



**HAL**  
open science

## La nutrition des mille premiers jours : quels enjeux ?

Dominique Darmaun

► **To cite this version:**

Dominique Darmaun. La nutrition des mille premiers jours : quels enjeux ?. Nutrition Clinique et Métabolisme, 2020, 34 (3), pp.183-193. 10.1016/j.nupar.2020.04.004 . hal-03209178

**HAL Id: hal-03209178**

**<https://hal.inrae.fr/hal-03209178>**

Submitted on 24 Oct 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

## **La nutrition des mille premiers jours : quels enjeux ?**

Nutrition in the first 1000 days of life: what is at stake?

Dominique Darmaun

INRAe, UMR 1280, Physiologie des Adaptations Nutritionnelles (PhAN), CRNH-Ouest, Université de Nantes

& Unité Transversale de Nutrition, IMAD, CHU de Nantes

CHU Hôtel-Dieu, Place Alexis Ricordeau, 44035 Nantes cedex 1

Téléphone : 02 40 08 42 75 ou 02 53 48 20 04

Fax : 02 53 48 20 03

e-mail : [ddarmaun@chu-nantes.fr](mailto:ddarmaun@chu-nantes.fr)

**Résumé.** Durant les 1000 premiers jours de la vie, le rôle ‘traditionnel’ de la nutrition est de fournir les ‘matériaux’ requis pour assurer la croissance du bébé et son développement psychomoteur, mais un ‘nouvel’ enjeu est apparu à la fin du 20<sup>ème</sup> siècle : on sait désormais que la nutrition reçue par le fœtus et l’enfant de 0 à 2 ans a un effet rémanent qui ‘programme’ le risque du futur adulte de souffrir de maladies chroniques pendant le reste de sa vie. Une dénutrition *in utero* par réduction des apports en acides aminés au fœtus est responsable de la restriction de croissance intra-utérine (RCIU), qui augmente non seulement la morbi-mortalité périnatale mais aussi le risque, notamment d’obésité, hypertension, diabète de type 2 et d’insuffisance coronarienne, chez le futur adulte. Ces observations ont conduit au concept de l’origine précoce des maladies de l’adulte (*developmental origins of health and disease, DOHaD*). Les mécanismes, encore incomplètement élucidés, impliquent des altérations de la croissance de certains organes, des modifications épigénétiques, une sur-exposition fœtale au cortisol, ou la transmission materno-fœtale de modifications du microbiote, ou la croissance de rattrapage (*catch-up*) par elle-même. Après la naissance, une dénutrition est fréquente chez le prématuré et source de retard de croissance extra-utérin (RCEU), lui-même suivi d’une croissance de rattrapage tardive (*catch up growth*) qui a un impact nocif sur le futur adulte. Sans attendre de connaître les mécanismes fins de l’empreinte de la nutrition des 1000 premiers jours, des pistes simples de prévention existent déjà, fondées sur l’optimisation de la nutrition de la femme enceinte, l’intensification de la nutrition des prématurés en néonatalogie, et la promotion de l’allaitement maternel.

Mots-clés : *developmental origins of health and disease (DOHaD)*, dénutrition *in utero*, restriction de croissance intra-utérin (RCIU), retard de croissance extra-utérin (RCEU), croissance de rattrapage, empreinte nutritionnelle, programmation métabolique

Abréviations : DOHaD, *developmental origins of health and disease*; RCIU, retard de croissance intra-utérin ; RCEU, retard de croissance extra-utérin

**Abstract.** Supplying the ‘raw materials’ required to sustain growth and neurodevelopment has long been considered the sole role of nutrition in the first 1000 days of life. Towards the end of the 20<sup>th</sup> century, evidence from epidemiologist David Barker revealed that nutrition received in early life has another, possibly more important role, as it may ‘program’ the risk of developing chronic disease in later adulthood. *In utero* undernutrition, through impaired fetal amino acid availability, results in intrauterine growth restriction (IUGR), which increases not only perinatal morbi-mortality, but the risk of developing obesity, hypertension, type 2 diabetes, and coronary insufficiency in the future adult. Such evidence led to the emergence of the concept of the *developmental origins of health and disease (DOHaD)*. Its mechanisms, though incompletely understood, likely involve alterations in the growth of specific developing tissues, epigenetic modifications, fetal overexposure to cortisol, the transmission of altered microbiota from mother to child, or the effect of growth trajectory *per se*. After birth, undernutrition commonly occurs in preterm infants, and results in extra-uterine growth restriction (EUGR), followed by *catch up growth*, which may have deleterious long term effects on adult health. Even before the mechanisms of ‘nutritional programming’ are fully understood, simple nutritional strategies of prevention exist, and include the optimization of nutrition in pregnancy, intensifying nutrition of preterm infants in neonatology units, and the promotion of breastfeeding.

Key-words: *developmental origins of health and disease (DOHaD)*, undernutrition *in utero*, intra-uterine growth restriction (IUGR), extra-uterine growth restriction (EUGR), catch-up growth, nutritional imprinting, metabolic programming

- Introduction

On désigne sous le terme des '1000 premiers jours' la période qui s'étend de la conception de l'embryon au 2<sup>ème</sup> anniversaire de l'enfant puisque la grossesse dure environ 9 mois, soit 270 jours, et la période entre 0 et 2 ans, 2 fois 365 j soit 730 jours (270+730=1000). On sait depuis toujours que le début de la vie est une période de croissance fulgurante : le fœtus triple son poids entre 6 et 9 mois de grossesse, et le poids triple à nouveau entre la naissance et 1 an. Aussi, on a longtemps admis comme évident que la nutrition au début de la vie avait pour seul but de fournir les matériaux de construction et l'énergie requis pour assurer la croissance. Mais un autre enjeu tout aussi considérable a émergé dans les années 90, des travaux de l'épidémiologiste David Barker : les événements survenus durant la grossesse et les 2 premières années de vie de l'enfant, et particulièrement la vitesse de croissance au début de la vie, et, par conséquent, la nutrition reçue durant cette étape de la vie, pourrait laisser une 'empreinte' et avoir des conséquences à bien plus long terme, déterminant le risque de l'individu de souffrir de maladie chronique pendant toute la durée de sa vie adulte.

