

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Hélène Cros

Née le

7 Août 1990

Présentée et soutenue publiquement le 19 décembre 2014

**INFLUENCES DE LA NUTRITION
DE LA FEMME ENCEINTE SUR
LA SANTE FUTURE DE L'ENFANT :
LA THEORIE DE LA PROGRAMMATION FOETALE**

Président : M. Jean-Marie BARD, Professeur de Biochimie Générale et Biochimie Appliquée,

Membres du jury: M. Christophe OLIVIER, Maître de Conférences en toxicologie
Mme Anne-Françoise GRAVIER, Pharmacien d'officine

Sommaire

Liste des abréviations	5
Table des illustrations et tableaux	7
Introduction	9
Première partie : Découverte d'un lien épidémiologique aboutissant à l'élaboration de la théorie de la programmation fœtale et ses limites.....	10
1. Etudes épidémiologiques originelles.....	10
1.1. Etude de Barker & Hales.....	10
1.2. « The Dutch Hunger Winter ».....	11
1.3. Etudes complémentaires (Scandinavie, Afrique du Sud, Inde...).....	12
1.3.1. Etudes confirmant la théorie de Barker	12
1.3.2. Etudes qui prouvent la théorie de l'hérédité de la programmation fœtale.....	14
1.3.3. A contrario	15
1.3.4. Etudes animales	15
1.3.5. Identifications de nouvelles maladies impliquées dans la théorie FOAD	16
1.3.5.1. Cancer	16
1.3.5.2. Cancer du sein	17
1.3.5.3. Leucémie et hépatoblastome	17
1.3.5.4. Autres cancers.....	17
1.3.5.5. Conclusion	18
1.3.5.6. Ostéoporose	18
1.3.5.7. Troubles mentaux	19
2. Interprétation des premières études.....	20
2.1. La naissance du « Thrifty Phenotype Hypothesis »	20
2.1.1. « Thrifty Genotype Hypothesis »	20
2.1.2. Thrifty Phenotype Hypothesis	21
2.1.2.1. Critical Window of Development.....	22
2.1.2.2. Mismatch ou Predictive Adaptive Response (PAR).....	22
2.1.2.3. Rattrapage staturo-pondéral.....	23
3. Critiques et biais des études	25
3.1. Commentaires et critiques de l'étude de Barker	25
3.2. L'hypothèse alternative : « The Fetal Insulin Hypothesis ».....	27
3.3. RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin (80)	27

3.4.	Conclusion.....	30
Deuxième partie : La programmation fœtale : des mécanismes physiologiques aux conseils nutritionnels.....		
1.	Rappels.....	31
1.1.	Rappels sur la structure de l'ADN.....	31
1.1.1.	Génome.....	31
1.1.1.1.	Historique.....	31
1.1.1.2.	Composition et structure de l'ADN et de l'ARN.....	32
1.1.2.	Epigénétique.....	35
1.1.2.1.	Constituants de l'épigénome.....	35
1.1.2.2.	Rôles et régulations de l'épigénétique.....	37
1.1.2.2.1.	Méthylation de l'ADN.....	37
1.1.2.2.2.	Les modifications des histones.....	38
1.1.2.2.3.	Les ARN non codants.....	39
1.2.	Rappels succincts sur la fécondation et la grossesse.....	40
1.2.1.	Production de gamètes.....	40
1.2.2.	Fécondation.....	40
1.2.3.	Embryogénèse et organogénèse.....	41
1.2.4.	Les gènes à empreinte parentale.....	41
2.	Mécanismes de la programmation fœtale.....	42
2.1.	Endocrinien.....	42
2.1.1.	Glucocorticoïdes.....	42
2.1.2.	Neuropeptides.....	44
2.2.	Génétique ou « thrifty genotype ».....	46
2.3.	Epigénétique, nutrition maternelle et pathologies.....	47
2.3.1.	Introduction.....	47
2.3.2.	Les mécanismes épigénétiques dans la programmation fœtale.....	48
2.3.2.1.	La méthylation de l'ADN.....	49
2.3.2.2.	Modifications des histones.....	50
2.3.3.	Régulation épigénétique et nutrition.....	52
2.3.4.	Le mécanisme de l'hérédité dans la programmation fœtale.....	54
3.	Limites et hypothèses complémentaires.....	56
3.1.	Stress oxydatif.....	56

3.2.	« Gatekeeper Hypothesis ».....	57
3.3.	Toxiques.....	58
3.3.1.	Phtalates.....	58
3.3.2.	Bisphenol A (BPA).....	59
3.3.3.	Arsenic.....	60
3.4.	« Critical window of development » ou la période critique de développement.....	61
3.5.	Réversibilité et prévention	62
3.6.	Conclusion.....	64
4.	Du concept épigénétique au conseil pratique.....	64
4.1.	L'alimentation de la femme enceinte	65
4.1.1.	Premier axe	65
4.1.2.	Second axe.....	66
4.2.	Conseils supplémentaires, régime épigénétique.....	68
	Conclusion.....	70
	Annexes : Définitions des pathologies chroniques	71
	Bibliographie	75

Liste des abréviations

ACTH : Adréno-Corticotropine Hormone
ADN : Acide Désoxyribo-Nucléique
AGA : Appropriate Gestational Age
AgRP : Agouti Related Peptide
AJR : Apports Journaliers Recommandés
ALSPAC : The Avon Longitudinal Study of Parents and Children
ARC : Noyau Arqué
ARN : Acide Ribo-Nucléique
ATP : Adénosine Tri-Phosphate
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
BBP : ButylBenzyl-Phtalate
BHMT : Bétaine-Homocystéine MéthylTransférase
BPA : Bis-Phénol A
CBS : Cystathionine Beta-Synthase
CCK : Cholécystokinine
Cebpa : CCAAT/enhancer binding *protein* α
CMO : Contenu Minéral Osseux
CRH : Corticotropine Releasing Hormone
DBP : DiButyl Phtalate
DCI : Dénomination Commune Internationale
DEHP : Di(2-EthylHexyl)Phtalate
DHF : DiHydroFolate
DMO : Densité Minérale Osseuse
DNMT : DNA MéthylTransférase
dTMP : désoxyThymidine MonoPhosphate
dUMP : désoxyUridine MonoPhosphate ;
Ex-4 : Exendin-4
FOAD : Fetal Origins of Adult Disease
FSH : Hormone Folliculo-Stimulante
GCp 2 : Granulocyte Chemotactic protein 2
GLP-1 : Glucagon Like Peptide-1
HAT : Histone Acétyl-Transférase
HDAC : Histone Désactéylase
HDL : High Density Lipoprotein
HHS : Hypothalamo-Hypophysio-Surrénalien
HMT : Histone MéthylTransférase
HR : Hasard Ratio ; HR (AD) : Hasard Ratio des Adultes
IDM : Infarctus Du Myocarde
IGF : Insulin Growth Factor
IMC : Indice de Masse Corporelle
INF γ : Interféron γ
JHDM2A : (appelé aussi : Jmjd1a ou Kdm3a) lysine-specific demethylase histone 3
KitL : c-Kit Ligand
LAL : Leucémie Aigüe Lymphoblastique
LAM : Leucémie Aigüe Myéloïde
LH : Hormone Lutéinisante

LIF : Leukemia Inhibitory Factor
MAT : Méthionine Adénosyl-Transférase
MeCP2 : Methyl CpG binding Protein 2
MEF2 A : Myocyte Enhancer Factor-2
MODY : Maturity-Onset Diabetes of the Youth
MS : Méthionine Synthase
MSH : Melanocyte Stimulating Hormone
MTHFR : MéthylèneTétraHydroFolate Réductase
MTR : Méthionine Synthase
MTRR : Méthionine Synthase Réductase
NAT1 : N-Acetyl-Transferase 1
NF- κ B : Nuclear Factor- κ B
NPY : Neuropeptide Y
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ONU : Organisation des Nations Unies
OR : Odds Ratio
PAR : Predictive Adaptative Response
PDK4 : Pyruvate Dehydrogenase Kinase isoenzyme 4
Pdx-1 : Pancreatic and duodenal homeobox 1
PGC-1 α : Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator *1-alpha*
PNNS : Programme National Nutrition Santé
POL II : ADN Polymérase II
POMC : ProOpioMélanoCortine
PPAR α et γ : Peroxisome Proliferator Activated Receptor α et γ
PVN : Noyau Para-Ventriculaire
PYY : Peptide Y
PYY : Peptide YY
RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin
RFC1 : Replication Factor C 1
ROS : Reactive Oxygen Species
SAH : S-Adenosyl-Homocysteine
SAM : S-AdenosylMethionine
SGA : Small for Gestational Age
SHMT : Sérine HydroxyMéthyl-Transférase
SIRT-1 : Sirtuine-1
SNP : Single Nucleotide Polymorphism
TCN2 : Transcobalamin 2
TF : Facteur de Transcription
TFAM : Mitochondrial Transcription Factor A
THF : TétraHydroFolate
UCP 1 : Uncoupling Protein 1
USF 1 : Upstream stimulatory Factor 1
VMN : Noyau Ventro-Médian

Table des illustrations et tableaux

Figure 1 : Dutch Hunger Winter d'après Emmy Andriessse.....	11
Figure 2 : Dutch Hunger Winter d'après Université de Leiden	12
Figure 3 : « Le risque relatif des maladies chroniques non transmissibles de l'adulte selon le poids de naissance ». Modifié d'après "La programmation fœtale in utero et ses impacts sur la santé à l'âge adulte" Robinson Ramirez-Veleza.	13
Figure 4 : Illustration de la théorie de l'hérédité de la programmation fœtale. D'après « L'exposition à un environnement prénatal, épigénétique, et maladies». Frederica Perera, Julie Herbstman	14
Figure 5 : Interaction entre la programmation métabolisme du glucose et de l'insuline avec l'obésité adulte. Modifié d'après "La programmation précoce du glucose et de l'insuline" de Ozanne & Hales.	23
Figure 6 : Le système IGF-insuline-glucose et la programmation fœtale de l'insulinorésistance d'après Cianfarani et al.....	24
Figure 7 : Tableau d'après « Les origines fœtales des maladies de l'adulte » Kara Calkins, MD, and Sherin U. Devaskar, MD	26
Figure 8 : Deux hypothèses opposées ou complémentaires : la programmation fœtale, l'insuline fœtale. D'après Hattersley et Tooke	27
Figure 9: Courbe de croissance d'après Leroy-Lefort.....	28
Figure 10 : Causes de RCIU tableau d'après le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens de France (CNGOF).....	29
Figure 11 : Portrait de Mendel de 1868, d'après « Life of Mendel » de Hugo Iltis	31
Figure 12 : De la cellule à l'ADN d'après Georges Dolisi	34
Figure 13 : Enroulement des histones autour de l'ADN d'après Georgiana Popa de l'université de Birmingham	35
Figure 14 : Méthylation de l'ADN sur un îlot CpG	37
Figure 15 : Les différents types de régulation épigénétique sur l'ADN issus de « Facteurs alimentaires, modifications épigénétiques et conséquences de l'obésité : progrès et perspectives » d'après Milagro..	38
Figure 16 : Régulation épigénétique de l'activité d'un gène issus de l'article « Facteurs précoces environnementaux, altération des marques épigénétiques et susceptibilité des maladies métaboliques » d'après Portha.	39
Figure 17 : De la libération des gamètes à la nidation du zygote d'après le site fondation de coopération de scientifiques pour l'éducation à la science	40
Figure 18 : Relation entre croissance fœtale, organogénèse et risque de malformations issus de l'article « Le défi des médicaments prescrits lors de la grossesse » d'après Freyer.....	41
Figure 19 : L'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien et ses rétrocontrôles d'après B. Fleming.....	44
Figure 20 : Régulation hormonale de la prise alimentaire issu de « Perdre du poids après une chirurgie : pourquoi les régimes échouent » d'après Larder et O'Rahilly.	46
Figure 21 : Sédentarité et épigénétique issu de « La flexibilité épigénétique dans la régulation des maladies métabolique : cause et prévention » d'après Kirchner	51
Figure 23: Teneur en vitamine B9 dans l'alimentation d'après l'AFSSA 2008.....	52
Figure 22 : Teneur en vitamine B12 dans l'alimentation d'après Apports nutritionnels conseillés pour la population française, d'après l'AFSSA de 2001	52
Figure 24 : Métabolisme du monocarbonate de la voie des folates et de la méthionine issu de « Epigénomique nutritionnelle du syndrome métabolique » d'après Junien.	54
Figure 25 : Schéma synthétique : Facteurs métaboliques et environnementaux pouvant influencer les profils d'acétylation des histones et de méthylation de l'ADN issu de « Epigénomique nutritionnelle du syndrome métabolique » d'après Junien.	55
Figure 26 : Diagramme de Venn illustrant la Gatekeeper hypothesis. Modifié d'après « une cause commune pour un même phénotype : l'hypothèse du gardien dans la programmation fœtale » McMullen.	57
Figure 27 : Structure chimique générale des phtalates	58

Figure 28 : Structure chimique du Bisphénol A (BPA)	59
Figure 29 : Logo de l'OMS pour le projet 1,000 days	61
Figure 30 : Facteurs nutritionnels et leur implication dans les processus épigénétiques d'après Milagro "Dietary factors, epigenetic modifications and obesity outcomes: Progresses and perspectives"	69

Introduction

L'alimentation et son impact sur notre santé est une notion ancienne, comme le disait Hippocrate le père de la médecine « Que ta nourriture soit ton médicament et que ton médicament soit dans ta nourriture ». Ceci est évidemment vrai dans notre vie d'adulte mais l'est encore plus pendant la grossesse, car l'alimentation maternelle influence l'état de santé de l'enfant à la naissance mais chose moins connue, l'influence des années plus tard à l'âge adulte. En effet cette répercussion a été mise en évidence par des études épidémiologiques en Grande-Bretagne et aux Pays-Bas.

Aussi, l'objet de ce travail sera de montrer l'implication de la nutrition de la femme enceinte sur la santé future de l'enfant, excepté les toxiques environnementaux non alimentaires comme par exemple : le tabac ou les drogues.

Dans un premier temps nous évoquerons les découvertes épidémiologiques qui ont permis d'élaborer la théorie de la programmation fœtale, la description des principaux mécanismes de la programmation fœtale et enfin les conseils pratiques qui découlent de ces recherches scientifiques dans l'environnement alimentaire actuel.

Première partie : Découverte d'un lien épidémiologique aboutissant à l'élaboration de la théorie de la programmation fœtale et ses limites

Le concept d'une origine fœtale des maladies de l'adulte a été mis en évidence et popularisé par David Barker, un épidémiologiste anglais dans les années 1990. Depuis, cette hypothèse ne cesse de faire l'objet de publications sur diverses pathologies : syndrome métabolique, obésité, hypertension, diabète, ostéoporose, cancer.... Nous allons nous pencher sur cette hypothèse qui permet de relier une pathologie chronique de l'adulte à sa vie fœtale.

Dans un premier temps, nous allons découvrir les études qui ont mis en avant la possibilité de l'origine fœtale des maladies de l'adulte appelé en anglais FOAD (Fetal Origin of Adult Disease) ou DOHaD (Developmental Origins of Health and Diseases), puis les interprétations de ces études et pour finir, nous allons voir les critiques et biais soulevés par la communauté scientifique autour de celles-ci.

1. Etudes épidémiologiques originelles

1.1. Etude de Barker & Hales

En 1946, Joseph Barcroft, un professeur de physiologie de Cambridge écrivait :
« On pense actuellement que le fœtus est considéré comme un parasite vivant au sein de la mère et qu'il a la priorité sur la matière nutritive disponible, de sorte que, s'il n'y a pas suffisamment de nourriture pour la mère et le fœtus, c'est la mère qui meurt de faim et le développement du fœtus en reste intact. Cette doctrine semble pour ma part avoir ses limites pour des raisons générales, parce que la condition nécessaire au développement du fœtus est que sa mère doit rester en vie ».

Cette citation permet de comprendre l'état des connaissances sur la grossesse et le fœtus après la 2^{ème} guerre mondiale, qui ont depuis bien évolué.

En effet, les connaissances sur le fœtus sont passées d'un statut de « parasite privilégié » qui survit au détriment de sa mère à un être sensible aux variations de l'environnement. La grossesse, elle aussi a été repensée dans les années 1930 : au départ cet état physiologique a été considéré comme résistant ou robuste pour être au final, un état sensible et plastique en termes de développement pour la mère et le fœtus. La seconde guerre mondiale a joué un rôle prépondérant dans l'évolution des connaissances en matière de santé : les famines civiles pendant le siège des villes, les prisons et camps de concentration...etc., tous ces traumatismes ont eu des répercussions sur la conception, la croissance intra-utérine, la petite enfance, ceci avec des conséquences sur la santé à l'âge adulte. (1)

Puis en 1960, Widdowson et McCance ont démontré sur les rongeurs, l'impact de la nutrition précoce sur la taille adulte des rats, pendant que Davidson et Dobbing en 1968 postulent une « hypothèse sur une période critique » afin de traduire les effets irréversibles de la nutrition précoce sur la croissance cérébrale. (2)

Empiriquement, Forsdahl en 1977 a observé que la pauvreté, qui allait de pair avec un déficit nutritionnel, augmentait la probabilité d'avoir un accident cardio-vasculaire par rapport

à un individu ayant eu un régime alimentaire plus riche (2). Wardsworth en 1985 va trouver que sur une population d'hommes et de femmes nés en 1946 la pression artérielle est inversement proportionnelle au poids de naissance. (3)

C'est en collectant des données minutieusement conservées sur les naissances entre 1910 et 1930 dans le comté du Hertfordshire et de la ville de Preston en Angleterre, que le Docteur David Barker et son équipe ont pu mettre en évidence dans les années 1990 l'hypothèse d'une origine fœtale sur les maladies de l'adulte. Une fois les données sur les naissances et les mesures anthropométriques répertoriées (poids/taille du nourrisson), les chercheurs ont ensuite retrouvé les individus à l'âge adulte (1970) pour renseigner leur état de santé.

Durant la période où naquirent les individus de la cohorte de 1910-1930, l'Angleterre a subi notamment à Preston et dans l'Hertfordshire des épisodes de famines ou de malnutrition. Ces circonstances sont bien précisées dans les registres et en font un sujet d'étude pour évaluer l'impact d'un environnement délétère sur la femme enceinte et leur progéniture.

Leur étude rétrospective possède finalement une cohorte de près de 16 000 hommes et femmes et montre un lien épidémiologique entre l'augmentation du poids de naissance et la diminution de l'incidence de la mortalité coronaire de manière significative (4). D'autre part, cette étude montre aussi, en relation avec le poids de naissance, une augmentation de l'incidence sur des pathologies aussi variées que l'hypertension, la résistance à l'insuline voire un diabète de type 2, le syndrome métabolique et des troubles mentaux de type schizophrénique (4) (5) sur les hommes et femmes de la cohorte. Cf. Annexe 1 pour les définitions de ces pathologies chroniques.

Tandis que Hales en 1991, (6) a trouvé une corrélation positive entre le faible poids de naissance et la mauvaise tolérance au glucose ou le syndrome métabolique dans la cohorte de l'Hertfordshire. Il a également été remarqué que ceux qui étaient obèses au moment de l'étude et qui avaient un faible poids de naissance avaient la tolérance au glucose la plus mauvaise de tous. Cela a donc conduit à la suggestion que la " programmation " métabolique pourrait devenir préjudiciable si le fœtus se trouvait dans un environnement nutritif excessif après la naissance.

1.2. « The Dutch Hunger Winter »



Figure 1 : Dutch Hunger Winter d'après Emmy Andriess.

Appelée « the Dutch Hunger Winter », cette famine a commencé en 1944 dans une partie des Pays-Bas occupée par les Allemands. De septembre 1944 à mai 1945, les Nazis ont mis en place un blocus sur les vivres et le carburant pour la partie occidentale de la Hollande qui refusait de participer à la guerre aux cotés des Nazis. Durant cet épisode historique, près de 4,5 millions de personnes ont été affectées dont les plus touchés furent les personnes âgées et les enfants, et environ 18 000 sont

mortes à cause de la famine ou d'une faim chronique qui a entraînée une malnutrition. (7) cf. Figure 1 et Figure 2.

D'un point de vue épidémiologique, la cohorte composée de femmes enceintes qui ont été soumises à une restriction calorique diminuée (400 à 1 000 calories par jour) durant ces 6 mois est très bien caractérisée : même groupe ethnique (génétique homogène), même lieu géographique, même type d'alimentation... d'où un terrain d'étude très intéressant. (4)

Lorsque les femmes enceintes étaient soumises à la restriction calorique en début de grossesse, leurs enfants développaient un IMC (Indice de Masse Corporelle : poids/taille²) élevé ainsi qu'un taux élevé de lipide athérogène (4), se traduisant à l'âge adulte par une obésité, une hyperlipidémie et de l'artériosclérose (8). Cependant, les femmes enceintes touchées par la famine au milieu ou à la fin de leur grossesse entraînaient sur la descendance un poids faible de naissance et une diminution de la tolérance au glucose (7). Une distinction a même montré que les enfants qui ont enduré la famine au 2nd trimestre avaient plus de risque d'avoir des maladies pulmonaires et rénales, alors que ceux touchés au 3^{ème} trimestre avaient essentiellement une diminution de la tolérance au glucose (8).



Figure 2 : Dutch Hunger Winter d'après Université de Leiden

Avec un début et une fin brutale de cette famine, la population près d'Amsterdam a été a posteriori une « cohorte idéale », prouvant l'impact qu'une nutrition fœtale pauvre peut avoir pour conséquence des maladies chroniques sur le futur adulte qu'il sera.

D'autre part, l'analyse approfondie de cet épisode historique a révélé que pour les mères nées lors de la famine hollandaise qui avaient à leur tour eu des enfants, ces derniers étaient de faible poids à la naissance si elles étaient nées au 3^{ème} trimestre de la famine de 1944. Et à l'inverse si la mère était née au 1^{er} trimestre, l'enfant avait plus de chance de naître avec un poids élevé. Ceci suggère que les effets de la famine se sont transmis d'une génération à l'autre : de la mère aux enfants. (9)

1.3. Etudes complémentaires (Scandinavie, Afrique du Sud, Inde...)

1.3.1. Etudes confirmant la théorie de Barker

Une autre étude a été réalisée à Helsinki sur le même laps de temps que l'étude de Barker et a mis en exergue les mêmes caractéristiques sur le risque de maladie coronaire, d'hypertension, de diabète et d'intolérance au glucose (10), comme le montre la courbe de la Figure 3 qui illustre le risque relatif des maladies adultes en fonction du poids de naissance.

Parmi les autres études qui ont pu être réalisées à travers les différents pays comme l'Afrique du Sud, la Scandinavie, les Etats-Unis... toutes confirment la relation négative entre le faible poids de naissance et l'état de santé ultérieur de l'individu avec la présence de

marqueurs de risques : résistance à l'insuline et d'hypertension (5). Voici à travers le monde, quelques unes de ces études :

Une étude Sud-Africaine sur les enfants du pays nés avec un faible poids de naissance et qui, ayant subi une prise de poids rapide lors de la petite enfance, montre une intolérance au glucose à l'âge de 7 ans et statistiquement, les personnes intolérantes au glucose sont prédisposées au diabète de type 2. (11)

En Inde, on a observé que les enfants avec un faible poids de naissance ont statistiquement un poids plus élevé à l'âge de 8 ans et sont les plus résistants à l'insuline. (12)

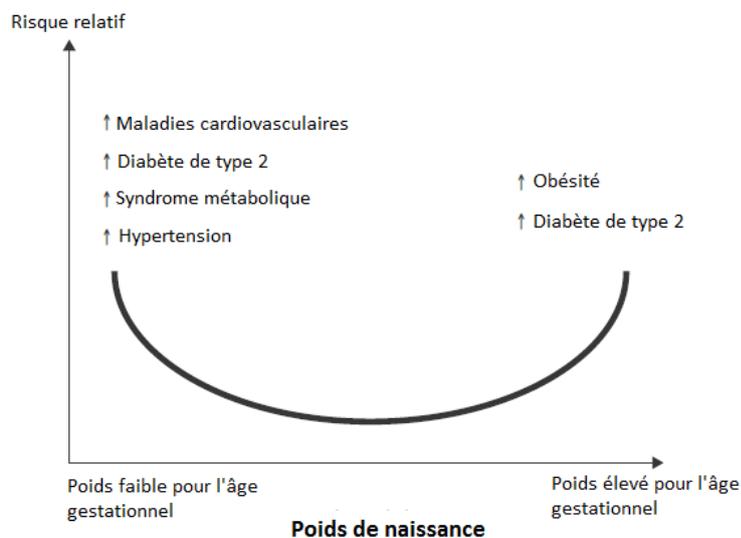


Figure 3 : « Le risque relatif des maladies chroniques non transmissibles de l'adulte selon le poids de naissance ». Modifié d'après "La programmation fœtale in utero et ses impacts sur la santé à l'âge adulte" Robinson Ramirez-Veleza.

Plus récemment, un article de 2005 a porté sur les nouveau-nés de faible âge gestationnel (SGA : Small Gestational Age) et sur les nourrissons nés à un âge gestationnel normal (AGA : Appropriate Gestational Age) : cette étude montre une sensibilité accrue à l'insuline à la naissance pour les SGA, ce qui pourrait conduire à leur rapide rattrapage statur pondéral. En 3 ans, les enfants SGA étaient plus résistants à l'insuline que les AGA. (13)

Des études de 2005 et 2007 ont porté l'âge maternel comme facteur probable d'entraîner un faible poids de naissance. Les mères de moins de 24 ans semblent avoir un risque accru d'accoucher d'enfants de faible poids de naissance (14) comparées aux mères de plus de 24 ans. A contrario, il a été démontré que l'âge avancé de la mère est également un facteur causal dans le faible poids de naissance (15), possiblement du à une mauvaise circulation placentaire ou à un vieillissement du métabolisme de la mère (16). Dans la population contemporaine il y a une augmentation de la prévalence de mères adolescentes, ce qui pourrait contribuer à la prévalence croissante du diabète de type 2 (6). Selon l'ONU, dans le monde près de 7,5 millions d'adolescentes sont mères chaque année, la plupart vivent dans des pays en voie de développement, et près de 680 000 sont dans les pays développés dont la moitié est aux Etats-Unis.

Des études danoises et italiennes ont porté sur les jumeaux pour tester la théorie de Barker, l'intérêt étant d'avoir des individus avec le même matériel génétique ayant vécu le même environnement foetal.

La première de ces études a été réalisée sur des jumeaux au Danemark : les dossiers contenant le poids à la naissance (identifiés grâce au registre des jumeaux danois) ont été répertoriés pour les paires de jumeaux d'âge moyen porteur ou non d'un diabète de type 2. Le poids à la naissance était significativement plus faible chez les jumeaux monozygotes diabétiques (âge moyen : 67 ans) et chez les jumeaux dizygotes diabétiques (âge moyen : 64 ans) par rapport à leurs co-jumeaux non diabétiques. Il en a découlé que la génétique ne joue pas un rôle, mais c'est bien l'environnement intra-utérin qui entraîne le risque de développer un diabète de type 2 une fois à l'âge adulte. (17)

La seconde étude chez les jumeaux italiens (qui étaient significativement plus jeunes - âge moyen : 32 ans - que ceux de l'étude danoise) a conclu à des observations similaires. Tant les jumeaux monozygotes que les jumeaux dizygotes avaient des réponses anormales (définies par l'hyperinsulinémie et/ou l'hyperglycémie) à un test de tolérance au glucose par voie orale, et avaient significativement un poids plus faible à la naissance que leurs co-jumeaux avec des résultats compris dans les valeurs physiologiques aux deux tests précédents. Ils ont également des taux élevés de triglycérides, de cholestérol total, d'insuline et de peptide-C. (18)

Dans ces études, des preuves solides ont été collectées sur la relation entre les conditions de l'environnement intra-utérin et le risque accru de maladie métabolique à l'âge adulte, en excluant un biais d'ordre génétique. Cette hypothèse remet donc en cause l'image de la grossesse et du fœtus en tant que « parasite ». Pourtant un schéma s'en détache : par un manque de nourriture le fœtus semble adapter son développement en protégeant d'abord ses organes vitaux tels que le cerveau au détriment des reins et du pancréas (notamment endocrine). Bien que séduisante, cette théorie semblait à l'époque, difficile, à démontrer au niveau du mécanisme moléculaire.

1.3.2. Etudes qui prouvent la théorie de l'hérité de la programmation fœtale

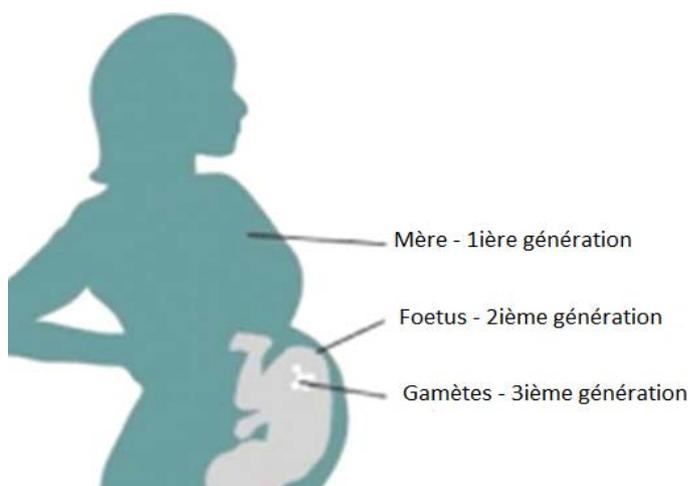


Figure 4 : Illustration de la théorie de l'hérité de la programmation fœtale. D'après « L'exposition à un environnement prénatal, épigénétique, et maladies ». Frederica Perera, Julie Herbstman

D'une étude suédoise (19) qui a porté sur l'examen de documents historiques sur la population d'Overkalix, on apprend que la nutrition prénatale peut avoir des effets sur une maladie métabolique à l'âge adulte et avoir des effets qui peuvent aussi être transmis à la génération suivante. Dans cette étude, la mortalité liée au diabète a augmentée chez les hommes dont le grand-père paternel avait été exposé à une alimentation abondante au cours de la période pré-pubertaire confirmant ainsi l'épisode de la

Famine aux Pays-Bas en 1944. Cette étude démontre que ces maladies à priori non transmissibles font l'objet d'une hérédité familiale suite à un épisode environnemental « hostile ». La Figure 4 illustre cette théorie de l'hérédité de la programmation foetale touchant ainsi 3 générations.

1.3.3. A contrario

A l'inverse, la famine de Leningrad (1941-1944) qui a duré plus de 800 jours a permis de mettre en avant une contradiction. Cette famine sévère a bien entendu touché les femmes enceintes et nourrissons de malnutrition importante mais à l'inverse de la famine hollandaise, aucune augmentation des taux de résistance à l'insuline, ni de dyslipidémie, ni d'hypertension ou de maladie coronaire n'ont été observées. Ces deux famines semblent pourtant identiques et diffèrent simplement par leur durée et leur sévérité, ce qui permet de dire qu'il n'y a pas qu'un seul mécanisme en cause et que celui-ci semble changer en fonction des circonstances environnementales. (20)

1.3.4. Etudes animales

Les études du type historique sont bien imprécises lorsqu'il s'agit d'identifier les causes exactes ou les facteurs qui jouent sur notre organisme d'où l'intérêt des études animales.

