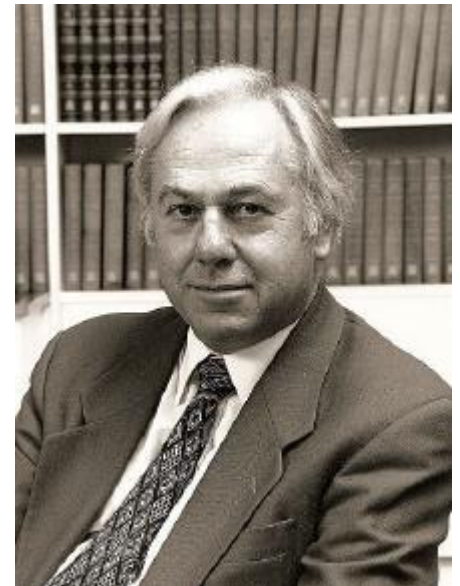
# LE CONCEPT DE L'ORIGINE DÉVELOPPEMENTALE DE LA SANTÉ ET DES MALADIES (DOHaD)

---

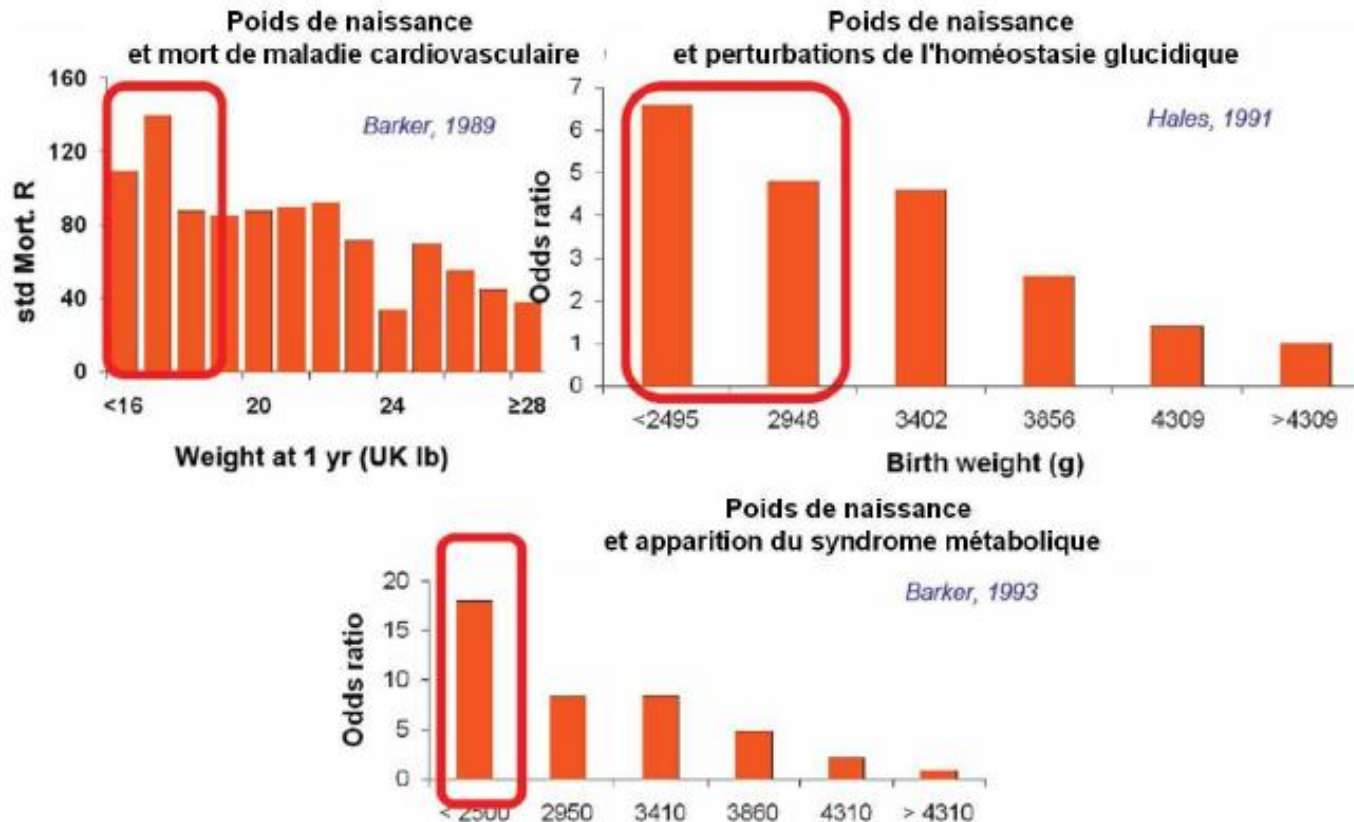
## HYPOTHESE de BARKER

épidémiologiste britannique David J.P Barker (1932-2013):