Dans cette courte revue, qui est loin d'être exhaustive, nous nous évoquerons en quoi une dénutrition au début de la vie, qu'elle survienne *in utero* ou dans les premiers mois de la vie extra-utérine, a un impact sur la santé du futur adulte. Nous évoquerons brièvement les causes et conséquences de la dénutrition *in utero* et du retard de croissance intra-utérin (RCIU), la naissance du concept de l'origine fœtale des maladies de l'adulte (*developmental origins of health and disease, DOHaD*), les

mécanismes possibles responsables de la DOHaD, puis décrivons comment la dénutrition post-natale, source de retard de croissance extra-utérin (RCEU), et la croissance de rattrapage (*catch up growth*) qui s'ensuit ont des conséquences à long terme, et enfin nous dégagerons quelques pistes de prévention de ces effets à long terme.

- ***Pourquoi s'intéresser à la nutrition des 1000 premiers jours?*** Tout d'abord, il est connu depuis la nuit des temps que les apports nutritionnels conditionnent la croissance. Le début de la vie est la seule période de la vie où l'individu-oeuf qui mesure une centaine de microns à la conception, produit un être humain qui mesure 50 cm et pèse environ 3kg à la naissance, 9 mois plus tard. Du point de vue nutritionnel, le fœtus est dans une situation étrange qui rappelle celle d'un cosmonaute en situation 'extra-véhiculaire' : il est dans la cavité amniotique comme le cosmonaute dans son scaphandre, en apesanteur relative dans un milieu aquatique (la cavité amniotique) stérile, isotherme à 37°C, protégé du froid inter-sidéral, mais totalement dépendant de la mère pour ses apports en nutriments et nourri par voie intraveineuse *via* le placenta et le cordon ombilical qui apporte l'oxygène (le fœtus n'ayant pas de poumon fonctionnel, et vivant en hypoxie relative), et les macro- et micronutriments. Durant ces 9 mois de 'nutrition parentérale' exclusive, le fœtus utilise presque exclusivement le glucose, et des acides aminés, pour ses besoins énergétiques [1]. Le fœtus n'est capable ni de 'brûler' des lipides, ni de produire du glucose par gluconéogenèse.

- *Quel est le coût nutritionnel d'une grossesse ?* Du point de vue énergétique, plusieurs méthodes ont été utilisées pour estimer les besoins en calories requis pour une grossesse. La méthode factorielle extrapole ces besoins à partir de la composition des tissus maternels (augmentation de la masse sanguine et du tissu adipeux maternel), placentaires et fœtaux déposés pendant la grossesse, et de la composition en macronutriments de ces tissus. Par exemple, pour 'construire' un bébé de 3000g, avec une prise de poids de 12,5kg, il faut déposer respectivement 825 g de protéines et 3825 g de lipides, soit l'équivalent de 85.000 kcal, une fois estimé le coût énergétique requis pour déposer ces nutriments [2]. Cette méthode repose sur de multiples hypothèses concernant l'efficacité de la synthèse protéique (p.ex. quel pourcentage des protéines ingérées se trouve effectivement incorporé dans les protéines fœtales), dont la plupart n'ont pas été testées, et est donc sujette à caution. La seconde méthode, plus modeste, repose sur l'observation des ingestats de femmes enceintes durant une grossesse normale. Cette approche aboutit à un 'surcoût' de 34.000 kcal en 9 mois, par rapport aux ingestats en dehors de la grossesse, soit moins de 125 kcal/j supplémentaires [3]. Comment expliquer ce faible coût ? Par des adaptations métaboliques durant toute la grossesse. Durant le premier trimestre, la masse de l'embryon ou du fœtus est relativement négligeable, et, par conséquent, ses besoins très faibles. L'augmentation de l'appétit de la mère aboutit à la mise en réserve de triglycérides dans son tissu adipeux, réserves qui vont être mobilisées durant le 3<sup>ème</sup> trimestre, lorsque la masse du fœtus et ses besoins nutritionnels deviennent importants, puisque le poids du fœtus passe de 1000 à 3000 g durant les 3 derniers

mois de la grossesse. Pour ce qui est des besoins en protéines, l'utilisation de méthodes isotopiques non-invasives a permis récemment de réévaluer les besoins entre 1,2 et 1.5 g/kg/j, respectivement au 1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre, ce qui est 20 à 30% plus élevé qu'en dehors de la grossesse [4].