Les résultats des études épidémiologiques ont été largement confirmés par les effets des interventions nutritionnelles spécifiques lors de la gestation des animaux de laboratoire (principalement des rats et des souris, bien que des études aient été également menées sur d'autres espèces). Les divers changements nutritionnels ont consisté en un régime à teneur réduite en protéines dans les limites physiologiques des rongeurs, la réduction globale de la consommation alimentaire, ou une diète riche en graisses. Globalement, ces régimes induisent chez les humains, une descendance porteuse des maladies métaboliques et cardio-vasculaires qui ont été associées à un environnement prénatal pauvre, comme vu précédemment. La descendance de ces modèles animaux montre, à des degrés divers, une hypertension, une dysfonction endothéliale, une résistance à l'insuline, une dyslipidémie, une obésité, et un comportement locomoteur modifié. (21)

Cela fait ressortir que **le poids de naissance est un marqueur indicateur des effets de l'environnement intra-utérin sur le développement du fœtus, plutôt que d'être un élément causal du mécanisme qui relie l'exposition de l'environnement à risque de maladie plus tard.** (21)

Les modèles animaux fournissent également un moyen de tester les effets des interventions pour prévenir ou inverser les effets de l'environnement sur le développement prénatal du fœtus. Plusieurs types d'interventions ont été mises au point pour empêcher la programmation foetale. Tout d'abord, l'administration de leptine (neuropeptide régulant l'appétit) au cours de la période néonatale chez le rat a empêché la prise de poids excessive en réponse à un régime riche en graisses, chez la progéniture qui a reçu une réduction de 70%

dans l'alimentation globale pendant la gestation (22). D'autre part, grâce à l'augmentation de la disponibilité des métabolites impliqués dans le métabolisme du monocarbonate, en particulier la glycine et l'acide folique, les rattes gravides se nourrissant d'un régime pauvre en protéine ont limité l'apparition d'une hypertension et d'une dysfonction vasculaire chez la progéniture (21). Enfin, la nature de la restriction observée (protéique, manque de fer ou l'excès lipidique...) n'entraîne pas une maladie chronique spécifique, mais les stress alimentaires possibles engendrent un phénotype commun pour la descendance. (23)

Une autre étude sur des souris males issues de mère dont le régime alimentaire lors la gestation était hypoprotidique suivi, après le sevrage des petits, d'un régime type « cafétéria » à base de lipides et de glucides, montre une diminution de 32% de la longévité de ces souris males, par rapport à des souris « témoins » dont la mère s'alimentait d'un régime alimentaire équilibré au cours de la gestation (24).

Aussi toutes les études convergent vers une même conclusion : il peut bien y avoir une origine fœtale des maladies de l'adulte. Un des facteurs qui favorise l'apparition des maladies chroniques telles que : le diabète de type 2, l'hypertension, l'hyperlipidémie..., est vraisemblablement une sous-alimentation de la mère lors de la grossesse se traduisant cliniquement par un faible poids de naissance.

1.3.5. Identifications de nouvelles maladies impliquées dans la théorie FOAD

1.3.5.1. Cancer

(Cf. Annexe 1 pour la définition de cette pathologie chronique)

Une étude finlandaise récente a montré un lien entre cancer du poumon chez les individus avec un indice pondéral élevé (indice pondéral = poids/taille³) si la taille de la mère était en dessous de la moyenne. Ceci prouve que le phénotype maternel (taille et poids) peut modifier le phénotype de l'enfant (taille et poids) augmentant ainsi les risques de développer comme ici un cancer pulmonaire. (25)

La relation entre le poids de naissance et le cancer du sein a fait l'objet de nombreuses études, plus que les autres cancers. Et certaines de ces études ont démontré une relation positive entre le poids de naissance et le risque de développer un cancer du sein. Dans une étude de Barker, « The Finnish Birth Cohort », celui-ci a démontré que la largeur et la rondeur des hanches d'une femme prédirait la survenue d'un cancer du sein pour ses filles, il en va de même pour le cancer ovarien (26). Cependant, la forme du bassin est déterminée par des mécanismes hormonaux durant la période de la puberté, et de ce fait de hauts niveaux d'œstrogènes circulant durant la puberté entraînent un pelvis plus large et rond (27). Une des explications possible pour comprendre la relation entre la forme et taille des hanches avec le cancer du sein chez la descendance féminine, est une exposition fœtale aux œstrogènes maternels, sur les cellules souches de la future poitrine (26).

À l'exception des effets bien connus de l'exposition prénatale à des agents cancérigènes tels que diéthylstilbestrol ou les radiations ionisantes qui augmentent le risque d'entraîner un cancer via la perturbation du système endocrinien, le ou les expositions environnementales qui mènent au cancer est souvent difficile à définir. Puisque le cancer englobe un groupe très hétérogène de maladies, la force d'une association entre les marqueurs de l'environnement prénatal et le risque de maladie ultérieure semble difficile à prouver. Néanmoins, ont été mis en évidence un lien entre les marqueurs de l'environnement intra-utérin (faible poids à la naissance notamment) et le risque de certains cancers, et entre autre le cancer du sein et de leucémie (28).

1.3.5.2. Cancer du sein

Les études où l'association entre le poids de naissance et le risque de cancer du sein a été trouvée, suggèrent que, contrairement aux maladies cardiovasculaires ou métaboliques, le poids de naissance inférieur à la normale tend à être associé à un risque plus faible de cancer du sein (29) (30) (31). Une étude très récente, publiée en juillet 2014 confirme ce lien et précise les cancers concernés : cancers gynécologiques, des poumons et du colon (31). Bien qu'il ait été rapporté que l'association entre le poids de naissance et le risque de cancer soit plus forte chez les femmes qui développent la maladie avant leur ménopause, toutes les études ne supportent pas cette thèse.

Une méta-analyse de 2007 confirme la conclusion générale selon laquelle le risque de cancer du sein est augmenté pour les personnes ayant un poids de naissance plus élevé. Le poids à la naissance plus élevé a été associé à une augmentation de 12 % du risque relatif de cancer du sein, tandis que la taille élevée à la naissance a été associée à une augmentation de 28 % du risque de développer la maladie.

Dans l'ensemble, ces études appuient la suggestion que l'environnement intra-utérin exerce un effet persistant après la naissance sur le risque de développer un cancer du sein (32).

1.3.5.3. Leucémie et hépatoblastome

Un certain nombre d'études ont rapporté une association positive entre le poids de naissance et le risque de développer soit une leucémie myéloïde aigüe soit une leucémie lymphoblastique dans l'enfance (33) (34) (35).

En revanche, le risque l'hépatoblastome a été rapporté être augmenté chez les enfants nés en dessous de la valeur normale de poids à la naissance. Cette association est plus forte chez les enfants nés avec un poids de naissance inférieur à 2500 g et de manière plus significative chez ceux qui sont nés avec un poids inférieur à 1500g. Il est difficile d'expliquer la relation entre l'environnement intra-utérin et d'hépatoblastome, comparé à d'autres cancers (36).

1.3.5.4. Autres cancers

McCormack *et al.* ont détaillé une analyse statistique d'associations entre un certain nombre de cancers et le poids à la naissance (après ajustement de l'ordre de naissance et des facteurs socio-économiques à la naissance et à l'âge adulte) (37) :

- l'augmentation du poids de naissance ajusté pour l'âge gestationnel ne semble pas liée au cancer de l'endomètre.
- aucun lien entre le cancer de l'ovaire et le poids de naissance n'a été démontré par le biais d'un Hazard Ratio (HR).
- il n'y avait pas d'association significative entre le poids de naissance et le cancer de la prostate chez les hommes.
- le HR a montré une augmentation du risque de développer un cancer colorectal (1,16), des tissus lymphatiques et hématopoïétiques (1,19) avec un poids de naissance élevé.
- cependant, il n'y avait pas de lien significatif entre le poids de naissance et le cancer de l'estomac, du foie, du pancréas, des voies respiratoires, des voies urinaires, neurologiques, de la peau et endocrinologiques.
- une étude a montré une augmentation du risque (Odds Ratio : OR) de développer un ostéosarcome chez les adultes nés avec un poids de naissance ≥ 4000 g par rapport à ceux nés entre 3000 à 3500 g. (38)

Pour tous les cancers, le HR(AD) Hazard Ratio à l'âge adulte était de 1,23 chez les femmes de moins de 50 ans avec une corrélation avec le poids de naissance, mais sans lien avec le poids de naissance chez les femmes plus âgées, alors que le HR(AD) pour les hommes de tous les âges était de 1,08.

*Hazard Ratio : Le HR peut être interprété comme un risque relatif. C'est le facteur multiplicatif caractérisant la survenue d'un événement par rapport à un groupe témoin sur les risques instantanés. Par exemple, dans un essai de mortalité versus placebo, un hazard ratio de 0,5 signifie que, sous traitement, le risque instantané de décès est seulement la moitié du risque (instantané) sans traitement. En d'autres termes, chaque jour les patients sont exposés à un risque de décès dans la journée réduit de moitié.

**Odds Ratio : également appelé rapport des chances ou risque relatif rapproché, est une mesure statistique, souvent utilisée en épidémiologie, exprimant le degré de dépendance entre des variables aléatoires qualitatives.

1.3.5.5. Conclusion

Il y a un nombre croissant de preuves qui appuient l'hypothèse que les échanges intra-utérin avec l'extérieur augmentent le risque de certains cancers chez les enfants et les adultes. En dépit de la large variabilité des processus de la maladie, il y a une tendance générale à l'augmentation du risque de cancers associé à un poids de naissance plus élevé, en particulier aux extrémités supérieures des valeurs normales.

1.3.5.6. Ostéoporose

(Cf. Annexe 1 pour la définition de cette pathologie chronique)

Plusieurs études soutiennent l'hypothèse que l'environnement périnatal, comme en témoigne le poids de naissance et les maladies métaboliques, influence la masse osseuse postnatale et/ou la taille des os chez les humains. Dans l'étude de la cohorte du Hertfordshire (39), le poids à la naissance est associé positivement au CMO (Contenu Minéral Osseux) de la colonne vertébrale et de la hanche adulte, même si l'effet est modeste, expliquant seulement 1 à 4 % de la variation de composition de l'os adulte.

Dans une cohorte de femmes de Southampton, la nutrition maternelle (qui a été intimement reliée à la vitesse de croissance fémorale des enfants) peut expliquer une variation de taille de 10% des os du corps humain (sauf la tête) à l'âge de 4 ans (40). Toutefois, l'association ne prouve pas la causalité. Comme nous l'avons vu précédemment, le poids à la naissance dépend en partie de l'alimentation maternelle et de la disponibilité de l'énergie pendant la grossesse, mais cette association peut être biaisée par la génétique, la fonction placentaire, le tabagisme et le statut socio-économique. Ainsi, il est instructif d'examiner les études de jumeaux, dont les facteurs génétiques et environnementaux sont similaires au sein des paires puisque Antoniadou *et al.* (41) observent chez les jumeaux monozygotes femmes, une association significative entre le poids de naissance et la DMO (Densité Minérale Osseuse) de l'adulte sur au niveau la colonne vertébrale et de la hanche.

En conclusion, un poids de naissance élevé favorise une meilleure densité osseuse, empêchant le phénomène ostéoporotique. Il est en effet, bien connu, que les personnes minces sont plus à risque d'ostéoporose, aussi les personnes en surpoids (favorisé par un poids de naissance élevé ayant des prédispositions au surpoids-obésité) sont moins susceptibles vis-à-vis d'un risque de fracture.

1.3.5.7. Troubles mentaux

En plus des études sur les rongeurs, les données épidémiologiques s'accumulent sur la mal-nutrition prénatale qui provoquerait des conséquences néfastes pour le développement du cerveau et donc sur la santé mentale. Ces études ont identifié des taux de nutriments maternels anormaux : une concentration trop élevée ou trop basse, comme la vitamine D et les oméga-3, comme facteur de risque de la schizophrénie (42) (43), considérée comme un trouble du développement neurologique (44) (45). Une des preuves liant la nutrition prénatale à un trouble du développement neuronal découle de la psychopathologie des études de l'exposition prénatale à une famine. Dans le cadre de la Dutch Hunger Winter, en utilisant les cohortes de naissance non exposées à la famine en tant que témoins, plusieurs études ont rapporté une relation entre l'exposition maternelle à une famine et deux conséquences neurologiques : anomalies congénitales du tube neural (due à une carence en acide folique) et un développement de la schizophrénie/troubles de la personnalité schizoïde (46) (47). Ces résultats ont été corroborés par des études basées sur la Grande Famine Chinoise entre 1959 et 1961 (48) (49).

La vie prénatale et le début de la période post-natale ont été associés au développement de la schizophrénie. À l'appui, une étude épidémiologique (50) a rapporté une

association significative entre le stress maternel vécu pendant le premier trimestre de la grossesse et un risque accru de schizophrénie chez les descendants mâles. Des études prospectives (51) (52) de cohorte de naissance avaient préalablement suggérés que de telles expositions au stress agissent en modifiant le développement cérébral et, possiblement, en agissant sur la croissance du cerveau fœtal. Des études (53) (54) sur de grandes cohortes incluant des nouveau-nés sur lesquels des mesures cliniques, neurocognitives et de neuro-imagerie ont été pratiquées, ont révélé des associations entre une exposition *in utero* à : des infections, l'hypoxie, la famine et les autres facteurs de risque prénataux, avec un risque de schizophrénie. Ceci comprend des troubles de la fonction exécutive, de la mémoire de travail, de la mémoire verbale et des anomalies cérébrales structurelles entre les descendants atteints de schizophrénie. Les résultats de neuro-imageries ont indiqué que les infections prénatales sont liées à l'élargissement du *cavum septum lucidum* (espace entre les deux hémisphères du cerveau où circule le liquide céphalo-rachidien) et à la diminution du volume intracrânien. Le genre féminin ou masculin semble être un facteur important dans le risque de schizophrénie où les changements dans le développement neurologique de l'hypothalamus et des circuits d'éveil se sont révélés être spécifique au genre (55).

2. Interprétation des premières études

2.1. La naissance du « Thrifty Phenotype Hypothesis »

Ces données épidémiologiques collectées initialement en Grande-Bretagne puis à travers le monde, démontrent que le mode d'alimentation et la croissance du fœtus au cours des premiers mois de vie *in utero* peuvent influencer sa santé ultérieure : hypertension, diabète, hyperlipidémie...etc. Aussi faut-il proposer une hypothèse physio-pathologique qui permettrait d'expliquer ces observations et les mécanismes mis en cause lors de cette période critique.

2.1.1. « Thrifty Genotype Hypothesis »

Dans la publication de leur article, Barker et Hales démontrent la force de l'environnement par rapport à la génétique que représentait la théorie de Neels en 1962 dit du « thrifty genotype » ou « phénotype épargnant/économe » qui prévalait jusqu'alors. Cette théorie expliquait en partie l'incidence du diabète de type 2 à l'âge adulte, et prônait que la sélection des gènes avait conféré un avantage en terme de survie pour les populations souffrant de famines fréquentes.

Cependant, une étude sur les Indiens Pima, un peuple Nord Amérindien, montre cette la plus forte prévalence de diabète de type 2 avec des poids à la naissance normaux plutôt que de faibles poids à la naissance (56). La prédisposition génétique à la résistance à l'insuline et au diabète explique ce fort taux : des gènes réduisant la sécrétion d'insuline ou augmentant la résistance à l'insuline ont été prouvés par la suite sur ce peuple (57).

Pourtant la découverte de ces « gènes du diabète » et la théorie du thrifty phénotype ne sont pas incompatibles. Même si ce type de diabète est moins fréquent (diabète MODY, lié à

une mutation de la glucokinase), l'environnement fœtal peut conduire à la sélection naturelle de ces gènes pour qu'ils s'expriment, alors que, dans un environnement plus favorable, ces gènes seraient restés muets. On retrouve alors dans ces deux théories : l'environnement fœtal qui est un paramètre acquis à l'échelle d'une vie humaine, et sa transmission aux futures générations par le biais de la génétique (58). Ceci ouvre la perspective de réduire le risque de survenue d'un diabète de type 2 quand la personne est génétiquement prédisposée.

2.1.2. Thrifty Phenotype Hypothesis

L'hypothèse du « Thrifty phenotype » ou « phénotype d'épargne » en français, a été proposée par Hales et Barker en 1992 pour tenir compte des observations épidémiologiques décrites dans la première partie (59). Cette hypothèse postule que le diabète de type 2 et d'autres caractéristiques du syndrome métabolique sont fortement influencées par l'environnement. Il suggère que l'alimentation joue un rôle important dans la détermination de la susceptibilité d'un individu à ces maladies.

La malnutrition fœtale peut résulter de plusieurs causes : la malnutrition maternelle (entraînant des carences nutritionnelles), des troubles hormonaux et/ou une mauvaise circulation fœto-placentaire.

Il est documenté dans le cas où le fœtus a eu une alimentation pauvre durant sa croissance *in utero*, qu'il adoptera plusieurs stratégies pour maximiser ses chances de survie après l'accouchement. Tout d'abord, il distribue sélectivement les éléments nutritifs par rapport aux taux de croissance des différents organes. La croissance du cerveau est conservée (dite « sparing », épargnant) au détriment d'autres organes, comme le foie, le pancréas et les muscles. Cette épargne se fait par deux mécanismes : le premier consiste à distribuer les nutriments aux organes vitaux puis un changement métabolique apparaît par perte d'unités fonctionnelles des différents organes touchés (pancréas, rein...) permettant à la descendance de survivre une fois venu au monde dans un environnement similaire à sa vie *in utero*. Cette perte d'unités fonctionnelles rénales et pancréatiques sont propices à la prédisposition de diabète ou d'hypertension, selon les conditions de vie de l'individu. (60)

Un exemple illustrant cette hypothèse : le rein est un autre organe touché par l'épargne nutritionnelle. Dans les études humaines et animales, en raison notamment de la sous-nutrition maternelle, le nombre de néphrons s'en trouve réduit en lien direct avec le développement d'une hypertension. Chez l'homme, la néphrogénèse est terminée *in utero* et aucun nouveau néphron ne sera formé après la naissance, donc un déficit de néphrons à la naissance persistera tout au long de la vie. Dans une étude sur des enfants affectés par une restriction de croissance intra-utérine, le nombre de néphrons estimé numériquement était inférieur au groupe témoin (61). Une étude similaire a montré une réduction de 20 % du nombre de néphrons chez les nouveau-nés avec un faible poids de naissance par rapport aux nouveau-nés de poids normal à la naissance (62). En outre, les chercheurs ont trouvé une

relation positive entre le poids à la naissance et le nombre de glomérules ainsi qu'une corrélation négative entre le poids de naissance et le volume glomérulaire. Cette réduction de néphrons reflète une adaptation des ressources nutritionnelles dans l'immédiat mais qui a des conséquences sur le long terme (63). Cependant il est intéressant de noter que cette théorie exclue toute transmission à la descendance, contrairement à ce que montrent les différents épisodes historiques en Hollande ou en Suède.

Avec les études ultérieures, la théorie s'est affinée avec l'apparition de caractéristiques autour de la grossesse et de l'environnement fœtal, telles que la « critical window of development » qui montre que selon le stade de la grossesse les conséquences d'une malnutrition ne sont pas identiques. Le « mismatch » qui caractérise l'incompatibilité d'un pauvre environnement intra-utérin avec une alimentation occidentale riche lors de l'enfance, entraînant un « catch up growth » ou rattrapage staturo-pondéral où l'enfant dont le poids est faible à la naissance rattrape très rapidement sa taille et son poids selon les valeurs normales à cause de cette alimentation riche.

2.1.2.1. Critical Window of Development

Afin de comprendre le concept de « Critical Window of Development » ou « Fenêtre Critique de Développement », il faut revenir sur l'épisode de la Dutch Hunger Winter vu précédemment. En effet, les pathologies développées par l'enfant une fois adulte variaient selon le trimestre de grossesse où la famine se produisait. En début de grossesse les complications étaient cardiovasculaires avec un profil lipidique pro-athérogène ainsi que des fonctions cognitives diminuées, en milieu de grossesse la dénutrition maternelle a conduit à une altération des fonctions respiratoires et rénales et enfin, l'exposition en fin de grossesse présentait une faible tolérance au glucose à l'âge adulte. Ceci montre bien que selon la période d'exposition d'un environnement néfaste à la croissance du fœtus les conséquences ne sont pas les mêmes (64).

2.1.2.2. Mismatch ou Predictive Adaptative Response (PAR)

Avec l'hypothèse « d'incompatibilité » (« mismatch ») de la programmation fœtale, aussi appelé « Predictive Adaptative Response » soit « Réponse Adaptative Prédicible » Gluckman et ses collègues ont postulé que la programmation fœtale n'était pas une manifestation d'un processus pathologique. Au lieu de cela, la programmation fœtale implique des adaptations au cours de la vie fœtale afin d'assurer l'adaptation à la vie postnatale, maximisant ainsi sa survie. Après l'accouchement, le nouveau-né ajuste son développement sur la base de l'apport des nutriments donnés par sa mère, conformément à l'attente d'être né dans un environnement similaire à celui in-utero. Cependant, cette adaptation peut exposer l'individu au risque de maladies d'apparition tardives s'il y a un décalage trop important entre l'environnement fœtal et postnatal. Un génotype donné peut donc conduire à des phénotypes différents en fonction des conditions environnementales. (65)

C'est le mismatch qui est à l'origine de la différence entre la famine de Leningrad et celle des Pays-Bas : lorsque la pénurie de nourriture fut terminée, les habitants de Leningrad n'avaient pas une alimentation abondante comme ce fut le cas pour les hollandais. Ainsi les habitants de Leningrad n'avaient pas un décalage alimentaire aussi important que ceux des Pays-Bas, n'entraînant pas de pathologies chroniques.

Les conséquences pathologiques sont différentes selon le stade de la grossesse puisque la croissance du fœtus et de ses organes suit un ordre précis. Aussi, lorsque les femmes enceintes subissaient la famine pendant le premier trimestre de leur grossesse, cette période correspondait avec la formation de certains organes comme par exemple les reins, provoquant ainsi une prédisposition à une hypertension.

En d'autres termes, la programmation conduit à des changements métaboliques chez la progéniture qui augmentent ses chances de survie en cas de malnutrition. Aussi, ces adaptations vont nuire à sa santé ultérieure : après l'accouchement, l'enfant s'il est exposé à une bonne alimentation a des risques de devenir obèse. Cela expliquerait la prévalence très faible du diabète en Afrique Sub-saharienne (où la santé du fœtus exposé à la malnutrition est souvent suivie par une malnutrition postnatale) et est beaucoup plus élevé dans les populations occidentales (où la nutrition insuffisante du fœtus est suivie par une alimentation riche, par exemple si la mère a un régime végétalien, végétarien mal équilibré, des troubles du comportement alimentaire...) (66). Comme le montre schématiquement la Figure 5.

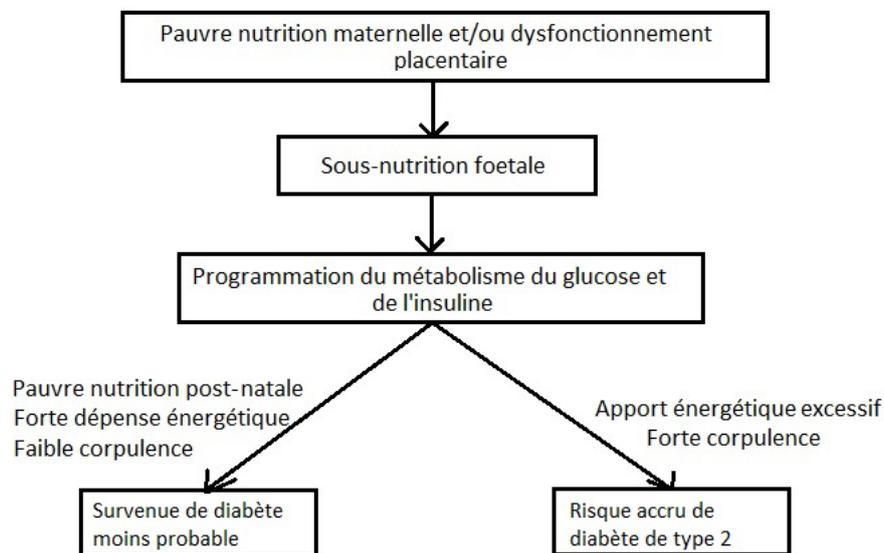


Figure 5 : Interaction entre la programmation métabolisme du glucose et de l'insuline avec l'obésité adulte. Modifié d'après "La programmation précoce du glucose et de l'insuline" de Ozanne & Hales.

2.1.2.3. Rattrapage staturo-pondéral

Le rattrapage staturo-pondéral est le moment où les enfants rattrapent leur taille après une période de retard de croissance observée le plus souvent durant les 2 premières années de

vie. Les études ont montré que la croissance de rattrapage se traduit souvent par une surcompensation, durant laquelle l'organisme dépasse le poids normal souvent par dépôt excessif de graisse. Cette croissance rapide et excessive a été associée au développement de l'obésité chez l'adulte, de la résistance à l'insuline, du diabète de type 2 et du syndrome métabolique (67) (68).

Dans l'étude longitudinale Avon sur la grossesse et l'enfance (ALSPAC) (68), les enfants qui ont eu un rattrapage de croissance entre 0 et 2 ans, étaient plus lourds, plus grands, et plus gros (selon l'indice de masse corporelle, le pourcentage de graisse corporelle et le tour de taille) à 5 ans que les autres enfants. Une étude a évalué la tolérance au glucose et les concentrations plasmatiques d'insuline chez plus de 1400 jeunes adultes (de 26 à 32 ans) qui avaient grandi dans la ville de Delhi, en Inde, et a trouvé une association entre la minceur dans la petite enfance et la présence d'une intolérance au glucose ou un diabète de l'âge adulte. De plus, les jeunes adultes de l'étude qui présentaient une intolérance au glucose ou un diabète étaient en surpoids (69)

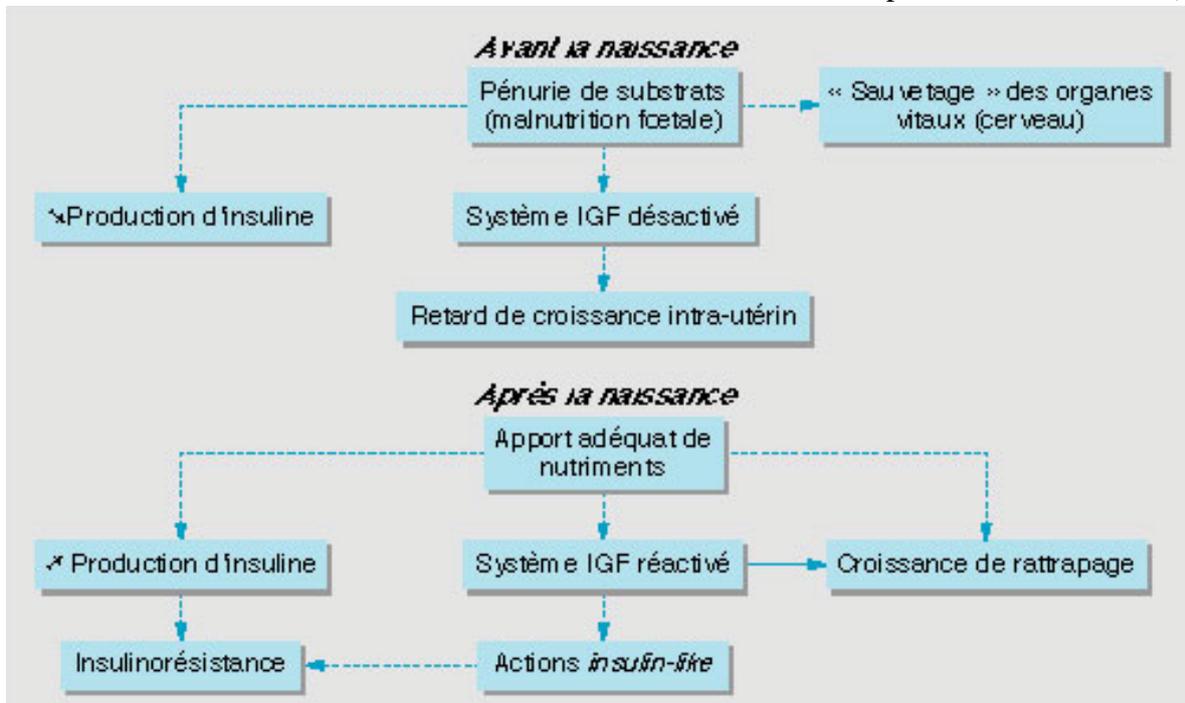


Figure 6 : Le système IGF-insuline-glucose et la programmation fœtale de l'insulinorésistance d'après Cianfarani *et al*

Cianfarani et ses collègues postulent que l'effort pour rattraper la croissance peu après la naissance implique l'insuline et les facteurs croissance de type insuline (IGF). Les nourrissons touchés par le retard de croissance intra-utérin ont de faibles concentrations d'insuline et d'IGF - 1 à la naissance, mais la normalisation de ces paramètres se produit durant la période postnatale (70). Le postulat établissait l'hypothèse que les tissus chroniquement appauvris en insuline et IGF- 1 au long de la vie fœtale, étaient soudainement exposés à l'augmentation des concentrations de ces deux hormones peu après la naissance ceci contrecarrant les actions de l'insuline par le développement d'une résistance à l'insuline,

comme le montre la Figure 6. Ainsi, dans ce scénario, la résistance à l'insuline sert comme mécanisme de défense métabolique en protégeant l'organisme de l'hypoglycémie. En outre, la résistance à l'insuline, le diabète de type 2, le rattrapage staturo-pondéral en début de vie ont été associés à un risque de pression artérielle élevée et de maladie coronarienne. (71) (72)

Le rattrapage pondéral rapide dans la petite enfance grâce à un régime alimentaire riche peut entraîner des dommages, aussi faut-il encourager un rattrapage lent afin de limiter ces dommages. Une étude en a fourni les preuves scientifiques en mesurant un marqueur de l'insuline chez des enfants nés avant terme : une résistance à l'insuline était associée avec un régime riche et un gain de poids important au cours des deux premières années de vie, à l'inverse de l'autre groupe qui avait eu un régime alimentaire moins riche et donc un gain de poids inférieur, ceci empêchant une forte résistance à l'insuline. (73)

3. Critiques et biais des études

Cette théorie à sa parution fit réagir la communauté scientifique, soulevant critiques et questionnements dans le monde entier. Nous allons dans ce paragraphe voir le contenu de ces critiques et commentaires sur l'élaboration de l'étude originelle de Barker et sur le concept de « programmation fœtale ».

3.1. Commentaires et critiques de l'étude de Barker

L'étude originelle de Barker dans le Comté du Hertfordshire et de la ville de Preston possède malgré tout des biais à ne pas négliger. En effet, sur une cohorte de 16 000 hommes et femmes, seule une petite fraction a pu être étudiée selon qu'ils vivaient toujours dans la région et acceptaient de participer à l'étude. Si bien que pour l'ensemble des naissances du Hertfordshire, seulement 5% des hommes ont été enregistrés (74).

