

De nombreuses recherches ont mis en évidence l'existence de liens entre diverses expositions dès la vie intra-utérine, et la mortalité, ou la survenue de maladies chroniques à l'âge adulte. Le concept des origines développementales de la santé (DOHaD pour *Developmental Origins of Health and Disease*) propose une théorie unificatrice à l'ensemble de ces observations. Le développement d'un organisme vivant est programmé génétiquement. Notre matériel génétique est équipé d'un ensemble de mécanismes, appelés épigénétiques, qui lui permettent d'adapter le déroulement du programme à son environnement. Le décryptage des mécanismes par lesquels les modifications épigénétiques fixent la mémoire des expositions environnementales subies précocement en est encore à ses débuts. L'intégration des résultats de ces recherches entraînera des changements majeurs en santé publique dans la prévention et la prise en charge des maladies chroniques de l'adulte les plus fréquentes (obésité, diabète, maladies cardiovasculaires, cancer).

Les origines développementales de la santé (DOHaD) et l'épigénétique

Une révolution pour la prévention des maladies chroniques de l'adulte

Marie-Aline Charles¹, Claudine Junien²

¹Directeur de recherche, Inserm, Unité 1018 : Centre de recherche en Épidémiologie et Santé des Populations (CESP), Villejuif, France.
marie-aline.charles@inserm.fr

²Professeur de Génétique, Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines ; Inra, Biologie du Développement et Reproduction, Jouy-en-Josas, France.
claudine.junien@jouy.inra.fr

Dans les années 1980, une véritable révolution dans la compréhension des maladies chroniques de l'adulte a été initiée avec les travaux pionniers d'un épidémiologiste¹ anglais, David Barker.

UN NOUVEAU PARADIGME : LES ORIGINES DÉVELOPPEMENTALES DE LA SANTÉ (DOHaD)

L'un des tout premiers éléments à avoir intrigué ce chercheur, a été d'observer que les régions à mortalité infantile élevée en

Grande Bretagne dans les années 1920 étaient aussi celles qui avaient un taux important de mortalité d'origine coronaire dans les années 1970. Pour confirmer au niveau individuel et, cette fois-ci, sur un lieu géographique plus restreint, des relations potentielles entre des événements survenant aux deux extrémités de la vie, il a constitué plusieurs cohortes « historiques »² profitant des archives conservées minutieusement dans une ville (Preston) et un comté (Hertfordshire) d'Angleterre sur les naissances survenues dans la première moitié du xx^e siècle. Il a ainsi

pu démontrer un lien entre divers aspects de la croissance avant la naissance ou pendant la petite enfance, et la mortalité et les maladies chroniques, ou du moins la présence de facteurs de risque de ces maladies à l'âge l'adulte, chez les hommes comme chez les femmes [1].

1. L'épidémiologie étudie la distribution des événements de santé dans les populations, ainsi que les déterminants de ces événements de santé.

2. Une étude de cohorte consiste à suivre longitudinalement au cours du temps, et à l'échelle individuelle, un groupe de sujets partageant un certain nombre de caractéristiques. Des informations sont collectées sur les facteurs de risque et les événements de santé qui surviennent. Une cohorte historique ou rétrospective est reconstituée *a posteriori*.

Pour interpréter ces résultats, confirmés depuis par de nombreuses autres études dans plusieurs pays, l'hypothèse a été avancée que les conditions dans lesquelles un individu débute sa vie, dès la période intra-utérine, voire au cours de la période pré-conceptionnelle, influence sa santé à très long terme [2]. Beaucoup critiquée initialement, cette hypothèse a reçu le renfort des sciences biologiques expérimentales qui ont, à partir de modèles animaux, amplement démontré une relation causale entre des manipulations de l'environnement précoce et leurs conséquences sur le développement d'anomalies biologiques et de maladies à l'âge adulte.