- *Qu'est-ce qu'un 'petit poids' de naissance ?* Même si les besoins en calories requis pour 'construire' un fœtus sont modestes, une réduction des apports maternels a des conséquences graves. Pendant le siège de Rotterdam par les armées allemandes en 1944, on sait par exemple que les femmes enceintes hollandaises mangeaient à peine 700 kcal/j, et leurs bébés sont nés avec un faible poids de naissance, particulièrement ceux dont les mères ont été exposées à la famine durant le 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse [5]. Cela n'est pas très étonnant, dans la mesure où le fœtus triple normalement de poids (de 1000 à 3000g) entre 6 et 9 mois de grossesse. De multiples études épidémiologiques confirment, hélas, qu'une dénutrition de la mère entraîne une restriction de croissance intra-utérine (RCIU), qui peut aboutir à un faible poids de naissance [6,7]. Il est important de rappeler que 3 situations différentes peuvent conduire à un petit poids de naissance : 1) une naissance prématurée (avant 37 semaines de gestation, ce qui représente environ 7% des naissances en France ; [8] ; 2) un nouveau-né petit pour l'âge gestationnel (*small for gestational age, SGA*) avec un poids de naissance inférieur au 3<sup>ème</sup> ou 10<sup>ème</sup> centile pour le terme, mais une croissance régulière dans ce 'couloir' de croissance durant toute la grossesse (par exemple du fait de la petite taille des parents ; et enfin 3) un vrai retard de croissance intra-utérin (RCIU): SGA ou non, mais caractérisé par un ralentissement ('cassure' de la courbe)



de croissance *in utero* [9]. La cause la plus fréquente de RCIU est la dénutrition maternelle dans les pays en développement. Dans les pays industrialisés, les altérations de la vascularisation et de la fonction placentaire due à la pré-éclampsie, sont la cause la plus fréquente de RCIU, mais une dénutrition maternelle, quelle qu'en soit la cause (malabsorption, maladie inflammatoire chronique, etc.) a les mêmes conséquences à long terme.

Quelle que soit la cause du RCIU, le défaut d'apport en acides aminés au fœtus joue un rôle-clé dans la physiopathologie du ralentissement de la croissance fœtale, il s'agit donc d'un syndrome de dénutrition protéique fœtale [Fig 1] : 1) au cours de la grossesse normale, la concentration de la plupart des acides aminés est plus élevée dans le sang fœtal que dans le sang maternel, du fait d'un transport actif des acides aminés au travers du placenta ; il existe plusieurs transporteurs, notamment le système A qui transporte l'alanine et les petits acides aminés neutres, et le système L, qui transporte la leucine et les acides aminés ramifiés [10], et la concentration des acides aminés est plus faible dans le sang des fœtus atteints de RCIU [11] ; 2) chez la rate gestante, une inhibition spécifique du système de transport s A par un agent pharmacologique, suffit à induire un RCIU [12]; 3) une restriction de 20 à 8% de la teneur en protéines du régime maternel suffit à induire un RCIU chez la rate gestante [13]; ce RCIU est associé à une réduction de l'expression des transporteurs placentaires de plusieurs acides aminés, et cette expression diminue avant le ralentissement de croissance, ce qui suggère que la réduction du transport des acides

aminés pourrait être la cause, plutôt que la conséquence, du RCIU [14]; 3) dans les RCIU humains liés à une pré-éclampsie, on observe également une réduction de l'expression des transporteurs des acides aminés, sans réduction des transporteurs de glucose [15]; 4) dans plusieurs études cliniques, des acides aminés marqués aux isotopes stables ont été perfusés à des mères au cours d'un accouchement par césarienne : lorsque le fœtus est de poids normal, l'enrichissement (teneur en isotopes) dans le sang fœtal au cordon ombilical, est de l'ordre de 80% de l'enrichissement dans le sang maternel au même moment ; en revanche, la teneur en traceur du sang fœtal est beaucoup plus basse lorsque le fœtus naît avec un RCIU, ce qui suggère une réduction du transfert de l'acide aminé de la mère au fœtus [16]. La voie de signalisation du *mechanistic target of rapamycin* (mTOR) pourrait jouer un rôle central dans l'allocation des ressources entre mère et fœtus, en contrôlant l'expression des transporteurs placentaires de nutriments [15]. La réduction du transfert d'acides aminés de la mère au fœtus a deux effets : d'une part, le manque de 'matériaux' nécessaires à la synthèse protéique des tissu fœtaux, et d'autre part, une baisse de la sécrétion d'insuline par le pancréas fœtal, qui, à la différence du pancréas adulte, est normalement stimulé essentiellement par les acides aminés plutôt que par le glucose. Or l'insuline fœtale joue un rôle-clé dans la croissance fœtale, comme en témoigne la macrosomie (augmentation du poids de naissance) observée chez les fœtus exposés à une hyperglycémie maternelle durant la grossesse [18].

Même si la dénutrition protéino-énergétique est rare parmi les femmes en âge de procréer dans les pays industriels, les carences en micro-nutriments sont fréquentes et

peuvent avoir des conséquences graves sur le fœtus. Ainsi, la carence en acide folique (vitamine B9) en période péri-conceptionnelle, peut aboutir à un défaut de fermeture du tube neural avec spina bifida. La recommandation actuelle est de supplémenter par 400µg/j d'acide folique toutes les femmes enceintes, et 5 mg/j celles qui ont un antécédent de spina bifida lors d'une grossesse antérieure. La principale difficulté dans la prévention tient au fait que la carence en vitamine B9 a des effets au tout début de la gestation, alors que la mère peut ignorer qu'elle est enceinte [19]. De multiples autres carences dans l'alimentation de la mère—notamment en fer, vitamines A, D et B12—peuvent retentir sur la croissance fœtale, et l'on pourrait dresser une liste des situations où une femme enceinte présente un risque nutritionnel et devrait bénéficier d'une consultation diététique [20] (Tableau 1). Une situation de carences vitaminiques multiples fréquente est la grossesse des mères obèses, particulièrement après chirurgie bariatrique [21].