La très grande diversité des paramètres étudiés et des pathologies a été discuté (suicide, cholestérol, fibrinogène, taux d'IgE sérique, diabète de type 2...) car ces données n'ont pas toujours lien entre elles, ce qui rend leur corrélation avec le poids de naissance difficilement compréhensibles (74). Cf. Figure 7

De plus, les interprétations sont parfois en opposition : le faible poids à la naissance pouvant être considéré comme la conséquence d'une malnutrition maternelle prolongée comme être le résultat d'une croissance asymétrique due à un ralentissement de la croissance près du terme de la grossesse. (75)

Maladies chroniques en lien avec l'hypothèse des origines fœtales des maladies de l'adulte (FOAD)
Diabète mellitus Obésité

Dyslipidémie
Hypertension
Maladie coronaire et artérielle
AVC
Insuffisance rénale, sclérose glomérulaire
Insuffisance hépatique, choléstase, stéatose
Malformation pulmonaire
Dysfonctionnement du système immunitaire
Masse osseuse diminuée
Alzheimer
Dépression, anxiété, troubles bipolaires, schizophrénie
Cancer

Figure 7 : Tableau d'après « Les origines fœtales des maladies de l'adulte » Kara Calkins, MD, and Sherin U. Devaskar, MD

Toujours sur l'étude de Barker, un des biais les plus sérieux reste le statut socio-économique qui peut être confondant puisqu'il a été démontré qu'un statut socio-économique bas est associé à un risque plus important de maladie cardiovasculaire, mais aussi à un faible poids de naissance surtout dans le nord de l'Europe (76). Le bas statut social et économique suppose des conséquences : usage de tabac, alcool, alimentation pauvre ou type « fastfood », drogues...etc mais ce statut social ne peut pas refléter de manière précise les conditions de vie d'un individu. Cependant, une étude suédoise a montré un lien entre le poids de naissance et la mortalité cardiovasculaire masculine qui perdurait avec la prise en compte de la classe sociale, du statut marital, du niveau d'éducation et des revenus du foyer. (77)

D'autre part, le statut socio-économique peut changer au cours de la vie pour ces individus et passer de défavorisé à la classe moyenne par exemple, rendant l'interprétation statistique plus compliquée. Une étude britannique prouve que les enfants avec un faible poids de naissance sont beaucoup plus susceptibles de vivre leur enfance dans des conditions défavorisées ou même d'avoir des problèmes financiers au début de leur vie d'adulte. En d'autres termes, le statut social et économique dans lesquels ces familles sont susceptibles de rester, peut expliquer entièrement ou partiellement le faible poids de naissance et le développement des maladies chroniques de l'adulte, puisque ce statut est statistiquement corrélé avec le faible poids de naissance et les pathologies de l'adulte. Aussi, on peut penser que le statut social est une des relations causales observées entre poids de naissance et maladies chroniques de l'adulte. (78)

Enfin, il convient de rappeler qu'un faible poids de naissance n'est pas un marqueur spécifique d'un pauvre environnement fœtal, ni le meilleur des marqueurs (79). Les paramètres utilisés pour dépister un environnement fœtal inadéquat sont de nos jours : la mesure de la hauteur utérine et la biométrie fœtale par échographie qui permet notamment l'estimation du poids fœtal (EPF) recommandé pour évaluer l'hypotrophie (80). Il existe

plusieurs causes provoquant un faible poids de naissance comme un Retard de Croissance Intra Utérin ou RCIU dont les origines sont variées : placentaire, infectieuses, malformatif, génétique...etc.

3.2. L'hypothèse alternative : « The Fetal Insulin Hypothesis »

De manière intéressante, l'hypothèse du « thrifty phenotype » a été contestée par l'hypothèse de «sauvetage fœtal» ou « Fetal Insulin Hypothesis » qui offre une autre explication de la résistance à l'insuline des individus touchés par la restriction alimentaire lors de la croissance intra-utérine. Cette alternative propose un mécanisme basé sur des facteurs génétiques qui modifient la sécrétion ou la sensibilité des récepteurs à l'insuline fœtale, celle-ci étant un facteur de croissance embryonnaire indirect qui affecterait la croissance fœtale puis à plus long terme la tolérance au glucose. L'insuline fœtale a un rôle de modulateur de l'expression des IGF (Insulin Growth Factor) fœtaux, principal promoteur de croissance intra-utérine. La faible concentration en IGF provient d'un contrôle nutritionnel, où, dans le cas présent les apports alimentaires étant trop faibles, illustrée par la Figure 8, la croissance fœtale en est alors affectée provoquant tour à tour, une insulino-résistance, dont le processus de mise en place n'est pas encore expliqué, et la prédisposition au diabète et aux maladies cardiovasculaires. Dans cette théorie, l'enfant dont les tissus ont été privés d'IGF et d'insuline, se retrouve à la naissance avec un apport alimentaire correct et donc de grandes quantités de ces deux hormones entraînant une hyperinsulinémie expliquant le rattrapage staturo-pondéral. (81)

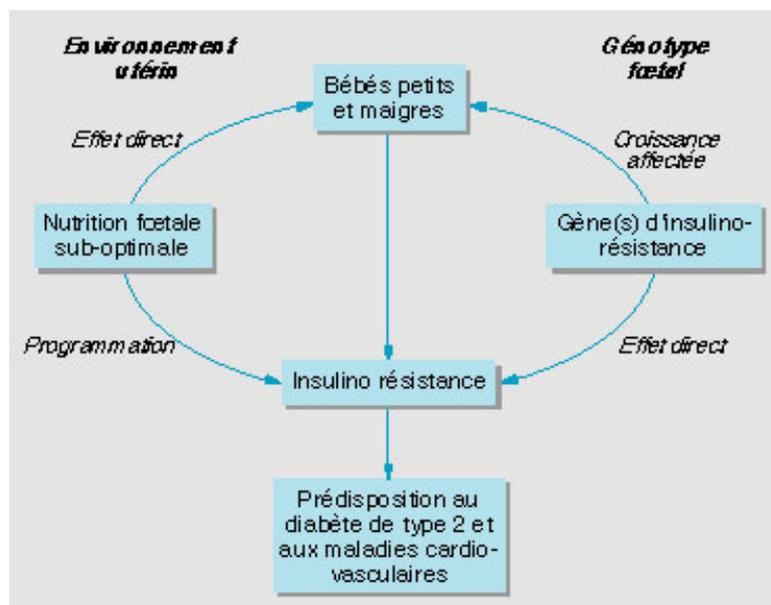


Figure 8 : Deux hypothèses opposées ou complémentaires : la programmation fœtale, l'insuline fœtale. D'après Hattersley et Tooke

3.3. RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin (80)

La théorie de Barker se base sur l'observation d'un retard de croissance intra-utérin qui n'est pas uniquement dû à une sous-alimentation maternelle car de nombreuses étiologies peuvent en être la cause, ceci entraînant un biais possible.

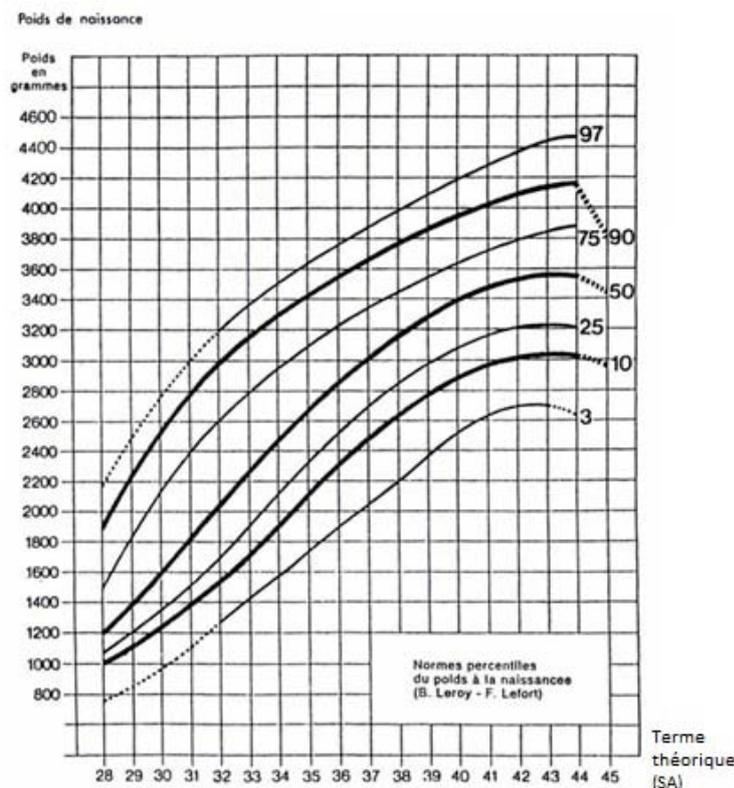
Définition : Le Retard de Croissance Intra-Utérin (RCIU) est une anomalie de la croissance du fœtus. Il se traduit *in utero* par une taille insuffisante du fœtus pour son âge gestationnel. À la naissance, ce fœtus aura un poids trop faible comparé aux valeurs normales tirées des courbes de référence, comme celle présentée à la Figure 9.

On retrouve en dessous du 10e percentile :

- des enfants constitutionnellement petits avec un poids de naissance directement en relation avec leurs caractéristiques génétiques,
- des enfants présentant une véritable restriction de croissance. L'essentiel est d'identifier les fœtus présentant ce ralentissement, voire un arrêt de croissance témoignant d'un processus pathologique, car le risque majeur pour ces fœtus est la mort *in utero* ou la souffrance fœtale chronique.

On distingue 2 types de RCIU :

- Les RCIU harmonieux, qui sont précoces, rapidement sévères et qui touchent tête, abdomen et membres. Ils font craindre une anomalie génétique.
- Les RCIU disharmonieux, qui surviennent plus tardivement, touchent au début les paramètres abdominaux et sont souvent d'origine vasculaire.



Etiologies :

Figure 9: Courbe de croissance d'après Leroy-Lefort

Le RCIU peut être dû à différents processus physiopathologiques cf. tableau II ci-dessous :

- diminution des échanges fœto-maternels par le débit utéro-placentaire (1/3 des cas)
- anomalies fœtales,

- pathologie maternelle chronique.

Causes MATERNELLES (40 %)	Causes FOETALES (25 %)	Causes PLACENTAIRES (35 %)
Syndrome vasculo-rénal	Infections : · Rubéole · Toxoplasmose · Syphilis · Parvovirus · Entérovirus · Herpès · Varicelle · Virus d'Epstein-Barr (EBV) · CytoMégaloVirus (CMV)	Insertion vélamenteuse, noeuds
Tabagisme Alcool Drogue	Malformations	Anomalies placentaires : chorioangiome, infarctus, pathologie dysimmunitaire
Éléments prédisposant : · Primiparité · Malformation utérine · Petite taille (< 1,50 m) · < 20 ans, > 40 ans · Maladie cardiovasculaire · Maladie chronique · Thrombophilie Malnutrition ou dénutrition maternelle	Anomalies chromosomiques (T13, T18, 4p-)	
	Grossesse multiple	

Figure 10 : Causes de RCIU tableau d'après le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens de France (CNGOF)

3.4. Conclusion

Par conséquent, les études apportées par les épidémiologistes concordent sur l'existence d'une prédisposition vis-à-vis de certaines maladies, prédispositions que l'on peut acquérir dès les premiers jours de vie *in utero*. Ces études ont été conduites dans différents pays et convergent toutes vers la théorie du FOAD comme Barker l'avait décrite en Angleterre en 1990. Cependant, cette théorie n'explique pas à elle seule l'incidence grandissante de ces maladies. Par exemple, un diabète de type 2 peut apparaître chez un sujet qui n'entre pas dans le contexte décrit dans l'hypothèse du FOAD, mais avec la présence de facteurs tels que l'absence d'exercice physique, d'une alimentation pauvre en fibre, riche en sucres rapides et lipides, le sujet est statistiquement plus exposé à développer la maladie. Autrement dit, la théorie du FOAD n'est qu'un facteur parmi d'autre dans l'apparition de ces maladies que l'on qualifie de multifactorielles.

Deuxième partie : La programmation fœtale : des mécanismes physiologiques aux conseils nutritionnels

La capacité du génome à créer différents phénotypes à cause d'une adaptation à l'environnement est appelé « plasticité » et elle est maximale lors de la croissance de l'individu. La capacité de changement de l'organisme est qualifiée quant à elle « d'adaptabilité ».

Nous avons vu précédemment que la plasticité a pour but de favoriser un phénotype multipliant les chances de survie dans son futur environnement. Aussi, lorsque les environnements alimentaires extérieurs et intra-utérins sont semblables, le phénotype de l'individu est adéquat et il a plus de chance de vivre en bonne santé. Cependant, si les deux environnements sont discordants alors il y a « mismatch » (incompatibilité) : la capacité de l'individu à faire face à cet environnement n'est pas optimale et celui-ci a plus de risque de développer des maladies chroniques.

Dans la partie suivante, nous allons décrire brièvement le génome et les mécanismes épigénétiques pour fournir une vue d'ensemble des composants de l'ADN ainsi que les processus qui modulent l'expression des gènes, la programmation fœtale, la reprogrammation et la susceptibilité des individus aux maladies. Enfin, nous verrons les limites de cette hypothèse de la programmation fœtale.

1. Rappels

1.1. Rappels sur la structure de l'ADN

1.1.1. Génome

1.1.1.1. Historique

La découverte du génome a commencé en 1866 par le moine Mendel qui étudiait les croisements des petits pois et avait observé que la « mère » et le « père » transmettaient chacun un « élément » qui donnait la caractéristique à la descendance, bien que très mathématique cet « élément » est aujourd'hui connu sous le nom de gène. Puis en 1871, un chimiste Bâlois nommé Miescher en étudiant la structure cellulaire à découvert dans le nucléus ce qu'il appellera la nucléine soit l'ADN.



Figure 11 : Portrait de Mendel de 1868, d'après « Life of Mendel » de Hugo Iltis

Le génome fut l'objet de nombreuses recherches pleines d'espoir sur la compréhension de la physiologie humaine et des pathologies. En 1990, le « Projet Génome Humain » a débuté avec comme mission de séquencer tous les gènes de l'ADN (acide désoxyribonucléique) humain que l'on nomme génome, afin de le comprendre et potentiellement de s'en servir comme nouvel outil thérapeutique. C'est en le séquençant que les scientifiques se sont aperçus que leur

compréhension du génome n'était pas exacte : leur idée originelle était qu'un segment d'ADN comprenait un gène qui codait pour une protéine donnée. Cependant, il s'est avéré qu'un gène pouvait coder pour plusieurs protéines. Lors de la fin du projet en 2003, les scientifiques étaient passés de l'étude du génome (la génomique) à un engouement pour l'étude des protéines (la protéomique).

De nos jours, on réalise que connaître une protéine ne permet pas toujours de comprendre son rôle pour la cellule, le tissu ou l'organe, comme ce le fut par exemple, pour l'insuline et le pancréas. Aussi les recherches se portent-elles aujourd'hui sur les fonctions intégrées des mécanismes à l'intérieur de la cellule appelé mécanismes subcellulaires.

Suite à ces nouvelles informations, un autre projet international nommé « Physiome » a vu le jour. Son but est de coordonner les informations moléculaires, cellulaires et physiologiques des scientifiques du monde entier afin de mieux comprendre la physiologie, les pathologies et de créer des thérapeutiques pour les soigner ou les prévenir. (82)

1.1.1.2. Composition et structure de l'ADN et de l'ARN

Dans presque toutes les cellules de l'organisme on retrouve un noyau nucléaire qui regroupe le matériel génétique de la cellule : le génome. Ce génome est complexe et se décompose en chromosome, en filament d'ADN, en segment, en gène, paire de base et en dernier lieu en nucléotides, comme l'illustre la Figure 12. (82)

Le génome humain est formé de 23 paires de molécules d'ADN nucléaire soit près de 3,2 milliards de paires de bases. Dans la plupart des cellules, l'ADN est sous forme diploïde avec un exemplaire paternel et un exemplaire maternel, soit 46 chromosomes. Certaines cellules sont haploïdes et n'ont que 23 molécules d'ADN, comme les gamètes.

Dans cet ADN, on y retrouve des gènes que l'on peut définir comme des segments d'ADN qui peuvent être transcrits en ARN (acide ribonucléique). Un gène peut être sous une version différente d'un individu à l'autre, on nomme ces versions : des allèles. C'est ce qui explique le polymorphisme phénotypique et génétique au sein d'une population. Par exemple, le système ABO qui détermine le groupe sanguin auquel nous appartenons est codé par 3 allèles différents pour un même gène. On distingue plusieurs types de gène selon leurs rôles (structuraux, d'empreinte...) et une régulation de leur transcription (c'est-à-dire la formation d'ARN) de ceux-ci.

Dans sa structure moléculaire, l'ADN est l'association d'un sucre et d'une base organique (soit une purine soit une pyrimidine), l'ensemble portant le nom de nucléotide. Le sucre est un désoxyribose, contrairement à l'ARN qui possède un sucre ribose, tous deux appartenant à la famille des pentoses.

Notre matériel génétique a une forme très particulière appelée en « double hélice », structure mise en évidence par Watson et Crick. Les deux brins d'ADN s'associent par des liaisons hydrogènes entre les bases complémentaires. La liaison est toujours entre une purine et une pyrimidine (adénine avec thymine, guanine avec cytosine), et les brins sont en sens antiparallèle (sens opposé).

L'ADN est compacté dans le noyau nucléaire grâce à des protéines, notamment des histones qui sont des protéines basiques et chargées positivement dont la propriété est de s'associer facilement à des protéines chargées négativement, comme l'ADN. La chromatine est divisée en unité que l'on appelle nucléosome, représenté schématiquement dans Figure 13, constitué d'un octamère d'histone où s'enroule l'ADN. Il existe différents types d'histone dont 4 sont nucléosomiques et une histone de liaison (H1). L'ensemble des nucléoprotéines autour de l'ADN et l'ARN est appelé chromatine.

Pour rappel, les histones font partie de la grande famille des protéines. Elles ont toutes des caractéristiques en commun : un enchainement d'acides aminés, liés entre eux par des liaisons peptidiques, disposés en une ou plusieurs chaînes. Il existe 20 types d'acides aminés essentiels dans le monde vivant. Une protéine est classée par ses caractéristiques de structure : primaire ou l'arrangement linéaire des acides aminés, secondaire ou l'arrangement par repliement de feuillets beta et d'hélices alpha par liaison hydrogène, tertiaire qui est la structure tridimensionnelle et quaternaire qui correspond à l'association de plusieurs polypeptides.

Cependant, notre matériel génétique est en grande majorité non informatif (75%) c'est-à-dire qu'il n'est pas susceptible d'être transcrit et de servir à la synthèse protéique. Dans cette partie du génome on retrouve des séquences répétées en tandem comme les séquences satellites et les séquences non répétées dont leurs éventuels rôles sont peu connus aujourd'hui. Dans les 25% restant de l'ADN informatif, on trouve des séquences régulatrices et les introns.

L'ARN a la même structure fondamentale que l'ADN à l'exception de plusieurs choses : son sucre qui est un ribose, la thymine n'existe pas et est remplacé par l'uracile, et enfin l'ARN est une molécule monocaténaire. On distingue plusieurs types d'ARN : ARN messager dit ARNm, l'ARN de transfert dit ARNt, l'ARN ribosomiaux dit ARNr et de nombreux autres. Les ARNt, ARNr sont entre autres des ARN non codant puisqu'ils ne sont pas traduits en protéine mais servent à la traduction des ARNm en protéine. (83)

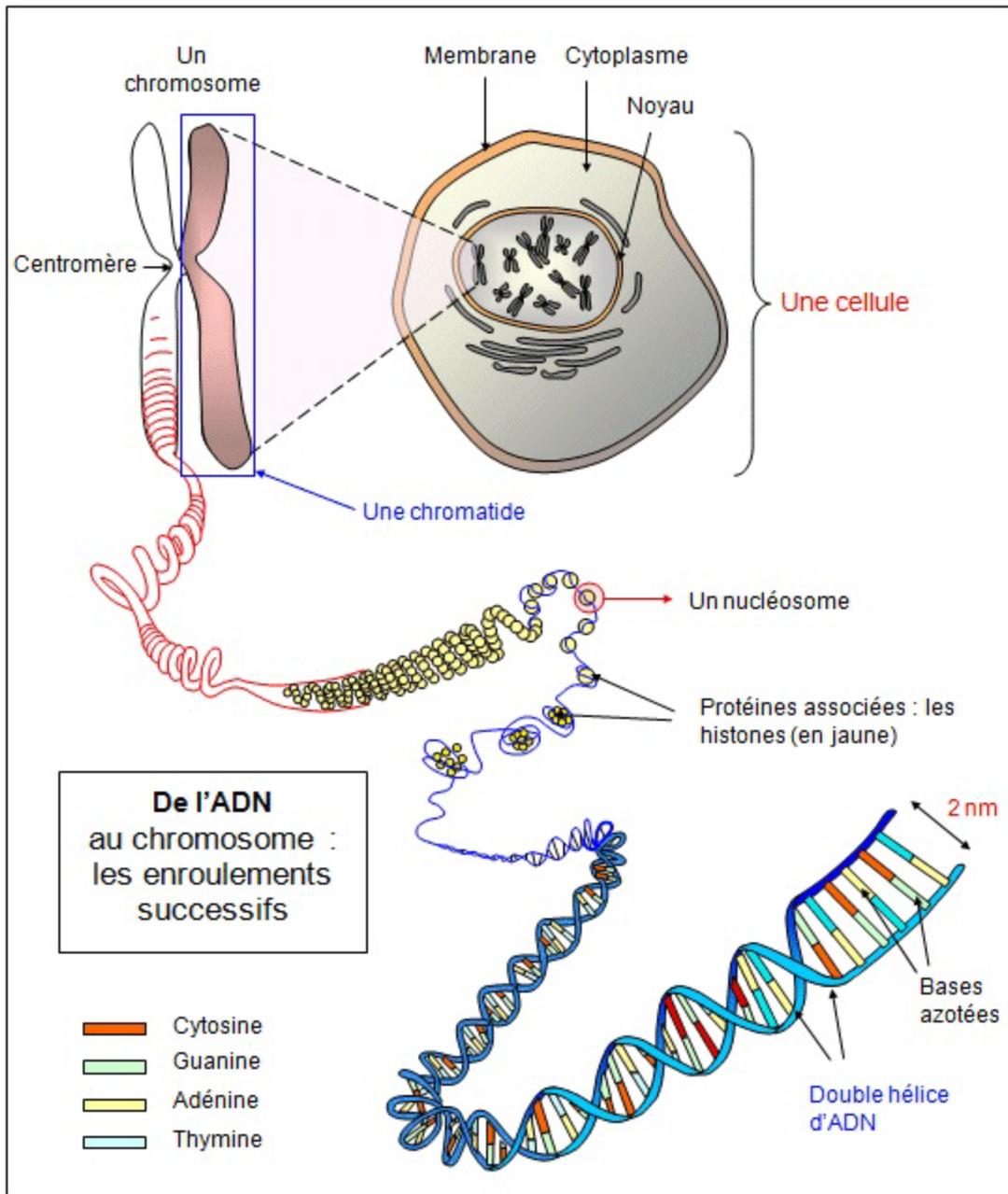


Figure 12 : De la cellule à l'ADN d'après Georges Dolisi

1.1.2. Epigénétique

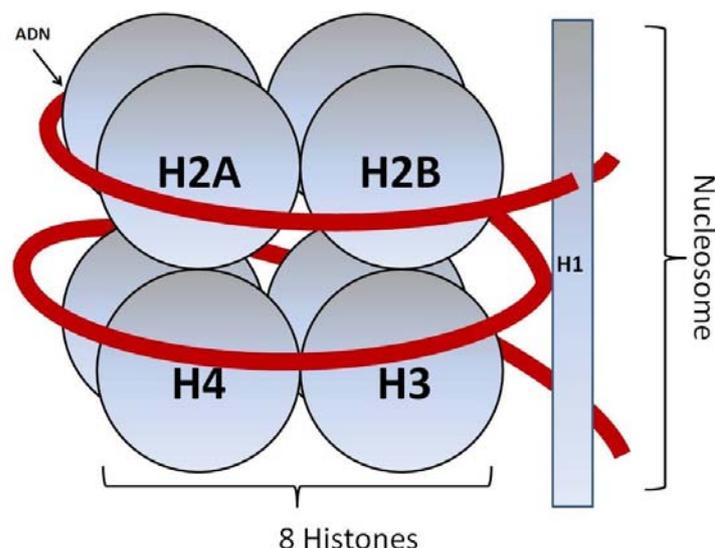
1.1.2.1. Constituants de l'épigénome

Le terme « épigénétique » vient du grec « épi » qui signifie au-dessus, ce qui se traduit littéralement par « au dessus de la génétique ». Ce mot a été inventé par Waddington en 1937 afin de décrire le mécanisme par lequel un génotype donne lieu à un phénotype spécifique. De nos jours on considère que l'épigénétique est l'étude des changements héréditaires du génome sans modification de la séquence d'ADN (Le réseau Epigénome d'excellence). (84) Pourtant, cette définition actuelle est controversée et certaines ne retiennent pas la notion d'hérédité par exemple. (85)

Généralement, l'ADN est enroulé autour des nucléosomes qui sont eux-mêmes arrangés tels des perles espacées régulièrement (146 paires de bases d'ADN/nucléosome). Les nucléosomes sont constitués d'un octamère d'histones (H2 A, H2 B, H3 et H4). Le pont d'ADN entre deux nucléosomes adjacents est l'histone H1, appelé aussi « linker DNA ». (86)

L'expression de notre génotype est soumise à des régulations que l'on peut assimiler à des boutons « volume » : on parle de gènes rendus silencieux par des mécanismes de méthylation de l'ADN, de modification d'histones et des ARN non codants. La chromatine, qui correspond à l'association de l'ADN et des protéines histones, est donc le support de régulation épigénétique.

Il est à noter qu'il peut exister plusieurs épigénomes pour un génome unique selon les conditions environnementales, la spécificité tissulaire, le stade de développement... ceci constitue une partie expliquant les différences phénotypiques, la différenciation et la pluripotence des cellules. (87)



8 Histones
Figure 13 : Enroulement des histones autour de l'ADN d'après Georgiana Popa de l'université de Birmingham

Avant que les activateurs d'un gène accèdent à leur site de liaison pour la transcription en ARN, l'ADN subit une modification structurale passant d'un ADN condensé (type solénoïde) à une structure spatiale décondensée (perles sur un fil). La forme condensée de l'ADN est associée à une inactivation du gène, empêchant la liaison des activateurs du gène par encombrement stérique inhibant ainsi son expression (88).

Cependant, il existe des cofacteurs complexes qui permettent de remodeler la chromatine de manière réversible afin de permettre l'expression d'un gène à partir d'une chromatine condensée. Les mécanismes sont divers : acétylation, phosphorylation, ubiquitination, la glycosylation, la sumoylation... sur des acides aminés (lysine, arginine, la sérine ou résidus de thréonine) des protéines histones possédant un motif amino-terminal. Cette fonction amine terminale s'est révélée être comme un « patch velcro » accrochant des protéines comme des acétylases/déacétylases, méthylase/déméthylase, kinases, phosphatases...etc. Les histones en se liant à ces protéines créées des motifs structuraux spécifiques impliqués dans la transcription de l'ADN. On appelle ce phénomène le « code histone » concernant ces gènes transcrits ou réprimés par les histones (88).

Le code histone est une hypothèse qui suggère que les modifications spécifiques des histones peuvent attribuer des fonctions biologiques uniques. Ainsi, il existe 4 histones différentes et des modifications très variées (acétylation, méthylation, ubiquitination...), les combinaisons possibles sont donc très élevées. Enfin, comme tout système du corps humain, une régulation qui permet à l'organisme de s'adapter est mise en place. Aussi il faut rajouter à ce nombre élevé de combinaisons, une régulation complexe qui tiendrait compte de la localisation des gènes dans le génome. (87)

1.1.2.2. Rôles et régulations de l'épigénétique

Il existe trois principaux systèmes de régulation au niveau épigénétique : la méthylation de l'ADN, les modifications des histones et les ARN non-codants, résumé sur le schéma Figure 15.

1.1.2.2.1. Méthylation de l'ADN

La méthylation est une réaction qui consiste à ajouter un groupe méthyl (CH_3) par le biais d'une liaison covalente sur les cytosines de l'ADN. Chez les mammifères, la méthylation de l'ADN se fait dans un premier temps sur un groupement CpG (Cytosine et Guanine associé à un groupement phosphate), un dinucléotide illustré Figure 14. (87)

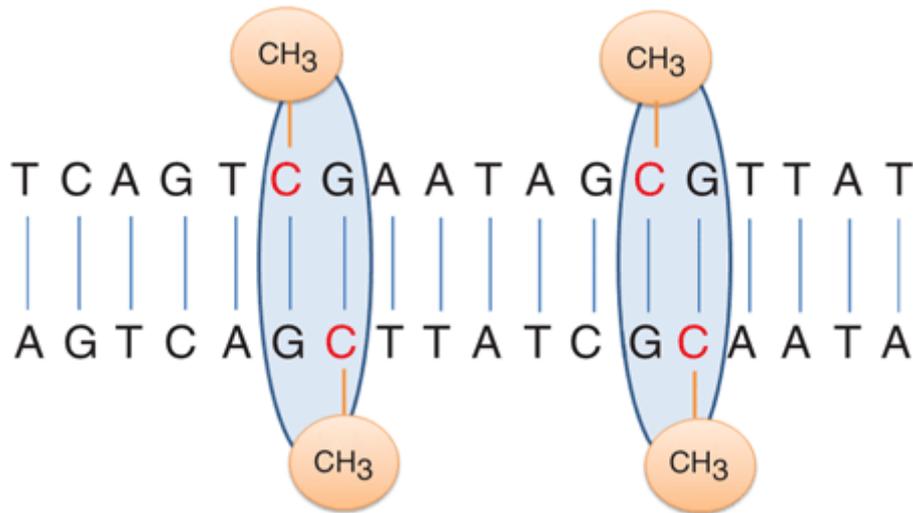


Figure 14 : Méthylation de l'ADN sur un îlot CpG

Les îlots CpG ne sont pas répartis au hasard dans le génome, ils sont présents dans les régions promotrices des gènes (région de la chromatine se trouvant juste en amont de la séquence à transcrire (83). L'ajout de groupement méthyl dit hyperméthylation est associé à une inactivation du gène, impliquant une diminution de la transcription de ce dernier en ARN. Alors que l'hypométhylation des îlots CpG est associée à une transcription du gène et donc son activation. (89)

D'autre part, la méthylation est fréquemment décrite au cours de l'embryogénèse et le début de la vie de l'enfant car, après la fécondation, le matériel génétique paternel et maternel sont déméthylés puis méthylés *de novo* avant l'implantation du blastocyste dans la muqueuse utérine (90). A ce stade, près de 70% des îlots CpG sont méthylés inhibant principalement les séquences répétitives et régions répressives de la chromatine (région inhibant la transcription) (91). Ainsi, la méthylation permet d'organiser le développement et la différenciation des différentes lignées de cellules lors de la croissance de l'enfant.