**« L'environnement prénatal et périnatal  
influe sur les probabilités d'être atteint d'une  
maladie plus tard dans la vie »**



# HYPOTHESE DE BARKER



1er lien établi entre une adversité dès les premières phases de la vie et un cercle vicieux de propagation d'un risque à l'âge adulte  
(Ajuster aux autres facteurs comportementaux connus à l'âge adulte)

**Ce qui arrive ici...**

**...peut influencer ce qui se passe là**

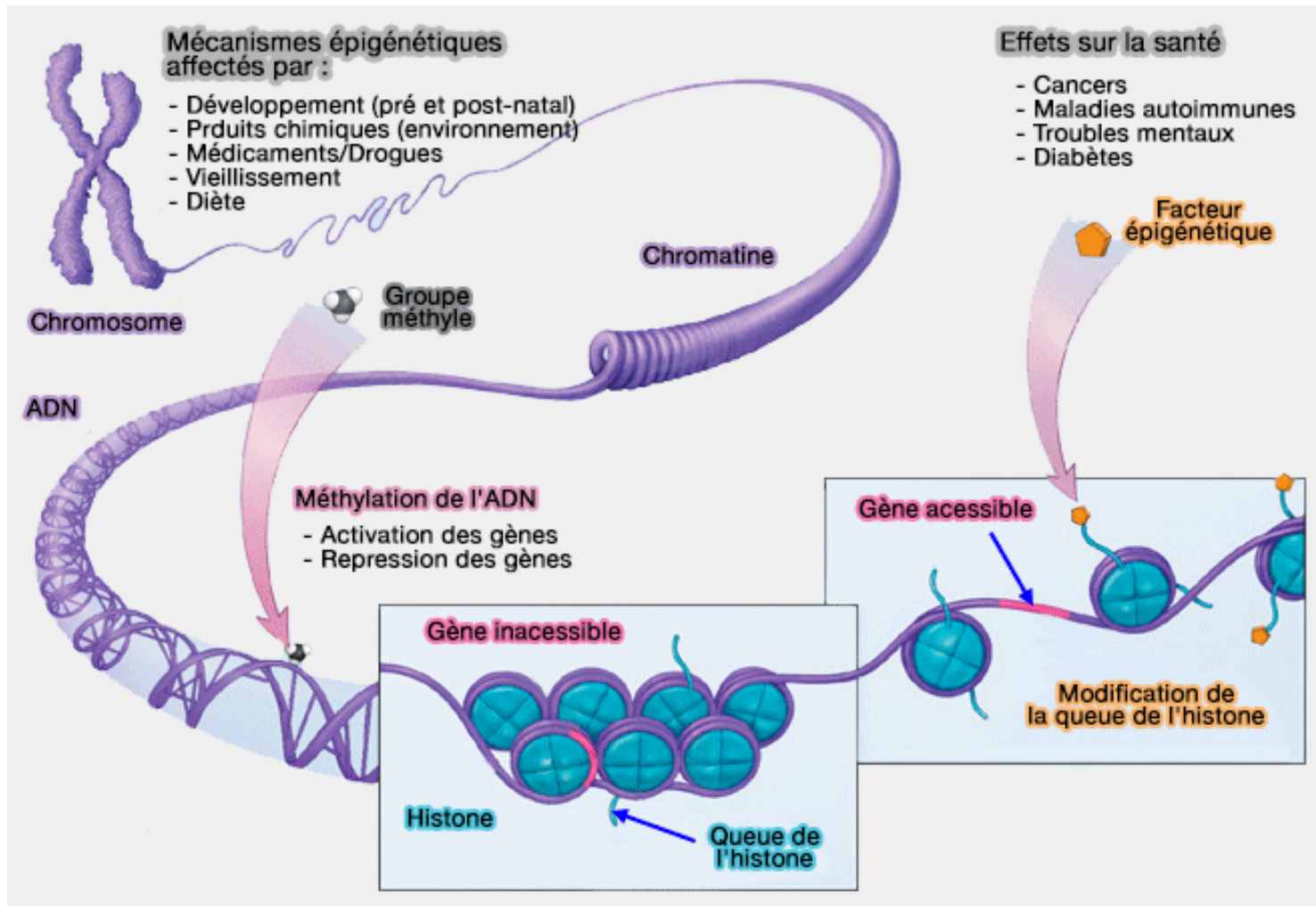


# LE CONCEPT DE DOHaD

---

Impact sur le génome de l'environnement sous toutes ses formes : nutritionnel, écologique, socio-économique, psycho-affective...