- *Le concept d'empreinte nutritionnelle.* A la fin des années 1990, les travaux de l'épidémiologiste britannique David Barker viennent bouleverser les enjeux de la nutrition du fœtus. Confrontant les poids de naissance des bébés nés dans le comté du Hertfordshire soigneusement colligés par les sages-femmes dès le début du 20<sup>ème</sup> siècle, aux données des registres de décès de la fin du 20<sup>ème</sup> siècle dans le même comté, Barker observe que les adultes nés avec un poids inférieur à 5 livres (2,5 kg) ont un risque 4 fois plus élevé de présenter, plusieurs décennies plus tard, un diabète de type 2 [22,23] [Fig 2]. De même, plus le poids de naissance est faible, plus ces individus ont

eu de risques de souffrir, durant leur vie adulte, d'hypertension artérielle, et ce, d'autant plus que le poids du placenta était élevé [24]. En d'autres termes, un retard de croissance intra-utérin est associé à un risque élevé de souffrir, plusieurs décennies plus tard, de syndrome métabolique ou de maladie cardiovasculaire, et ce d'autant plus que le placenta était gros, c'est-à-dire que le rapport poids de naissance/poids du placenta, index de fonction placentaire, était faible. Des données de nombreuses autres cohortes viendront conforter ces observations. Ainsi, les adultes nés à Rotterdam et exposés à la famine pendant le premier trimestre de la grossesse ont un risque de développer une insuffisance coronarienne 10 ans plus tôt que leurs compatriotes non exposés à la famine, tandis que ceux qui avaient été exposés à la famine en fin de gestation ont un risque plus élevé de surpoids et d'obésité [25,26]. Ces observations ont abouti au concept de 'l'origine développementale de la santé et des maladies' (*developmental origins of health and disease, DOHaD*), ou 'programmation nutritionnelle', ou 'empreinte métabolique'. Dans ce paradigme, les perturbations de la nutrition au début de la vie ont non seulement des conséquences à court terme sur la morbi-mortalité et la croissance en période périnatale, mais laissent une 'empreinte' durable qui 'règle les thermostats' et conditionne le risque de maladie chronique pendant tout le reste de la vie. Barker émet l'hypothèse du *thrifty phenotype* (phénotype économe) [27], qui postule que la carence d'un ou plusieurs nutriments pendant la grossesse, induit une adaptation du fœtus qui lui permet de survivre à une situation de pénurie, *via* un réglage de la fonction des tissus ou de l'activité enzymatique de certaines voies métaboliques ; si ces 'réglages' persistent après la naissance, dans un contexte

d'abondance nutritionnelle, il y a discordance (*mismatch*) entre les apports et les adaptations métaboliques 'programmées' *in utero*, ils ne sont plus adaptés à cette nouvelle situation et aboutissent à un dérèglement métabolique, avec par exemple mise en réserve excessive de l'énergie consommée, faisant le lit de l'obésité. Cette théorie, issue d'observations épidémiologiques, ne fait que corrélérer des observations faites à deux étapes de la vie distantes de plusieurs décennies [28]. La question de savoir comment l'organisme garde la « mémoire » de la situation nutritionnelle qui prévalait *in utero* reste entière. L'association entre faible poids de naissance et risque métabolique à long terme semble en tout cas s'exercer même lorsque le poids de naissance est dans la zone normale, pour ce qui est de la corrélation inverse entre masse grasse à l'âge adulte et faible poids de naissance [29]. Enfin, l'association entre faible poids de naissance et pathologie chronique à l'âge adulte ne concerne pas que le risque de maladies cardio-métabolique, de multiples autres associations ont été observées, comme par exemple entre faible poids de naissance et un risque accru de cancer mammaire à l'âge adulte [30].

• *Quels sont les mécanismes responsables de cette 'mémoire' ou cette 'empreinte' des conditions nutritionnelles prévalant au début de la vie ?*

Un grand nombre de mécanismes potentiels ont été invoqués [31]. Parmi ces mécanismes (Tableau 2), on peut imaginer que la nutrition *in utero* (a) impacte la croissance de tissus particuliers ; (b) produise une surexposition fœtale au cortisol

maternel ; (c) agisse via des modifications épigénétiques [Fig. 3] ; (d) impacte le fœtus *via* des modifications du microbiome maternel ; ou enfin (e) que l'effet à long terme de la nutrition *in utero* soit médié par la trajectoire de croissance suivie par l'enfant après la naissance. Il est probable qu'aucun de ces mécanismes n'est exclusif, et qu'ils sont tous plus ou moins impliqués, et nous les évoquons brièvement ci-dessous.

(a) *Rôle de la croissance tissulaire in utero.* Il est établi que le RCIU réduit le nombre de néphrons, et que ce nombre est définitif à la naissance. Un RCIU pourrait donc induire, par 'réduction néphronique' une plus grande susceptibilité à développer une hypertension artérielle ou une insuffisance rénale, comme c'est le cas après néphrectomie unilatérale expérimentale chez le rat adulte [32]. De même, le nombre de cellules  $\beta$  des îlots pancréatiques est réduit dans un modèle de RCIU induit par ligature de l'artère utérine pendant la grossesse, accroît le risque de diabète chez le rat devenu adulte [33].