L'ajout d'un groupement méthyle sur les îlots CpG est catalysé par une enzyme la Dnmt (DNA methyl-transferase) 3a et 3b. Les méthyl-transferases sont des enzymes qui catalysent la réaction de transfert de résidus méthyles sur des cytosines. Physiologiquement, on observe une hypométhylation dans le processus de vieillissement ce qui a été mis en lien avec l'apparition de certains cancers. (92)

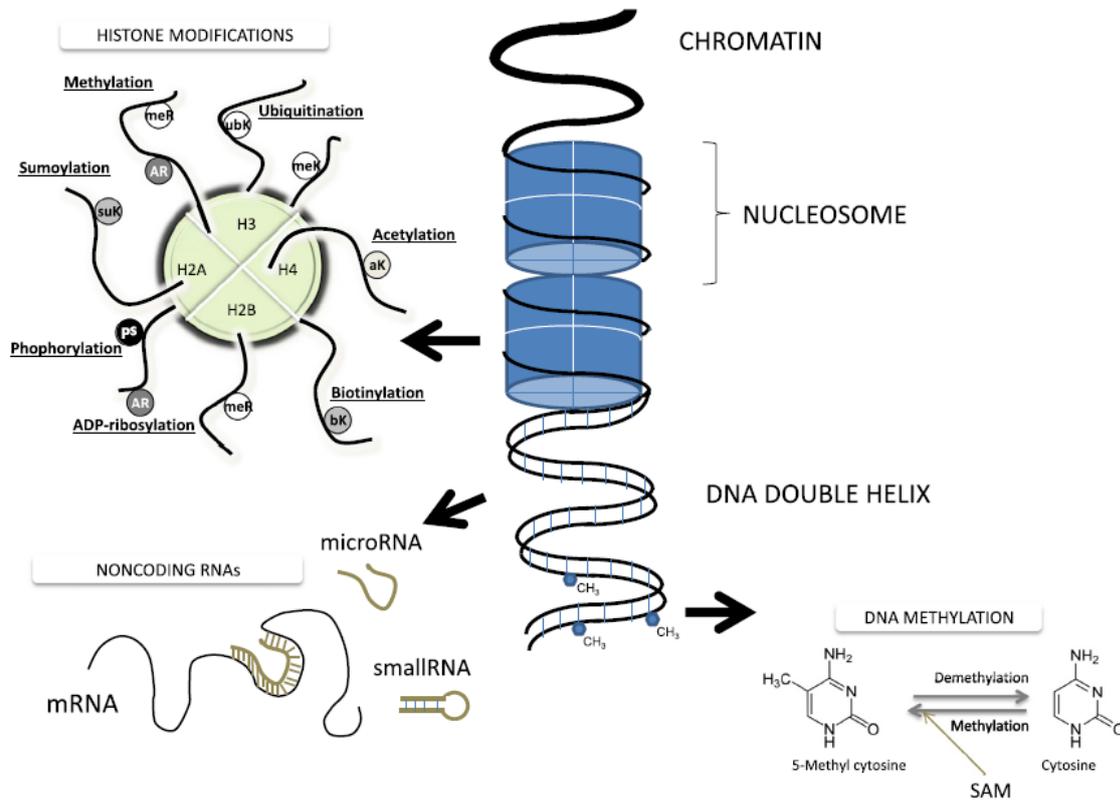


Figure 15 : Les différents types de régulation épigénétique sur l'ADN issus de « Facteurs alimentaires, modifications épigénétiques et conséquences de l'obésité : progrès et perspectives » d'après Milagro

1.1.2.2.2. Les modifications des histones

Comme nous l'avons vu précédemment, les protéines histones sont formées d'une queue N-terminale qui est susceptible d'être acétylée, méthylée, ubiquitinée, sumoylée ou encore phosphorylée. Cette modification appelée le « code histone » induit une réponse cellulaire spécifique : par exemple une acétylation est presque exclusivement associée à une activation de la chromatine, alors que la méthylation des lysines peut être activatrice ou répressive selon la lysine impliquée. (93)

Beaucoup d'enzymes capables de modifier les histones ont été mises en évidence : « les effaceurs » incluent les désacétylases et déméthylases en enlevant les groupements acétyl et méthyl, alors que les « écrivains du code » rassemblent les acétyl-transferases et méthyl-transferases en incorporant des groupements méthyl et acétyl (94).

Cependant les différentes enzymes interagissent entre elles : par exemple la MeCP2, (Methyl CpG binding protein 2) une méthyl-transférase, se fixe sur l'ADN méthylé. Elle est capable de recruter des HDAC (histones désacétylases) et des histones méthyl-transférase au niveau des séquences méthylées génomiques, ceci provoquant un encombrement stérique important, inhibant ainsi toute transcription. Par conséquent, la méthylation de l'ADN est soit un intermédiaire pour recruter d'autre protéine (CpG methyl transferase) et empêcher toute transcription, soit la simple présence d'un groupement méthyl suffit à bloquer les facteurs de transcription. (95)

1.1.2.2.3. Les ARN non codants

Les ARN non codants interviennent aussi dans la régulation épigénétique des gènes. On trouve parmi cette catégorie d'ARN : les ARN de transferts, l'ARN ribosomal, l'ARN nucléaire de petite taille, les micros ARN...etc. (87)

Dans le groupe des macro-ARN (plus de 100 000 nucléotides) on retrouve par exemple : « Xist » qui a pour rôle d'inactiver le chromosome X par le biais d'une méthylation en position cis et d'orienter l'activité d'une histone spécifique, ainsi que de nombreux autres macro-ARN ayant divers rôles au sein de la cellule.

Les micro-ARN quant à eux ciblent les régions non traduites des ARNm qui codent pour leur dégradation en se fixant en position trans sur l'ADN. (96)

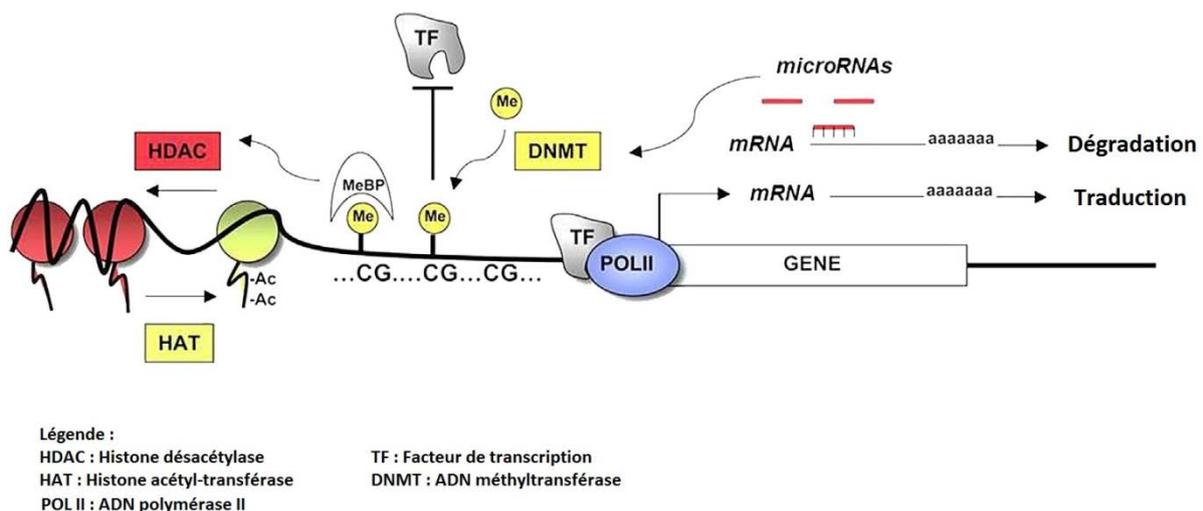


Figure 16 : Régulation épigénétique de l'activité d'un gène issu de l'article « Facteurs précoces environnementaux, altération des marques épigénétiques et susceptibilité des maladies métaboliques » d'après Portha.

1.2. Rappels succincts sur la fécondation et la grossesse

1.2.1. Production de gamètes

Pour qu'il y ait fécondation, il doit y avoir en amont production de gamètes. Ces gamètes chez l'espèce humaine sont haploïdes : ils possèdent 23 chromosomes contrairement aux autres cellules qui en possèdent 46. Ceci est possible par un processus nommé méiose.

Chez la femme, la gamétogénèse commence par une ovogonie qui subit 3 cycles de mitose alors que la femme n'est qu'un embryon. Les nombreuses ovogonies issues de ces différents cycles de mitose vont entrer en méiose afin d'obtenir un ovocyte qui sera libéré au moment de l'ovulation sous l'action des hormones LH et FSH qui orchestrent le cycle menstruel féminin.

Chez l'homme, au stade embryonnaire les spermatogonies entrent en mitose puis une fois la puberté installée, les spermatogonies subissent la méiose passant par le stade de spermatocyte puis de spermatide pour finir en spermatozoïde. Ces différentes phases de maturations se font sous l'action de la gonadotrophine et de la testostérone. (82 pp. 814-818)

1.2.2. Fécondation

Lors du cycle menstruel féminin un ovocyte est libéré dans les trompes de Fallope. En cas de coït, les spermatozoïdes déposés dans le vagin subissent une étape de capacitation qui leur permet de se déplacer rapidement et de féconder l'ovocyte comme représenté Figure 17.

La rencontre de l'ovocyte et des spermatozoïdes est purement aléatoire même si elle est facilitée par des substances chimiques libérées par l'ovocyte. Seul une infime partie arrive jusqu'à l'ovocyte près d'une centaine contre des millions de spermatozoïde contenus dans un éjaculat.

Pour féconder l'ovocyte le spermatozoïde doit pénétrer plusieurs couches : la corona radiata et la granulosa, grâce à la libération d'enzymes puissantes stockées dans leur tête. La fusion du spermatozoïde avec l'ovocyte permet d'obtenir un zygote à 46 chromosomes. (82 pp. 814-818)

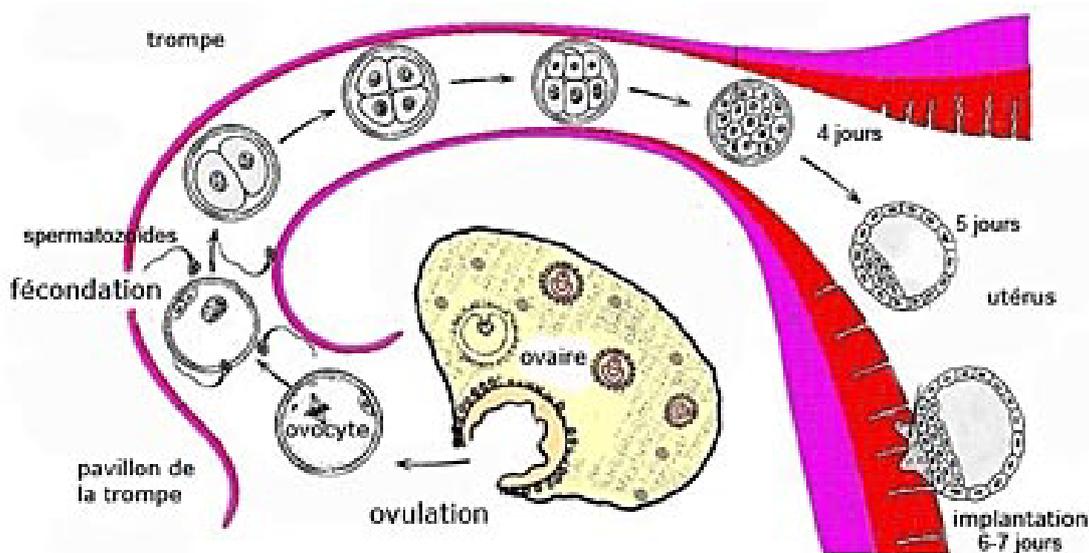


Figure 17 : De la libération des gamètes à la nidation du zygote d'après le site fondation de coopération de scientifiques pour l'éducation à la science

1.2.3. Embryogénèse et organogénèse

Une fois que les gamètes ont fusionné, le zygote commence sa division cellulaire dans les trompes de Fallope. Ensuite le blastocyste atteint l'utérus, au bout de 2-4 jours après la fécondation, puis va effectuer sa nidation dans l'endomètre.

C'est à partir de ce moment que commence la croissance du futur enfant sous l'influence des hormones maternelles et placentaires. La période de l'organogénèse est critique en termes de développement. (82 pp. 814-818)

Comme le montre le schéma Figure 18, utilisé pour évaluer le risque malformatif d'un fœtus en cas d'exposition à un médicament tératogène, on comprend bien qu'en cas de perturbation de la croissance à un moment précis certains organes seront plus touchés que d'autres.

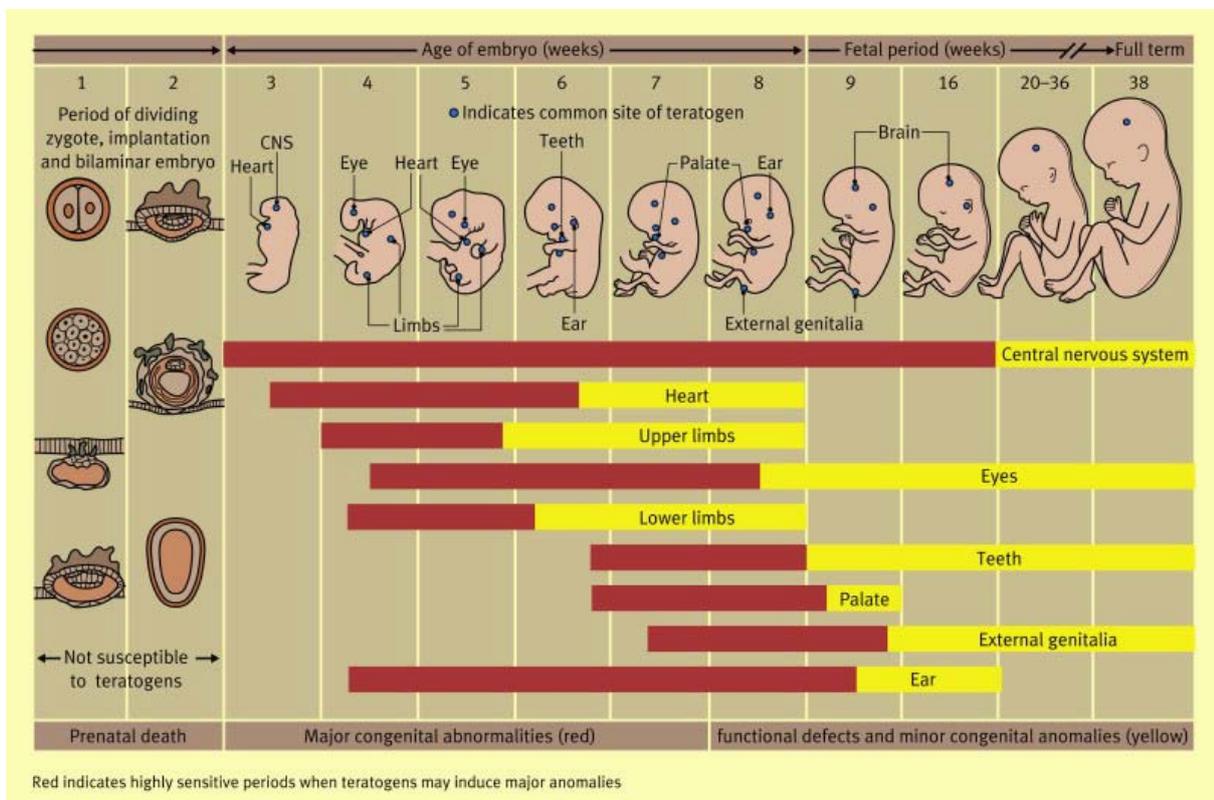


Figure 18 : Relation entre croissance fœtale, organogénèse et risque de malformations issus de l'article « Le défi des médicaments prescrits lors de la grossesse » d'après Freyer.

1.2.4. Les gènes à empreinte parentale

La méthylation de l'ADN a un rôle important sur des gènes particuliers appelés « gènes à empreinte parentale ». Ils sont caractérisés par une expression mono-allélique : l'allèle maternel ou paternel. Ainsi, lorsqu'un gène est méthylé, il devient silencieux ou éteint, laissant l'autre allèle s'exprimer. L'expression des gènes à empreinte parentale est rarement un phénomène de « tout ou rien », l'expression d'un allèle varie selon les individus, les tissus, durant l'embryogénèse, la croissance, le vieillissement...etc. Aussi, les modifications épigénétiques se comportent comme un système on/off activant ou réprimant un allèle selon les conditions environnementales. (97)

Pour les gènes des gamètes parentaux, un état de méthylation tout au long de la vie peut être observé : par exemple chez les femmes un des deux chromosomes X est inactivé, ceci pour éviter une double production de protéines par ces gènes qui serait mortelle pour l'individu. L'inactivation se fait donc au hasard sur le chromosome maternel ou paternel. Cependant, cette méthylation ne s'exerce que sur une génération et n'est pas transmissible. (98)

2. Mécanismes de la programmation fœtale

2.1. Endocrinien

2.1.1. Glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes dont le chef de file est le cortisol sont aussi appelés hormones de stress qui sont sécrétées selon un schéma réactif ou bolus, en fonction des périodes de stress, ou en niveau basal permettant à l'organisme de fonctionner normalement. Le cortisol est néanmoins indispensable à la vie : il favorise la néoglucogénèse, la lipolyse, dégrade les protéines du muscle squelettique, diminue l'absorption du calcium, diminue les fonctions immunitaires et influence les fonctions cérébrales. Cette hormone catabolisante vise principalement à prévenir l'hypoglycémie, elle est sécrétée sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Par des stimuli physiologiques comme le stress ou le rythme circadien, une hormone la corticolibérine (CRH : corticotropine releasing hormone) est sécrétée au niveau hypothalamique pour être transportée à l'hypophyse antérieure. La CRH stimulera la sécrétion hypophysaire de l'ACTH (Adrenocorticotrop hormone ou corticotropine) ou hormone adrénocorticotrope. L'ACTH va agir sur les cortico-surrénales en stimulant la synthèse de cortisol. Ce cortisol exercera un rétro-contrôle négatif sur la sécrétion des hormones précédentes, comme le montre la Figure 19. (82 pp. 718-719)

L'augmentation des glucocorticoïdes circulants peut jouer un rôle dans l'apparition précoce de maladies. Les études expérimentales menées sur les animaux et les études épidémiologiques humaines montrent une altération de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS), ceci entraînant un changement important sur le long terme.

Durant les études animales, les femelles en gestation ont été soumises à divers facteurs de stress incluant la restriction nutritionnelle : ce qui a provoqué sur la descendance une augmentation du taux de glucocorticoïdes basal ainsi qu'en situation de stress (99) (100). Cette expérience laisse entrevoir qu'une exposition maternelle durant la gestation aux glucocorticoïdes ou à un stress (qui augmente le taux de glucocorticoïdes), mène par la suite à des altérations persistantes sur l'activité de l'axe HHS. Pour confirmer cette expérimentation et son interprétation, d'autres études ont exposés des rongeurs à l'administration maternelle de stéroïdes au cours de la gestation montrant bien une diminution du poids de naissance et une hypertension à l'âge adulte de la progéniture. Dans une de ces études, l'administration de

dexaméthasone à des rattes en gestation entre le 15^{ième} et 20^{ième} jour de gestation entraîne sur la descendance : faible poids de naissance, élévation de la pression sanguine, augmentation basale plasmatique de cortistérone, diminution de l'ARNm soit du récepteur neuronal aux glucocorticoïdes, et une diminution de l'expression du gène codant pour le récepteur de l'hippocampe et aux minéralocorticoïdes (101).

D'autre part, dans un autre travail de recherche sur les ovins, les mères ont été traitées avec de la dexaméthasone sur 2 jours. Dans le premier groupe, a eu lieu l'administration de dexaméthasone durant les jours 22 à 29 de gestation et le deuxième groupe durant les jours 59 à 66, sachant que le terme pour une brebis est de 145 jours. La descendance des mères du groupe 1 montre une élévation de la pression sanguine mais pas le groupe 2. En d'autres termes, ces expérimentations montrent que l'excès de glucocorticoïde n'a de conséquence sur la pression sanguine qu'à un certain moment de développement, ceci confirme bien la « critical window of development » (102).

De plus, dans une autre étude sur les ovins, les mères ont été soumises à une sévère mais brève sous-nutrition lors de la fin de leur gestation, la conséquence a été pour la progéniture une altération de la fonction de l'axe HHS à l'âge adulte. Selon la durée de la sous-alimentation 10 ou 20 jours, on observe une réponse différente : le groupe ayant été mal nourrit durant 10 jours démontre un taux altéré de stéroïdes dont une augmentation de l'ACTH comparé à une descendance nourrie *ad libitum* ou même à la descendance sous alimentée pendant 20 jours (103).

Enfin, une étude épidémiologique chez les humains comprenant trois populations dont le poids de naissance était faible, montre une augmentation à jeun du cortisol plasmatique. L'augmentation de cortisol dans le sang est corrélée positivement avec l'augmentation de la pression sanguine. Les auteurs de l'étude en concluent que l'élévation de l'activité de l'axe HHS peut être liée avec un faible poids de naissance et une tension élevée à l'âge adulte (104).

Sur une étude de près de 300 hommes, la concentration sanguine de cortisol diminuait à mesure que le poids de naissance augmentait. Il est important de noter que ces paramètres (poids de naissance et concentration sanguine de cortisol) sont indépendants de l'âge et de l'IMC. L'élévation de concentration de cortisol plasmatique est associée avec l'augmentation de la pression sanguine tout comme un taux de glucose élevé est associé à une résistance à l'insuline. Ceci suggérant que la programmation de l'axe HHS puisse être un mécanisme qui sous-tend une association entre le faible poids de naissance et le syndrome métabolique dans la vie adulte (105).

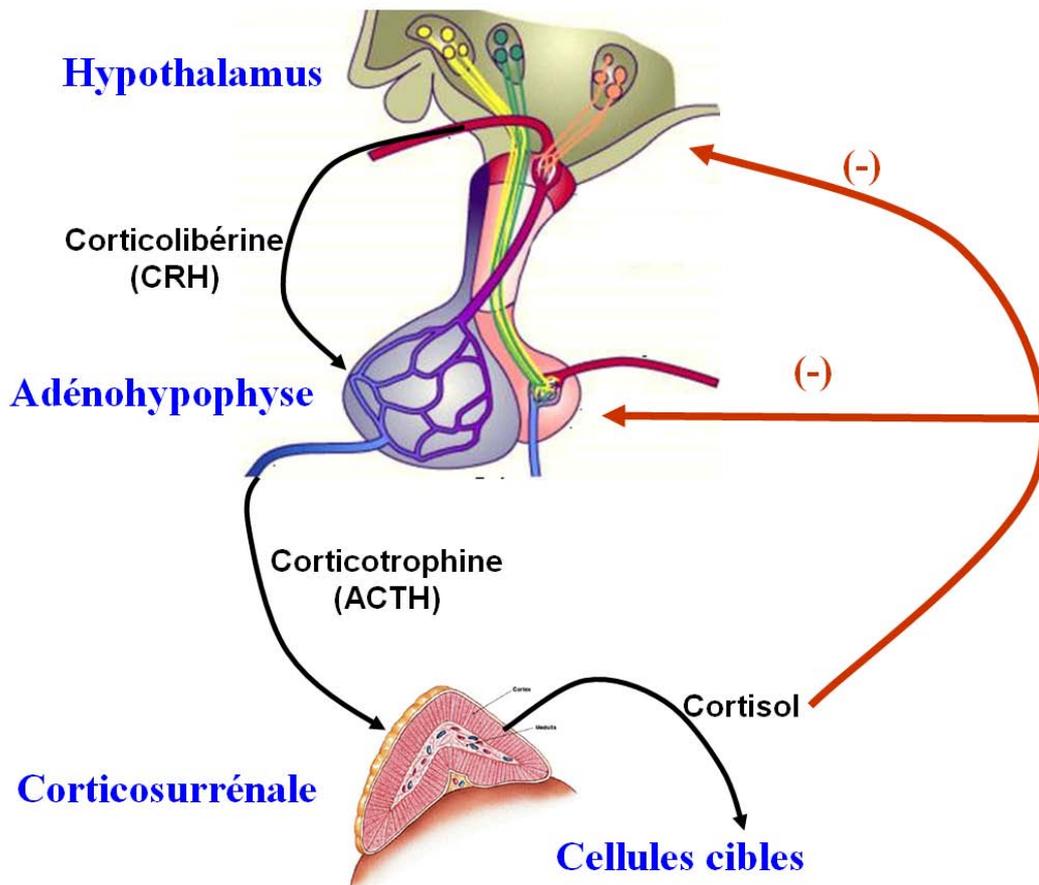


Figure 19 : L'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien et ses rétrocontrôles d'après B. Fleming

2.1.2. Neuropeptides

Physiologiquement, la régulation de l'appétit et donc de l'apport énergétique au corps humain sont coordonnés par l'hypothalamus via la production de neuropeptides (peptides sécrétés par un neurone).

Plusieurs séries d'études sur les rongeurs ont exploré la possibilité que la nutrition maternelle durant la grossesse puisse altérer l'apport énergétique de la descendance par le biais de circuits hypothalamiques entraînant un changement dans l'expression, la localisation et l'action des neuropeptides spécifiques.

Les neuropeptides centraux et périphériques ont tous deux une action sur la régulation de l'appétit, certains peptides stimulent l'appétit (orexigène) comme par exemple, le neuropeptide Y (NPY), agouti-related peptide (AgRP) ou la ghreline, alors que d'autres suppriment l'appétit : amphétamine-like, melanocyte stimulating hormone (MSH), la sérotonine, l'insuline, et la leptine, comme illustré sur la Figure 20 (106). On peut noter que les individus en surpoids et obèses ont tendance à développer une résistance à l'insuline et à la leptine d'où des taux sanguins élevés chez ces deux groupes d'individus. L'hypothalamus a de multiple centres nerveux, appelés nucléi, sensibles aux changements physiologiques.

Les noyaux hypothalamiques sont constitués du noyau arqué (ARC), le noyau paraventriculaire (PVN), et le noyau ventro-médian (VMN). Généralement, l'ARC est impliqué dans diverses fonctions comme l'homéostasie (107), le PVN est associé aux réponses de stress et de la hausse de la pression sanguine (108) et le VMN contrôle la satiété (109). Tous ont un rôle au niveau du système nerveux central dans la régulation de la prise alimentaire et le poids de l'individu.

Des études sur les rats ont montré qu'une suralimentation durant la période fœtale ou néonatale peut conduire à des changements permanents sur la masse grasseuse de l'individu adulte et au niveau du circuit hypothalamique régulant l'appétit. Des chercheurs ont aussi constaté des aberrations morphologiques au niveau de l'hypothalamus de la descendance de mère diabétique (dans le contexte d'une mère diabétique les nouveau-nés ont un poids de naissance plus élevé). Dans une autre de leurs études, les enfants de mère diabétique ont une hypoplasie du VMN, une réponse à l'insuline diminuée, une intolérance au glucose et un risque élevé de développer un diabète plus tard (109).

La leptine a fait l'objet de nombreuses publications en ce qui concerne la programmation précoce de l'appétit et la composition du corps humain. Dans une étude sur les rongeurs dont le but était de déterminer si l'administration de leptine en néonatalogie pouvait atténuer le risque d'obésité et de troubles métaboliques sur un enfant dont la mère s'est sous-alimentée pendant la grossesse, le résultat s'est révélé concluant pour ce traitement précoce à la leptine (110). On observe notamment grâce au traitement par la leptine sur les rats au stade néonatal, un ralentissement sur le gain de masse grasseuse, de masse corporelle, un apport calorique normalisé ainsi qu'une insuline et une glycémie dans les valeurs usuelles (110). Dans une autre étude, des souris avec une déficience en leptine (Lep^{ob} / Lep^{ob}) montrent une perturbation permanente des voies neuronales qui partent de l'ARC (111). Chez ces souris adultes déficientes en leptine (Lep^{ob} / Lep^{ob}) le traitement par la leptine n'a pas inversé ces défauts neuro-anatomiques, cependant, le traitement néonatal avec une leptine exogène a permis de sauver le développement des neurones de l'ARC (112).

Comme la leptine, l'expression du récepteur central de l'insuline est régulée durant la croissance ; elle est élevée chez les nouveaux nés et faible chez les adultes favorisant ainsi l'apport vital de sucre. L'administration d'insuline augmente l'expression de l'ARNm de la POMC (pro-opiomélanocortine) et en parallèle, elle réduit l'expression du NPY, protégeant ainsi de l'obésité grâce à ces changements hormonaux (113). Le rôle neurotrophique de l'insuline a été découvert en plus de sa capacité à réguler la quantité de nourriture ingérée : plusieurs études montrent une implication dans la formation des synapses, morphogénèse et la plasticité des cellules dendritiques (114), ceci entraînant des malformations au niveau des structures hypothalamiques. Cette théorie est confirmée *in vitro* par l'administration d'insuline induisant des altérations morphologiques des structures hypothalamiques avec une réduction de la densité des neurones et de leur volume, ayant pour conséquence un adulte

obèse et avec une hyperinsulinémie (115). Par la suite Plagemann *et al* en 2010 (116) démontre une hyperméthylation des promoteurs des récepteurs à l'insuline hypothalamique sur des rats de faible poids exposés à une suralimentation néonatale, ceci suggérant un mécanisme de résistance à l'insuline hypothalamique entraînant une hyperphagie et une obésité. L'hyperméthylation des promoteurs du gène de la POMC a été démontrée chez des rats sur des séquences essentielles de médiation des effets de la leptine et de l'insuline dans l'expression de la POMC (117).

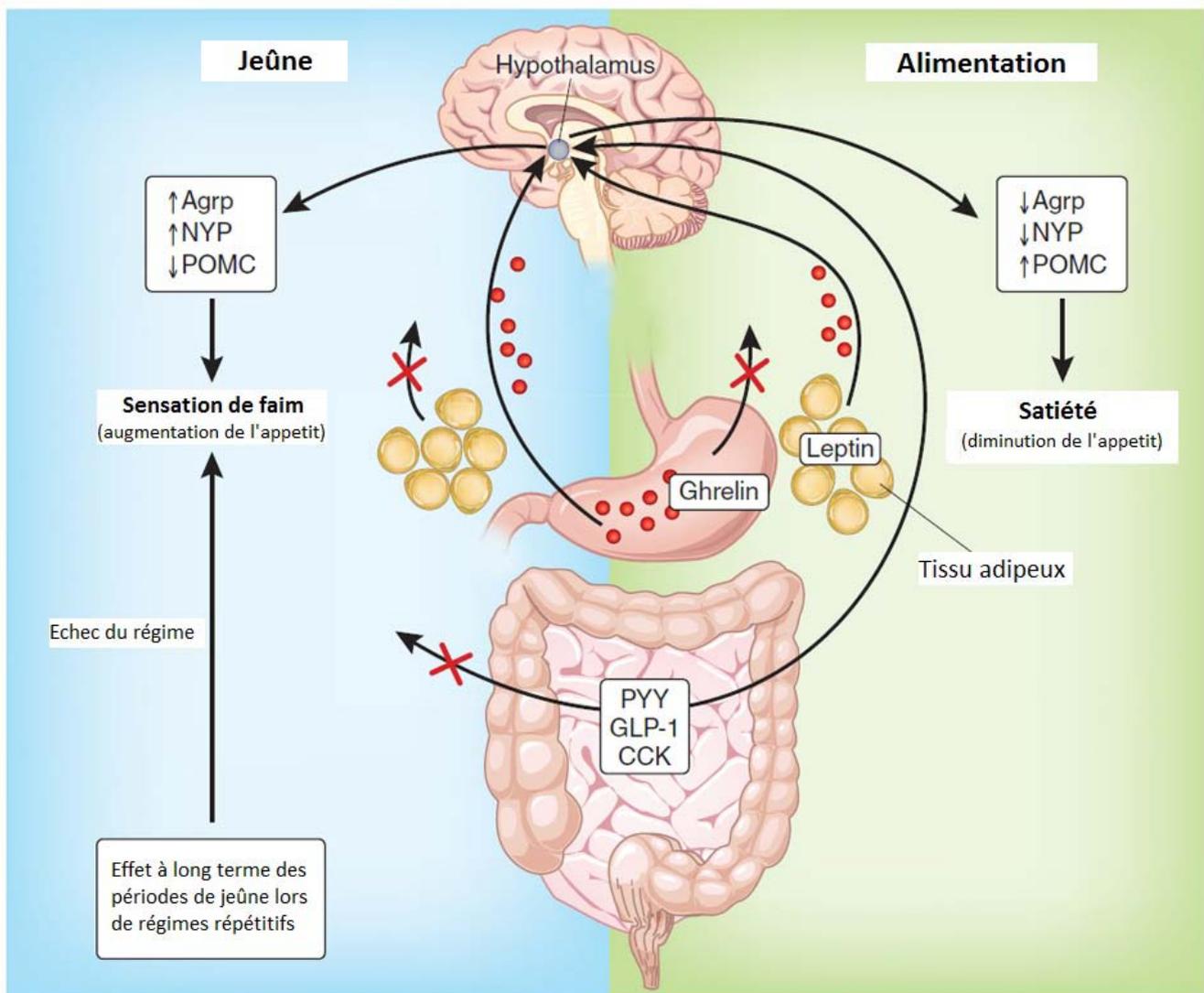


Figure 20 : Régulation hormonale de la prise alimentaire issu de « Perdre du poids après une chirurgie : pourquoi les régimes échouent » d'après Larder et O'Rahilly.

