

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⁽¹⁾

en 2012-2013 :

plus d'un enfant sur 4 en
surpoids ou obèse en sixième⁽²⁾



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⁽³⁾

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⁽⁴⁾



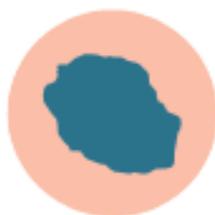
MONDE

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

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

MALADIES CARDIO-VASCULAIRES

RÉUNION



responsables de 29% des décès

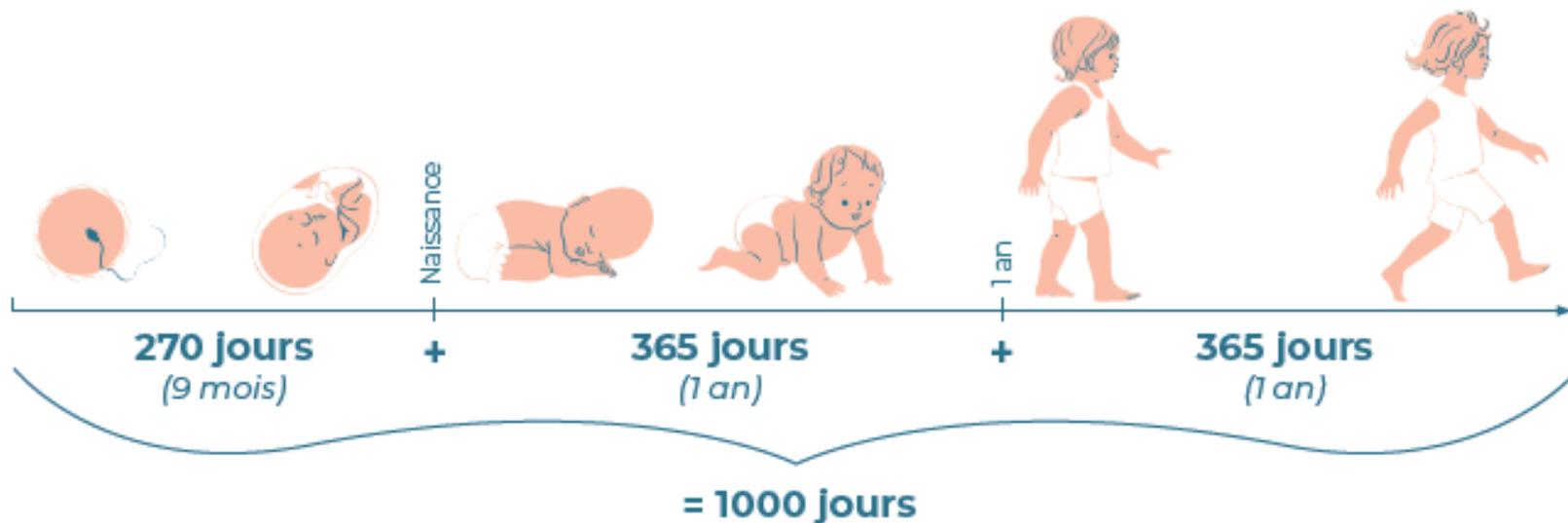


MONDE

1^{ère} 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!**⁽⁷⁾

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⁽⁸⁾



POIDS :

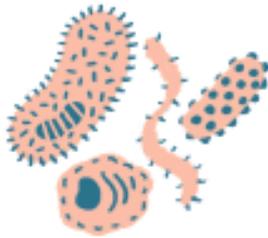
x 4 de 0 à 3 ans⁽⁹⁾



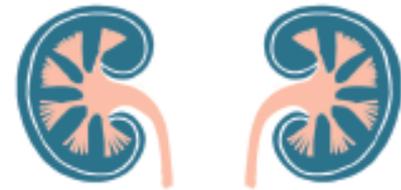
TAILLE :