(b) *Rôle du cortisol.* La sécrétion maternelle de cortisol s'élève physiologiquement au cours de la grossesse mais une enzyme placentaire, la *11- $\beta$ -OH-steroid dehydrogenase type 2* ( $\beta$ -HSD<sub>2</sub>) inactive le cortisol, et évite donc la transmission d'une hypercortisolémie au fœtus. Le stress, la dénutrition, ou un syndrome inflammatoire survenant chez la mère, inhibe l'expression de la  $\beta$ -HSD<sub>2</sub>, ce qui conduit à une surexposition du fœtus au cortisol, ce qui pourrait infléchir la croissance de certains tissus ou l'activité de certaines voies métaboliques chez le fœtus. A l'appui de cette hypothèse, on peut citer :1) le fait que dans une cohorte d'enfants américains, le poids

de naissance est corrélé à l'activité de la  $\beta$ -HSD<sub>2</sub> placentaire [34] ; 2) l'abus de réglisse (connue pour inhiber la  $\beta$ -HSD<sub>2</sub>) pendant la grossesse est associé à une réduction de la durée de la gestation [35] et du quotient intellectuel à l'âge de 8 ans [36] ; 3) sur une cohorte américaine, lorsque les enfants ont été classés selon le quintile d'exposition au cortisol pendant la grossesse, les enfants du quintile le plus élevé d'exposition avaient un quotient intellectuel verbal inférieur de 5.5 points à l'âge de 9 ans, comparés à ceux des autres quintiles [37]; et enfin 4) chez l'animal, une masse considérable de données démontre qu'un traitement par la dexaméthasone à fortes doses durant la grossesse impacte le développement cérébral et la croissance des descendants [38]. On ignore si une simple dose anténatale de bétaméthasone (traitement utilisé en routine pour favoriser la maturation du surfactant pulmonaire lors des accouchements prématurés) a ou non un effet délétère [39].

(c) *Rôle des modifications épigénétiques.* L'idée d'un effet direct de l'environnement *in utero* sur les gènes ('empreinte' nutritionnelle) paraît en contradiction avec le déterminisme génétique du phénotype. Elle évoque la querelle entre les théories de l'évolution de Darwin et de Lamarck. En effet, dans une conception Darwinienne, l'adaptation de l'espèce se produit au fil des générations par des mutations survenant au hasard : les mutations conduisant à une meilleure adaptation au milieu sont ensuite 'sélectionnées' par la nature parce qu'elles vont favoriser la reproduction des individus les plus aptes porteurs de cette mutation 'bénéfique' (*survival of the fittest*) [40]. En revanche, selon la conception de Lamarck, c'est le milieu qui agit sur le développement

d'un organe pour améliorer sa fonction chez un individu déjà né, et ce caractère est ensuite transmis aux descendants [41]. La théorie de Lamarck est longtemps apparue en complète contradiction avec la génétique moderne puisque la séquence de l'ADN reste inchangée après la conception de l'individu. Les modifications épigénétiques pourraient en fait réconcilier les deux théories. En effet, il s'agit de modifications, non pas de la séquence de l'ADN des gènes, mais de son 'emballage' par exemple par l'attachement de radicaux méthyles sur des promoteurs de gènes, ou l'acétylation des protéines (les histones) autour desquelles s'enroule l'ADN, dans la chromatine. Ces modifications peuvent être induites par le milieu, p.ex., des nutriments, lors de périodes 'sensibles' du développement où de vastes remaniements de la structure de la chromatine se produisent, au début de la vie. Ces modifications impactent en effet l'expression des gènes. Par exemple, la méthylation du promoteur d'un gène inhibe en général son expression. Comme ces modifications épigénétiques sont ensuite copiées à l'identique lors de la mitose, voire au cours de la méiose, elles peuvent persister depuis la vie fœtale jusqu'à l'âge adulte, voire être transmises par les gamètes d'une génération à la suivante [42,43]. Ainsi pourrait-on presque dire que l'empreinte nutritionnelle réconcilie les théories opposées de Darwin et de Lamarck ! Alors que des mécanismes épigénétiques ont été mis en évidence dans un grand nombre d'études expérimentales [44], on dispose de peu d'éléments dans l'espèce humaine. A titre d'exemple, une modification de la méthylation de certains gènes-clés comme l'*insulin-like growth factor 2* (Igf-2) a été décrite chez des adultes hollandais qui avaient été exposés à la famine *in utero* [45]. Quelques études ont mis en évidence sur les



globules blancs circulants de sujets adultes obèses des modifications de méthylation du gène de la pro-opiomélanocortine (POMC, une pré-hormone qui joue un rôle clé dans la régulation de la satiété), corrélées à l'état nutritionnel de leur mère en période péri-conceptionnelle [46]. D'autres effecteurs épigénétiques, comme les micro-ARN, pourraient également être impliqués [47].

Des données qui commencent à émerger suggèrent que l'état nutritionnel du père pourrait aussi jouer un rôle. Dans une cohorte suédoise, l'exposition à une alimentation trop abondante chez le grand-père paternel en période pubertaire était associée à une augmentation de la mortalité (notamment par cancer) des petits-enfants uniquement chez les garçons, pas chez les filles, ce qui suggère une transmission *via* les spermatozoïdes [48]. Les micro-ARN pourraient être impliqués dans l'effet de la nutrition paternelle sur la descendance, dans la mesure où les micro-ARN sont très abondants dans le spermatozoïde, leur implication est apparente dans des modèles d'obésité paternelle chez l'animal [49,50] et des modifications de micro-ARN mir-155 et mir-122, respectivement impliqués dans l'inflammation et le métabolisme du père ont été observés dans le sperme d'adultes obèses [51].

