

Le début de la vie : une opportunité pour la prévention des maladies chroniques.

Umberto Simeoni,

Service de pédiatrie et Laboratoire de recherche DOHaD,
CHUV & Université de Lausanne, Suisse

Les maladies chroniques non transmissibles (diabète obésité et maladies cardiovasculaires) constituent la première cause de mortalité à l'échelle de la planète. Leur prévalence ne cesse d'augmenter. Ces trente dernières années le taux de diabète a été multiplié par 10 aux états unis et le taux d'obésité à triplé. Le modèle pathogénique a longtemps reposé sur deux piliers : les facteurs comportementaux tels que le mode de vie à l'âge adulte, et un terrain prédisposant, compris comme génétique. Le séquençage complet du génome humain, au début des années 2000, contrairement aux attentes, n'a cependant pas contribué autant qu'espéré à la compréhension du mécanisme de ces maladies, en dehors d'une minorité de situations typiquement mendéliennes.

Deux découvertes ont en effet remis en cause ce modèle. En premier lieu, l'environnement dans lequel se déroulent la conception, le développement et la croissance précoce "programme" durablement les fonctions et régulations biologiques de tout individu et sa trajectoire de santé sa vie durant. En second lieu, l'épigénétique établit la mémoire biologique durable des effets de l'environnement précoce sur le génome, entre l'inné et l'acquis. L'épigénome constitue ainsi un troisième pilier, qui s'ajoute au génome et aux facteurs de risque liés au mode de vie à l'âge adulte. Il n'est pas possible d'agir sur les facteurs génétiques, et l'impact d'une action sur les facteurs comportementaux à l'âge adulte est limité. En revanche, une réorientation des programmes de prévention de santé publique sur le début de la vie, vers les jeunes parents ou futurs parents en période pré-conceptionnelle et les enfants en bas-âge est possible.

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

1. L'environnement est un acteur dans le développement de chaque individu

Le rôle de l'environnement précoce, nutritionnel, toxique ou lié au stress dans l'origine des maladies non transmissibles de l'adulte a été mis en évidence par l'épidémiologie. David Barker et al. ont observé, dans une cohorte anglaise, un taux de mortalité par insuffisance coronarienne à l'âge adulte inversement corrélé au poids de naissance ^[2]. Les sujets nés au décours de la famine qui a touché les Pays-Bas à la fin de la 2^e guerre mondiale sont plus fréquemment diabétiques à l'âge adulte ^[3]. L'expérimentation animale a reproduit ces observations et permis d'en décrire les mécanismes.

Des modifications épigénétiques participent à cette "programmation", en imprimant des marques durables sur des gènes dont elles modifient l'expression sans en altérer la séquence constitutive. Elles sont transmissibles à travers les divisions cellulaires durant la vie d'un individu, et d'une génération à une autre.

Au cours de la période de vulnérabilité, un stimulus transitoire aura un effet à court terme, et pourra laisser aussi une empreinte longtemps silencieuse, modulant la vie durant les fonctions et régulations physiologiques. En dehors de cette phase de vulnérabilité, le même stimulus transitoire, n'aura le plus souvent qu'un effet à court terme.

Les modifications épigénétiques permettent à l'individu d'adapter ses fonctions et régulations biologiques à cet environnement, contribuant à sa propre survie. Ces marques épigénétiques, peuvent être transmises à une, voire plusieurs générations, pouvant contribuer à un avantage sélectif, au sens de la théorie de l'évolution. Cette plasticité du développement, si elle est adaptée à un environnement stable, peut se révéler inadaptée à long terme, lorsque l'environnement, nutritionnel, toxique ou psycho-social change. Cette inadaptation place l'individu, voire sa descendance, dans une situation de risque accru de maladies chroniques non transmissibles.