Plasticité de l'expression des gènes appelée  
**EPIGENETIQUE**



**EPIGENETIQUE:** Façon dont l'environnement et l'histoire individuelle influent sur **l'expression des gènes**, sans altération des séquences nucléotidiques, et avec un caractère **réversible**.

# EPIGENETIQUE: EFFET DE L'ENVIRONNEMENT PENDANT LA GESTATION

---



Même génome, même date de naissance MAIS mère porteuse différente  
Impact environnement /développement

Pr C. Junien, 2011

# EPIGENETIQUE: EFFET DE L'ENVIRONNEMENT AU COURS DE LA VIE

---



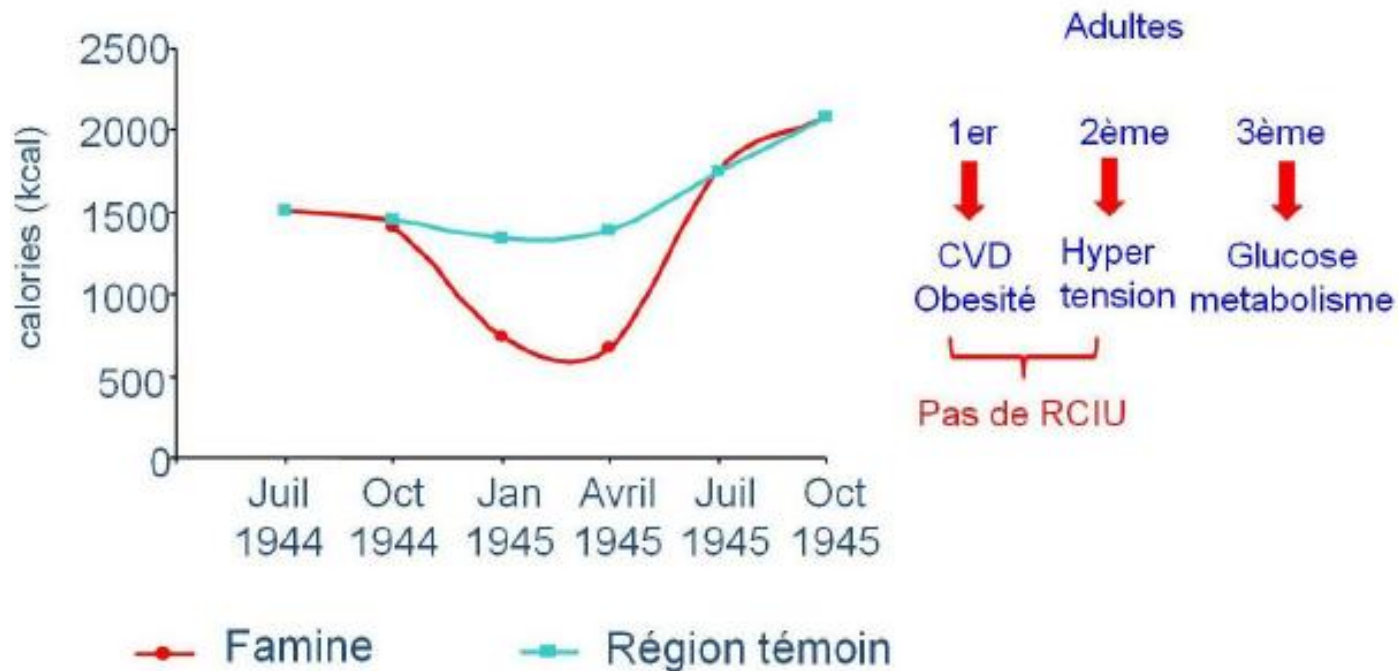
Concordance des jumeaux?

Jusqu'à **50% de différence** dans  
l'apparition de pathologies au  
cours de la vie