x 2 de 0 à 3 ans⁽⁹⁾

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



Installation du
MICROBIOTE⁽¹⁰⁾



FONCTION RENALE :
mature à 2 ans ⁽¹⁰⁾



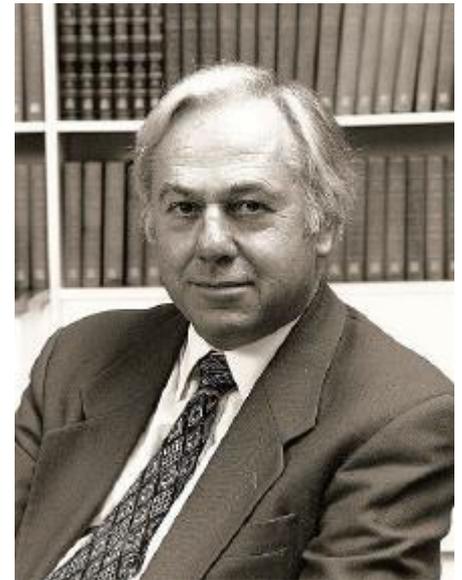
Développement du
LIEN PARENTS / ENFANT
et d'un **ATTACHEMENT**
« SÉCURE »

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

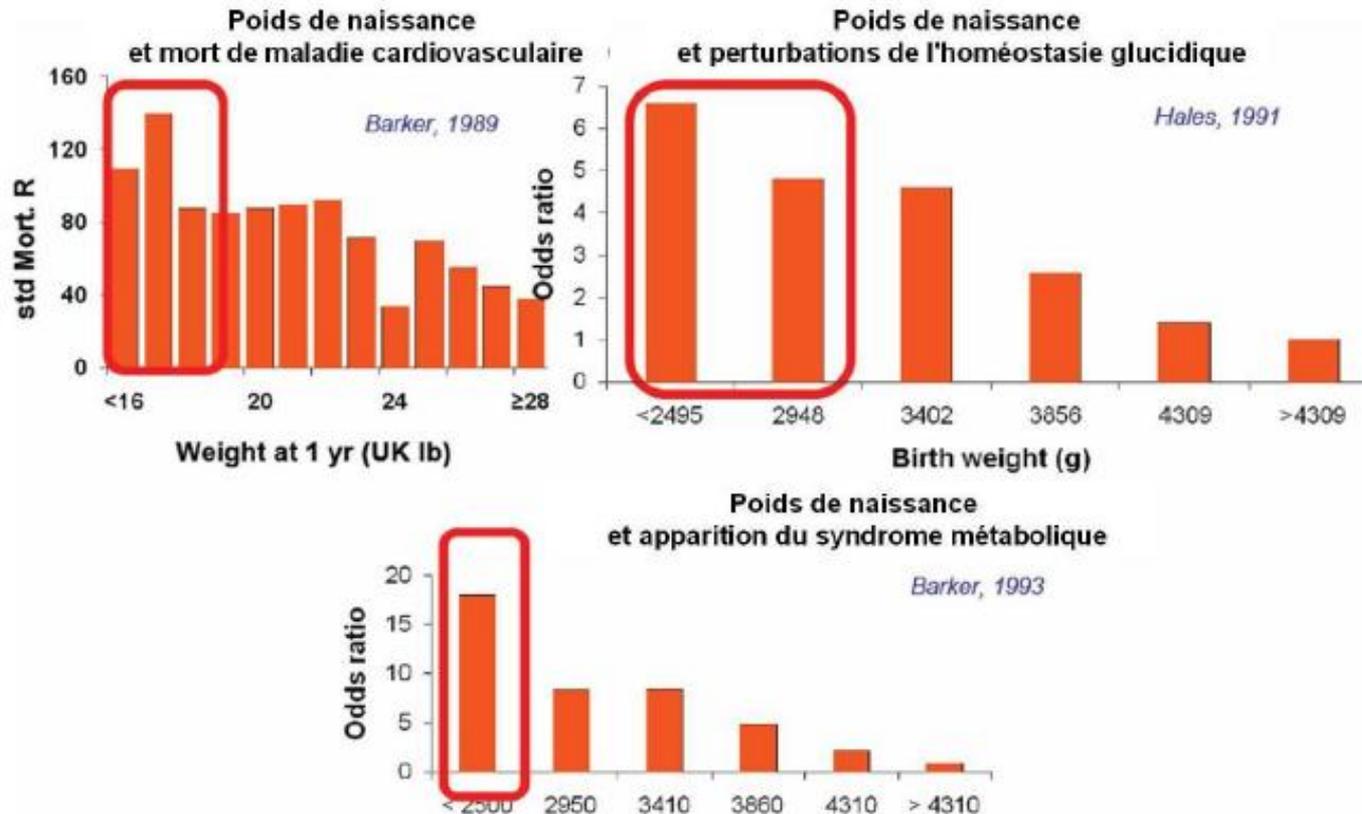
HYPOTHESE de BARKER

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...