Historiquement, ce champ de recherche s'est développé autour de manipulations nutritionnelles, chez l'animal. Les premiers travaux consistaient à induire une restriction de croissance fœtale et un petit poids de naissance chez l'animal, et l'on a pu en montrer les conséquences directes sur le développement d'intolérance au glucose et d'hypertension artérielle chez l'animal adulte.

Grâce au suivi de cohortes de personnes depuis leur naissance, voire depuis leur vie prénatale (pendant la grossesse de leur mère) ou par le suivi de personnes pour lesquelles on a pu reconstituer en partie l'histoire de vie depuis la naissance, les épidémiologistes ont été très actifs pour montrer l'importance de ces nouveaux concepts

pour la santé humaine. Il est maintenant clair que les phases précoces du développement intra-utérin et les toutes premières années de vie sont des phases critiques au cours desquelles s'établit une susceptibilité à de nombreuses maladies chroniques. Mais celles-ci ne se révèlent souvent que si l'environnement, le mode de vie au cours de l'enfance, de l'adolescence et à l'âge adulte y sont propices. Le *Tableau 1* recense les causes pour lesquelles on a montré des conséquences à long terme sur la santé humaine. Il peut s'agir de l'exposition à des produits chimiques (environnementaux ou médicamenteux) ou à des agents infectieux, d'une nutrition déséquilibrée, ou bien d'un stress psychosocial [3, 4].

Certaines finalités des adaptations qui se produisent pendant le développement sont maintenant bien comprises. Ainsi les fœtus qui se développent dans un environnement nutritionnel défavorable *in utero* et naissent avec un faible poids, présentent, dès que l'environnement le permet après la naissance, une croissance, une maturation rapide et une puberté plus précoce leur permettant de se reproduire à un âge plus précoce. Si cette stratégie est efficace pour la survie de l'espèce dans des conditions défavorables, elle a un coût pour l'individu, car d'une façon générale dans le monde vivant, une croissance précoce rapide est un élément

négatif pour la longévité.

La Figure 1 montre comment on peut concevoir l'effet de l'environnement tout au long de la vie sur le développement puis le déclin du capital fonctionnel d'un organe (par exemple l'os ou le rein) jusqu'à l'apparition éventuelle d'une maladie (en l'occurrence l'ostéoporose ou l'insuffisance rénale), en prenant en compte le fait que la phase de développement est très variable d'un organe à l'autre. Par exemple, elle est terminée à la naissance pour le rein mais elle se poursuit jusqu'à la fin de l'adolescence pour l'os. Mais l'environnement précoce ne se limite pas à moduler le capital fonctionnel d'un organe.

L'ÉPIGÉNÉTIQUE ARCHIVE LES EFFETS DE L'ENVIRONNEMENT

Par quels mécanismes les stress environnementaux très précoces peuvent-ils s'incorporer dans le programme génétique et affecter durablement le phénotype (c'est-à-dire les caractéristiques observables de l'individu) ?

On sait maintenant que les modifications moléculaires complexes induites par ce stress ne changent pas le code génétique (les gènes) mais agissent sur le niveau d'« expression » des gènes, c'est-à-dire sur la quantité de protéines produites à partir de ces gènes. Ces modifications peuvent également affecter les fonctions des protéines produites à partir des gènes (par exemple en affectant leurs interactions avec d'autres protéines). L'ensemble de ces processus moléculaires qui modifient l'expression des gènes sans en changer le code s'appelle l'épigénétique (littéralement « sur le génome ») (voir *Figure 2*). On parle de « marques épigénétiques » qui s'apposent sur les gènes et d'« épigénome » d'une cellule (l'ensemble de ses marques épigénétiques). Ce mécanisme permet d'adapter le déroulement du programme génétique à son environnement, en le modifiant. L'épigénétique permet d'expliquer le fait que même si toutes nos cellules possèdent le même génome, elles ne sont pas identiques, puisqu'elles peuvent avoir des fonctions différentes et être très spécialisées.