Wong et al, 2010

# EPIGENETIQUE: EFFET DE L'ENVIRONNEMENT TRANSGENERATIONNEL

## La famine hollandaise 1944-45

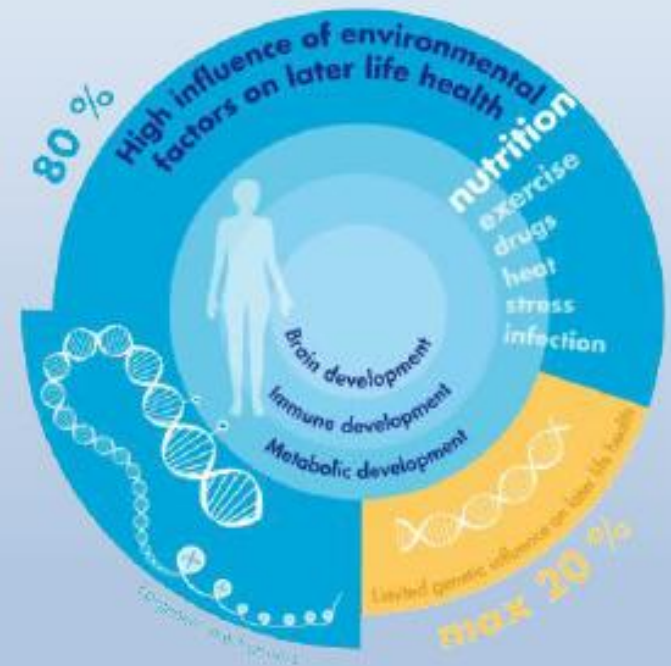
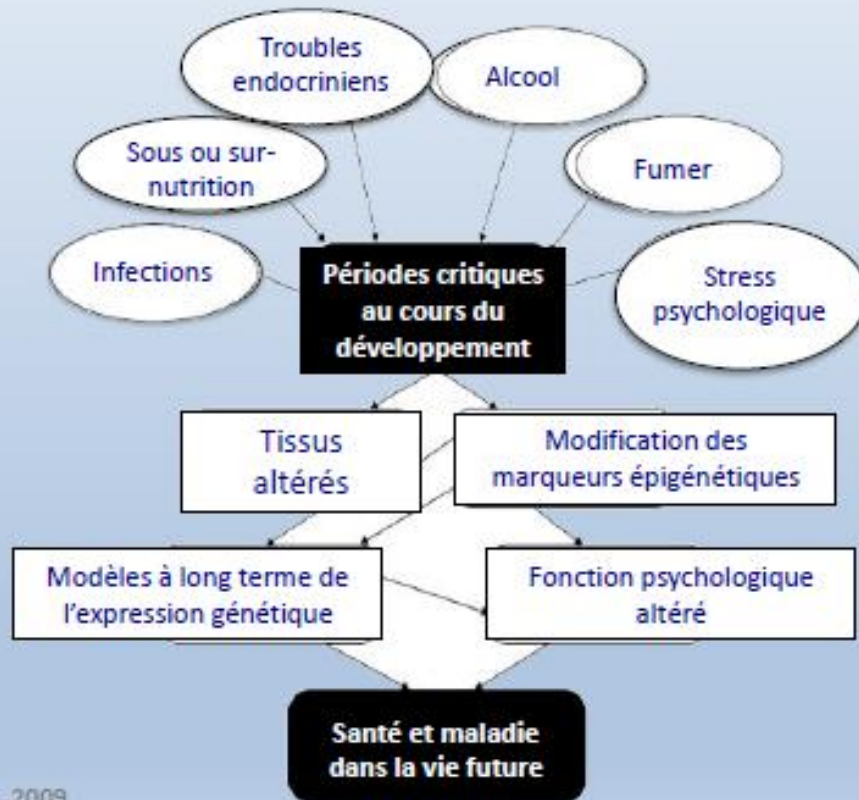


Lumey et al. Paed. Perinatal Epidemiol. 1992  
Lumey et al. Am J Public Health 1997  
Painter et al. Toxicology, 2005



# 1000 JOURS:

## L'ORGANISME PARTICULIÈREMENT SENSIBLE À L'ENVIRONNEMENT

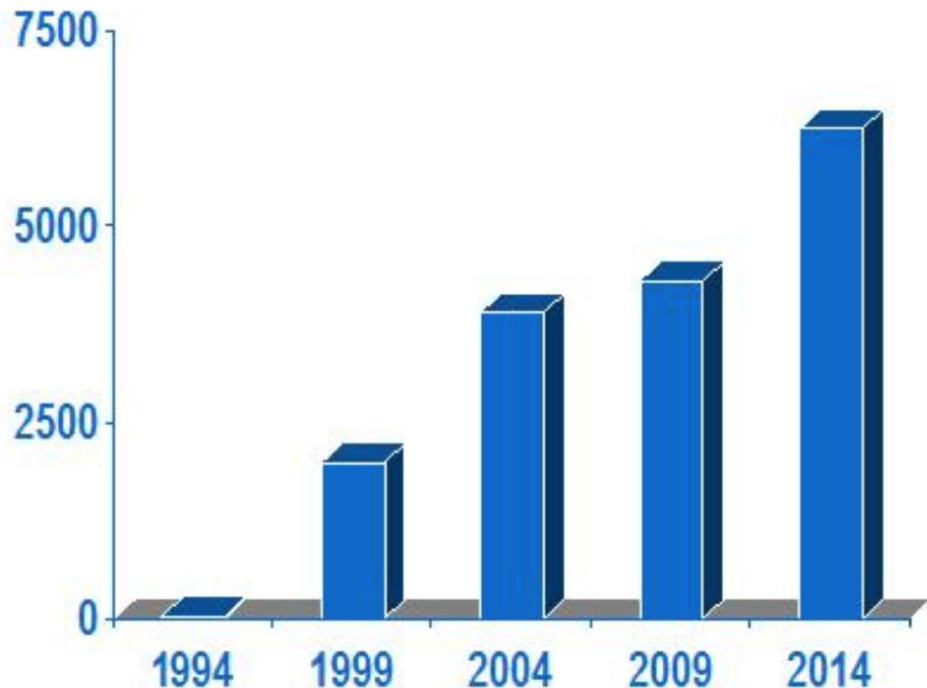


Gluckman 2013 (Quote from an article in the Hong Kong Tribune)