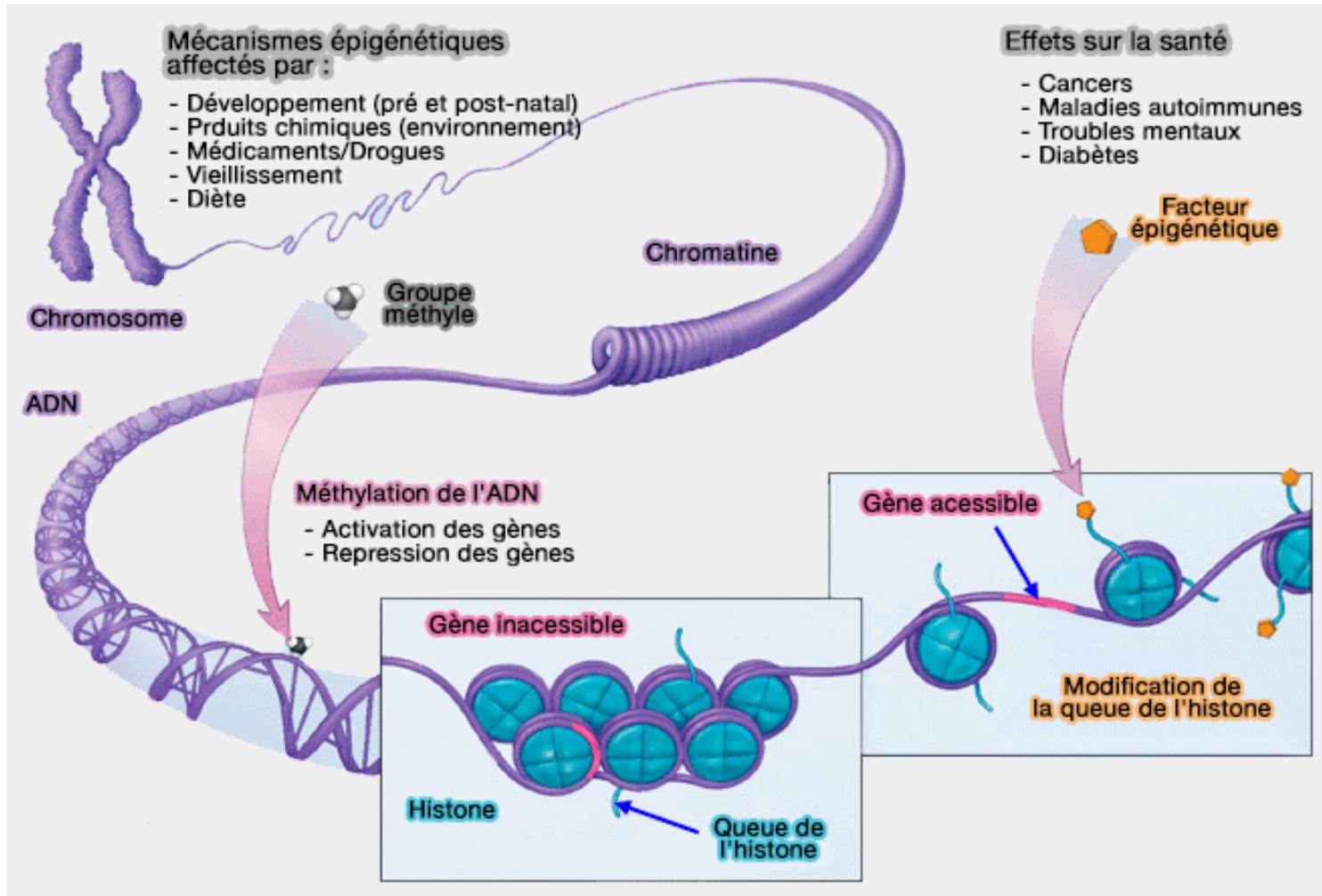
...peut influencer ce qui se passe là