On attribue la paternité de l'épigénétique, dans son sens moderne, au biologiste Conrad H. Waddington qui la définit, en

Tableau 1. Relations entre causes précoces et maladies survenant à l'âge adulte décrites dans la littérature.

| Causes précoces | Conséquences à l'âge adulte |
|--|--|
| Restriction de croissance intra-utérine, faible poids de naissance | Diabète de type 2, surcharge adipeuse abdominale, hypertension artérielle, maladies cardiovasculaires, maladie rénale chronique, bronchopathies obstructives |
| Diabète gestationnel, obésité maternelle pendant la grossesse, prise de poids gestationnelle excessive | Obésité, insulino-résistance, diabète de type 2 |
| Prématurité | Retard cognitif et moteur, diabète de type 2, hypertension, |
| Croissance post natale ralentie | Diabète de type 2, maladies cardiovasculaires |
| Croissance post natale excessive | Obésité, cancer |
| Exposition de la mère et du jeune enfant à des toxiques | Retard cognitif et moteur, obésité, puberté précoce, infertilité, cancer, hypertension, maladies cardiovasculaires |
| Infection maternelle pendant la grossesse, infections précoces de l'enfant | Asthme, maladies cardiovasculaires, autisme, schizophrénie |
| Situation psychosociale dans l'enfance difficile, carence affective | Retard cognitif et moteur, troubles émotionnels et comportementaux, obésité |

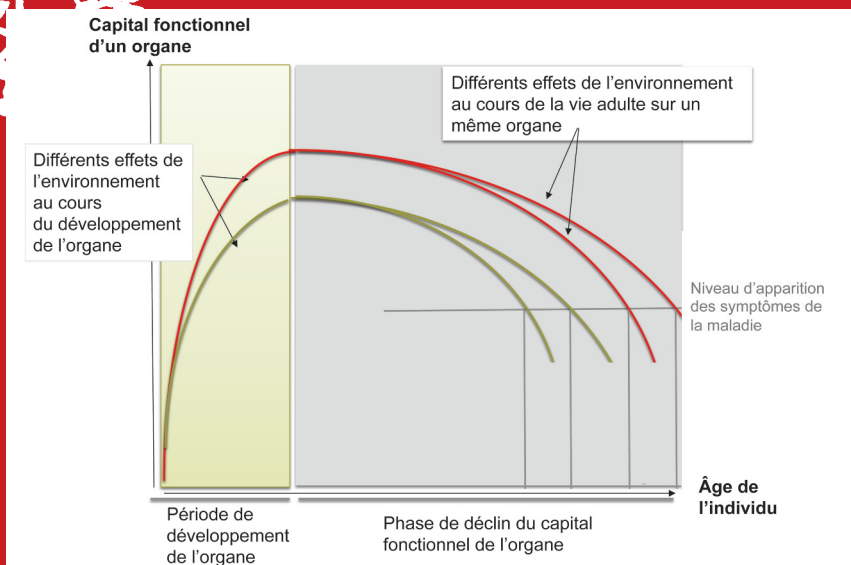


Figure 1. Effet de l'environnement tout au long de la vie sur le développement puis le déclin du capital fonctionnel d'un organe jusqu'à l'apparition éventuelle d'une maladie.

1942, comme une branche de la biologie étudiant les interactions entre les systèmes « gènes » et « environnement » et les produits qui découlent de cette interaction, et qui sont responsables du phénotype d'un individu. L'épigénétique se distingue en cela de la génétique qui est l'étude des caractères héréditaires transmissibles selon les lois de Mendel, portés par l'ADN et codés par les gènes et dont les caractères sont irréversibles. L'épigénome sert d'interface entre l'environnement et le génome. Deux métaphores sont souvent avancées pour illustrer ce phénomène. La génétique serait comparable à l'écriture d'un livre et l'épigénétique à l'interprétation qu'en fait le lecteur. Ou encore, si l'ADN est le « disque dur », l'épigénétique est le « logiciel » qui dicte aux gènes leur comportement [5].