# DOHaD, EPIGÉNÉTIQUE ET RECHERCHE

---

## Publications



**130 000 articles publiés** à ce jour en « developmental programming »,

environ 900 (0,7%) en rapport aux facteurs épigénétiques sous-jacents.

# RELATIONS ENTRE CAUSES PRÉCOCES ET MALADIES SURVENANT À L'ÂGE ADULTE DÉCRITES DANS LA LITTÉRATURE

---

## CAUSES PRÉCOCES

## CONSÉQUENCES À L'ÂGE ADULTE



Grossesse

Restrictions de croissance intra-utérine

Diabète de type 2, surcharge adipeuse abdominale, hypertension artérielle, maladies cardiovasculaires, maladie rénale chronique, bronchopathie obstructive

Diabète gestationnel, obésité maternelle pendant la grossesse, prise de poids gestationnelle excessive

Diabète de type 2, obésité, insulino-résistance

Exposition à des toxiques

Hypertension artérielle, maladies cardiovasculaires, obésité, retard cognitif et moteur, cancer, puberté précoce, infertilité

Infections maternelles

Maladies cardiovasculaires, asthme, autisme, schizophrénie



**Nouveau né**

## CAUSES PRÉCOCES

## CONSÉQUENCES À L'ÂGE ADULTE

Faible poids de naissance

Diabète de type 2, surcharge adipeuse abdominale, hypertension artérielle, maladies cardiovasculaires, maladie rénale chronique, bronchopathie obstructive

Prématurité

Diabète de type 2, retard cognitif et moteur

Croissance post-natale ralentie

Diabète de type 2, maladies cardiovasculaires

Croissance post-natale excessive

Obésité, cancer

## CAUSES PRÉCOCES

## CONSÉQUENCES À L'ÂGE ADULTE



Jeune enfant

Exposition à des toxiques

Hypertension artérielle, maladies cardiovasculaires, obésité, retard cognitif et moteur, cancer, puberté précoce, infertilité

Infections précoces

Maladies cardiovasculaires, asthme, autisme, schizophrénie

Situation psychosociale dans l'enfance difficile, carence affective

Obésité, retard cognitif et moteur, troubles émotionnels et comportementaux

# DOHaD, EPIGÉNÉTIQUE ET RECHERCHE

## SF-DOHaD:

Société francophone pour la recherche et  
l'éducation sur les Origines  
Développementales Environnementales  
et Epigénétiques de la Santé et des  
Maladies

Congrès tous les 2ans  
4<sup>ème</sup> colloque en 2018 à Grenoble  
3 études marquantes



Origines Développementales  
de la SANTÉ



4<sup>ème</sup> colloque de la SF - DOHaD

Origines Développementales,  
Environnementales et Epigénétiques de la  
Santé et des Maladies

Grenoble

IAB - Institut pour  
l'Avancée des Biosciences  
8-9 Novembre 2019

Sessions thématiques

Stress psychosocial, neurodéveloppement  
La DOHaD dans les pays du Sud  
Nutrition et métabolisme  
Environnement  
Allaitement  
«Omiques»  
Cohortes

Programme complet et inscriptions:  
<http://sfdohad2018.sciencesconf.org>  
Infos SF-DOHaD:  
[www.sf-dohad.fr](http://www.sf-dohad.fr)



# Exposition prénatale à des perturbateurs endocriniens non persistants et poids du placenta à la naissance

C. Philippat et al, Inserm U1209, Université de Grenoble

- Placenta, organe essentiel au bon développement du fœtus.
- Utilisation du poids du placenta et du rapport poids du placenta/poids de naissance (PFR) comme indicateurs de l'efficacité de la fonction placentaire
- Méthodes:
  - Poids du placenta et poids de naissance de 473 couple mère-fils de la cohorte EDEN
  - Etude de cohorte généraliste, menée en France sur les Déterminants pré et post natal précoce du développement psychomoteur et de la santé de l'ENfant.
  - **Neuf phénols et 11 phtalates** dosés dans les urines maternelles pendant la grossesse
  - Modèles de régression pour sélectionner les biomarqueurs associés au poids placentaire et au PFR