* United Nations. Political declaration of the High-level Meeting of the General Assembly on the Prevention and Control of Non-communicable Diseases, 2011 : http://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/66/L.1. WHO. Global action plan for the prevention and control of NCDs, 2013-2020 : http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94384/1/9789241506236_eng.pdf?ua=1. <http://www.thousanddays.org>.

Ceci se produit notamment dans les pays à faible niveau de ressources qui subissent une transition rapide vers un environnement économique et social différent, comportant une exposition à des aliments plus denses en énergie, de moindre qualité nutritionnelle, ou susceptibles de contenir des contaminants chimiques [4].

Ces conséquences soulignent les limites d'un concept actuel de médecine personnalisée [5], qui s'appuierait sur les possibilités de séquençage à haut débit à un coût acceptable du seul génome, et tendrait à privilégier les facteurs polygéniques par rapport aux facteurs épigénétiques.

2. La nutrition, un facteur majeur de « programmation »

Une progression majeure de la mortalité liée aux maladies non transmissibles de l'adulte est attendue dans les prochaines décennies, y compris dans les pays à ressources faibles ou moyennes et en transition économique. Le groupe des maladies non transmissibles pourrait devenir la première cause de mortalité en Afrique en 2030*, devant les maladies infectieuses. L'état nutritionnel de la mère, qu'il s'agisse de dénutrition ou de surpoids durant la grossesse, et vraisemblablement du père, contribue à cette progression. Le risque d'une double-exposition, séquentielle, à une dénutrition précoce, suivie d'une malnutrition par excès secondaire est particulièrement significatif.

Des conséquences similaires à celles observées dans la population générale, mais amplifiées, ont été identifiées en cas de faible poids de naissance lié à une pathologie périnatale, comme la prématurité ou la restriction de croissance intra-utérine, situations qui comportent notamment un risque plus élevé d'HTA [6] et de diabète de type 2 à l'âge adulte [7]. Ce risque est accru dans le cas d'une croissance initiale ralentie suivie d'une croissance de rattrapage. Dans ces situations, une stratégie nutritionnelle intensive est susceptible de réduire la morbidité à court terme, et d'améliorer la croissance et le développement neurocognitif de l'enfant et de réduire la mortalité mais elle pourrait accroître le risque de pathologie chronique à l'âge adulte. Cependant une approche nutritionnelle précoce évitant un retard de croissance extra-utérin iatrogène pourrait permettre d'éviter une croissance de rattrapage excessive et ce retentissement défavorable.

Si les conditions pathologiques ont les effets les plus évidents, les variations de la nutrition et de la croissance de l'enfant dans les limites de la normale, ou les facteurs qui les sous-tendent, influencent significativement la programmation du développement. Elles restent vraisemblablement l'origine principale des évolutions pandémiques observées.

Le lait maternel, au contenu en protéines inférieur à celui des préparations pour nourrissons, permet d'éviter la stimulation excessive de la production d'insuline et d'IgF1. Le lait maternel crée une charge osmolaire rénale moindre, ce qui pourrait réduire le risque ultérieur d'insuffisance rénale chronique, ou d'HTA. Le rôle des apports protéiques élevés dans le risque vasculaire et métabolique, démontré dans les études animales, est suspecté chez l'homme [8]. Des apports sodés précoces élevés peuvent influencer durablement la régulation tubulaire de l'équilibre sodé et favoriser une HTA à l'âge adulte [9]. Les apports en acides gras polyinsaturés, en particulier le rapport entre les acides gras omega-3 et omega-6, sont susceptibles d'influencer le système immunitaire et en particulier le contrôle inflammatoire à long terme [10].

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

Le terme "programming" qui a été proposé initialement pour ce concept a une connotation déterministe probablement excessive. Il s'agit d'un facteur statistique de risque, et non d'un déterminisme des maladies elles-mêmes intervenant à côté des deux grands facteurs prédisposants connus : les facteurs génétiques (de type multigénique) et les facteurs comportementaux propres à l'âge adulte (habitudes alimentaires, mode de vie et niveau d'activité physique, addictions, exposition aux toxiques environnementaux).