(d) *Rôle du microbiote*. Le nouveau-né naît quasiment stérile, et se 'contamine' avec le microbiote vaginal et fécal de la mère lors de l'accouchement [52]. Par la suite, le microbiote du nouveau-né se 'complexifie' et paraît définitivement 'formaté' pour la vie, dès l'âge de 2 ans [53]. On sait aussi depuis les années 2000 que, chez l'adulte, le

microbiote est modifié par l'état nutritionnel ou la santé de l'individu, et est capable à son tour d'influencer la fonction de plusieurs organes [54-56]. On peut donc imaginer qu'une dénutrition (ou une surnutrition) maternelle conduise à la transmission au nouveau-né d'un microbiote modifié, qui pourrait à son tour, affecter le développement du bébé, par 2 mécanismes différents, direct ou indirect [Fig. 4]. Un impact direct du microbiote transmis sur des gènes du bébé est plausible : certaines bactéries produisent du butyrate, capable d'inhiber l'histone-desacétylase [57], donc d'avoir un effet sur les 'marques' épigénétiques de gènes de l'enfant. La transmission d'un microbiote modifié pourrait aussi avoir un effet indirect, en induisant un 'formatage' définitif du microbiote du futur adulte, qui aurait à son tour un effet sur le métabolisme de l'enfant. A titre d'exemple, on peut citer l'effet possible d'une exposition aux antibiotiques au tout début de la vie. Sur une cohorte de 28 354 dyades mère-enfant d'une cohorte danoise, le fait d'avoir été exposé à un traitement antibiotique dans les 6 premiers mois de la vie augmentait le risque pour l'enfant de devenir obèse lorsqu'il était né de mère de poids normal (OR: 1.54, 95% CI: 1.09-2.17), mais réduisait ce risque chez les enfants nés de mères en surpoids (OR: 0.54, 95% CI: 0.30-0.98) [58]. Ainsi tout se passe comme si les antibiotiques avaient détruit un 'bon' microbiote chez les mères de poids normal, et détruit un microbiote néfaste obésogène, chez les mères obèses. L'existence d'un microbiote dans le lait maternel a été récemment établie, et celui-ci étant lié à la corpulence de la mère [59], pourrait participer à la 'programmation' post-natale du nourrisson. L'hypothèse d'un rôle du microbiote dans la DOHaD, d'émergence récente, reste débattue dans la littérature.

(e) *Rôle de la croissance de rattrapage (catch up growth)*. Outre les mécanismes évoqués plus haut, le RCIU (ou, plus généralement les stress subis pendant la gestation) pourraient avoir un effet à long terme non pas par eux-mêmes, mais à cause de ce qui se passe après la naissance, comme des modifications de la trajectoire de croissance post-natale.

- *Quel rôle joue la trajectoire de croissance post-natale ?* Après la naissance, le rythme de croissance reste époustouflant : un nouveau-né normal grossit de 1 g/h, le poids triple (de 3 à 10kg), et la taille augmente de 50% (de 50 à 75 cm) entre 0 et 12 mois. Il faut toutefois rappeler que la composition corporelle d'un enfant n'est pas celle d'un adulte en miniature : le tissu adipeux, qui représente 20 % du poids chez un adulte sain, ne représente que 10% du poids d'un nouveau-né à terme [60]. La croissance est inégale entre les organes : la masse du cœur augmente d'un facteur 15 entre la naissance et l'âge adulte, celle du cerveau ne fait que tripler, et sa croissance en masse cesse dès l'âge de 4 ans, même si la structure du cerveau continue de se complexifier jusqu'à l'âge adulte [61]. L'un des enjeux de la nutrition des 1000 premiers jours est là : durant cette 'fenêtre de tir', toute carence ou excès d'un nutriment peut avoir un impact irrémédiable sur la structure ou la fonction du système nerveux central. Cet enjeu est clair chez les nouveau-nés prématurés. Bien que la survie des prématurés (<35 semaines d'âge gestationnel) et surtout des grands prématurés (<32 semaines) ait fait des progrès spectaculaires dans les 20 dernières années, 5% des enfants d'âge

scolaire nés prématurés de la cohorte EPIPAGE étaient en classe spécialisée et 18 % ont redoublé une classe, contre respectivement 1 et 5 % des enfants nés à terme [62]. Du fait de l'immaturation de leur système digestif, les grands prématurés reçoivent le plus souvent une nutrition parentérale dans les premiers jours de vie, nutrition parentérale qui est ensuite relayée par une nutrition entérale à débit constant [63]. La difficulté à nourrir ces enfants explique qu'il est difficile de reproduire chez ces enfants la vitesse de croissance observée chez les fœtus normaux lors du 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse. Près de la moitié des grands prématurés ont une croissance initiale plus lente et accumulent ainsi un retard de croissance extra-utérin (RCEU) [64]. Sur une cohorte de 495 prématurés nés avec un poids compris entre 500 et 1000 g, Ehrenkranz et al ont classé les enfants en fonction de leur vitesse de croissance pondérale durant les premières semaines de vie lors du séjour en Néonatalogie : ceux qui avaient grandi au rythme de 21 g/kg/j avaient un risque 2 fois plus faible d'avoir un retard psychomoteur sévère (quotient de développement <70) à 2ans, que ceux qui avaient pris seulement 12g/kg/j [65]. Le RCEU semble donc associé à un risque de retard psychomoteur. Aussi les néonatalogistes s'efforcent-ils de 'pousser' au maximum la croissance initiale des prématurés, dans l'espoir d'assurer un développement optimal. Toutefois, des données plus récentes ont semé le doute. En effet, une croissance rapide entre 0 et 4 ans est corrélée à une réduction de la sensibilité à l'insuline mesurée à cet âge [66]. En d'autres termes, faut-il assurer une croissance initiale rapide pour permettre un meilleur développement cérébral, au prix d'un risque métabolique plus élevé plus tard dans l'enfance ou à l'âge adulte ? Une méta-analyse récente confirme