Depuis une vingtaine d'années, des données scientifiques de plus en plus nombreuses ont mis en évidence le fait que des marques épigénétiques s'apposent sur les gènes tout au long du développement et, en particulier, au moment de la vie *in utero*. Au cours de ces dernières années, trois grandes découvertes vont révolutionner l'épigénétique. Tout d'abord, la mise en évidence du fait que ces marques épigénétiques peuvent être, à tout instant, perturbées par l'environnement, et qu'elles sont donc réversibles. Cependant, selon le phénomène biologique et tout particulièrement la phase du développement qui a été perturbée, leurs conséquences peuvent être, elles, irréversibles. Ensuite, le fait qu'elles peuvent

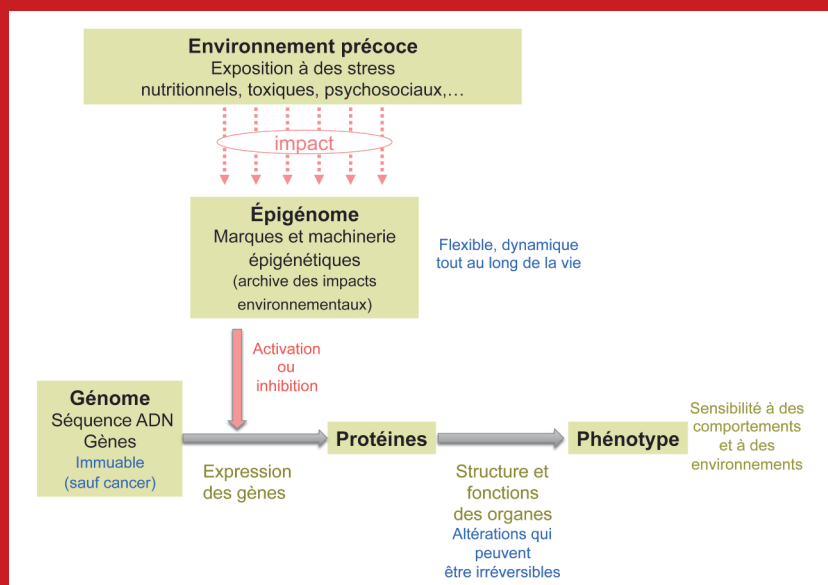
avoir des conséquences pour la santé des années plus tard. Enfin, et de façon encore plus étonnante, le fait que ces marques peuvent exercer des effets transgénérationnels, transmis aussi bien par la mère que par le père [6, 7] (cette dernière découverte permettant d'expliquer les effets des stress environnementaux des parents sur la santé de leur futur enfant).

DES MARQUES ÉPIGÉNÉTIQUES DIFFICILES À ÉTUDIER CHEZ L'HOMME

Les preuves de l'implication de mécanismes épigénétiques dans les liens entre expositions environnementales précoces

et effets à long terme sont établies dans plusieurs modèles animaux, dans des conditions environnementales variées et à des périodes de développement différentes, avec des effets souvent variables selon le sexe [8]. Chez l'Homme, les modifications épigénétiques sont encore peu étudiées, même si elles suscitent un intérêt croissant de la part des épidémiologistes. Les premières études se sont attachées à rechercher si l'épigénome humain pouvait être influencé par différentes expositions environnementales (pollution, aliments, stress psychosocial...) et ceci est maintenant effectivement prouvé [9]. Les difficultés pour progresser dans ce type de recherche sont liées au fait que les effets d'une exposition n'apparaissent souvent que sur le long terme, et sont souvent en relation avec un second type d'exposition qui révèle la susceptibilité acquise précocement. Vient s'ajouter le fait que dans certains cas les effets d'une exposition peuvent toucher la génération suivante voire plusieurs générations successivement. À cette dimension temporelle vient s'ajouter la complexité des marques épigénétiques (on en connaît aujourd'hui plus d'une centaine), et leur sensibilité, tout au long de la vie, aux facteurs environnementaux ainsi qu'au vieillissement. En effet, les processus épigénétiques étant flexibles et dynamiques au cours du temps, les marques épigénétiques représentent une cible mouvante. Enfin, les marques épigénétiques interagissent entre elles, ce qui complique