Il est possible que les facteurs génétiques ne soient que de faibles contributeurs aux maladies chroniques les plus fréquentes. Leur rôle dans la variance de l'indice de masse corporelle est généralement considéré comme limité, en dehors de syndromes de causes génétiques monogéniques. Différentes études suggèrent que le facteur de « programmation » a un effet équivalent à celui des principaux facteurs de risque déjà cités. Par exemple, un poids de naissance inférieur à 3 kg expose à un risque d'hypertension artérielle équivalent à celui induit par une obésité à l'âge adulte [11]. L'importance du facteur « programmation » est d'autant plus élevée qu'il intervient aussi dans la genèse de cette obésité à l'âge adulte.

* WHO. Global action plan for the prevention and control of NCDs, 2013-2020 : http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94384/1/9789241506236_eng.pdf?ua=1

DOSSIER PARTICIPANT

Si le concept "DOHaD" n'est qu'un facteur de risque parmi d'autres, l'ampleur de son effet est au moins égale à celle des autres facteurs de risque connus des maladies chroniques de l'âge adulte.

4. Impact en santé publique

Le niveau de preuve scientifique disponible, observationnel, est considéré par de nombreux auteurs comme suffisant pour agir, et adapter les stratégies de santé publique. Une stratégie influençant favorablement le style de vie d'une population jeune, susceptible d'avoir des enfants, les femmes enceintes, les mères et les enfants en bas âge, améliorerait significativement l'efficacité des programmes de prévention.

A l'heure actuelle, les mesures qui peuvent être adoptées ne sont pas nouvelles : promotion de l'allaitement maternel, éducation alimentaire et au mode de vie, réduction de l'exposition aux toxiques et contaminants de l'environnement. Elles doivent porter sur le début de la vie.

En conclusion, le concept "DOHaD", longtemps controversé, ou au contraire qualifié de véritable révolution biologique, amène à repenser les stratégies de prévention pour une bonne santé à l'âge adulte. Il conduit à orienter ces stratégies vers l'enfant, les femmes enceintes et les futurs parents autant que vers les sujets adultes, voire d'âge mur, dont les comportements s'avèrent plus difficiles à modifier. Il impacte également les sciences écologiques et humaines, en raison de la nature universelle des mécanismes de programmation épigénétique.

1. Barker DJ. Developmental origins of adult health and disease. *Journal of epidemiology and community health*. 2004;58(2):114-5.
2. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*. 1989;2(8663):577-80.
3. Roseboom TJ, van der Meulen JH, Ravelli AC, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: an overview. *Twin research : the official journal of the International Society for Twin Studies*. 2001;4(5):293-8.
4. Thornburg KL. The programming of cardiovascular disease. *Journal of developmental origins of health and disease*. 2015:1-11.
5. Ashley EA. The precision medicine initiative: a new national effort. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2015;313(21):2119-20.
6. Tauzin L, Rossi P, Grosse C, Boussuges A, Frances Y, Tsimaratos M, et al. Increased systemic blood pressure and arterial stiffness in young adults born prematurely. *Journal of developmental origins of health and disease*. 2014;5(6):448-52.
7. Kajantie E, Hovi P. Is very preterm birth a risk factor for adult cardiometabolic disease? *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2014;19(2):112-7.
8. Weber M, Grote V, Closa-Monasterolo R, Escribano J, Langhendries JP, Dain E, et al. Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2014;99(5):1041-51.
9. Alwasel SH, Ashton N. Segmental sodium reabsorption by the renal tubule in prenatally programmed hypertension in the rat. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(2):285-93.
10. Segovia SA, Vickers MH, Gray C, Reynolds CM. Maternal obesity, inflammation, and developmental programming. *BioMed research international*. 2014;2014:418975.
11. Barker DJ, Osmond C, Forsen TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *The New England journal of medicine*. 2005;353(17):1802-9.