que les anciens prématurés sont exposés à un risque plus élevé d'avoir une glycémie, une insulinémie, une masse grasse, et une tension artérielle plus élevées à l'âge adulte [67]. Dès la sortie de Néonatalogie, les prématurés présentent un excès relatif de masse grasse, par rapport aux nouveau-nés à terme, particulièrement chez les garçons [60], avec une augmentation de la graisse viscérale [68], qui n'est cependant pas constamment retrouvée [69]. Cet excès relatif de masse grasse reflète en fait un déficit de masse maigre, et le développement psychomoteur mesuré par le score ASQ à l'âge de 2 ans est corrélé pourcentage de masse maigre à la sortie d'hospitalisation [70]. Il semble d'ailleurs que les garçons soient plus sensibles à un défaut de croissance [71]. La question est de savoir quelle est la période où le 'rattrapage de croissance' (*catch-up growth*) le plus à risque de désordre métabolique à long terme : en fait, la période où une croissance rapide (changement de 'couloir') est à risque ne semble pas être la période néonatale, mais celle entre l'âge de 1 et 4 ans [72]. Ces données rappellent celles observées sur la cohorte de Helsinki de 8760 sujets suivis depuis la naissance ; parmi ceux-ci, les 444 sujets qui durent être hospitalisés à l'âge adulte pour une maladie coronarienne avaient en moyenne une corpulence inférieure à la moyenne à l'âge de 2 ans, et avaient croisé les percentiles d'IMC vers le haut plus tard dans l'enfance [73]. Une croissance rapide dans les premiers mois de vie n'implique donc pas nécessairement un risque à long terme. A l'inverse, bien qu'une croissance lente soit observée chez les prématurés nourris par du lait maternel, leur développement psychomoteur est meilleur à l'âge de 2 ans [74]. Plusieurs explications sont possibles : soit (a) il n'y a pas de lien de cause à effet entre vitesse de croissance initiale et

développement psychomoteur : il pourrait s'agir d'une simple corrélation, les prématurés le plus gravement malades ayant à la fois la plus faible croissance initiale et le moins bon développement psychomoteur ; soit (b) certains constituants du lait maternel ont par eux-mêmes un effet bénéfique sur le développement cérébral ; soit (c) des facteurs confondants liés au fait que l'enfant soit allaité, favorisent le développement cérébral, que ces facteurs soient connus (comme le niveau d'éducation de la mère), ou encore inconnus. Prises dans leur ensemble, ces données conduisent à recommander des apports élevés en protéines (3,5-4 g/kg/j) chez les nouveau-nés prématurés dans les premières semaines de vie (notamment les premiers jours lorsqu'ils sont dépendants de la nutrition intraveineuse), afin d'éviter que se constitue un retard de croissance extra-utérin, puisque c'est en évitant ce RCEU que l'on pourra éviter la croissance de rattrapage et ses conséquences nocives à long terme. [75].

La situation est tout autre chez l'enfant né à terme. Dans une étude randomisée européenne, des nourrissons nourris à l'aide d'une préparation pour nourrissons (lait infantile) riche en protéines, avaient un indice de corpulence plus élevé à l'âge de 6 ans que ceux qui recevaient un lait moins riche en protéines (1,8 vs 2,2 g/100 kcal au 1<sup>er</sup> âge, puis 2,9 vs 4,4 g/100 kcal au 2<sup>ème</sup> âge) [76]. La pertinence de ces résultats est controversée, puisque les laits infantiles plus récents, à teneur en protéines moindre, de l'ordre de 1,6 g/100 kcal (1,1 g/100 mL) assurent une croissance adéquate [77], bien inférieure à ceux utilisés dans cette étude. Toutefois, une enquête récente sur un vaste échantillon de la population française montre que la grande majorité des enfants

français ont, dès l'âge 1 an, des apports protéiques qui dépassent le triple des apports recommandés [78].

Par quels mécanismes la croissance accélérée, ou des apports protéiques trop élevés, induisent-ils des effets métaboliques à long terme ? Les études expérimentales chez l'animal apportent des indices. Dans une étude chez la souris, Ozanne et al ont soumis des souris gestantes soit à un régime normal, soit à un régime appauvri en protéines pendant la gestation. Les mères dénutries ont donné naissance à des souriceaux de faible poids de naissance. Ceux-ci ont ensuite été soumis à diverses 'trajectoires' nutritionnelles, selon qu'ils ont été allaités par une mère dénutrie ou nourrie normalement, puis sevrés à l'aide d'un régime équilibré, ou d'un régime trop riche en calories et en protéines (régime 'cafeteria') [79]. Le seul critère de jugement était la longévité des souriceaux : les souriceaux nés de mère dénutrie, puis allaités par une mère normale, et enfin nourris par un régime 'cafeteria' ont eu la longévité la plus courte, réduite de 250 jours par rapport aux souriceaux 'témoins' nourris par des mères normales et sevrés avec un régime équilibré. La différence de survie peut paraître triviale, mais, si on l'extrapole à la longévité dans l'espèce humaine, elle est énorme, de l'ordre d'une vingtaine d'années. Pour explorer le rôle spécifique des apports protéiques précoces, nous avons utilisé un modèle d'allaitement artificiel chez le rat, le modèle du '*pup in the cup*' : dans ce modèle, des ratons nouveau-nés reçoivent une alimentation entérale exclusive *via* une gastrostomie du 5<sup>ème</sup> au 15<sup>ème</sup> jour de vie, ce qui permet un contrôle complet de leurs apports ; les ratons sont ensuite sevrés avec un