2.2. Génétique ou « thrifty genotype »

Comme vu dans la première partie, la théorie génétique de Neels en 1962 a été mise en cause puisqu'elle n'expliquait pas tous les cas de figures observés. L'hypothèse qu'il avait formulée était que les variants génotypiques autrefois bénéfiques pour l'homme sont devenus « contre-productifs » à cause du changement de mode de vie, de l'environnement et du progrès (118). Ainsi, un génotype « d'épargne » assurant l'utilisation optimale de la

nourriture, qui était très utile dans un univers de pénuries et de famines, n'est plus pertinent auprès d'individus avec un régime alimentaire abondant, d'où l'augmentation de la fréquence du diabète non insulino-dépendant (119) ou de l'obésité.

Aujourd'hui avec les études, on estime que la génétique influence notre santé future qu'à hauteur de 30%, alors que l'environnement et l'épigénétique influence pour 70% notre santé (120). Même si cette part n'est pas négligeable, elle n'est pas modifiable comme peut l'être l'épigénétique et une intervention thérapeutique à titre de thérapie génique semble difficilement réalisable. Dans cette part des 30% on retrouve l'exemple du diabète MODY, entretenu par un faible brassage génétique et un environnement délétère.

Si notre génotype ne dicte pas la totalité de notre phénotype, il existe cependant des gènes de prédispositions. Ces gènes peuvent ne pas s'exprimer si le mode de vie est sain et équilibré mais peut en cas de déséquilibre alimentaire, de manque d'activité physique entrainer la maladie. Pour prendre l'exemple du diabète et de l'obésité, tous les obèses ne sont pas diabétiques et les 20 à 30% qui le deviennent ont des gènes de prédisposition car le diabète de type 2 le plus commun est polygénique et plurifactoriel (121). Plus difficile à mettre en évidence, on a trouvé que quelques gènes de prédisposition au diabète qui influencent le développement et la différenciation de cellules de la voie Wnt, qui est une voie de croissance importante. Une des pistes de recherche porte sur la différenciation des cellules pancréatiques, puisque le pancréas est exocrine à 99%, facilitant la digestion, et seulement 1% du pancréas (endocrine) produit l'insuline par les cellules bêta. (121). Enfin, un gène codant pour le transport du zinc a aussi été mis en évidence comme facteur de prédisposition au diabète. Le zinc est un oligo-élément indispensable au bon fonctionnement protéique et un déficit est connu pour entrainer un risque de développer un diabète (121).

2.3. Epigénétique, nutrition maternelle et pathologies

2.3.1. Introduction

Les états phénotypiques ne peuvent pas être expliqués seulement par des mutations de la séquence d'ADN. Depuis des années, les études épidémiologiques suggèrent l'importance de l'impact environnemental sur notre organisme, en faveur des modifications épigénétiques en voici quelques exemples :

Pour commencer, l'association entre les états pathologiques et le polymorphisme d'un seul nucléotide (SNP, c'est-à-dire les sites où une seule lettre du code ADN change) dans le génome, les études ont montré que la composante génétique n'expliquait pas plus de 20% de la variation phénotypique (122).

Deuxièmement, l'hypothèse que la connaissance génétique détaillée permettrait de déterminer les causes majeures des maladies est une vision réductrice de la corrélation phénotype/génotype qui s'est avérée être fautive puisque la plupart des maladies ont des causes et facteurs multiples (123).

De plus, de nos jours, l'OMS et la communauté scientifique reconnaissent l'importance et acceptent la théorie des origines développementales des maladies de l'adulte (124).

D'autre part, le risque de développer des maladies métaboliques est connu pour varier selon la géographie et l'ethnicité des individus. L'importance environnementale est une grande composante de la maladie (122). Plusieurs mécanismes pathologiques sont maintenant connus pour avoir une composante épigénétique essentielle comme par exemple, dans le cancer du foie (125) le cancer gastrique (126), le cancer colorectal (127), le cancer de la prostate (128), l'allergie (129) l'asthme (130) ou des troubles du cerveau (131).

En parallèle, les études portant sur les jumeaux monozygotes (avec la même génétique) montrent des discordances importantes dans la prévalence de certaines maladies, comme la schizophrénie par exemple, que l'on pensait avoir une forte composante génétique (132).

Parmi les nombreux composants toxiques de l'environnement associés avec l'apparition de maladie, très peu d'entre eux ont la capacité de modifier l'ADN ou de provoquer des mutations. Par exemple, les métaux carcinogènes sont de mauvais agents mutagènes (133) et peu de perturbateurs endocriniens ont un effet mutagène (134).

Enfin, avec l'avancée de la biologie, l'hypothèse de mutation aléatoire ne permet pas d'expliquer scientifiquement l'origine des divers phénotypes (135).

2.3.2. Les mécanismes épigénétiques dans la programmation fœtale

Aujourd'hui deux mécanismes basés sur les facteurs nutritionnels et environnementaux sont proposés pour expliquer le changement de l'épigénétique.

Dans un premier temps, une des explications qui pourrait causer des changements directs sur l'ADN et les histones est la présence de donneurs de méthyl dans l'alimentation (la vitamine B9 ou folate, présents dans les légumes à feuilles, la vitamine B12, que l'on retrouve notamment dans la viande, vitamine B2, vitamine B6...etc.) ou la modification de l'activité des enzymes responsables de la méthylation de ADN ou des modifications au niveau des histones comme l'acétylation ou la méthylation.

La seconde explication est la modification de la quantité d'ADN disponible pour la méthylation, ceci par l'altération de gènes spécifiques à l'activité de transcription lors de l'étape de méthylation.

Lillycrop *et al*, ont démontré que l'expression hépatique de PPAR α est augmentée chez les jeunes rats suite à une exposition fœtale à un régime hypoprotidique : l'augmentation de l'expression du gène est associée à une hypométhylation du gène promoteur, altérant ainsi

l'expression de l'ADN méthyltransferase et la modification des histones. De la même manière, l'expression surrénale des récepteurs à l'angiotensine 1b est augmentée à cause d'une sous-alimentation, suivie par une hypométhylation du promoteur (136). Dans ce dernier cas, l'effet semble être dépendant de la production maternelle de stéroïde durant la grossesse, suggérant un effet anténatal des glucocorticoïdes sur l'épigénome dans le développement du fœtus.

2.3.2.1. La méthylation de l'ADN

Le code épigénétique peut être modifié par un régime sous-optimal en nutriments, par différents mécanismes dont l'ajout d'un groupement méthyle. La restriction maternelle d'apport en vitamines du groupe B lors de la période périconceptionnelle chez les ovins pourrait altérer le génome en le méthylant à hauteur de près de 4%. Même lorsque les donneurs de groupement méthyle sont en concentration apparemment normale, la dénutrition affecte la présence des marques épigénétiques (137). Cette partie sera plus développée en détail dans le paragraphe sur la régulation épigénétique et nutrition 2.3.3.

Une méthylation de l'ADN survenant de manière brutale peut théoriquement reprogrammer l'épigénome et intervenir sur la progression d'une obésité ou d'un diabète de type 2. Par exemple, une faible santé physique est associée à un risque d'obésité, lui-même un facteur de risque de développer un diabète de type 2 (138). Avec un exercice physique il est possible de contrer l'évolution du diabète de type 2, et ceci via les mécanismes épigénétiques : une déméthylation globale autant qu'une hypométhylation de gène spécifique se produit rapidement après un exercice physique intense mais de courte durée (139). Par exemple, la méthylation du promoteur des gènes spécifiques aux muscles squelettiques impliquée dans des fonctions mitochondriales de protéines spécifiques (dont PGC-1 α , TFAM, MEF2A et PDK4), diminue après 35 min d'exercice physique intense par une augmentation de la transcription de ces gènes. Cependant un exercice physique de faible intensité est suffisant pour changer la méthylation du promoteur de ces gènes (139), ce qui implique une relation « dose-dépendante » de l'effet de l'exercice physique sur la méthylation de l'ADN. D'autre part, l'état de méthylation du promoteur de ces gènes codant pour le muscle squelettique est augmenté chez les individus atteints de diabète de type 2 (140), suggérant une relation contrôlée entre la transcription des gènes et l'état de santé métabolique. Ces découvertes soulignent la notion d'une « adaptation » rapide de l'épigénome, qui déclenchée par des perturbations physiologiques, permet d'expliquer un mécanisme moléculaire pour améliorer la sensibilité à l'insuline au niveau des muscles squelettiques.

L'exercice physique lors d'une grossesse permet d'influencer la programmation épigénétique : une recherche portant sur des rattes dont le régime alimentaire a été réduit de 30% en calorie a démontré les résultats suivants : la descendance provenant de mères mal-nourries et sans activité physique comparée à celles mal-nourries avec une activité physique montre une diminution de la masse grasseuse, une meilleure santé sur le plan métabolique et

une sécrétion d'insuline plus élevée. Ce dernier fait s'explique par un stockage du glucose plus important : la captation du glucose pour un stockage hépatique sous forme de glycogène. De manière similaire, chez les humains, l'activité physique et l'alimentation lors de la grossesse a influencé le poids de l'enfant à la naissance et chez les enfants à l'âge de 6 mois (141).

La santé métabolique peut être améliorée par des mécanismes épigénétiques qui ont été altérés par des changements de style de vie d'un individu : alimentation et exercice physique principalement. Une éventuelle thérapie pharmacologique se base sur la flexibilité de l'épigénome. Les effets d'un RCIU sur le développement de l'obésité ou du diabète de type 2 peuvent être annulés par l'administration d'analogues à la GLP-1 (Glucagon like peptide 1) exendin-4 aux nouveaux nés (142). L'administration d'exendin-4 au cours des 6 premiers jours de vie postnatale augmente l'activité des histones acétyl-transferases (HAT) et prévient de la méthylation de l'ADN du promoteur Pdx1 associé à une région CpG dans les îlots pancréatiques. Le traitement prévient du développement de l'intolérance au glucose à l'âge adulte, intolérance que l'on retrouvait chez la progéniture des rats non traités par exendin-4 (142).

Globalement ces recherches prouvent que la méthylation de l'ADN est un phénomène adaptatif et changeant, permettant de faire face aux facteurs environnementaux. De tels mécanismes peuvent être utilisés afin d'augmenter les fonctions métaboliques des organes dans le but d'améliorer la santé ou pour contrecarrer une programmation épigénétique.

2.3.2.2. Modifications des histones

Le second mécanisme susceptible d'influencer la santé métabolique d'individu est celui de la modification des histones. Un des exemples type est les HDAC (Histone désacétylase) de classe IIa qui sont particulièrement présentes dans le muscle strié (143) et sont impliquées dans la régulation de l'expression des gènes musculaires et potentiellement dans le contrôle des fibres musculaires squelettiques (144). Ce mécanisme implique les protéines de la famille des HDAC IIa qui répriment MEF2 (facteur de transcription impliqué dans la différenciation cellulaire) en interagissant au niveau du nucléus. Les gènes réprimés par HDAC IIa sont : la PGC-1 α , l'hexokinase II, l'ATP synthétase b et la carnitine palmitoyltransferase 1. Ces gènes sont importants au niveau métabolique puisqu'ils exercent une régulation sur les fonctions mitochondriales et l'utilisation du substrat. La classe IIa des HDAC est également importante dans le cadre de la réponse adaptative au muscle squelettique face à l'exercice physique (145).

Le lien entre les modifications des histones et le métabolisme est évident de par l'observation de la perte de fonction de l'histone déméthylase (JHDM2A) qui conduit à une obésité et à la diminution de l'expression de gènes métaboliquement essentiels : peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR α) et uncoupling protein 1 (UCP1) (146). La queue de l'histone présente le gène Glut4 codant pour le transport du glucose, la séquence est désacétylée et compressée via les protéines MEF2 et HDAC 5, durant une période d'inactivité physique (147).

Ainsi le gène de Glut4 voit son expression réduite, comme le montre la Figure 21, ce qui diminue l'utilisation du glucose et participe à l'apparition d'un diabète de type 2. Cependant, après un exercice physique, lorsque la transcription de MEF2 est augmentée induisant une hypométhylation de l'ADN (139), MEF2 peut interagir avec PGC-1 α et HAT permettant l'acétylation de Glut4 sur la queue de l'histone, ce qui entraîne sa transcription. Une séance d'exercice est suffisante pour observer ces changements sur MEF2 et activer la transcription de Glut4. Dans le cas inverse, l'inactivité physique modifie l'acétylation, dont en résulte la diminution de l'expression des gènes mitochondriaux et de Glut4 dans le muscle squelettique, menant à diminuer l'utilisation du glucose et le développement du diabète de type 2.

Ces recherches nous montrent la capacité d'adaptation de l'épigénome physiologiquement autant que dans des cas pathologiques.

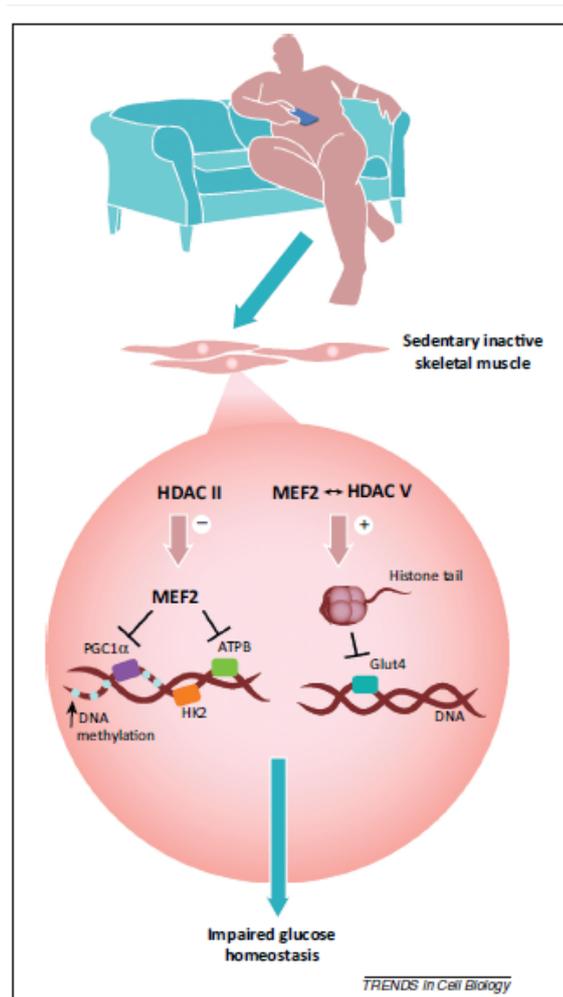


Figure 21 : Sédentarité et épigénétique issu de « La flexibilité épigénétique dans la régulation des maladies métabolique : cause et prévention » d'après Kirchner

2.3.3. Régulation épigénétique et nutrition

Beaucoup d'études ont montré l'impact de notre nutrition sur le contrôle épigénétique exercé sur les gènes codants et non codants. La plupart d'entre elles se sont portées sur le mécanisme de méthylation car il est le plus facile à étudier. La nutrition précoce influence la méthylation de l'ADN par le métabolisme du carbone ou par l'apport de donneurs et cofacteurs de groupements méthyles alimentaires cf. Figure 24. On les trouve dans notre alimentation sous la forme de méthionine, choline, d'acide folique (vitamine B9) et de vitamine B12, présents entre autres dans les légumes à feuilles, levure de bière, avocat, soja, huitres, poisson, laitage...etc cf. Figure 22 et Figure 23. La présence de ces donneurs et cofacteurs est donc essentielle durant la période ontogénique. Des aberrations de la méthylation de l'ADN sur des gènes importants comme celui du récepteur aux glucocorticoïdes ou du gène IGF2, sont induits en cas de régime hypoprotidique. Mais certains changements peuvent être réversibles ou prévenu par une supplémentation de ces cofacteurs.



Figure 22 : Teneur en vitamine B12 dans l'alimentation d'après Apports nutritionnels conseillés pour la population française, d'après l'AFSSA de 2001

Aliments	Teneur moyenne en µg / 100g.
Levure alimentaire	3200
Foie gras	354
Foie d'agneau cuit	250
Cresson cru de fontaine	214
Germe de blé	190
Brie	150
Pissenlit	109

Figure 23: Teneur en vitamine B9 dans l'alimentation d'après l'AFSSA 2008

La restriction protidique chez les rats induit des pertes permanentes de méthylation de l'ADN et une expression plus importante des gènes hépatiques (notamment *PRAR* le récepteur aux glucocorticoïdes) sur la descendance (137). Il a aussi été démontré que les changements induits par la diminution de l'activité de la DMNT1 (méthyl-transférase) (148) peuvent être prévenus par la supplémentation de folates (137), illustrant le potentiel préventif d'une supplémentation.

Le comportement en situation de stress de la mère peut aussi programmer l'épigénome, sans être contrôlé directement par la nutrition : le gène du récepteur aux glucocorticoïdes, situé dans l'hippocampe, peut subir une méthylation et/ou une acétylation des histones, entraînant une réponse de stress chez la progéniture (149). D'autre part, l'administration d'inhibiteur d'histones désacétylases ont modifié les réponses au stress (150) ceci pouvant constituer une piste thérapeutique future.

L'insuffisance utéro-placentaire chez les rattes augmente l'apoptose rénale via une perte de méthylation du promoteur p53 qui augmente l'expression du gène p53 (151). Le gène p53, aussi appelé gène suppresseur de tumeur, arrête la division cellulaire lorsqu'une anomalie est détectée et conduit la cellule vers sa mort programmée, l'apoptose. Ce phénomène épigénétique peut jouer un rôle dans la réduction de néphrons, et donc favorisant les pathologies de type hypertension. Enfin, des changements environnementaux associés à une insuffisance utéro-placentaire affecte la méthylation de l'ADN et l'acétylation des histones au niveau hépatique à cause du changement du métabolisme du monocarbonate (ou carbone-1), cette voie métabolique est centrée autour des folates et des vitamines du groupe B impliqués dans de nombreuses fonctions vitales, illustré sur la Figure 24. Ceci suggère un mécanisme moléculaire qui peut contribuer au développement du diabète et des dyslipidémies pour le futur adulte. (152)

Un autre modèle pour illustrer le contrôle nutritionnel sur les modifications épigénétiques est la souris Agouti jaune. Cette souris a un gène qui code pour une molécule impliquée dans la production d'un pigment jaune par les mélanocytes. Cet allèle A^{vy} est le résultat d'une insertion d'un transposon (qui est une séquence d'ADN capable de se déplacer de manière autonome dans le génome) en amont du gène agouti, qui constitue le promoteur du gène agouti entraînant l'expression ectopique du gène par une robe de couleur jaune et une obésité à l'âge adulte. Le degré de méthylation du transposon est inversement corrélé avec l'expression du gène Agouti. La supplémentation maternelle de donneurs de méthyl, cofacteurs (vitamine B12, folates) (153) ou d'autres facteurs nutritionnels (dont des phyto-œstrogènes) (154) montre une augmentation de la méthylation du transposon ayant pour conséquence une robe brune de la souris ainsi qu'une protection vis-à-vis de l'obésité. Les séquences de transposon totalisent près de 40% du génome humain mais il reste des mécanismes encore non élucidés dans la compréhension des prédispositions aux maladies humaines.

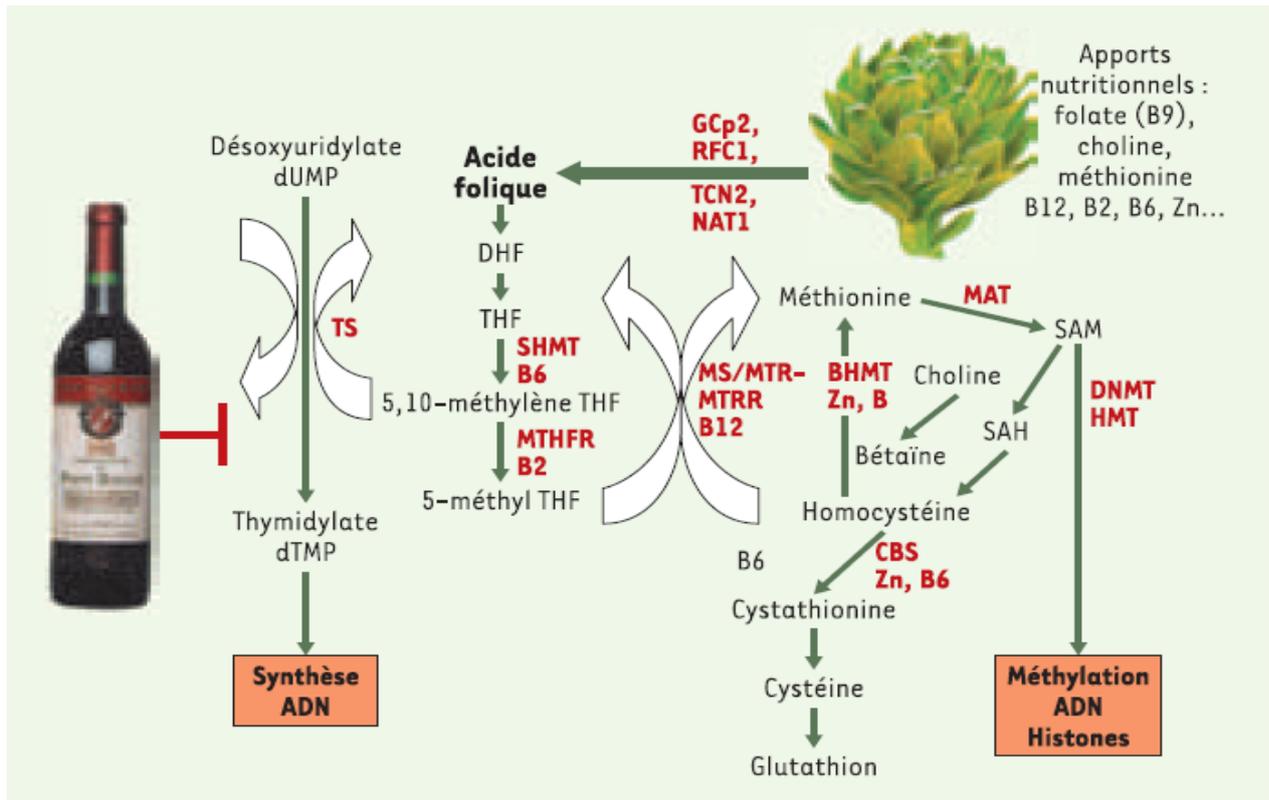


Figure 24 : Métabolisme du monocarbonate de la voie des folates et de la méthionine issu de « Epigénomique nutritionnelle du syndrome métabolique » d'après Junien.

Légende :

GCp2, RFC1, TCN2, NAT1 sont des gènes qui absorbent, modifient et transportent les micronutriments ;
 DHF : DiHydroFolate ; THF : TétraHydroFolate ; SHMT : Sérine HydroxyMéthyl-Transférase ;
 MTHFR : MéthylèneTétraHydroFolate Réductase ; dUMP : désoxyUridine MonoPhosphate ;
 dTMP : désoxyThymidine MonoPhosphate ; MS : Méthionine Synthase ; MTR : méthionine synthase ;
 MTRR méthionine synthase réductase ; BHMT : Bétaïne-Homocystéine MéthylTransférase ;
 MAT : Méthionine Adénosyl-Transférase ; DNMT : DNA MethylTransférase ; HMT : Histone
 MethylTransférase ;
 CBS : Cystathionine Beta-Synthase; SAM : S-AdenosylMethionine ; SAH : S-Adenosyl-Homocysteine;

2.3.4. Le mécanisme de l'hérédité dans la programmation fœtale

En plus des observations épidémiologiques, les études animales démontrent bien les effets transgénérationnels de la programmation fœtale (155) (156). Les conséquences observées persistaient pendant près de 3 générations sur les modèles animaux, malgré un retour à une nutrition normale (157).

Cette transmission intergénérationnelle est médiée du moins en partie par les mécanismes épigénétiques. Les groupements méthyles présents sur l'ADN sont effacés pour permettre aux gamètes de fusionner, puis une méthylation de l'ADN fusionné se met en place peu de temps après la fécondation. Pour qu'il y ait cette hérédité transgénérationnelle, les marques épigénétiques ne doivent pas être entièrement effacées ou de manière inefficace, soit

lors de la gamétogénèse ou au stade pré-implantatoire (158). Pour étudier la transmission épigénétique, un modèle de souris a été utilisé : la souris agouti dont la couleur de la robe dépend de celle de la mère mais pas du père, cette transmission maternelle résulte d'une marque épigénétique sur l'allèle A^{vy} et est indépendante de l'environnement (159).

Comme nous l'avons vu précédemment, il existe des résistances à ce modèle comme l'insertion d'un transposon qui s'oppose à la reprogrammation après la fécondation par une suppression partielle des marques épigénétiques dont la méthylation de l'ADN. On a observé que les marques épigénétiques telles que la méthylation de l'ADN n'est pas toujours complète après la fécondation (160).

Cependant, le concept héréditaire ou transgénérationnel des marques épigénétiques est controversé : remettant en cause la théorie de l'évolution basée sur l'hérédité du génome comme l'a démontré Mendel. L'épigénétique est actuellement reconnue par la communauté scientifique comme mécanisme de l'hérédité. Quelques maladies humaines seraient dues potentiellement à une transmission épigénétique ou une conséquence de modification épigénétique à l'exposition à un agent comme le diéthylstilbestrol (161).

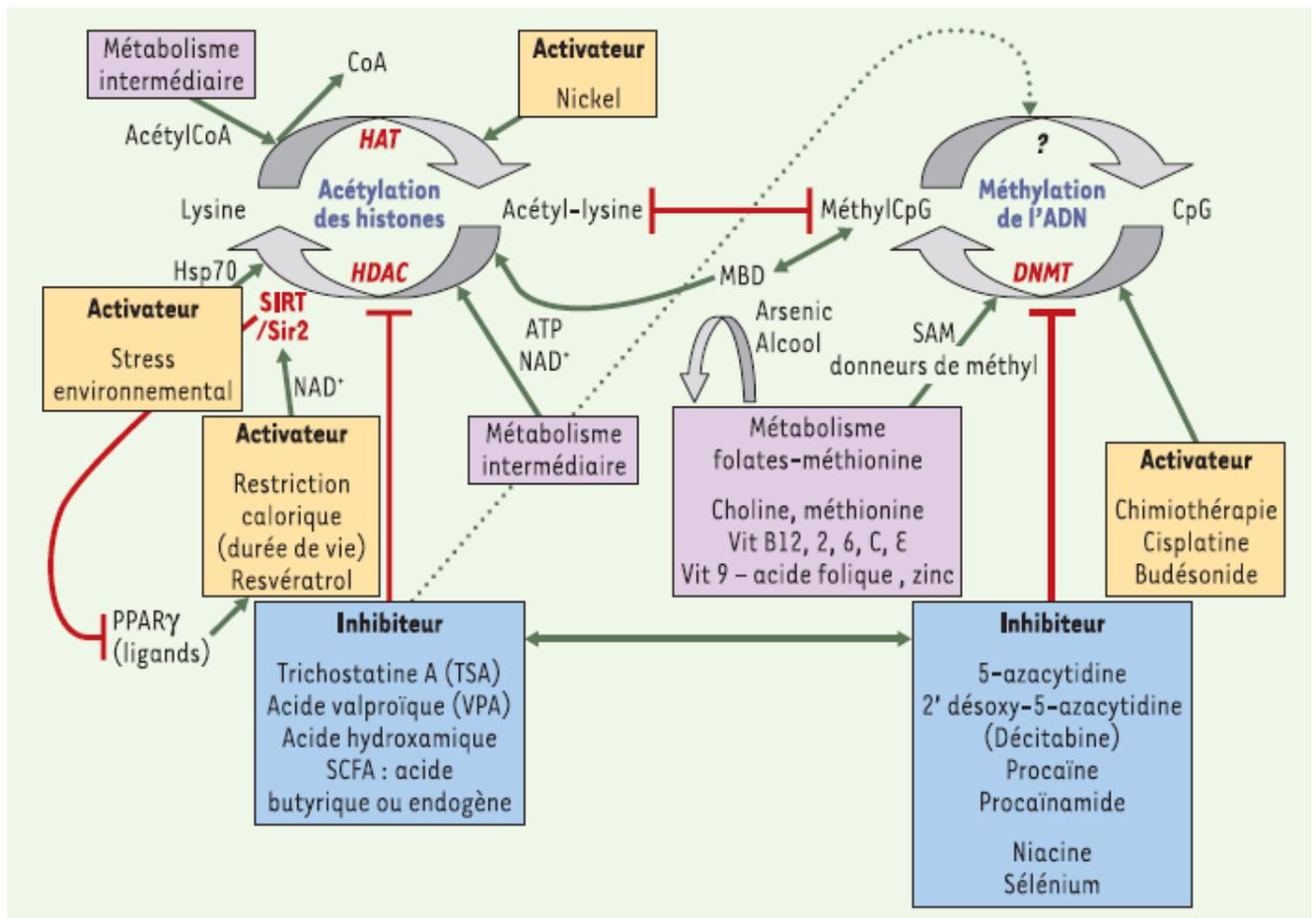


Figure 25 : Schéma synthétique : Facteurs métaboliques et environnementaux pouvant influencer les profils d'acétylation des histones et de méthylation de l'ADN issu de « Epigénomique nutritionnelle du syndrome métabolique » d'après Junien.

3. Limites et hypothèses complémentaires

3.1. Stress oxydatif

L'épigénétique n'explique pas entièrement les maladies chroniques et même si cette hypothèse n'est pas complètement élucidée, elle n'exclue pas les théories antérieures. Cependant l'épigénétique et l'environnement expliquent près de 70% des maladies chroniques et sont étroitement liés : l'environnement n'inclut pas seulement la nutrition mais aussi les toxiques (médicaments, tabac, alcool, pollution, pesticides...etc.), les infections...etc. (120)

Depuis plusieurs décennies, notre mode de vie occidental a drastiquement évolué : régime riche en sucres, lipides, faible en fruits et légumes, peu d'exercice physique, exposition à la pollution, médicaments et aux infections. Ceci a contribué à augmenter la prévalence des maladies chroniques et cela a donné lieu à plusieurs hypothèses pour tenter de l'expliquer.