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



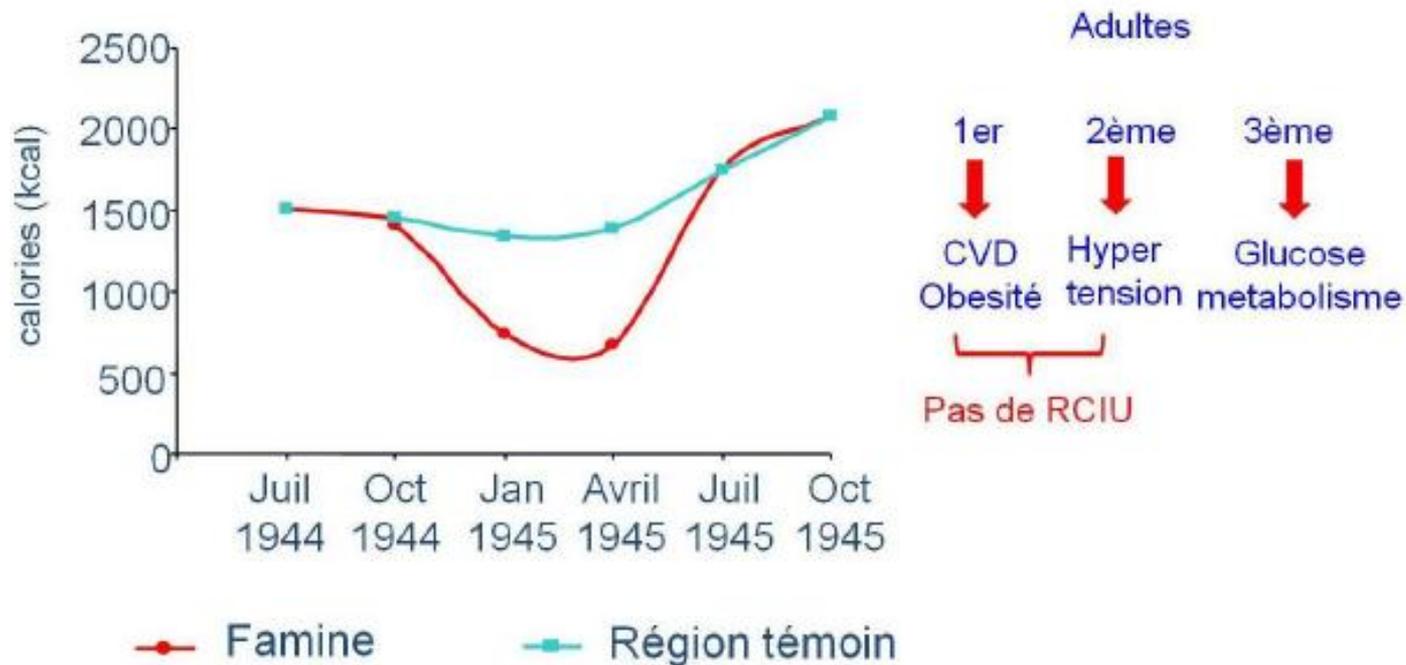
Concordance des jumeaux?