Figure 2. Représentation schématique de l'épigénétique.



encore les choses. Le chercheur en épidémiologie génétique doit donc choisir une marque à étudier puis déterminer où rechercher des variations de cette marque dans le génome, et enfin sélectionner la technique à utiliser (les techniques de détection des marques diffèrent par leur capacité de résolution et selon les types de marques étudiées) [10]. Autre difficulté : si les coûts de ces analyses sont abordables pour étudier une à trois marques, ils restent prohibitifs pour étudier plusieurs marques et *a fortiori* un grand nombre de sujets. À tout cela s'ajoute la complexité de l'interprétation statistique des données. Ces approches en sont à leur début et la manipulation d'un si grand nombre de données dans un contexte épigénétique est encore mal explorée et demande d'avoir recours à des biostatisticiens expérimentés.

PERSPECTIVES POUR LA SANTÉ PUBLIQUE : AMÉLIORER LA PRÉVENTION

La recherche sur les origines développementales de la santé chez l'Homme se trouve donc confrontée à des difficultés d'ordre technique, méthodologique et financier, liées à la conservation de matériel biologique, au suivi à long terme de grands nombre d'individus (cohortes épidémiologiques) et au coût des analyses épigénétiques. Mais les espoirs pour la santé publique sont à la hauteur des enjeux. Le xx^e siècle a connu, avec la protection maternelle et infantile (PMI), une diminution spectaculaire de la morbi-mortalité

périnatale et la survie d'un nombre croissant d'individus. Le développement des thérapeutiques a aussi permis de traiter les nombreuses maladies chroniques révélées par l'allongement de l'espérance de vie. Le XXI^e siècle devrait être celui d'une vision intégrée des approches à tous les âges de la vie. Tout d'abord en élargissant le champ de la PMI grâce aux nouvelles connaissances sur les origines développementales de la santé, en incluant les jeunes gens en âge de procréer et les femmes enceintes afin de pouvoir leur délivrer des messages de prévention (prévention « primaire »). Un suivi spécifique des personnes les plus à risque de par leur histoire précoce devrait alors s'organiser dans ce cadre, afin de dépister les stades infracliniques des maladies chroniques (prévention « secondaire »). Enfin, le traitement et la prise en charge des maladies déclarées pourraient s'affiner en prenant en compte l'histoire précoce (prévention « tertiaire »). À titre d'exemple, une maladie comme le diabète a certainement un pronostic différent chez une personne ayant souffert de malnutrition dans l'enfance ou au contraire ayant développé une obésité précoce et étant née d'une mère diabétique. Cette nouvelle approche de la santé publique peut débuter dès aujourd'hui, mais sur de nombreux points il nous faut encore progresser dans la compréhension des mécanismes épigénétiques liant le développement précoce et la santé ultérieure, sur l'identification des fenêtres de sensibilité, très différentes d'une substance ou d'un stress à l'autre, sur la

recherche de marqueurs fiables des situations les plus à risque, et sur les meilleures approches préventives et thérapeutiques.

Une société francophone sur les origines développementales de la santé vient d'être créée en France (SF-DOHAD : www.sf-dohad.fr). Marie-Aline Charles et Claudine Junien en sont respectivement la secrétaire et la présidente. Ses buts sont la recherche, l'éducation, la communication sur les origines développementales de la santé et le potentiel de ces nouvelles connaissances pour l'amélioration de la santé publique. Le colloque fondateur de la SF-DOHAD rassemblant les équipes de recherche françaises se tiendra à Paris les 8 et 9 novembre 2012.