Les espèces réactives de l'oxygène (ROS : reactive oxygen species) ont une action à faible dose de défense contre les agents infectieux favorisant une réponse mitogénique. A contrario, une forte production de ROS conduit à ce que l'on appelle le stress oxydatif, qui détruit l'organisation cellulaire dont l'ADN, les lipides, protéines et membranes (162).

Les recherches montrent bien une corrélation entre la présence de marqueurs du stress oxydatif et l'apparition de pathologie comme l'obésité, la résistance à l'insuline et le diabète de type 2 (163) (164). Le contrôle en amont de la production de ROS et du stress oxydatif dans la réponse des tissus à l'insuline (foie et adipocytes) ont été observés avant l'apparition d'une résistance à l'insuline (165) ; cette apparition précoce peut cependant être prévenue par la supplémentation d'antioxydants (comme la vitamine C) ou un régime restrictif (pauvre en matière grasse par exemple) (166).

Les études récentes suggèrent que la production de ROS est un élément clé qui précède l'apparition de la résistance à l'insuline et l'obésité dues à la nutrition maternelle. L'expression des gènes pro-inflammatoires et ceux du stress oxydatif sont augmentés dans le placenta des femmes obèses (167).

Une insuline altérée indique pour la descendance un régime riche en lipides avec une forte inflammation et un fort stress oxydatif chez plusieurs modèles animaux. L'élévation de marqueurs de dommages oxydatifs a été établie dans le foie de la progéniture de mères macaques nourries avec un régime hyperlipidique (168) et une augmentation de l'expression de l'ARNm des enzymes impliquées dans le stress oxydatif. Au sein de la descendance de rongeurs dans leurs 15 premières semaines de vie (169) l'expérience de réduire les taux de ROS sur les modèle de mères obèses amenait à diminuer voir inverser le phénotype de syndrome métabolique. La vitamine C en supplémentation comme antioxydant, administrée à

des mères dont le régime occidental était riche en lipides a été capable d'améliorer l'adiposité, de réduire le stress oxydatif et l'état inflammatoire chez les embryons (170).

3.2. « Gatekeeper Hypothesis »

Un des aspects le plus intéressant dans les travaux qui ont été menés sur les animaux afin de comprendre la programmation fœtale, est la découverte de phénotypes similaires provenant de circonstances maternelles diverses comme la sous-alimentation ou à l'inverse la sur-alimentation. Par exemple sur les rats, les régimes hypoprotidiques, hyperlipidiques et pauvres en fer durant la gestation aboutissent tous à une obésité modérée avec une hypertension. Cette observation a donné naissance à une autre théorie : « gatekeeper hypothesis » ou « l'hypothèse du gardien » ou du « portier » en français. L'idée est de répertorier les lésions causées par divers stress qu'ils soient en lien ou non entre eux. Les réactions cellulaires provoquées en réponse à ces stress sont souvent interconnectées et partagent des caractéristiques qui se retrouvent dans presque tous les types de réponses au stress : retard de croissance, changement d'expression génique et de la mort programmée de la cellule si les lésions sont trop importantes pour être réparées.

On peut schématiser cette hypothèse par un diagramme de Venn (voir Figure 26). Essentiellement, tout stress nutritionnel va générer de multiples réponses. Certaines d'entre elles seront dans un but homéostatique afin de réduire l'impact du stress nutritionnel et de maintenir les réserves et taux normaux de nutriments. Potentiellement, ces réponses peuvent initier une chaîne de réactions amenant à la pathologie adulte, mais la majorité n'aura pas de conséquences pathologiques. Cependant, la minorité restante développera des réponses pathologiques qui se manifesteront comme une conséquence ou agissant comme une cause sur les dommages engendrés par les facteurs de stress nutritionnels (171).

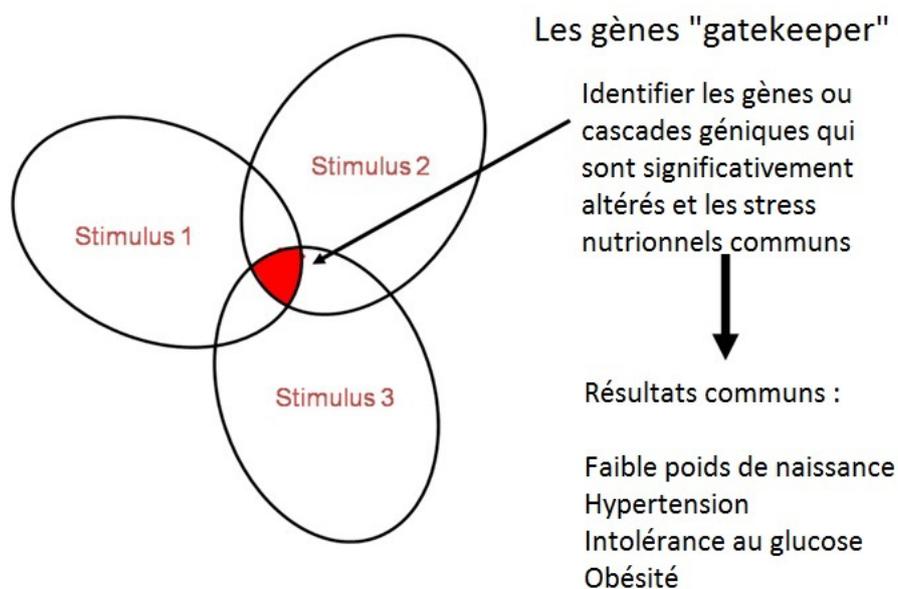


Figure 26 : Diagramme de Venn illustrant la Gatekeeper hypothesis. Modifié d'après « une cause commune pour un même phénotype : l'hypothèse du gardien dans la programmation fœtale » McMullen.

3.3. Toxiques

Nous n'aborderons ici que les toxiques alimentaires suspectés *in utero* de modifier les mécanismes épigénétiques, cependant il est évident que le tabac et la pollution de l'air par exemple, influencent de manière certaine notre santé (asthme, allergies...etc.). Ces deux polluants ont fait l'objet de recherches concernant leur impact épigénétique : le tabagisme qu'il soit actif ou passif durant la grossesse est associé à des risques bien connus de nos jours (asthme, cancer, obésité...); on retrouve une hypométhylation globale de l'ADN excepté certains gènes qui sont hyperméthylés des enfants exposés au tabac comparés aux enfants non exposés (172).

3.3.1. Phtalates

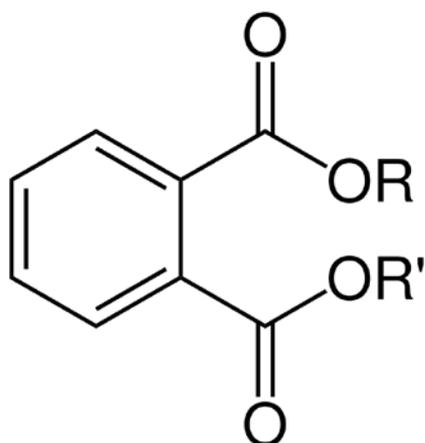


Figure 27 : Structure chimique générale des phtalates

Les phtalates sont omniprésents dans les produits plastiques industriels et comprend diverses molécules dont : di(2-ethylhexyl)phtalate (DEHP), dibutyl phtalate (DBP) et le butylbenzyl-phtalate (BBP). Ces trois molécules sont classées parmi les perturbateurs endocriniens à cause de leur effet anti-androgénique ou pro-oestrogénique (173). Ils sont utilisés pour assouplir le chlorure de polyvinyl et on les retrouve dans les colles, les adjuvants agricoles, les matériaux de construction, les cosmétiques et produits d'hygiène, les produits pharmaceutiques, les détergents, les emballages, les jouets destinés aux enfants, l'alimentation, les textiles et les appareils médicaux (174). L'exposition aux phtalates se fait par inhalation, ingestion ou par la voie cutanée.

Bien que toutes les études ne s'accordent pas, l'exposition aux phtalates pendant la période prénatale est corrélée avec un raccourcissement de la durée gestationnelle (175) (176) ainsi que des troubles de la reproduction et du développement dont une diminution de la distance anogénitale chez les nouveau-nés (175) de la cryptorchidie des testicules (exposition aux phtalates et de pesticides anti-androgéniques) (177) et des troubles du neuro-développement néonatal chez les filles (178) On a aussi mis en évidence une corrélation entre l'exposition aux phtalates et une augmentation de l'indice de masse corporel durant les trois premières années de vie (179).

Les phtalates sont des agents ayant un impact sur l'épigénétique. Dans les cellules du cancer du sein MCF7 le traitement avec BBP a conduit à une déméthylation des récepteurs aux œstrogènes, promu par des régions CpG, ce qui suggère que l'altération par le BBP peut être corrélée avec une méthylation aberrante du promoteur du gène du récepteur (180). L'exposition au DEHP durant la différenciation sexuelle des rats montre une malformation du tractus génital masculin et une expression anormale de l'IGF-1 (Insuline Growth Factor-1), c-kit ligand (KITL) et LIF (Leukemia Inhibitory Factor) et des gènes qui peuvent contribuer à une toxicité reproductive liée aux phtalates (181).

3.3.2. Bisphenol A (BPA)

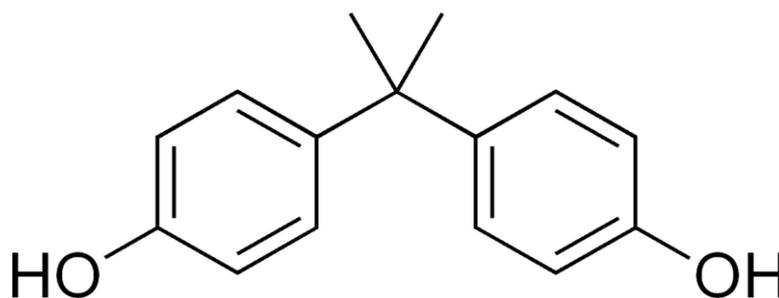


Figure 28 : Structure chimique du Bisphénol A (BPA)

Le bisphénol est considéré comme un des perturbateurs endocriniens et s'accumule dans les tissus adipeux (182). Utilisé dans la production de plastique et des résines comme emballage dans l'alimentaire, des retardateurs de flamme, les amalgames dentaires et le recyclage du papier thermique. Cependant l'exposition à cet agent reste en majorité par l'alimentation (183). De récentes études ont suggéré que l'exposition hors alimentaire serait aussi importante (184) (185). Dans des recherches avec des modèles expérimentaux, le bisphénol a été associé à des perturbations du système reproducteur chez les femelles (186) et une augmentation de la susceptibilité au cancer (187).

Des études expérimentales ont démontré que l'exposition durant la grossesse à des doses significatives de BPA présent dans l'environnement abroge le dimorphisme sexuel au niveau cérébral, perturbe les fonctions cognitives, le comportement social et d'autres fonctions cérébrales (188). De plus, les rats descendants de parents exposés à de faibles doses de BPA de l'accouplement au sevrage montrent des troubles de la mémoire (189). L'administration de doses de BPA plus élevées sur des rattes en gestation mène à une perturbation de la structure du néocortex de la descendance à l'âge adulte, en accélérant la différenciation neuronale et la migration (190), changeant ainsi l'expression génique dans la partie antérieure du cerveau du fœtus (191).

De plus, l'exposition prénatale au BPA interfère avec les hormones thyroïdiennes nécessaires pour le bon développement cérébral du fœtus et de l'enfant (192) via le récepteur beta thyroïdien (TR β) (193).

Le système immunitaire est aussi touché par l'exposition aux bisphénols, notamment IL-4 et INF γ impliqués dans des processus inflammatoires (194). Par exemple ; le gène *Ce1op* montre une différence de méthylation sur des rats exposés durant la gestation au BPA (195), ce gène étant impliqué dans plusieurs mécanismes dont la différenciation des macrophages, la signalisation via les cytokines et les neurones (196).

3.3.3. Arsenic

L'Arsenic est un métal que l'on a appelé aussi « poudre de succession » qui est bien connu comme poison dans l'histoire mais cet élément est naturellement présent dans notre boisson (mais aussi les produits de la mer, les légumes et fruits constitués en majorité d'eau), c'est un fléau dans les pays du tiers-monde, comme récemment au Bangladesh. Où l'on parle d'arsenicisme : c'est l'intoxication par l'ingestion à faible dose d'arsenic sur de longues périodes, provoquant une intoxication chronique par accumulation. Pour limiter cette intoxication l'OMS a fixé un seuil à 0,01mg/L d'arsenic dans l'eau de boisson. Cet arsenic provient en majorité des industries de raffinage des métaux ou des exploitations minières. Les effets sur la santé sont nombreux : des problèmes de peau (tels que dépigmentation de la peau et plaques rugueuses sur la paume des mains et la plante des pieds), cancer de la peau, de la vessie, des reins et des poumons, et des maladies des vaisseaux sanguins des jambes et des pieds, et peut-être également le diabète, une hypertension artérielle et des troubles de la reproduction (197).

Après des études expérimentales, Fry *et al.* ont (198) démontré que sur 32 nouveau-nés de mères exposées et non exposées à l'arsenic en Thaïlande, l'expression génique a changé dans le sang de cordon et révélait l'exposition *in utero* à l'arsenic. Le métal a induit une activation du gène NF- κ B (facteur nucléaire kappa des cellules B activées) par différentes voies géniques, entraînant inflammation, prolifération cellulaire, stress et apoptose. Cette découverte est biologiquement plausible puisque le gène NF- κ B exerce un contrôle sur des gènes importants de l'apoptose et de l'inflammation tumorale.

Il existe peu de recherche sur l'exposition prénatale à l'arsenic et ses conséquences, cependant, les études sur l'impact de l'arsenic sur l'adulte sont nombreuses et démontrent des mécanismes épigénétiques à l'origine de cancer de la vessie entre autre (199).

Les polluants sont de nos jours des constituants de notre environnement et malgré leur évidente nocivité sur la santé il y a beaucoup moins de recherches qui se penchent sur ces toxiques qui constituent notre environnement. Cependant, il y a de plus de plus de preuves que l'exposition prénatale aux perturbateurs endocriniens et autres polluants qui agissent seul ou avec la génétique, la nutrition ou des facteurs psychiques, affecte la croissance de l'enfant et sa santé à court terme mais aussi à long terme par des mécanismes épigénétiques.

3.4. « Critical window of development » ou la période critique de développement

Bien que l'épigénétique soit malléable tout au long de la vie, une épigénétique délétère ne pourra pas être entièrement restaurée à l'âge adulte. En effet, comme nous l'avons vu, il existe ce que les épidémiologistes qualifiaient de « critical window of development » pour désigner la période durant laquelle l'environnement modifiait de manière importante l'épigénétique.

De ce fait, en prévention primaire de ces maladies, il est nécessaire d'agir le plus tôt possible : l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) a pris conscience de l'importance des maladies chroniques et de leur lien avec le bon déroulement de la grossesse et des premières années de vie de l'enfant, aussi l'organisation a-t-elle lancé un programme appelé « thousand days », en français « les 1000 premiers jours ». Ces 1000 premiers jours de vie commencent à la conception, au stade zygote jusqu'au second anniversaire de l'enfant (200). Ce programme s'adresse essentiellement aux populations malnutries et sous-développées pour briser le cycle de la pauvreté et de la maladie.



Figure 29 : Logo de l'OMS pour le projet 1,000 days

Pourtant, dans les pays occidentaux il existe une malnutrition due à un régime trop gras, trop sucré, pauvre en fruits et légumes, et les personnes obèses en font partie car elles manquent des vitamines et minéraux essentiels au bon fonctionnement de l'organisme. D'autre part, avec le fort déséquilibre de notre alimentation occidentale, une femme enceinte ou en âge de procréer sur 4 est obèse ou en surpoids (201)

aussi une prévention primaire est nécessaire pour casser le cercle vicieux des maladies chroniques induites par l'alimentation. Enfin, il est important de préciser que l'obésité et le surpoids sont en constante augmentation, entraînant pour les années à venir une explosion des maladies chroniques dont les traitements sont coûteux pour les systèmes de santé déjà déficitaires.

Le sujet de l'épigénétique devient avec le projet de l'OMS, un outil de communication pour la société Nestlé qui publie des vidéos de vulgarisation scientifique sur les 1000 premiers jours, l'épigénétique et la nutrition. Le public visé n'est pas les populations défavorisées, comme celui ciblé par l'OMS, mais bien les occidentaux afin d'appuyer scientifiquement la composition des laits Nestlé Nidal justifiant ainsi l'ajout d'acide gras ou de probiotiques. Ces documents sont disponibles sur le site Nestlé mais aussi sur le site de Journal International de Médecine.

3.5. Réversibilité et prévention

L'identification des mécanismes épigénétiques induits par un déséquilibre de la nutrition prénatale entraînant des pathologies à l'âge adulte, donne la possibilité d'une intervention nutritionnelle pour prévenir ou inverser ces mécanismes. Des tentatives de traitements ont été expérimentées sur les modèles animaux à base de leptine (202), d'exendin-4 (actuellement commercialisé sous le nom Byetta®, DCI : Exenatide en France) (142), ou d'autres nutriments impliqués dans le métabolisme du carbone (folates, vitamine B12...) (153). Cependant, ces expériences n'avaient pour but que de prouver les mécanismes épigénétiques et leur possible réversibilité.

L'exendin-4 (Ex-4) est un analogue de la GLP-1 à longue durée d'action, utilisé de nos jours sur les patients atteints de diabète de type 2. Dans les études précédentes, Simmons *et al* ont administré l'Ex-4 durant la période prédiabétique postnatale pour prévenir d'un diabète de type 2 ultérieur. Ce traitement a eu pour effet de restaurer l'expression de Pdx1 et le nombre de cellules béta pancréatique à la normale (203). Plus récemment, ils ont démontré (142) que l'ex-4 interrompait la propagation aberrante du cycle épigénétique dans les régions impliquées dans le RCIU en connectant USF1 au promoteur Pdx1, ce qui a restauré l'acétylation de l'histone et la méthylation d'H3K4, prévenant ainsi la méthylation de l'ADN et inhibant H3K4. Ex-4 a permis d'inverser les modifications épigénétiques induites par RCIU et de normaliser l'expression de Pdx1, ceci évitant le développement d'un diabète de type 2. Cette recherche a été la première à mettre en évidence que ex-4 a inversé de façon permanente les modifications épigénétiques d'un gène essentiel pour les cellules béta.

Les méthylation de l'ADN et des histones sont intimement reliées à la quantité de groupements méthyle, indispensables à leur méthyltransferase respectives. Plusieurs expériences ont eu pour but de mettre en évidence les effets de certains aliments sur l'épigénome. Dans ces études, une supplémentation en groupement méthyl (vitamine B12, choline et bétaine) sur des souris agouti, a eu pour conséquence de prévenir la transmission trans-générationnelle de l'obésité sur les souris agouti en augmentant la méthylation des îlots CpG du gène *Avy* (153). De la même manière, la supplémentation maternelle avec de la genisteine (un phytoestrogène provenant du soja) entraîne une hyperméthylation des sites CpG ce qui a diminué l'expression ectopique du gène *agouti* protégeant ainsi de l'obésité (204). D'autre part, la supplémentation maternelle en acide folique associée à un régime faible en protéine, prévient de la dyslipidémie sur la progéniture du rat adulte (205). A contrario, la supplémentation du régime avec de l'acide folique induit une dysfonction endothéliale et une dyslipidémie chez la descendance (206). En augmentant l'apport en acide folique, un régime hypoprotidique prévient une hypométhylation du gène *PPAR α* et des promoteurs du récepteur aux glucocorticoïdes hépatiques de la progéniture (207). Cependant, l'analyse détaillée du promoteur *PPAR α* montre bien que l'acide folique ~~apport~~ ^{apport} supplémentation prévient l'hypométhylation de la majorité des CpG dinucléotides induits par le régime faible en protéine, à l'exception de deux sites CpG qui étaient hyperméthylés (207). En d'autres termes

augmenter l'apport en acide folique ne prévient pas simplement des conséquences d'un régime hypoprotidique mais induit des changements sur la régulation génique.

Même si les résultats des études animales sont prometteurs, les recherches sur l'homme doivent faire l'objet d'une attention particulière quant à leur contexte. Récemment, le faible statut maternel en vitamine B12 a été associé à un faible poids à la naissance et à une résistance à l'insuline sur la descendance (208) alors qu'un taux élevé de folates a été associé à une augmentation de l'adiposité et de la résistance à l'insuline (209). De plus, la supplémentation en micronutriments a été mise en lien avec des résultats variables selon les populations (210) (211) aussi peut-on se poser la question sur une supplémentation systématique alors que cela n'est pas nécessairement bénéfique.

L'idée que l'épigénétique puisse être prévenue ou inversée a des implications importantes pour développer les interventions thérapeutiques si des patients sont dans ce contexte. Des molécules capables de méthylater sélectivement l'ADN ou des modulateurs de la DNMT1 sont disponibles en laboratoire mais pas dans le cadre thérapeutique. Il y a des médicaments actuellement disponibles dans le cadre clinique qui impliquent des déméthylations de l'ADN. Procainamide est un anti-arythmique largement utilisé qui inhibe l'activité de la DNMT et participe à l'hypométhylation de l'ADN. De même, l'hydralazine, un vasodilatateur périphérique utilisé en cas d'hypertension est connu pour ses effets de déméthylation sur l'ADN. L'acide valproïque un anticonvulsivant et normothymique est un inhibiteur des histones desacétylases (HDAC).

Il a aussi été reporté que l'absence de consommation de légume de la famille des crucifères est associée à des modifications épigénétiques car ces aliments contiennent naturellement des inhibiteurs des histones desacétylases. Par exemple, le diallyl disulfide présent dans l'ail et le sulforaphane du brocoli sont des inhibiteurs des HDAC (212). Il y a d'autres composés connus pour inhiber les HDAC présents dans la nature comme le butyrate qui provient de la fermentation des fibres et qui est le premier carburant métabolique des cellules du colon. Il existe d'autres mécanismes qui modifient l'activité des HDAC : le resvératrol un polyphénol présent dans le vin rouge peut activer SIRT1, une protéine de la famille des sirtuins qui est essentielle pour rendre un gène silencieux (213). Dernièrement, un des polyphénols du thé vert (épigallocatechin-3-gallate) s'est avéré être un inhibiteur de la DNMT et qui réactive les gènes rendus silencieux par la méthylation au niveau des lignées cellulaires de l'œsophage (214).

Les chercheurs ont démontré la réversibilité des dérégulations épigénétiques et des phénotypes correspondant pouvant être utilisés en prévention ou comme cible pharmacologique (215). Cependant, il faut noter que ces interventions nécessitent une approche génique spécifique, basée sur une compréhension complète de l'action épigénétique induite par l'adaptation à un régime alimentaire non optimal (216). Mais notre compréhension

n'est pas encore complète puisque complexe dans les divers mécanismes mis en cause : (dé)méthylation, (dés)acétylation de l'ADN ou des histones, agents toxiques...etc

3.6. Conclusion

L'hypothèse épigénétique est d'un intérêt majeur mais elle laisse de nombreuses questions en suspend, entre autres : pourquoi une faible alimentation en protéine affecte-t-elle des gènes et tissus spécifiques plutôt que l'ensemble de l'épigénome ? Quels composants d'un régime alimentaire modifient l'épigénome ? Et quelles sont les étapes du processus qui conduisent à ces changements de profil épigénétique ?

D'autre part, même si les marques épigénétiques sont réinitialisées alors la programmation n'explique pas les effets observés causés par les facteurs de stress nutritionnels. Bogdarina *et al* ont démontré que la descendance des rats nourris avec un régime hypoprotidique durant la gestation entraînait une régulation en aval de l'expression hépatique de la glucokinase en l'absence de méthylation sur l'ADN (217).

De plus, bien qu'il y ait de nombreuses études sur la nutrition maternelle et son impact sur l'expression génique, aucun des gènes décrits ne sont connus pour être des facteurs majeurs dans le développement de maladies humaines.

Malgré tout, l'hypothèse épigénétique offre une explication pour la programmation et ses effets phénotypiques : compte tenu du caractère héréditaire des changements épigénétiques sur les cellules germinales, ce mécanisme montre les effets de la dénutrition au cours d'une grossesse et sa transmission, permettant ainsi sa prévention (218).

4. Du concept épigénétique au conseil pratique

L'alimentation de la femme enceinte jusqu'à présent visait à s'assurer d'un bon déroulement de la grossesse et de l'accouchement pour la mère et son enfant, comme par exemple, prévenir d'une hypertension ou d'une pré-éclampsie par un apport suffisant en calcium. Désormais, les études le prouvent : l'alimentation de la femme enceinte ne se limite pas à garantir une bonne santé à court terme.

Dorénavant, l'alimentation de la femme enceinte s'inscrit dans un but de santé publique au vu de l'explosion des maladies chroniques et du coût qu'elles représentent pour la société. Toute la difficulté est qu'il s'agit de notions complexes et peu accessibles au grand public. La seule prise en compte par les futures mères du fait de s'alimenter correctement afin de garantir la bonne santé du futur adulte que constitue le bébé, sans alerte anxiogène, est suffisant. Il est donc nécessaire que les professionnels de santé puissent insister sur l'importance de suivre les recommandations nutritionnelles et de savoir répondre aux interrogations des patientes.

A partir de ces travaux de recherches précédemment détaillés nous allons étayer les conseils pratiques qui en découlent pour garantir une bonne santé de la mère et de l'enfant à naître.

4.1. L'alimentation de la femme enceinte

Le bon équilibre alimentaire est un enjeu de santé publique autant sur le court terme que sur le long terme pour l'enfant, aussi un programme national a été mis en place le PNNS : Programme National Nutrition Santé. Son but ne vise pas que la population des femmes enceintes mais aussi des personnes âgées, adultes et adolescents via le site internet www.manger-bouger.fr ou sur le livret d'information disponible chez les professionnels de santé. En ce qui concerne les femmes enceintes : le programme s'axe sur deux grandes lignes :

- Un apport suffisant en fer, calcium, vitamine B9, vitamine D et iode
- Le choix des sources de glucides, protéines et lipides

4.1.1. Premier axe

Nous allons détailler les différents éléments nutritionnels qui composent ce premier axe d'information du PNNS. Ces nutriments et minéraux participent à une alimentation équilibrée pour la femme enceinte, en cas de carences les conséquences pour la mère et l'enfant sont importantes : troubles neurologiques, hypertension maternelle...etc. entravant le bon déroulement de la grossesse et la santé de l'enfant.

Le fer est essentiel pour le transport de l'oxygène par le biais de l'hémoglobine : durant la grossesse les besoins en fer sont très importants d'où la nécessité des aliments riches en fer pour éviter les carences.

On retrouve le fer dans la viande rouge, le boudin noir et le poisson. Ces diverses sources de protéines sont à consommer au moins une fois par jour et pour le poisson au moins deux fois par semaine. Sans oublier de bien cuire les aliments pour des raisons infectieuses notamment de toxoplasmose. Il existe des sources végétales en fer principalement les légumes secs : lentilles, haricots secs, pois chiche...etc.

La vitamine C contribue à une meilleure absorption du fer notamment les sources de fer présentes dans les végétaux, qui ont une biodisponibilité moindre comparées aux protéines animales. Aussi, la consommation de fruits comme une orange, un jus de citron, pamplemousse...etc participe à maintenir de bonnes réserves en fer. Cependant, il faudra limiter la consommation de thé riche en tanins, qui en se complexant, limite l'absorption du fer. (219)

Apports Journaliers Recommandés (AJR) en fer : 20 mg/jour pour les femmes enceintes (220).

L'apport calcique est central pour la femme enceinte puisque ce minéral participe à une bonne croissance notamment du squelette (os et dents) de l'enfant. Les besoins sont donc augmentés pour couvrir les besoins de la mère et de l'enfant soit 1 000 mg de calcium par jour. Le calcium est principalement présent dans les produits laitiers : lait, yaourts, fromage blancs, fromage...etc mais les eaux minérales peuvent aider à couvrir ces besoins importants, tout comme les fruits oléagineux tels que les noisettes ou les amandes. (219)

AJR en calcium : 1 000 mg/jour

En lien avec le calcium, la vitamine D participe au capital osseux de l'enfant, au 3^{ème} trimestre le fœtus va puiser dans les réserves de la mère d'où la nécessité d'un apport suffisant. Notre organisme peut synthétiser la vitamine D grâce à une exposition solaire de 10-15 min par jour pour les bras et les jambes, mais cette vitamine est aussi présente dans notre alimentation : poisson gras (saumon, hareng, maquereau...) et les produits laitiers au lait entier (219). Des études animales et humaines ont démontré qu'un faible apport en calcium au cours de la grossesse entraînait une hypertension sur la descendance, en plus d'augmenter le risque de pré-éclampsie durant la grossesse (221) (222).

AJR en vitamine D : 5µg/j selon l'ensoleillement de la région et les apports alimentaires une supplémentation peut être envisagée.

Les folates sont essentiels pour le bon développement du système nerveux de l'enfant ainsi que permettre la fermeture du tube neural, et nous l'avons vu précédemment influence notre épigénétique car c'est un donneur de méthyle. Les sources alimentaires en folates sont les pois chiches, les légumes à feuilles (mâche, épinard, choux, endives...etc), la levure en paillettes ou encore les noix et châtaignes. (219)

AJR en folates : 400 µg/jour (220)

En cas de prise de compléments alimentaires sur ordonnance ou non, bien respecter la posologie de 0,4 mg/j pendant 4 semaines avant la grossesse et jusqu'à 8 semaines après le début de la grossesse. Les professionnels de santé se doivent d'insister sur la bonne observance du traitement préventif du spina bifida. (223)

L'iode participe au développement cérébral de l'enfant et son déficit durant la grossesse provoque un manque d'hormone thyroïdienne responsable de malformations fœtales graves. Les sources d'iode dans l'alimentation sont : les poissons et produits de la mer, les produits laitiers, le lait, les œufs et le sel iodé utilisé en cuisine. (219)

AJR en iode : 200 à 250 µg/j (224).

4.1.2. Second axe

Ce second axe du PNNS est plus général et fait appel aux connaissances en nutrition, dont par exemple : la composition d'un repas équilibré constitué de : protéines, glucides,

produits laitiers, fruits et légumes. Ces notions de bases sur l'alimentation sont nécessaires pour assurer des apports nutritionnels suffisants pendant les 9 mois de la grossesse.