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

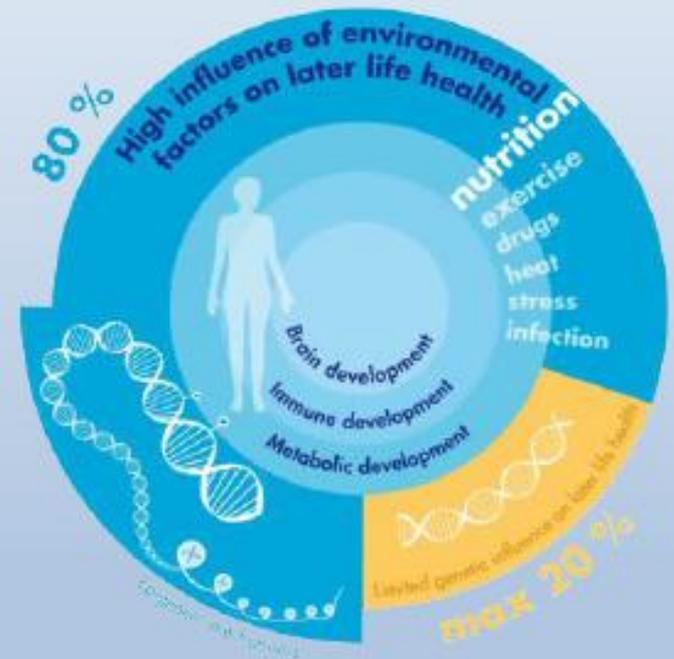
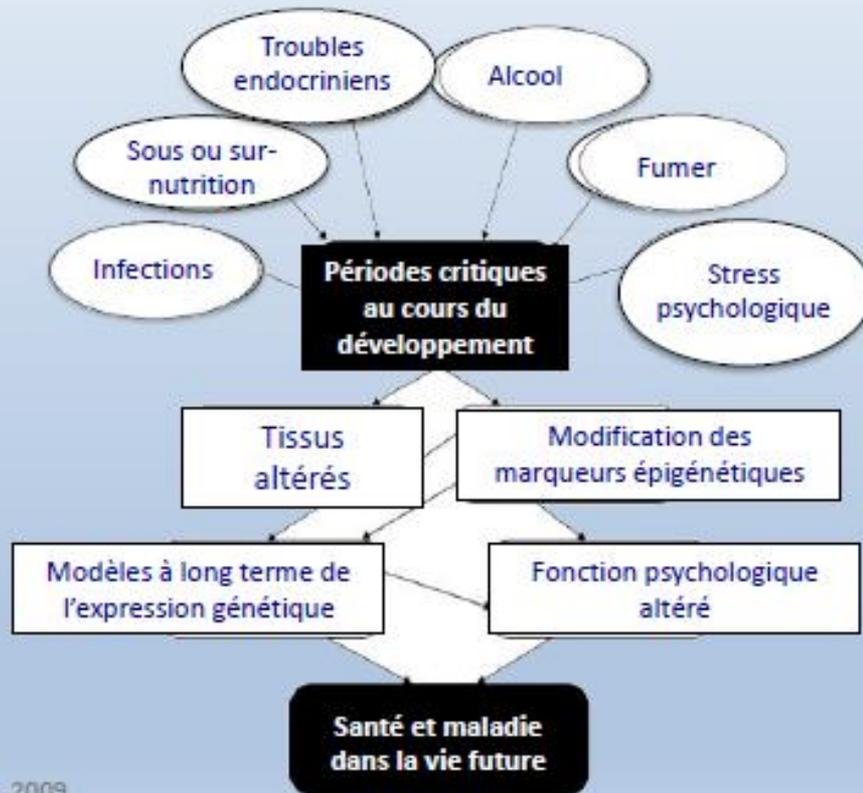
La famine hollandaise 1944-45