# ANCIENS PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

## Longue demi-vie - Interdit

Exemple des pesticides

organochlorés dont le chef de file, le [DDT](#)

organophosphorés, comme le [malathion](#), le [Roundup](#) se sont substitués, dans les années 1970





# NOUVELLE GÉNÉRATION DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS À DEMI-VIE COURTE

## Phénols:

- **Bisphénols** A, S, F, AP: Contenus dans les **plastiques alimentaires**, tendance à se libérer à la chaleur
- **Parabens**: activité effective antibactérienne et antimycosique.
  - conservateurs dans des aliments, des boissons, des cosmétiques et des produits pharmaceutiques.
  - Présents dans >80 % des produits d'hygiène et de toilette dont des shampooings, des crèmes hydratantes, mousses à raser et gels nettoyants.

# Nouvelle génération des perturbateurs endocriniens à demi-vie courte

## Phénols:

- **Triclosan:**
  - Dans des [savons](#), des [déodorants](#), des [dentifrices](#), SHA
  - Produits de consommation courante pré-imprégnés : ustensiles de cuisine, jouets, literie, sacs [poubelle](#), [chaussettes](#) anti-odeurs ou éponges
- **Benzophénones**, dont Bezophénone 3, agent anti UV

# Nouvelle génération des perturbateurs endocriniens à demi-vie courte

## Phtalates:

- Utilisés comme plastifiants des matières plastiques (PVC) et stabilisateur de parfum
- 3M de tonnes/an dans le monde
- cosmétiques, peintures, vêtements, jouets, etc.



# Exposition prénatale à des perturbateurs endocriniens non persistants et poids du placenta à la naissance

C. Philippat et al, Inserm U1209, Université de Grenoble

- Résultats:

- Pour le poids placentaire: 4 biomarqueurs retrouvés:
  - Le triclosan et le monocarboxy-isononylphthalate négativement associés
  - La benzophénone 3 et les parabènes positivement associés
- Pour le PFR: 2 métabolites de phthalates négativement associés

- Conclusion:

- **Association négative entre triclosan et poids placentaire** en accord avec seule étude précédente et études in vitro antérieures
- Nouvelles associations entre composés ( parabènes, benzophénone3) et développement placentaire

# Caractérisation de l'alimentation des pères avant la conception et lien avec le poids de naissance dans la cohorte nationale ELFE

S,Krinitiski et al – Inserm U1153 – Université Paris Descartes

- Peu d'études sur le potentiel rôle des caractéristiques paternelles (alimentaires, sociodémographiques) sur le PN
- cohorte ELFE (Etude Longitudinal Française depuis l'Enfance)
- Objectif: Etudier dans quelle mesure l'alimentation des pères et leur consommation d'alcool avant la conception pouvaient être associées au PN

# Caractérisation de l'alimentation des pères avant la conception et lien avec le poids de naissance dans la cohorte nationale ELFE

S,Krinitzki et al – Inserm U1153 – Université Paris Descartes

- Méthodes:
  - questionnaire de fréquences alimentaires sur les mois précédents la grossesse distribué à 983 pères cohorte ELFE
  - Caractérisation de **profils alimentaires des pères**
  - Analyse en fonction des caractéristiques sociodémographiques, de la consommation d'alcool et effet sur le PN (Z-score)
  - Ajustements sur les facteurs sociodémographiques, anthropométriques et le tabagisme maternel; et sur l'alimentation de la mère

# Caractérisation de l'alimentation des pères avant la conception et lien avec le poids de naissance dans la cohorte nationale ELFE

S,Krinitiski et al – Inserm U1153 – Université Paris Descartes

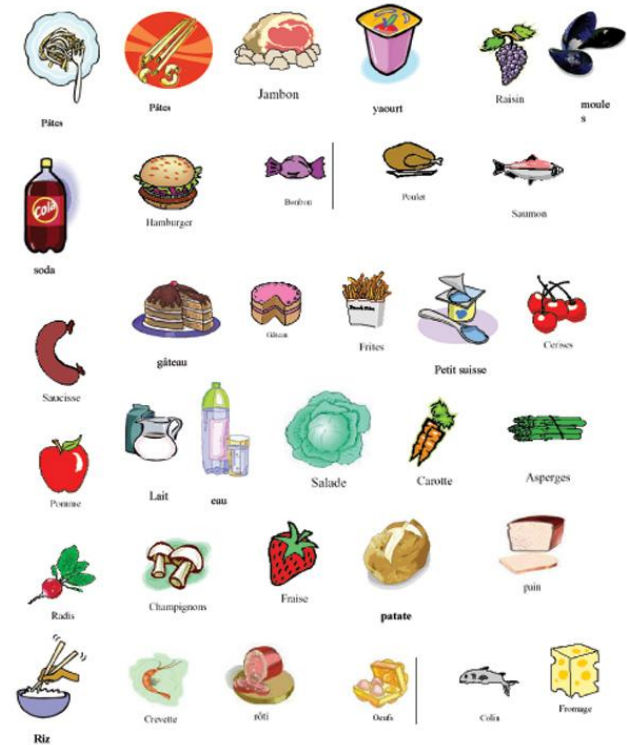
## 4 Profils alimentaires:

« Energie »: consommation de tous les groupes alimentaires

« Equilibré »: fruits, légumes, huile d'olive, pas de frites ni soda

« Alcool »: Alcool et peu de produits laitiers

« Grignotage »: gâteaux, chips, chocolat, peu de viande



# Caractérisation de l'alimentation des pères avant la conception et lien avec le poids de naissance dans la cohorte nationale ELFE

S,Krinitzki et al – Inserm U1153 – Université Paris Descartes

## Résultats:

- Profil « équilibré » et « grignotage » associés positivement au PN (z-score en continu)
- Pas d'association linéaire entre Alcool et PN
- Profil « Alcool » associé avec un PN plus élevé (z-score > 75eP)

## Conclusion:

- Alimentation des pères avant la conception semble être associée au PN de l'enfant, en accord avec les données expérimentales chez l'animal



# Exposition prénatale au chlordécone et adiposité à l'âge de 7ans dans la cohorte mère-enfant TIMOUN (Guadeloupe)

N.Costet et al – INSERM UMR1085 - Rennes

- Contexte: utilisation intensive de chlordécone jusqu'en 1993 comme insecticide pour la culture des bananes  
→ Contamination persistante des sols, ressources en eau
- **Chlordécone**: PTE oestrogénique reconnu, neurotoxique, potentiellement cancérigène



- Etude sur l'association de **l'exposition prénatale sur l'adiposité des enfants** au sein de la cohorte TIMOUN
- Cohorte: 1068 femmes enceintes
- Résultats antérieurs:
  - Association entre exposition prénatale au chlordécone et augmentation de l'IMC à 3mois chez le garçon et 8 et 18mois chez la fille
  - Présence de chlordécone dans le sang maternel associé à une augmentation du risque de prématurité
  - Pas d'association entre IMC et présence de chlordécone dans le lait maternel



# Exposition prénatale au chlordécone et adiposité à l'âge de 7ans dans la cohorte mère-enfant TIMOUN (Guadeloupe)

N.Costet et al – INSERM UMR1085 - Rennes

- Méthodes:
  - Dosage de la concentration dans le sang de cordon
  - Mesures d'indicateurs d'adiposité (IMC, %masse grasse, plis cutanés, périmètre abdominal, tour de hanche, périmètre abdominal/taille)
  - Association adiposité et exposition prénatale chez 373 enfants
  - Mesure de l'exposition postnatale par dosage du chlordécone dans le sang à 7ans et corrélation avec autres polluants organochlorés du sang de cordon (PCB153 et DDE)