Le poisson tout comme le sont la viande et les œufs sont des sources de protéine. Nous l'avons vu, les régimes hypoprotidiques ont des conséquences potentiellement graves sur la santé future de l'enfant : élévation de la pression artérielle et insulino-résistance, aussi faut-il ne pas en manquer comme ne pas en abuser. Les protéines sont de manière générale très consommées en France, aussi, les conseils à apporter sont de l'ordre de la modération : la viande ne doit pas être au menu plus d'une fois par jour, en évitant les accompagnements de type sauce riche en lipides saturés et il faut aussi préférer les viandes maigres. La charcuterie et les préparations de viande crue ou mi-cuite sont, tout comme les poissons et crustacés, déconseillés à cause du risque infectieux. La viande et le poisson peuvent provenir de conserve ou surgelés ou bien être frais. Éviter les produits alimentaires à base de foie très élevé en vitamine A, vitamine tératogène à forte dose (219). Les protéines de source animale ayant une meilleure biodisponibilité, on préconise un rapport protéines animales / protéines végétales égal à 2/3 (220). Les œufs sont une source de cholestérol importante et leur consommation est limitée à 5 œufs par semaine. Le soja est une plante riche en protéine végétale qui contient des phyto-œstrogènes pouvant perturber le système hormonal, aussi leur consommation est limitée à une portion par jour. (219)

Sur un repas la part de protéines devra représenter 20%. (220)

Les matières grasses ou lipides ont mauvaise réputation, elles sont pourtant essentielles au bon développement du fœtus notamment pour son système nerveux. Les huiles végétales sont à privilégier : huile d'olive, de colza par exemple car elles contiennent des acides gras polyinsaturés notamment des oméga 3 à chaîne longue. Ces oméga 3 sont aussi présents dans les poissons, toutefois une consommation de 2 fois par semaine de poisson ne doit pas être dépassée car on y trouve notamment de fortes concentrations en métaux lourds.

Sur un repas la part de lipides devra représenter 25-30%, ce qui équivaut à environ de 70 à 80 g par jour. La répartition idéale des graisses est la suivante : pour 1/3, du beurre riche en vitamine A, pour 1/3, des huiles ou graisses végétales riches en acides gras essentiels (équivalent à 2 cuillères à soupe d'huile par jour), et le dernier tiers représente les matières grasses présentes des aliments (produits laitiers, viandes, charcuteries...). (220)

Les féculents doivent être présents à chaque repas, limitant l'hypoglycémie et les fringales. Les céréales complètes sont à favoriser et à diversifier les sources (blé, semoule, riz, pâtes, pain complet...) (219). Les sucres simples : saccharose, glucose, fructose sont à limiter au maximum, soit 10 morceaux de sucre/jour ou 50g de saccharose /jour. Attention à la consommation excessive de fruits qui sont riches en fructose, un sucre rapide.

Sur un repas la part de glucides devra représenter 50 à 55%, et maximum 10% de la ration énergétique totale se composera de sucres simples. (220)

Pour autant, une alimentation équilibrée ne peut rien faire face aux dégâts que causes les toxiques alimentaires et environnementaux comme le tabac ou l'alcool. Fortement déconseillés pendant la grossesse le tabac, qu'il soit actif ou passif, est la source de nombreuses complications et d'entrave au développement de l'enfant d'où la préconisation des substituts nicotiques. L'alcool est à proscrire durant la grossesse à cause des graves troubles neurologiques. Enfin, les femmes enceintes doivent limiter leur consommation en caféine à une tasse par jour, car celle-ci peut causer des troubles cardiaques et une possible agitation de l'enfant.

4.2. Conseils supplémentaires, régime épigénétique

Au vu des éléments apportés par les études sur la programmation du fœtus lors de sa vie intra-utérine, quelles catégories ou populations de femme sont à surveiller plus attentivement ? Quelles sont les conséquences pratiques dans l'alimentation de la femme enceinte ? Quels sont les aliments qui constitueraient un « régime épigénétique » dans le cadre de la grossesse ?

Certains comportements alimentaires ou pathologies de la femme enceinte sont à l'origine des mêmes conséquences qu'avaient observées Barker dans sa cohorte du Hertfordshire. Aussi, les femmes enceintes avec des antécédents d'anorexie, de troubles du comportement alimentaire, végétarienne mal équilibrée, végétalienne, les adolescentes, en dénutrition, les femmes avec un statut socio-économique faible et les femmes ayant subi une chirurgie digestive sont des cas différents mais ont pour point commun un possible manque de nutriments et/ou un régime hypocalorique pour le fœtus entraînant des modifications épigénétiques.

A l'inverse des femmes enceintes qui ont un régime alimentaire peu énergétique, certaines se nourrissent avec un régime hypercalorique : riche en graisses, pauvre en fruits et légumes par exemple provoquant obésité et/ou diabète de type 2. Dans ce contexte, soit par un mécanisme de « matching » des environnements intra-utérin et postnatal, soit par hérédité, l'enfant aura plus de risque de développer des pathologies de type syndrome métabolique (225). Par conséquent, la pensée populaire qui veut qu'une femme enceinte « mange pour deux » doit être combattue au vu des risques que cela représente pour la santé future de l'enfant.

Dans certains articles (226) (227), quelques scientifiques n'hésitent pas à parler de « régime épigénétique » afin de prévenir certaines pathologies et même le vieillissement. Pourtant, le lien entre notre alimentation et notre santé est difficile à évaluer car de nombreux facteurs intercurrents empêchent d'estimer l'imputabilité de la programmation fœtale ainsi que les mécanismes épigénomiques par notre alimentation.

Cependant, un régime alimentaire épigénétique reste basé sur une alimentation équilibrée avec une activité physique régulière comme nous l'avons montré précédemment. Dans cette alimentation, certains composants sont plus étudiés par les scientifiques comme le resvératrol ou la curcumine, des actifs respectivement présents dans le raisin et le curcuma. Globalement, ces différents constituants sont pour la plupart, des polyphénols avec une action sur l'épigénome mais souvent une action antioxydante comme l'illustre la Figure 30. Ceci amène certains auteurs à pousser à la consommation de ces différents aliments : curcuma, soja, raisins ou vin, de part les effets métaboliques de leur composant sur notre épigénome.

Nutritional factors	Metabolic effects	Epigenetic mechanisms	References
<i>Methyl donors</i>			
Vitamin B12	Insulin resistance, obesity	DNA methylation	Sinclair et al. (2007) and Yajnik et al. (2008)
Folate	Adiposity, insulin resistance	DNA methylation	Sinclair et al. (2007) and Gargari et al. (2010)
Choline	Liver steatosis	Histone and DNA methylation	Guerrero et al. (2012)
Betaine	Liver steatosis, insulin resistance	Histone and DNA methylation	Z. Wang et al. (2010)
Methionine	Insulin resistance, obesity	Histone and DNA methylation	Sinclair et al. (2007) and Maloney et al. (2010)
Serine, Glycine and Histidine	Amino acid metabolism	Histone and DNA methylation	Wang et al. (2012)
<i>Fatty acids</i>			
Eicosapentaenoic acid	n-3 Polyunsaturated fatty acid metabolism	DNA methylation	Ceccarelli et al. (2011)
Docosahexaenoic acid	n-3 Polyunsaturated fatty acid metabolism	DNA methylation	Kulkarni et al. (2011)
Arachidonic acid	n-6 Polyunsaturated fatty acid metabolism	DNA methylation	Kiec-Wilk et al. (2011)
Butyrate Acetate Propionate	Short chain fatty acid metabolism, inflammation	Histone acetylation and propionylation	Dashwood and Ho (2007), Soliman and Rosenberger (2011) and Liu et al. (2009)
<i>Vitamins</i>			
Retinol	Antioxidant processes	Histone acetylation	Moreira et al. (2000)
Tocopherols	Antioxidant processes	Histone acetylation	Dashwood and Ho (2007)
Ascorbate	Antioxidant processes	DNA methylation	Chung et al. (2010)
<i>Polyphenols and others</i>			
Epigallocatechin 3-gallate	Weight reduction, insulin sensitivity, liver steatosis	Histone acetylation and DNA methylation	Fang et al. (2003) and Choi et al. (2009)
Genistein	Body weight	DNA methylation	Dolinoy et al. (2006)
Soy isoflavones	Body weight, insulin sensitivity	DNA methylation	Howard et al. (2011)
Curcumin	Inflammation response, body weight	Histone acetylation, DNA methylation and miRNA	Yun et al. (2011) and Shao et al. (2012)
Resveratrol	Body weight, liver steatosis	Histone acetylation	Bujanda et al. (2008) and Baile et al. (2011)
Sulforaphane	Adipocyte differentiation	Histone acetylation	Nian et al. (2009)

Figure 30 : Facteurs nutritionnels et leur implication dans les processus épigénétiques d'après Milagro "Dietary factors, epigenetic modifications and obesity outcomes: Progresses and perspectives"

De part l'étude du cycle de méthylation des histones et/ou de l'ADN certains cofacteurs ou éléments du processus ont un rôle majeur comme : les folates, la vitamine B12, la méthionine et la choline. Aussi est-il logique de penser qu'un déficit d'apport alimentaire parmi ces nutriments entraverait le bon fonctionnement du mécanisme de méthylation. Par conséquent, les aliments qui permettent de fournir les nutriments essentiels sont : les légumes à feuilles, pois, haricots, graines de tournesol, les céréales complètes et le foie pour leur richesse en acide folique, comme vu dans le premier axe du PNNS. La vitamine B12 est présente dans les fruits de mer, le lait, le fromage et la viande, on trouve de la choline dans les œufs, la laitue, l'arachide et le foie, quant à la méthionine on la retrouve dans les épinards, les noix, l'ail, les haricots secs, le poulet, le bœuf, le poisson et le tofu.

Autrement dit, le régime épigénétique n'est autre qu'un régime équilibré et varié, où la règle est de consommer de tout avec modération. Enfin, le PNNS communique beaucoup sur l'activité physique qui est complémentaire de l'alimentation et dont nous avons vu l'impact épigénétique même sur une courte durée.

Conclusion

A travers ces recherches scientifiques, nous avons vu l'importance de l'alimentation de la femme enceinte non seulement sur le bon déroulement de la grossesse et des premiers jours de vie de l'enfant, mais aussi sur sa santé une fois adulte. Les mécanismes en cause sont variés pour expliquer ce phénomène ainsi que les pathologies impliquées. Bien que n'expliquant pas la totalité de ces maladies chroniques, l'épigénétique, mécanisme qui régule l'expression des gènes en fonction de l'environnement, occupe une part importante dans le développement de ces maladies. Elle se manifeste dans l'organisme par des mécanismes principalement de méthylation et d'acétylation sur l'ADN ou les histones, protéines du noyau de la cellule. Ces changements épigénétiques sont physiologiques mais peuvent aboutir à des situations pathologiques, impliquant l'environnement et plus particulièrement l'alimentation. Lors de la publication des résultats de ces études, plusieurs situations ont été décrites comme plus favorables à des modifications épigénétiques, identifiant une période critique de développement, période durant laquelle les changements de l'épigénome ont une répercussion majeure sur la croissance du fœtus, l'inadéquation du milieu utérin et extra-utérin (« mismatch ») et les risques d'un rattrapage staturo-pondéral trop rapide pour un enfant avec un petit poids de naissance. Ces résultats bousculent beaucoup de nos connaissances car le rôle de l'épigénétique n'a été découvert que depuis peu avec ses caractéristiques propres très différentes de celles du génome : réversibilité, de nombreux changements pour réguler l'expression génique ou encore l'impact que peut avoir notre alimentation sur ce système.

Pour conclure sur les conséquences pratiques de ces recherches, il est clair que la programmation fœtale est un nouveau paramètre à prendre en compte au niveau clinique : identifier les groupes de femmes à risque, les enfants susceptibles d'avoir été « programmés » et agir en prévention primaire pour limiter l'apparition de maladies chroniques. Il est essentiel de promouvoir une alimentation saine et équilibrée pour la population générale mais plus particulièrement pour les femmes enceintes qui se doivent de manger deux fois mieux et non pas deux fois plus comme on le dit fréquemment.

Enfin, La Rochefoucauld dit « Manger est un besoin, mais bien manger est un art », illustrant la dualité entre la nécessité de substrats énergétiques pour notre organisme et la problématique de « bien » manger pour notre corps. Notre alimentation peut toujours être améliorée selon nos besoins, nos envies, les périodes de la vie...etc. et c'est pourquoi il n'existe pas d'alimentation « idéale », puisqu'elle doit s'adapter à l'individu et à ses spécificités.

Annexes : Définitions des pathologies chroniques

Hypertension (228)

L'hypertension artérielle est une pathologie courante qui se caractérise par une élévation de la pression du sang dans les artères persistante lorsque le sujet est au repos.

Bien que très répandue (près de 12 millions de patients sont concernés en France), les causes de l'hypertension sont peu connues et associent plusieurs facteurs : la consommation excessive de sel, des facteurs génétiques, des anomalies neuroendocriniennes et autres facteurs environnementaux.

Cette maladie parfois silencieuse a pourtant cliniquement des conséquences graves : augmentation du risque d'AVC, d'insuffisance cardiaque, d'insuffisance coronaire et possible réduction de 10 à 20 ans de la durée de vie du sujet en cas d'absence de traitement.

Cliniquement, l'hypertension se définit à partir d'une pression systolique de 140mmHg et une pression diastolique de 90mmHg. En cas de pression artérielle égale ou supérieure à 180/110 on parle de poussée d'hypertension qui doit être traitée dans les plus brefs délais en milieu hospitalier. Pour être représentatives, les mesures doivent être confirmées sur plusieurs séances chez le médecin ou selon le protocole de 3-3-3 à savoir 3 mesures successives 3 fois par jour pendant 3 jours.

Intolérance au glucose et diabète de type 2 (228)

Le diabète de type 2 est une pathologie endocrinienne qui est définie par un taux élevé de glucose dans le sang de plus de 2g/L. L'intolérance au glucose étant caractérisée par le même mécanisme mais à un taux inférieur et étant souvent une marque d'un diabète latent.

En terme de physiopathologie, le diabète de type 2 est une altération de la sécrétion d'insuline et d'une diminution des effets de l'insuline sur les tissus. On estime que près de 3% des français en métropole sont atteints de diabète de type 2.

Les conséquences d'un diabète non équilibré ou non traité sont importantes : on distingue une altération de type microangiopathique (altération de la rétine, rénale et/ou neurologique) ainsi qu'une altération macroangiopathique touchant le système coronarien, vasculo-cérébral et artériel. Aussi, le diabète est la première cause en France de dialyse et d'amputation.

Les signes cliniques qui font suspecter un diabète sont : la polyurie, polydipsie et les complications qui peuvent déjà apparaître. Mais la biologie est sans doute le moyen diagnostique et de dépistage les plus efficaces : toute glycémie supérieure à 2g/L et une glycémie à jeun de plus de 1,26g/L permettent de confirmer un diabète.

Obésité (228)

L'obésité est caractérisée par un excès de masse grasse que l'on peut qualifier selon l'IMC ou Indice de Masse Corporelle. L'IMC est le poids en Kg divisé par la taille au carré

en m (kg/m²) et comprend plusieurs stades : le surpoids (IMC entre 25 et 29,9), l'obésité (plus de 30) et l'obésité morbide (plus de 40).

Ce sont les facteurs environnementaux, comportementaux et métaboliques qui sont les principales causes de l'obésité caractérisée par un défaut de stockage des graisses et réserves énergétiques dans les adipocytes.

L'épidémiologie de l'obésité s'est fortement aggravée au cours de ces dernières années : chez les 40-60 ans, 45% des hommes et 21% des femmes sont en surpoids et l'obésité est présente chez 8,5% des hommes et 7,5% des femmes. Et plus inquiétant, chez les 2-17 ans 13% sont soit en surpoids soit obèses.

Cette pathologie se répand de plus en plus et il en est de même pour ses complications : l'obésité androïde (tour de taille élevé) entraîne le plus souvent des complications de type cardio-vasculaire ou métabolique (diabète, AVC, IDM...) alors que l'obésité gynoïde (tour de hanche élevé) provoque des complications veineuses ou ostéo-articulaires. Dans les deux cas, la mortalité est considérablement augmentée avec un risque de faire un infarctus du myocarde quasiment doublé.

Syndrome métabolique (228)

On définit le syndrome métabolique si 3 des 5 critères suivants sont réunis (sans diabète diagnostiqué au préalable) : une surcharge pondérale (IMC de plus de 28) notamment androïde, une élévation de la tension artérielle, une glycémie (>1,1g/L), triglycérides augmenté (>1,5g/L) et un HDL-Cholestérol faible.

En l'absence de traitement, le risque de développer un diabète est multiplié par 12 et le risque de faire un accident cardio-vasculaire est multiplié par 3. Aussi, un dépistage du diabète de manière régulière est nécessaire.

Il est à noter que le syndrome métabolique n'est pas répertorié comme maladie mais comme syndrome ce qui entraîne une prise en charge assez variable selon les pays.

Ostéoporose (228)

Caractérisée par une fragilité de l'os, la perte de masse osseuse et de l'architecture de l'os est un phénomène physiologique fréquent après les premières années de la ménopause chez la femme, sachant qu'il peut être pathologique : on parle alors d'ostéoporose avérée avec un risque de fracture aggravé.

La maladie touche surtout les femmes à cause de la chute oestrogénique ou les patients qui bénéficient d'un traitement à base de corticoïdes au long court ou encore les patients atteints d'hyperthyroïdie.

Les complications de l'ostéoporose sont principalement le risque de fracture notamment fémoral chez les personnes âgées qui est généralement fatal dans les années suivant la fracture du col.

Cancer

Le cancer est une maladie chronique qui touche dans un premier temps un tissu cible et qui peut, à l'exception de certains cancers au niveau cérébral, métastaser dans l'organisme. Les cancers les plus fréquents sont pour les femmes, le cancer du sein et pour les hommes, le cancer de la prostate. Le cancer est l'apparition de cellules cancéreuses qui ne répondent plus aux mécanismes d'homéostasie : par multiplication anarchique.

Cancer du sein (229)

Epidémiologie

Avec en 2012 plus de 48 000 nouveaux cas, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme. Prédominant chez les femmes de 50 ans et plus, le cancer du sein représente un tiers des nouveaux cancers chez la femme. Les hommes peuvent être touchés très rarement (moins de 1% des cas). De nos jours avec les moyens de dépistage, de traitement et de surveillance des personnes à risque, le taux global de survie à 5 ans est de 89% pour tous les types de cancers du sein.

Caractéristiques

Les cellules cancéreuses qui composent les tumeurs malignes présentent diverses anomalies par rapport à des cellules normales : leur forme et taille, contours irréguliers, multiplication anarchique... On parle de cellules indifférenciées car elles ont perdu leurs caractéristiques d'origine. Les tumeurs malignes ont des contours le plus souvent mal délimités et ont tendance à envahir les tissus voisins avec l'apparition de métastases : des cellules cancéreuses s'échappent de la tumeur primitive et vont coloniser une autre région du corps, pour y former une nouvelle tumeur qu'on appelle tumeur secondaire ou métastase. On distingue les cancers *in situ* (confinés dans les canaux ou les lobules) et les cancers invasifs ou infiltrants. C'est grâce à l'examen anatomopathologique d'un échantillon de tumeur que l'on peut déterminer si elle est cancéreuse ou non.

Leucémies (229)

Epidémiologie

Avec plus de 3 700 nouveaux cas estimés en France en 2011, la leucémie aiguë représente 1% de l'ensemble des cancers. La LAL ou Leucémie Aiguë Lymphoblastique touche plus souvent les enfants et la LAM (Leucémie Aiguë Myéloïde) plus souvent les adultes.

Caractéristiques

Une leucémie aiguë est un cancer du sang qui se développe à partir des précurseurs des cellules du sang appelés : cellules souches hématopoïétiques. Physiologiquement, ces cellules se développent et se spécialisent essentiellement dans la moelle osseuse avant d'être

libérées dans le sang. En cas de leucémie aiguë, elles restent immatures et se multiplient de façon anarchique. Ces cellules cancéreuses, appelées blastes, ne remplissent plus leur fonction habituelle. Elles envahissent la moelle osseuse, l'empêchant de fabriquer les cellules du sang normales et elles ont tendance à passer dans le sang. Dans la très grande majorité des cas, ce sont les précurseurs de la lignée blanche qui sont touchés. Selon le type de cellules souches impliquées, on distingue :

- les leucémies aiguës myéloïdes, suite à une atteinte des cellules souches précurseurs des polynucléaires et des monocytes;
- les leucémies aiguës lymphoblastiques, suite à une atteinte des cellules souches précurseurs des lymphocytes.

Troubles mentaux principalement la schizophrénie (228):

La schizophrénie est une maladie d'ordre psychiatrique avec une prévalence de 1% dans tous les pays. On observe deux pics de survenu entre 15-25 ans et un autre à 35 ans. Cette pathologie se caractérise par une souffrance, des troubles de l'idéation et du comportement avec souvent une tendance suicidaire.

Les causes de la schizophrénie sont mal connues, mais l'apparition de la maladie semble résulter de facteurs environnementaux et génétiques. La consommation de toxique dont notamment le cannabis est un facteur dont le rôle est à présent avéré.

Cette maladie chronique, aux troubles du comportement grave, peut en l'absence de traitement et de suivi entraîner le patient vers le suicide, la toxicomanie ou des comportements agressifs.

Bibliographie

1. **Buklijas.** Food, growth and time : Elsie Widdowson's and Robert McCance's research into prenatal and early postnatal growth. *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences.* 2013, p. 9.
2. **Wells.** The thrifty phenotype hypothesis : thrifty offspring or thrifty mother . *J. theor. Biol.* 2003, 221, pp. 143-144.
3. **Wadsworth, et al.** Blood pressure in a national birth cohort at the age of 36 related to social and familial factors, smoking and body mass. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985, 291, pp. 1534-1538.
4. **Calkins and Devaskar.** Fetal origins of adult disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2011, 41, p. 158.
5. **Charles.** Nutrition foetale : conséquences pour la santé ultérieure. *Nutrition Clinique et Métabolisme.* 2008, Vol. 22, pp. 67-68.
6. **Jones and Ozanne.** Fetal programming of glucose-insulin metabolism. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 2009, 297, p. 4.
7. **Jimenez-Chilaron, et al.** The role of nutrition on epigenetic modifications and their implications on health. *Biochimie.* 2012, Vol. 94, p. 2243.
8. **Roseboom, et al.** Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life : an overview. *Twin Res.* 2001, Vol. 4, pp. 293-298.
9. **Stein and Lumey.** The relationship between maternal and offspring birth weights after prenatal famine exposure : the Dutch Famine Birth Cohort Study. *Hum Biol.* 2000, 72, pp. 641-654.
10. **Barker, et al.** Growth and chronic disease : findings in the Helsinki Birth Cohort. *Ann Hum Biol.* 2009, 36, pp. 445-458.
11. **Crowther, et al.** Association between poor glucose tolerance and rapid post natal weight gain in seven-year-old children. *Diabetologia.* 1998, 41, pp. 1163-1167.
12. **Yajnik.** Interactions of perturbations in intrauterine growth and growth during childhood on the risk of adult-onset disease. *The proceedings of the Nutrition Society.* 2000, 59, pp. 257-265.
13. **Mericq, et al.** Longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion from birth to age three years in small- and appropriate-for-gestational age children. *Diabetologia.* 2005, 48, pp. 2609-2614.
14. **Haldre, et al.** Is a poor pregnancy outcome related to young maternal age? A study of teenagers in Estonia during the period of major socio-economic changes (from 1992 to 2002). *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology.* 2007, 131, pp. 45-51.
15. **Takimoto, et al.** Increase in low-birth-weight infants in Japan and associated risk factors, 1980-2000. *The journal of Obstetrics and Gynecology Research.* 2005, 31, pp. 314-322.

16. **Jolly, et al.** The risks associated with pregnancy in women aged 35 years or older. *Human Reproduction*. 2000, Vol. 15, 11, pp. 2433–2437.
17. **Poulsen and al., et.** Low birth weight is associated with NIDDM in discordant monozygotic twin pairs. *Diabetologia*. 1997, 40, pp. 439-446.
18. **Bo and al., et.** Low birth weight and metabolic abnormalities in twins with increased susceptibility to type 2 diabetes. *Diabetic Med*. 2000, 17, pp. 365-370.
19. **Kaati, Bygren and Edvinsson.** Cardiovascular and diabetes mortality determined by nutrition during parents' and grandparents' slow growth period. *Eur J Hum Genet*. 2002, Vol. 10, pp. 682-688.
20. **Stanner, et al.** Does malnutrition in utero determine diabetes and coronary disease in adulthood? Results from Leningrad siege study, a cross sectional study. *BMJ*. 1997, 315, pp. 1342-1349.
21. **Burdge, Lillycrop and Jackson.** Nutrition in early life and risk of cancer and metabolic disease alternative endings in an epigenetic tale? *Br J Nutr*. 2009, 101, p. 621.
22. **Vickers, et al.** Neonatal leptin treatment reverses developmental programming. *Endocrinol*. 2005, 146, pp. 4211-4216.
23. **McMullen, et al.** A common cause for a common phenotype : the gatekeeper hypothesis in fetal programming. *Medical Hypotheses*. 2012, 78, p. 89.
24. **Ozanne and Hale.** Catch-up growth and obesity in male mice. *Nature*. 2004, 427, pp. 411-412.
25. **Eriksson, et al.** A prenatal origins of lung cancer the fetus. *Am J Hum Biol*. 2010, 22, pp. 508-511.
26. **Barker, et al.** A possible link between the pubertal growth of girls and breast cancer in their daughters. *Am J Hum Biol*. 2008, 20, pp. 127-131;659-662.
27. **Thornburg, et al.** In utero life and epigenetic predisposition for disease. *Advances in Genetics*. 2010, Vol. 71, p. 62.
28. **Burdge, Lillycrop and Jackson.** Nutrition in early life and risk of cancer and metabolic disease alternative endings in an epigenetic tale? *Br J Nutr*. 2009, Vol. 5, 101, p. 622.
29. **Ekbom, et al.** Evidence of prenatal influences on breast cancer risk. *Lancet*. 1992, 340, pp. 1015-1018.
30. **Michels, et al.** Birthweight as a risk factor for breast cancer. *Lancet*. 1996, 348, pp. 1542-1546.
31. **Stavola, De, et al.** Birthweight, childhood growth and risk of breast cancer in a British cohort. *Br J Cancer*. 2000, 83, pp. 964-968.
32. **Xue and Michels.** Intrauterine factors and risk of breast cancer : a systematic review and metaanalysis of current evidence. *Lancet Oncol*. 2007, 8, pp. 1088-1100.
33. **Paltiel, et al.** Birth weight and other risk factors for acute leukemia in the Jerusalem Perinatal Study cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004, 13, pp. 1057-1064.

34. **Hjalgrim, et al.** Birth weight and risk for childhood leukemia in Denmark, Sweden, Norway and Iceland. *J Natl Cancer Inst.* 2004, 96, pp. 1549-1556.
35. **Spracklen, et al.** Birth weight and subsequent risk of cancer. *Cancer Epidemiology.* 2014, 38, pp. 538-543.
36. **Slovis and Roebuck.** Hepatoblastoma: why so many low-birth-weight infants? *Pediatr Radiol.* 2006, 36, pp. 173-174.
37. **McCormack, et al.** Birth characteristics and adult cancer incidence : Swedish cohort of over 11,000 men and women. *Int J Cancer.* 2005, 115, pp. 611-617.
38. **Troisi, et al.** Perinatal factors, growth and development, and osteosarcoma risk. *Br J Cancer.* 2005, 95, pp. 1603-1607.
39. **Dennison, et al.** Birth weight and weight at 1 year are independent determinants bone mass in the seventh decade : the Hertfordshire cohort study. *Pediatr res.* 2005, 57, pp. 582-586.
40. **Harvey, et al.** Different indices of fetal growth predict bone size and volumetric density at 4 years of age. *J Bone Miner Res.* 2010, 25, pp. 920-927.
41. **Antoniades, et al.** Association of birth weight with osteoporosis and osteoarthritis in adult twins. *Rheumatology (Oxford).* 2003, 42, pp. 791-796.
42. **McGrath, et al.** Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia : a population-based-case-control study. *Archives of general Psychiatry.* 2010, 67, pp. 889-894.
43. **Harper, et al.** Maternal serum docosahexaenoic acid and schizophrenia spectrum disorders in adult offspring. *Schizophrenia Research.* 2011, 128, pp. 30-36.
44. **Fatemi and Folsom.** The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophrenia Bulletin.* 2009, 128, pp. 528-548.
45. **Owen, et al.** Neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin.* 2011, 198, pp. 173-175.
46. **Hoek, Brown and Susser.** The Dutch famine and schizophrenia spectrum disorders. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology.* 1998, 198, pp. 373-379.
47. **Susser, Hoek and Brown.** Neurodevelopmental disorders after prenatal famine the story of the Dutch famine study. *American Journal of Epidemiology.* 1998, 147, pp. 213-216.
48. **Clair, St, et al.** Rates of adult schizophrenia following prenatal exposure to the Chinese famine of 1959-1961. *JAMA.* 2005, 294, pp. 557-562.
49. **Xu, et al.** Prenatal malnutrition and adult schizophrenia : further evidence from the 1959-1961 Chinese famine. *Schizophrenia Bulletin.* 2009, 35, pp. 568-576.
50. **Khashan, et al.** Higher risk of offspring schizophrenia following antenatal maternal exposure to severe adverse life events. *Arch Gen Psychiatry.* 2008, 65, pp. 146-152.
51. **Buka, et al.** Maternal infections and subsequent psychosis among offspring. *Arch gen Psychiatry.* 2001, 157, pp. 1032-1037.

52. **Zornberg, Buka and Tsuang.** Hypoxic-ischemia-related fetal/neonatal complications and risk of schizophrenia and other nonaffective psychoses : A 19-year longitudinal study. *Am J Psychiatry*. 2000, 157, pp. 196-202.
53. **Cannon, et al.** Fetal hypoxia and structural brain abnormalities in schizophrenic patients, their siblings, and controls. *Arch Gen Psychiatry*. 2002, 59, pp. 35-41.
54. **Brown, et al.** Prenatal exposure to maternal infection and executive dysfunction in adult schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2009, 166, pp. 683-690.
55. **Goldstein, et al.** Hypothalamic abnormalities in schizophrenia : Sex affects and genetic vulnerability. *Biol Psychiatry*. 2007, 61, pp. 935-945.
56. **McCance, et al.** Birth weight and non-insulin dependent diabetes : thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype? *BMJ*. 1994, 308, pp. 942-945.
57. **Lindsay, et al.** Type 2 diabetes and low birth weight : the role of paternal inheritance in the association of low birth weight and diabetes. *Diabetes*. 2000, 49, pp. 445-449.
58. **Lindsay and Bennett.** Type 2 diabetes, the thrifty phenotype-an overview. *Br Med Bull*. 2001, 60, pp. 21-32.
59. **Hales and Barker.** Type 2 (non-insulin-dependant) diabetes mellitus : the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*. 1992, Vol. 35, 7, pp. 595-601.
60. **Ozanne and Hales.** Early programming of glucose insulin metabolism. *Endocrinology & Metabolism*. 2002, Vol. 13, 9, p. 369.
61. **Hinchliffe, et al.** The effect of intrauterine growth retardation on the development of renal nephrons. *British Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1992, Vol. 99, 4, pp. 296-301.
62. **Manalich, et al.** relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans : a histomorphometric study. *Kidney International*. 2000, Vol. 58, 2, pp. 770-773.
63. **MacKenzie and Brenner.** Fewer nephrons at birth : a missing link in the etiology of essential hypertension? *The American Journal of Kidney Diseases*. 1995, Vol. 26, 1, pp. 91-98.
64. **Jimenez-Chillaron, et al.** The role of nutrition on epigenetic modifications and their implications on health. *Biochimie*. 2012, 94, p. 2244.
65. **Gicquel, El-Osta and Bouc, Le.** Epigenetic regulation and fetal programming. *Best Practise & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008, Vol. 22, 1, p. 2.
66. **Ozanne and Hales.** Early programming of glucose insulin metabolism. *Endocrinology & Metabolism*. 2002, Vol. 13, 9, p. 369.
67. **Ong, et al.** Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood : prospective cohort study. *British Medical Journal*. 2000, Vol. 320, 7240, pp. 967-971.
68. **Luo and al., et.** Tracing the origins of "fetal origins" of adult diseases : programming by oxidative stress? *Medical Hypotheses*. 2006, Vol. 66, pp. 38-44.