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

1000 JOURS:

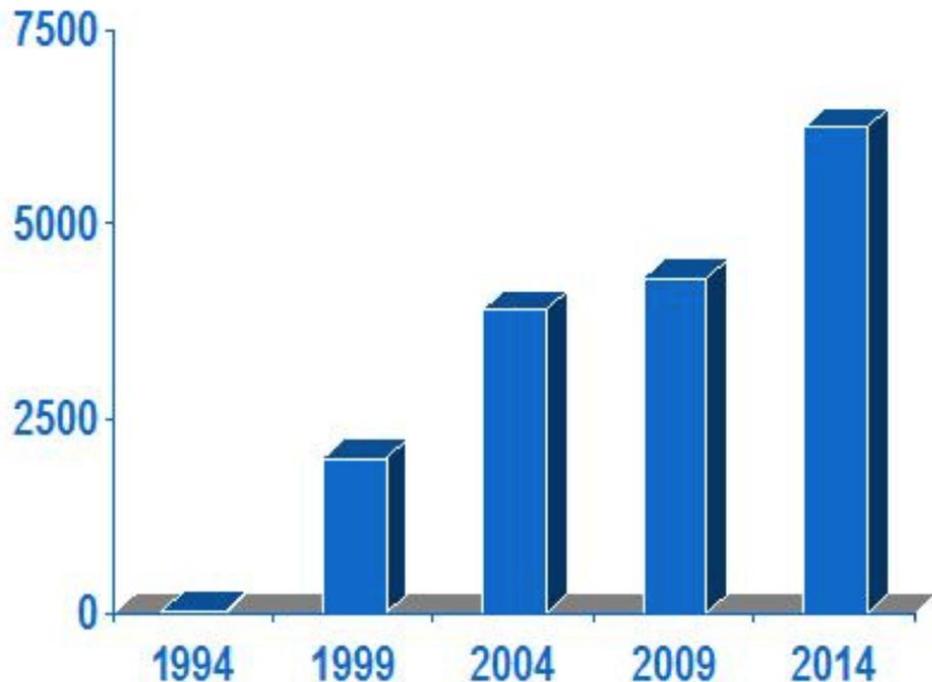
L'ORGANISME PARTICULIÈREMENT SENSIBLE À L'ENVIRONNEMENT



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



Grossesse

CAUSES PRÉCOCES

Restrictions de croissance intra-utérine

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

Exposition à des toxiques

Infections maternelles

CONSÉQUENCES À L'ÂGE ADULTE

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

Diabète de type 2, obésité, insulino-résistance

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

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^{ème} colloque en 2018 à Grenoble
3 études marquantes



Origines Développementales
de la SANTÉ



4^{ème} 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



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 Benzophénone 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

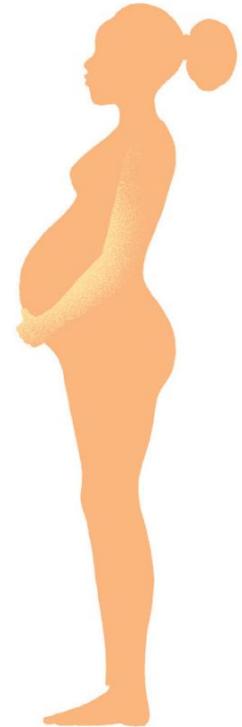
Exposition prénatale au chlordécone et adiposité à l'âge de 7ans dans la cohorte mère-enfant TIMOUN (Guadeloupe)

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)