RÉFÉRENCES

- [1] Barker DJP. Programming the baby. In : *Mothers, babies and health in later life*. Edinburgh : Churchill Livingstone, 1998 : 13-42.
- [2] Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, et al. Effect of *in utero* and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med* 2008; 359 : 61-73.
- [3] Boekelheide K, Blumberg B, Chapin RE, et al. Predicting later-life outcomes of early-life exposures. *Environ Health Perspect* 2012; 6 juin (online).
- [4] Li J, Olsen J, Vestergaard M, et al. Prenatal stress exposure related to maternal bereavement and risk of childhood overweight. *PLoS One* 2010; 5 : e11896.
- [5] Junien C. Early determinants of health and disease: epigenetics and environment. *Bull Acad Natl Med* 2012; 195 : 511-26 (discussion 526-7).
- [6] Ferguson-Smith AC, Patti ME. You are what your dad ate. *Cell Metab* 2011; 13 : 115-7.
- [7] Dietz DM, Nestler EJ. From father to offspring: paternal transmission of depressive-like behaviors. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37 : 311-2.
- [8] Junien C, Gabory A, Attig L. Le dimorphisme sexuel au xx^e siècle. *Med Sci (Paris)* 2012; 28 : 185-92.
- [9] Borghol N, Suderman M, McArdle W, et al. Associations with early-life socio-economic position in adult DNA methylation. *Int J Epidemiol* 2011; 41 : 62-74.
- [10] Heijmans BT, Mill J. Commentary: The seven plagues of epigenetic epidemiology. *Int J Epidemiol* 2012; 41 : 74-8.

PRÉSENTATION DE L'INSTITUT DE RECHERCHE EN SANTÉ PUBLIQUE

L'Institut de Recherche en Santé Publique (IReSP) est un groupement d'intérêt scientifique créé en 2007 par une convention entre 23 partenaires, acteurs de la recherche en Santé Publique (voir ci-dessous). Son objectif général est de constituer une communauté scientifique de taille internationale capable de répondre au développement souhaité de la recherche en Santé Publique et de contribuer aux nouveaux dispositifs mis en place par la loi du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique. Pour atteindre cet objectif, le GIS-IReSP s'appuie sur une mutualisation des compétences et des moyens de ses partenaires. Le GIS-IReSP est dirigé par Jean-Paul Moatti, professeur en économie de la santé.

Les domaines de recherche soutenus sont les suivants :

- Fonctionnement du système de santé

- Politiques publiques et santé
- Interaction entre les déterminants de la santé

Les modalités d'actions du GIS sont :

- Lancement d'appels à projets ciblés
- Aide à l'émergence d'équipes de recherche
- Mutualisation d'outils pour la recherche en Santé Publique
- Constitution de groupes de travail sur des sujets émergents
- Aide à la mise en place et à l'exploitation de grandes enquêtes et de grandes bases de données
- Valorisation et communication

Afin de pallier le manque de visibilité des résultats de la recherche en Santé Publique en France, l'IReSP a décidé de créer ce bulletin trimestriel à large diffusion

intitulé *Questions de Santé Publique*. Chaque trimestre, un sujet de recherche en Santé Publique intéressant le grand public est traité par un chercheur.

LES PARTENAIRES DE L'IReSP

Ministères (Ministère de la Santé [DGS et DREES], Ministère délégué à la Recherche), Opérateurs de la recherche en Santé Publique (CNRS, Inserm, IRD, INED, EHESP, UDESCA, CPU, Institut Pasteur, CNAM, Sciences Po), Agences et opérateurs de la Santé Publique (InVS, HAS, ANSM, ANSES, EFS, ABM, INPES, INCa), Organismes de protection sociale (CNAMTS, RSI, CNSA).

Site internet : www.iresp.net

Cet article ainsi que les précédents numéros de *Questions de Santé Publique* sont téléchargeables sur le site internet de l'IReSP : www.iresp.net