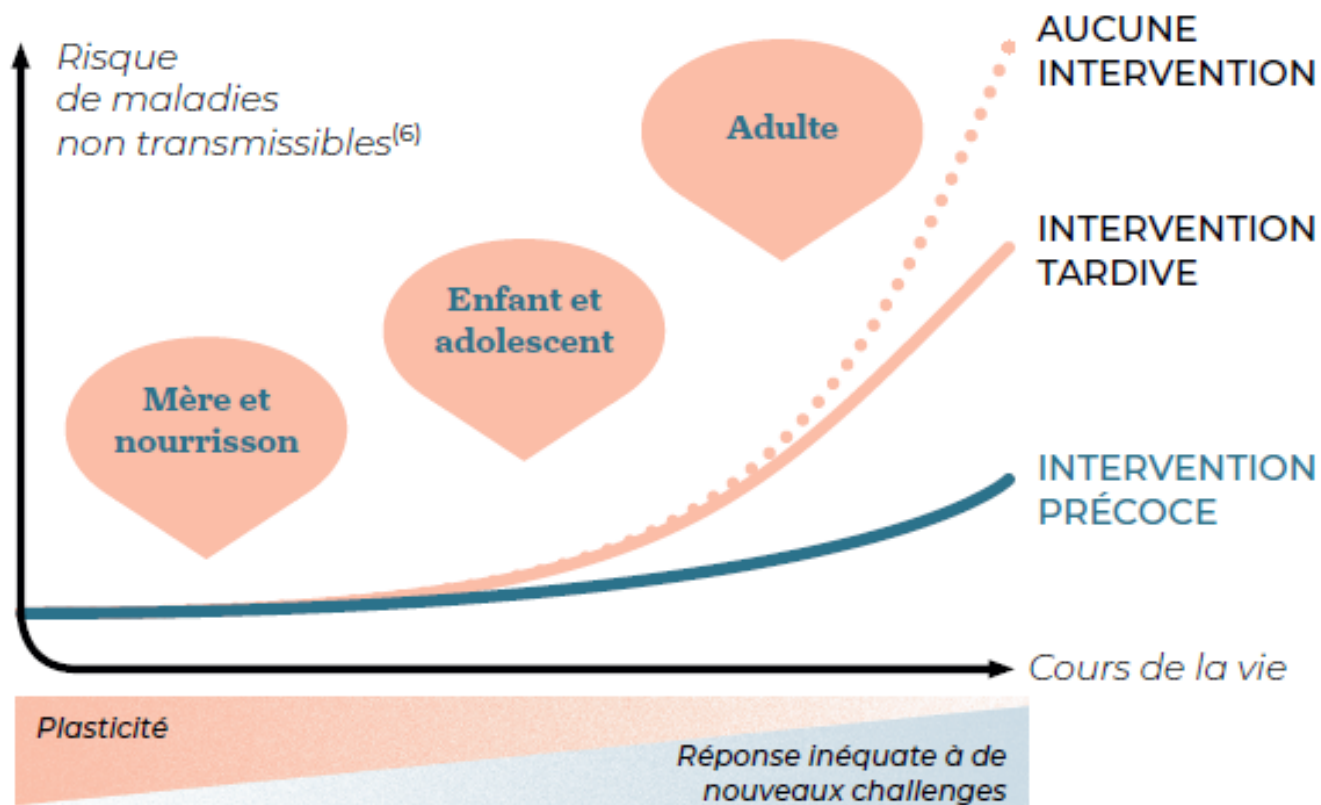
# Exposition prénatale au chlordécone et adiposité à l'âge de 7ans dans la cohorte mère-enfant TIMOUN (Guadeloupe)

N.Costet et al – INSERM UMR1085 - Rennes

- Résultats:
  - Pas d'association linéaire entre adiposité et exposition prénatale
  - Le 3ème quartile (75% de la distribution au dessous, 25% au dessus ) associé à une **augmentation de l'adiposité chez les garçons et chez les filles**
  - Pas de modification sensible en ajustant sur l'exposition postnatale au chlordécone ou autres polluants organochlorés (PCB153 et DDE)



*Mieux vaut agir  
tôt que tard...  
...mais il n'est jamais  
trop tard pour agir!*



***1000 jours...  
et plus !***

***Fort heureusement,  
tout ne se joue  
pas au cours des  
1000 «premiers  
jours» de vie***

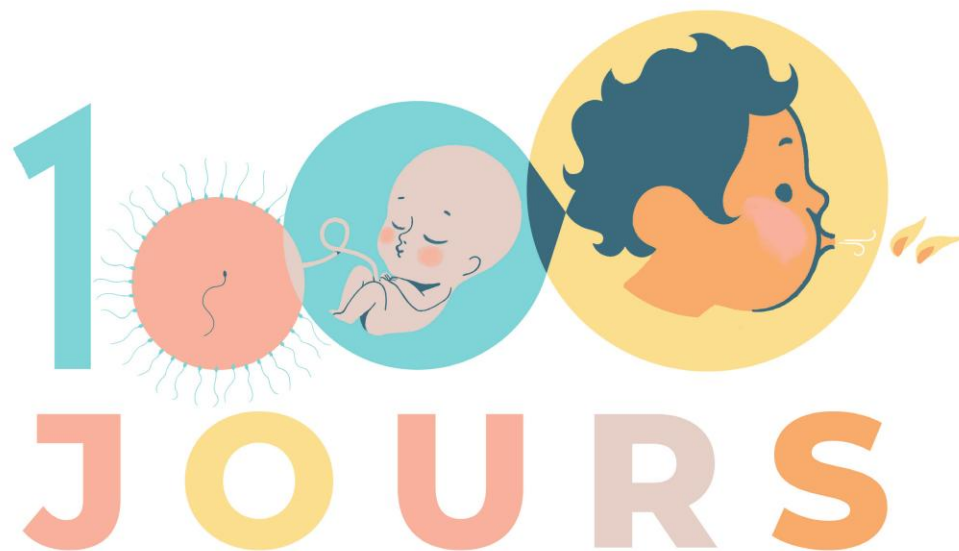
Nouvelles approches pour la **santé globale**, la **prévention** des maladies chroniques et l'optimisation du capital santé des enfants et des générations à venir.

*Les 1000 jours,*  
**PARLONS-EN :**  
*du projet d'enfant aux 2 ans et plus...*



**#TOUS ACTEURS**





*Accompagnons le meilleur départ pour le meilleur avenir!*

**MERCI**