69. **Bhargava, et al.** Relation of serial changes in childhood body-mass index to impaired glucose tolerance in young adulthood. *The New England Journal of Medicine*. 2004, Vol. 350, 9, pp. 865-875.
70. **Cianfarani, Germani and Branca.** Low birth weight and adult insulin resistance : the "catch-up growth hypothesis". *Archives of Disease in Childhood*. 1999, Vol. 89, 5, pp. 1383-1392.
71. **Adair, et al.** Size at birth, weight gain in infancy and childhood, and adult blood pressure in 5 low- and middle-income-country cohorts : when does weight gain matter? *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2009, Vol. 89, 5, pp. 1383-1392.
72. **Barker, et al.** Trajectories of growth among children who have coronary events as adult. *The New England Journal of Medicine*. 2005, Vol. 353, 17, pp. 1802-1809.
73. **Singhai, et al.** Low nutrient intake and early growth for later insulin resistance in adolescents born preterm. *The Lancet*. 2003, Vol. 361, 9363, pp. 1089-1097.
74. **Charles.** Nutrition foetale : conséquences pour la santé ultérieure. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 2008, Vol. 22, 2, p. 67.
75. **Joseph and Kramer.** Review of the evidence on fetal and early childhood antecedents of adult chronic disease. *Epidemiol Rev*. 1996, Vol. 18, 158-174.
76. **Kunst, et al.** Occupational class and cause specific mortality in middle aged men in 11 European countries : comparison of population based studies. *BMJ*. 1998, 316, pp. 1636-1642.
77. **Koupilova, et al.** Is the effect of low birth weight on cardiovascular mortality mediated through high blood pressure? *J Hypertens*. 1999, 17, pp. 19-25.
78. **Bartley, et al.** Birth weight and later socio-economic disadvantage : evidence from the 1958 British cohort study. *BMJ*. 1994, 309, pp. 1475-1478.
79. **Wallace, et al.** Nutritional Modulation of Adolescent Pregnancy Outcome - A review. *Placenta*. 2006, 27, pp. S61-S68.
80. **France, CNGOF : Collège national des Gynécologues et Obstétriciens de.** *RCIU : Retard de croissance intra-utérin*. Université Médicale Virtuelle Francophone. 2010-2011. Support de cours.
81. **Hattersley and Tooke.** The fetal insulin hypothesis : an alternative explanation of the association of low birth weight diabetes and vascular disease. *Lancet*. 1999, 353, pp. 1789-1792.
82. **Silverthorn, Dee Unglaub.** *Physiologie humaine une approche intégrée*. 4ième édition. 2007. pp. 5-6;106-107.
83. **Charbonnier, Christophe Chanoine et Frédéric.** *Biologie cellulaire et moléculaire de la cellule eucaryote*. 2010. pp. 17-20;24 -31;85;114.
84. **Portha and al., et.** Early environmental factors, alteration of epigenetic marks and metabolic disease susceptibility. *Biochimie*. 2013.
85. **Berger, et al.** An operational definition of epigenetics. *Genes dev*. 2009, 23, pp. 781-783.

86. **Szic, Katarzyna Szarc vel, et al.** Nature or nurture : let food be your epigenetic medicine in chronic inflammatory disorders. *Biochemical pharmacology*. 2010, 80, pp. 1816-1832.
87. **Rakyan and al., et.** Epigenetics, Cold Spring Harbor Laboratory Press. *Trends in Genetics*. 1^{ière} édition, 2002, Vol. 18, 7, pp. 348-351.
88. **Chi, Allis and Wang.** Covalent histone modifications—Miswritten, misinterpreted and mis-erased in human cancers. *Nat Rev*. 2010, 10, pp. 457-469.
89. **Reik and Dean.** DNA methylation and mammalian epigenetics. *Electrophoresis*. 2001, Vol. 22, 14, pp. 2838-2843.
90. **Bird.** Molecular biology. Methylation talk between histones and DNA. *Science*. 2001, Vol. 294, 5549, pp. 2113-2115.
91. **Yoder, et al.** DNA (cytosine-5)-methyltransferases in mouse cells and tissues. Studies with a mechanism-based probe. *The Journal of Molecular Biology*. 1997, Vol. 270, 3, pp. 385-395.
92. **Gonzalo, et al.** DNA methyltransferases control telomere length and telomere recombination in mammalian cells. *Nature Cell Biology*. 2006, Vol. 8, 4, pp. 416-424.
93. **Turner.** Histone acetylation and an epigenetic code. *Bioessays*. 2000, Vol. 22, 9, pp. 836–845.
94. **Brenner and Fuks.** A methylation rendezvous: reader meets writers. *Developmental Cell*. 2007, Vol. 12, 6, pp. 843-844.
95. **Nakayama, et al.** Role of histone H3 lysine 9 methylation in epigenetic control of heterochromatin assembly. *Science*. 2001, Vol. 292, 5514, pp. 110-113.
96. **Siomi and Siomi.** On the road to reading the RNA-interference code. *Nature*. 2009, Vol. 457, 7228, pp. 396-404.
97. **Junien, et al.** Épigénomique nutritionnelle du syndrome métabolique. *M/S : médecine sciences*. 2005, Vol. 21, 4, pp. 396-404.
98. **Bomboy.** Epigénétique : comment se joue la partition du génome ? *Science & santé*. 2012, 11, pp. 32-33.
99. **Lingas, Dean and Matthews.** Maternal nutrient restriction (48 h) modifies brain corticosteroid receptor expression and endocrine function in the fetal guinea pig. *Brain Research*. 1999, Vol. 846, 2, pp. 236-242.
100. **Phillips.** Fetal growth and programming of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2001, Vol. 28, 11, pp. 967–970.
101. **Levitt, et al.** Dexamethasone in the last week of pregnancy attenuates hippocampal glucocorticoid receptor gene expression and elevates blood pressure in the adult offspring in the rat. *Neuroendocrinology*. 1996, Vol. 64, 6, pp. 412-418.
102. **Dodic, et al.** An early prenatal exposure to excess glucocorticoid leads to hypertensive offspring in sheep. *Clinical Science*. 1998, Vol. 94, 2, pp. 149-155.

103. **Bloomfield, et al.** Brief undernutrition in late-gestation sheep programs the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in adult offspring. *Endocrinology*. 2003, Vol. 144, 7, pp. 2933-2940.
104. **Phillips, et al.** Low birth weight predicts elevated plasma cortisol concentrations in adults from 3 populations. *Hypertension*. 2000, Vol. 35, 6, pp. 1301-1306.
105. **Phillips, et al.** Elevated plasma cortisol concentrations: a link between low birth weight and the insulin resistance syndrome? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1998, Vol. 83, 3, pp. 757-760.
106. **Arora and Anubhuti.** Role of neuropeptides in appetite regulation and obesity: a review. *Neuropeptides*. 2006, Vol. 40, 6, pp. 375-401.
107. **Cone, et al.** The arcuate nucleus as a conduit for diverse signals relevant to energy homeostasis. *International Journal of Obesity*. 2001, Vol. 25, 5, pp. S63-S67.
108. **Guyenet.** The sympathetic control of blood pressure. *Nature Reviews Neuroscience*. 2006, Vol. 7, 5, pp. 335-346.
109. **Dörner, et al.** Teratogenic maternofetal transmission and prevention of diabetes susceptibility. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. 1988, Vol. 91, 3, pp. 247-258.
110. **Vickers, et al.** Neonatal leptin treatment reverses developmental programming. *Endocrinology*. 2005, Vol. 146, 10, pp. 4211-4216.
111. **Bouret, Draper and Simerly.** Formation of projection pathways from the arcuate nucleus of the hypothalamus to hypothalamic regions implicated in the neural control of feeding behavior in mice. *Journal of Neuroscience*. 2004, Vol. 24, 11, pp. 2797-2805.
112. —. Trophic action of leptin on hypothalamic neurons that regulate feeding. *Science*. 2004, Vol. 304, 5667, pp. 108-110.
113. **Ai and al., et.** Small molecule insulin mimetics reduce food intake and body weight and prevent development of obesity. *Nat.Med.* 2002, 8, pp. 179-183.
114. **Chiu and Cline.** Insulin receptor signaling in the development of neuronal structure and function. *NeuralDev.* 2010, Vol. 5, 7.
115. **Harder, et al.** SyndromeX-like alterations in adult female rats due to neonatal insulin treatment. *Metab.Clin.Exp.* 1998, 47, pp. 855-862.
116. **Plagemann and al., et.** Epigenetic malprogramming of the insulin receptor promoter due to developmental overfeeding. *J. Peri- nat. Med.* 2010, 38, pp. 393-400.
117. —. Hypothalamic proopiomelanocortin promoter methylation becomes altered by early overfeeding : an epigenetic model of obesity and the metabolic syndrome. *J. Physiol.* 2009, Vol. 587, 20, pp. 4963-4976.
118. **Neel.** Diabetes mellitus : a « Thifty » genotype rendered detrimental by «progress ». *Am J Hum Genet.* 1962, 14, pp. 353-362.
119. **Neel, et al.** Diabetes mellitus. In: Genetics and the epidemiology of chronic diseases. *Amsterdam : Excerpta Medica.* 1965, pp. 105-132.

120. **Hanson and Gluckman.** Developmental origins of health and Disease –Global public health implications. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* . 2014.
121. **Froguel.** Gènes de prédisposition au diabète, une belle avancée! *INSERM*. 2007, 207, pp. 22-24.
122. **Wallace.** Bioenergetics and the epigenome: interface between the environment and genes in common diseases. *Dev. Disabil. Res. Rev.* 2010, 16, pp. 114-119.
123. **Dipple, Phelan and McCabe.** Consequences of complexity within biological networks: robustness and health, or vulnerability and disease. *Mol. Genet. Metab.* 2001, 74, pp. 45-50.
124. **Godfrey, et al.** Epigenetic mechanisms and the mismatch concept of the developmental origins of health and disease. *Pediatr. Res.* 2007, 61, pp. 5R-10R.
125. **Pogribny and al., et.** Irreversible global DNA hypomethylation as a key step in hepatocarcinogenesis induced by dietary methyl deficiency. *Mutat. Res.* 2006, 593, pp. 80-87.
126. **Nan, et al.** Effects of dietary intake and genetic factors on hypermethylation of the hMLH1 gene promoter in gastric cancer. *World J. Gastroenterol.* 2005, 11, pp. 3834-3841.
127. **Choong and Tsafnat.** Genetic and epigenetic biomarkers of colorectal cancer. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012, 10, pp. 9-15.
128. **Perry, et al.** The epigenome as a therapeutic target in prostate cancer. *Nat. Rev. Urol.* 2010, 7, pp. 668-680.
129. **Kuriakose and Miller.** Environmental epigenetics and allergic diseases: recent advances. *Clin. Exp. Allergy.* 2010, 40, pp. 1602-1610.
130. **Martino and Prescott.** Epigenetics and prenatal influences on asthma and allergic airways disease. *Chest.* 2011, 139, pp. 640-647.
131. **Gräff, et al.** Epigenetic regulation of gene expression in physiological and pathological brain processes. *Physiol. Rev.* 2011, 91, pp. 603-649.
132. **Bell and Spector.** A twin approach to unraveling epigenetics. *Trends Genet.* 2011, 27, pp. 16-25.
133. **Martinez-Zamudio and Ha.** Environmental epigenetics in metal exposure. *Epigenetics.* 2011, 6, pp. 820-827.
134. **Skinner.** What is an epigenetic transgenerational phenotype? F3 or F2. *Reprod. Toxicol.* 2008, 25, pp. 2-6.
135. **Brisson.** The directed mutation controversy in an evolutionary context. *Crit. Rev. Microbiol.* 2003, 29, pp. 25-35.
136. **Bogdarina, et al.** Epigenetic modification of the renin–angiotensin system in the fetal programming of hypertension. *Circ Res.* 2007, 100, pp. 520–526 .
137. **Lillicrop, et al.** Dietary protein restriction of pregnant rats induces and folic acid supplementation prevents epigenetic modification of hepatic gene expression in the offspring. *J Nutr.* 2005, 135, pp. 1382–1386.

138. **Eriksson and Lindgarde.** Poor physical fitness, and impaired early insulin response but late hyperinsulinaemia, as predictors of NIDDM in middle-aged Swedish men. *Diabetologia*. 1996, 39, pp. 573–579.
139. **Barres and al., et.** Acute exercise remodels promoter methylation in human skeletal muscle. *Cell Metab.* 2012, 15, pp. 405–411.
140. —. Non-CpG methylation of the PGC-1alpha promoter through DNMT3B controls mitochondrial density. *Cell Metab.* 2009, 10, pp. 189–198.
141. **Phelan and al., et.** Maternal behaviors during pregnancy impact offspring obesity risk. *Exp. Diabetes Res.* 2011.
142. **Pinney and al., et.** Exendin-4 increases histone acetylase activity and reverses epigenetic modifications that silence Pdx1 in the intrauterine growth retarded rat. *Diabetologia*. 2011, 54, pp. 2606–2614.
143. **McKinsey and al., et.** Control of muscle development by dueling HATs and HDACs. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2001, 11, pp. 497–504.
144. **Lu and al., et.** Regulation of skeletal myogenesis by association of the MEF2 transcription factor with class II histone deacetylases. *Mol. Cell.* 2000, 6, pp. 233–244.
145. **Potthoff and al., et.** Histone deacetylase degradation and MEF2 activation promote the formation of slow-twitch myofibers. *J. Clin. Invest.* 2007, 117, pp. 2459–2467.
146. **Tateishi and al., et.** Role of Jhdm2a in regulating metabolic gene expression and obesity resistance. *Nature*. 2009, 458, pp. 757–761.
147. **McGee and Hargreaves.** Exercise and skeletal muscle glucose transporter 4 expression: molecular mechanisms. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2006, 33, pp. 395–399.
148. **Lillycrop, et al.** Induction of altered epigenetic regulation of the hepatic glucocorticoid receptor in the offspring of rats fed a protein-restricted diet during pregnancy suggests that reduced DNA methyltransferase-1 expression is involved in impaired DNA methylation[...]. *The British Journal of Nutrition*. 2007, 97.
149. **Meaney, Szyf and Seckl.** Epigenetic mechanisms of perinatal programming of hypothalamic–pituitary–adrenal function and health. *Trends in Molecular Medicine*. 2007, 13, pp. 269–277.
150. **Weaver, et al.** Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature Neuroscience*. 2004, 7, pp. 847–854.
151. **Pham, et al.** Uteroplacental insufficiency increases apoptosis and alters p53 gene methylation in the full-term IUGR rat kidney. *American Journal of Physiology. American Journal of Physiology ; Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2003, 285, pp. R962–R970.
152. **MacLennan, et al.** Uteroplacental insufficiency alters DNA methylation, one-carbon metabolism, and histone acetylation in IUGR rats. *Physiological Genomics*. 2004, 18, pp. 43–50.

153. **Waterland and Jirtle.** Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. *Molecular and Cellular Biology*. 2003, 23, pp. 5293–5300.
154. **Dolinoy, et al.** Maternal genistein alters coat color and protects Avy mouse offspring from obesity by modifying the fetal epigenome. *Environmental Health Perspectives*. 2006, 114, pp. 567–572.
155. **Drake and Walker.** The intergenerational effects of fetal programming: non-genomic mechanisms for the inheritance of low birth weight and cardiovascular risk. *The Journal of Endocrinology*. 2004, 180, pp. 1–16.
156. **Gluckman, Hanson and Beedle.** Non-genomic transgenerational inheritance of disease risk. *Bioessays*. 2007, 29, pp. 145–154.
157. **Stewart, Preece and Sheppard.** Twelve generations of marginal protein deficiency. *The British Journal of Nutrition*. 1975, 33, pp. 233–253.
158. **Chong and Whitelaw.** Epigenetic germline inheritance. *Current Opinion in Genetics & Development*. 2004, 14, pp. 692–696 .
159. **Morgan, et al.** Epigenetic inheritance at the agouti locus in the mouse. *Nature Genetics*. 1999, 23, pp. 314–318.
160. **Lane, et al.** Resistance of IAPs to methylation reprogramming may provide a mechanism for epigenetic inheritance in the mouse. *Genesis*. 2003, 35, pp. 88–93.
161. **Chong, Youngson and Whitelaw.** Heritable germline epimutation is not the same as transgenerational epigenetic inheritance. *Nature Genetics*. 2007, 39, pp. 574–575.
162. **Valko, et al.** Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human diseases. *Int.J.Biochem.CellBiol*. 2007, 39, pp. 44–84 .
163. **Urakawa and al., et.** Oxidative stress is associated with adiposity and insulin resistance in men. *J. Clin.Endocrinol.Metab*. 2003, 88, pp. 4673–4676 .
164. **Furukawa and al., et.** Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J. Clin.Invest*. 2004, 114, pp. 1752–1761.
165. **Matsuzawa-Nagata and al., et.** Increased oxidative stress precedes the on set of high fat diet induced insulin resistance and obesity. *Metab.Clin.Exp*. 2008, 57, pp. 1071–1077.
166. **Campión, et al.** Differential gene expression and adiposity reduction induced by ascorbic acid supplementation in a cafeteria model of obesity. *J. Physiol.Biochem*. 2006, 62, pp. 71–80.
167. **Radaelli, et al.** Gestational diabetes induces placental genes for chronic stress and inflammatory pathways. *Diabetes*. 2003, 52, pp. 2951–2958.
168. **McCurdy and al., et.** Maternal high-fat diet triggers lipotoxicity in the fetal livers of non human primates. *J. Clin.Invest*. 2009, 119, pp. 323–335.
169. **Bruce and al., et.** Maternal high fat feeding primes steatohepatitis in adult mice offspring, involving mitochondrial dysfunction and altered lipogenesis gene expression. *Hepatology*. 2009, 50, pp. 1796–1808 .

170. **Sen and Simmons.** Maternal antioxidant supplementation prevents adiposity in the offspring of Western diet fed rats. *Diabetes*. 2010, 59, pp. 3058–3065.
171. **McMullen, S. and al., et.** A common cause for a common phenotype: The gatekeeper hypothesis in fetal programming. *Medical Hypotheses*. 2012, 78, pp. 88–94.
172. **Breton, et al.** Prenatal tobacco smoke exposure affects global and gene-specific DNA methylation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009, 180, pp. 462–467.
173. **Swan, et al.** Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ Health Perspect*. 2005, 113, pp. 1056–1061.
174. **Heudorf, Mersch-Sundermann and Angerer.** Phthalates: toxicology and exposure. *Int J Hyg Environ Health*. 2007, 210, pp. 623–634.
175. **Latini and al., et.** In utero exposure to di-(2-ethylhexyl)phthalate and duration of human pregnancy. *Environ Health Perspect*. 2003, 111, pp. 1783–1785.
176. **Whyatt, et al.** Prenatal di(2-ethylhexyl)phthalate exposure and length of gestation among an innercity cohort. *Pediatrics*. 2009, 124, pp. 1213–1220 .
177. **Toppari and al., et.** Environmental effects on hormonal regulation of testicular descent. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2006, 102, pp. 184–186.
178. **Engel and al., et.** Prenatal phthalate exposure and performance on the Neonatal Behavioral Assessment Scale in a multiethnic birth cohort. *Neurotoxicology*. 2009, 30, pp. 522–528.
179. **Verhulst and al., et.** Intrauterine exposure to environmental pollutants and body mass index during the first 3 years of life. *Environ Health Perspect*. 2009, 117, pp. 122–126.
180. **Kang and Lee.** DNA methylation of estrogen receptor alpha gene by phthalates. *J Toxicol Environ Health*. 2005, 68, pp. 1995–2003.
181. **Lin and al., et.** Involvement of testicular growth factors in fetal Leydig cell aggregation after exposure to phthalate in utero. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008, 105, pp. 7218–7222.
182. **Fernandez and al., et.** Bisphenol-A and chlorinated derivatives in adipose tissue of women. *Reprod Toxicol*. 2007, 24, pp. 259–264 .
183. **Miyamoto and Kotake.** Estimation of daily bisphenol a intake of Japanese individuals with emphasis on uncertainty and variability. *Environ Sci*. 2003, 13, pp. 15–29.
184. **Stahlhut, Welshons and Swan.** Bisphenol A data in NHANES suggest longer than expected half-life, substantial nonfood exposure, or both. *EHP*. 2009, 117, pp. 784–789.
185. **Saal, Vom and al., et.** Chapel Hill bisphenol A expert panel consensus statement: integration of mechanisms, effects in animals and potential to impact human health at current levels of exposure. *Reprod Toxicol*. 2007, 24, pp. 131–138 .
186. **Newbold, Jefferson and Padilla-Banks.** Prenatal exposure to bisphenol a at environmentally relevant doses adversely affects the murine female reproductive tract later in life. *Environ Health Perspect*. 2009, 117, pp. 879–885.
187. **Durando and al., et.** Prenatal bisphenol A exposure induces preneoplastic lesions in the mammary gland in Wistar rats. *Environ Health Perspect*. 2007, 115, pp. 80–86.

188. **McCarthy**. Estradiol and the developing brain. *Physiol Rev.* 2008, 88, pp. 91-124.
189. **Miyagawa, et al.** Memory impairment associated with a dysfunction of the hippocampal cholinergic system induced by prenatal and neonatal exposures to bisphenol-A. *Neurosci Lett.* 2007, 418, pp. 236–241.
190. **Nakamura, et al.** Prenatal exposure to bisphenol A affects adult murine neocortical structure. *Neurosci Lett.* 2007, 420, pp. 100–105.
191. **Nakamura, et al.** Murine neocortical histogenesis is perturbed by prenatal exposure to low doses of Bisphenol A. *J Neurosci Res.* 2006, 84, pp. 1197–1205.
192. **Zoeller and Crofton.** Thyroid hormone action in fetal brain development and potential for disruption by environmental chemicals. *Neurotoxicology.* 2000, 21, pp. 935–945.
193. **Zoeller, Bansa and Parris.** Bisphenol-A, an environmental contaminant that acts as a thyroid hormone receptor antagonist in vitro, increases serum thyroxine, and alters RC3/neurogranin expression in the developing rat brain. *Endocrinology.* 2005, 146, pp. 607-612.
194. **Yan, Takamoto and Sugane.** Exposure to Bisphenol A prenatally or in adulthood promotes T(H)2 cytokine production associated with reduction of CD4CD25 regulatory T cells. *Environ Health Perspect.* 2008, 116, pp. 514–519.
195. **Yaoi, et al.** Genome-wide analysis of epigenomic alterations in fetal mouse forebrain after exposure to low doses of bisphenol A. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008, 376, pp. 563–567 .
196. **Calella, et al.** Neurotrophin/Trk receptor signaling mediates C/EBPalpha, -beta and NeuroD recruitment to immediate-early gene promoters in neuronal cells and requires C/EBPs to induce immediate-early gene transcription. *Neural Dev.* 2007, Vol. 2, 4.
197. **Santé, OMS : Organisation Mondiale de la.** [Online] Février 2014. [Cited: Octobre 23, 2014.] http://www.who.int/water_sanitation_health/diseases/fr/.
198. **Fry, et al.** Activation of inflammation/NF-kappaB signaling in infants born to arsenic-exposed mothers. *PLoS Genet.* 2007, 3, p. 207.
199. **Marsit, et al.** Carcinogen exposure and epigenetic silencing in bladder cancer. *Ann NY Acad Sci.* 2006, 1076, pp. 810–821.
200. *Thousand days.* [Online] 2014. [Cited: 10 23, 2014.] <http://www.thousanddays.org/>.
201. **INSERM, HEALTH, KANTAR and ROCHE.** *Obépi : Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité.* 2012.
202. **Waterland, et al.** Methyl donor supplementation prevents transgenerational amplification of obesity. *Int. J. Obes.* 2008, 32, pp. 1373-1379.
203. **Stoffers, et al.** Neonatal exendin-4 prevents the development of diabetes in the intrauterine growth retarded rat. *Diabetes.* 2003, 52, pp. 734-740.
204. **Burdge, et al.** The nature of the growth pattern and of the metabolic response to fasting in the rat are dependent upon the dietary protein and folic acid intakes of their pregnant dams and post-weaning fat consumption. *Br. J. Nutr.* 2008, 99, pp. 540-549.

205. **Torrens, et al.** Folate supplementation during pregnancy improves offspring cardiovascular dysfunction induced by protein restriction. *Hypertension*. 2006, 47, pp. 982-987.
206. **Yajnik, et al.** Vitamin B12 and folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in the offspring: the Pune Maternal Nutrition Study. *Diabetologia*. 2008, 51, pp. 29-38.
207. **Muthayya, et al.** Low maternal vitamin B12 status is associated with intrauterine growth retardation in urban South Indians. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2006, 60, pp. 791-801 .
208. **Katz, et al.** Treatment effects of maternal micronutrient supplementation vary by percentiles of the birth weight distribution in rural Nepal. *J. Nutr.* 2006, 136, pp. 1389-1394.
209. **Fall, et al.** Micronutrients and fetal growth. *J. Nutr.* 2003, 133, pp. 1747S-1756S.
210. **Dashwood and Ho.** Dietary histone deacetylase inhibitors: from cells to mice to man. *Semin. Cancer Biol.* 2007, 17, pp. 363-369.
211. **Borra, Smith and Denu.** Mechanism of human SIRT1 activation by resveratrol. *J. Biol. Chem.* 2005, 280, pp. 17187-17195.
212. **Fang, et al.** Tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate inhibits DNA methyltransferase and reactivates methylation- silenced genes in cancer cell lines. *Cancer Res.* 2003, 63, pp. 7563-7570.
213. **Vaag, et al.** The thrifty phenotype hypothesis revisited. *Diabetologia*. 2012, 55, pp. 2085-2088 .
214. **Heerwagen, et al.** Maternal obesity and fetal metabolic programming: a fertile epigenetic soil. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2010, 299, pp. R711-R722.
215. **Jirtle and Skinner.** Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet.* 2007, 8, pp. 253–262.
216. **Joss-Moore, et al.** Epigenetics and fetal adaptation to perinatal events: diversity through fidelity. *J Anim Sci.* 2010, 88, pp. E216–E22.
217. **Bogdarina, et al.** Investigation of the role of epigenetic modification of the rat glucokinase gene in fetal programming. *Life Sci.* 2004, 74, pp. 1407–1415.
218. **Beach, Gershwin and Hurley.** Gestational zinc deprivation in mice persistence of immunodeficiency for 3 generations. *Science.* 1982, 218, pp. 469–471.
219. **INPES and Santé, Ministère de la.** Manger- bouger. *Programme National de Nutrition Santé.* [Online] [Cited: Octobre 24, 2014.] <http://www.mangerbouger.fr/pnns/>.
220. **Thoulon and Nathan.** Guide de surveillance grossesse. [Online] 1994. [Cited: Octobre 24, 2014.] <http://www.gyneweb.fr/sources/obstetrique/andem/chap22.htm> .
221. **Bergel and Belizan.** A deficient maternal calcium intake during pregnancy increases blood pressure of the offspring in adult rats. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2002, Vol. 109, 5, pp. 540-545.
222. **Hatton, et al.** Gestational calcium supplementation and blood pressure in the offspring. *American Journal of Hypertension.* 2003, Vol. 16, 10, pp. 801-805.

223. **Santé, HAS : Haute Autorité de.** Commission de transparence, HAS, du 18 decembre 2002 sur CCd acide folique 0,4 mg, . [Online] Décembre 18, 2002. [Cited: Octobre 24, 2014.] <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031338.pdf>.
224. **Caron.** La carence en iode au cours de la grossesse : estimation, conséquences, prévention, traitement. *Médecine et Nutrition*. 2004, Vol. 40, 3, pp. 115-121.
225. **Alfaradhi and Ozanne.** Developmental programming in response to maternal overnutrition. *Frontiers in Genetics*. 2011, Vol. 2, 27.
226. **Bacalinia, et al.** Present and future of anti-ageing epigenetic diets. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2014, Vols. 136-137, pp. 101-115.
227. L'épigénétique. *Réseau d'Excellence Epigénome*. [Online] <http://epigenome.eu/fr/2,48,996>.
228. **Vidal, Paris Ed Du, [ed.].** *Vidal recos : recommandations et Pratiques*. 3e édition. 2009. pp. 730-746;390-403;1094-1101;1682-1683;1102-1119;1298-1304.
229. **Cancer, Institut National du.** La prise en charge des leucémies aiguës de l'adulte ; La prise en charge du cancer du sein. *Institut National du Cancer*. [Online] [Cited: 04 02, 2014.] <http://www.e-cancer.fr>.
230. **Strachan and al, et.** Family size, infection and atopy: the first decade of the “hygiene hypothesis”. *Thorax*. 2000, Vol. 55, 1, pp. S2–S10.
231. **Romagnani.** Human TH1 and TH2 subsets: regulation of differ, entiation and role in protection and immunopathology. *Int Arch Allergy Immunol*. 1992, 98, pp. 279–285.
232. **Allen and Maizels.** Th1–Th2: reliable paradigm or dangerous dogma? *Immunology Today*. 1997, 18, pp. 387–392.

Nom – Prénom : Cros Hélène

Titre de la thèse :

L'influence de la nutrition de la femme enceinte sur la santé future de l'enfant : la théorie de la programmation fœtale

Résumé de la thèse :

Depuis la découverte, au milieu des années 1990 par Barker, d'une corrélation entre un faible poids de naissance et un risque majoré de développer des maladies coronariennes à l'âge adulte, les recherches sur les « origines fœtales des maladies de l'adulte » se multiplient, confirmant à travers le monde que les femmes enceintes malnutries donnaient naissance à des enfants prédisposés à des maladies cardiovasculaires mais aussi un diabète de type 2, une obésité ou/et une hypertension artérielle, à l'âge adulte.

A la suite de ces résultats, l'hypothèse d'une « programmation » au cours de la croissance fœtale se construit montrant que les mécanismes de cette programmation se font par la voie endocrinienne (par l'intermédiaire de neuropeptides et glucocorticoïdes), génétique (diabète MODY) ou par des changements épigénétiques. Par ailleurs, l'épigénome est l'ensemble des protéines qui s'articulent autour de l'ADN, activant ou inhibant l'expression de certains gènes. L'environnement y compris notre alimentation peut modifier ces marques épigénétiques modulant ainsi l'expression génique.

Enfin devant l'explosion des maladies chroniques, il est donc plus que jamais nécessaire d'expliquer les points clés d'une alimentation saine et équilibrée au cours de la grossesse, qui constituent la base de la prévention primaire de ces pathologies.

MOTS-CLÉS :

- EPIGENETIQUE
 - NUTRITION
 - GROSSESSE
 - PROGRAMMATION FOETALE
 - MALADIES CHRONIQUES
-

JURY :

PRESIDENT : M. Jean-Marie BARD,
UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes
ASSEESSEURS : M. Christophe OLIVIER, Maître de Conférences en toxicologie
UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes
Mme Anne-Françoise GRAVIER, Pharmacien d'officine

Adresse de l'auteur :

14 rue de Kerdelam 56530 Queven