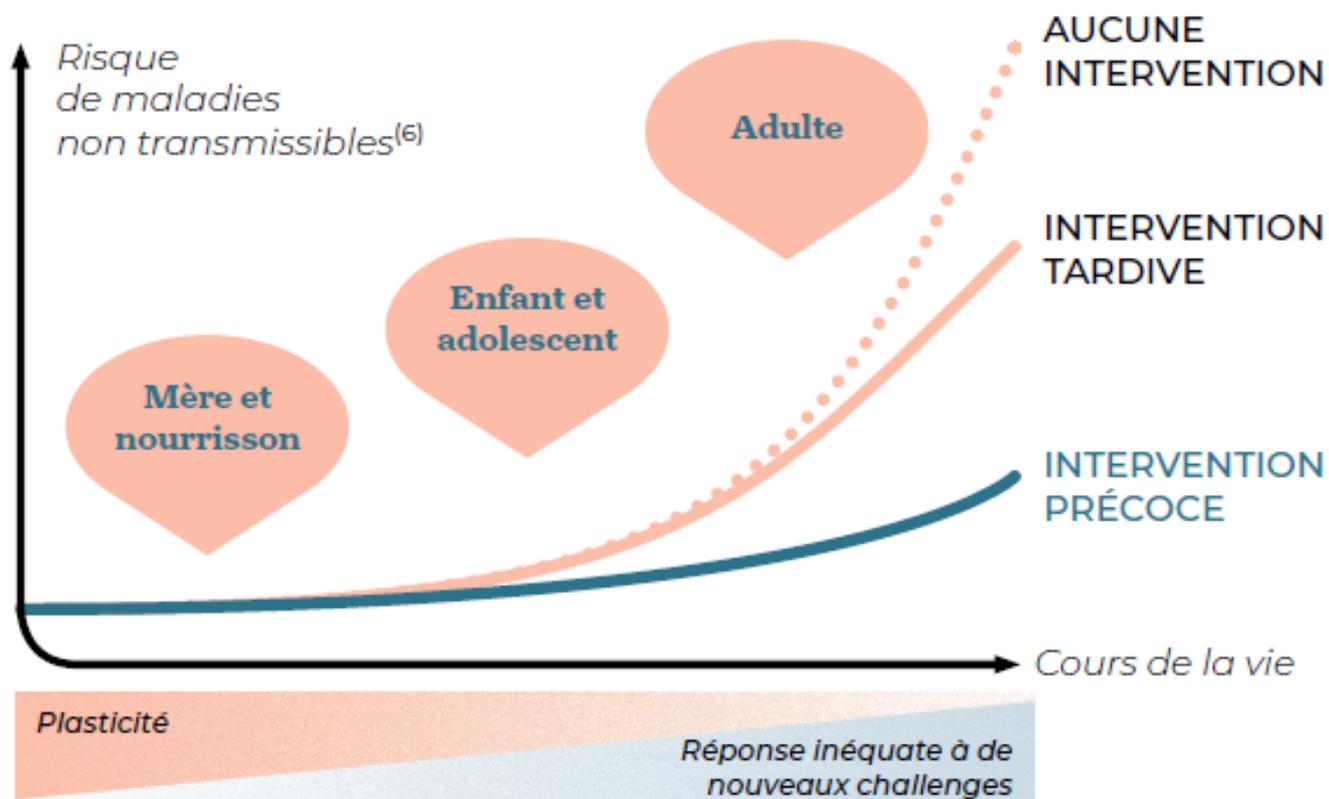
Exposition prénatale au chlordécone et adiposité à l'âge de 7ans dans la cohorte mère-enfant TIMOUN (Guadeloupe)

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 !***

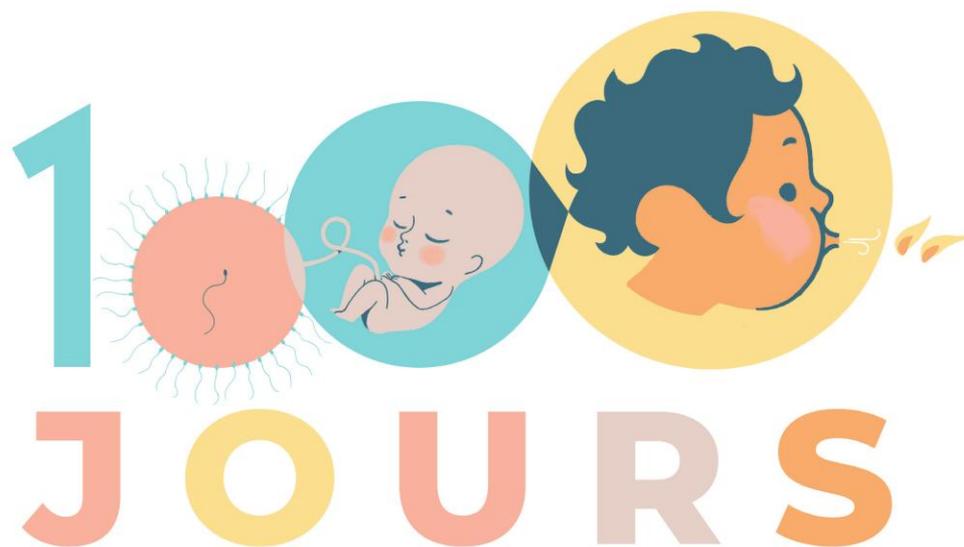
***Fort heureusement,
tout ne se joue
pas au cours des
1000 «premiers
jours» de vie***

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