régime normal. Dans ce modèle, le simple fait d'avoir reçu durant 10 j en début de vie, un lait où la teneur en protéines était augmentée de 50%, n'a pas eu d'effet immédiat mais a suffi pour entraîner, après l'âge de la puberté, une prise de poids excessive, associée à une augmentation de la masse adipeuse et de la taille des adipocytes, des triglycérides circulants, et du rapport insulïnémie / glycémie, en d'autres termes, ce qu'on désignerait par 'syndrome métabolique' chez l'humain [80]. Dans un modèle plus simple, des rats nés avec un faible poids de naissance, ont été soumis ou non à un rattrapage de croissance en les faisant adopter et allaiter par des mères recevant des apports pauvres ou riches en protéines pendant la lactation. Le comportement alimentaire des rats a ensuite été évalué une fois qu'ils ont atteint l'âge adulte : les rats qui avaient présenté un rattrapage de croissance en début de vie réduisaient moins leur prise alimentaire que les rats témoins après injection de leptine, ce qui traduit une résistance à l'effet anorexigène de la leptine [81], et avaient une préférence pour les aliments les plus gras [82]. Si l'on expose ces rats nés avec un RCIU, une fois qu'ils ont atteint l'âge adulte, à un régime 'obésogène' (riche en calories et hyperlipidique), on observe une prise exagérée de masse grasse et une 'inflexibilité métabolique' qui traduit une difficulté à augmenter l'utilisation des lipides comme carburants [83], et est considéré comme une étape menant au diabète de type 2 chez l'humain. Un effet à long terme du RCIU est également détectable dans d'autres tissus, comme l'intestin : ainsi, des rats nés avec un RCIU ont-ils, à l'âge adulte, une augmentation de la masse adipeuse associée à l'intestin, qui est associée à des lésions histologiques (réduction de la prolifération cellulaire et des cellules caliciformes), des



altérations du métabolisme entérocytaires (baisse de l'utilisation du butyrate, principal carburant des colonocytes, stress oxydant et stress du reticulum endoplasmique), et de la fonction barrière intestinale : baisse de la résistance électrique de l'épithélium, passage exagéré d'endotoxine au niveau du sang systémique, associées à des modifications épigénétiques avec moindre acétylation des histones H3 et H4 [84], [85].

- *Que faire ?* Même si bien des mécanismes restent à éclaircir, il est désormais clair que la nutrition des 1000 premiers jours est un déterminant majeur de la santé tout au long de la vie. Ce constat peut être, d'une certaine façon, effrayant, tant il semble faire peser de responsabilité sur les épaules de la mère, du père, voire des futurs parents, puisque chacun de leurs comportements risque de retentir sur la santé de leurs enfants et des générations futures. S'agit-il d'une 'programmation' irréversible ? Un enfant né avec un faible poids de naissance est-il 'condamné' au diabète à l'âge adulte ? Que faire pour l'éviter ?

D'abord continuer à chercher pour comprendre quels sont les enfants les plus exposés au risque ? C'est en particulier le rôle des sociétés savantes de soutenir cette recherche. Une société internationale, la *DOHaD Society*, a été créée en 2003, et la société francophone SF-DOHaD créée en 2012, poursuit les mêmes objectifs dans l'aire francophone. Ensuite, pour relativiser l'impact de la 'programmation' métabolique ou 'empreinte nutritionnelle', il ne s'agit que d'un 'nouveau' facteur de risque parmi les autres : on a longtemps considéré que trois 'piliers', les gènes, l'alimentation et le mode de vie d'un adulte déterminaient son risque de souffrir de maladie cardiovasculaire

ou métabolique plus tard. On sait désormais qu'un quatrième pilier, la nutrition—et l'exposition à d'autres facteurs environnementaux—auxquels le fœtus et le nourrisson ont été exposés durant la vie fœtale et le début de la vie postnatale, a une forte influence [86].

Pour prévenir les effets 'nocifs' d'une dénutrition périnatale, une première approche pourrait reposer sur la prévention. Peut-on par exemple, prévenir la dénutrition fœtale qui conduit au retard de croissance fœtale ? Sur un modèle de RCIU induit chez le rat par la réduction des apports protéiques de la rate gestante, nous avons émis l'hypothèse qu'un apport en citrulline pourrait atténuer le RCIU. Pourquoi la citrulline? Cet acide aminé 'exotique' n'est pas incorporé dans les protéines. Synthétisé dans l'intestin grêle, la citrulline échappe à la captation par le foie et est capté par le foie, où elle est convertie en arginine ; libérée dans le sang systémique, l'arginine est le seul précurseur du monoxyde d'azote (NO), médiateur qui a un effet vasodilatateur. Comme précurseur de NO, la citrulline pourrait augmenter le débit sanguin placentaire. En outre, dans d'autres modèles de dénutrition, comme le rat âgé ou entérectomisé, la citrulline a un effet anabolisant sur la synthèse protéique musculaire [87]. Sur un modèle de RCIU chez la rate dénutrie, nous avons montré que la citrulline accélère la croissance fœtale, stimule puissamment la synthèse protéique dans le muscle fœtal, et stimule l'expression de gènes-lésés dans la vascularisation ou la croissance placentaire, respectivement le *vascular endothelial growth factor* (VEGF) et l'*insulin-like growth factor 2* (IGF-2) [88,89]. On ignore si cet effet est transposable à la

pré-éclampsie, première cause de RCIU dans l'espèce humaine. De la même façon, la façon la plus efficace de prévenir les effets nocifs de la croissance de rattrapage, il est souhaitable de prévenir le retard de croissance extra-utérin chez le prématuré, ce qui paraît faisable en 'intensifiant' la nutrition des prématurés dans les premières semaines de vie [90].

Une autre piste serait de contrecarrer les effets délétères à long terme du RCIU. Par exemple, un traitement par le phénylbutyrate, modulateur du stress du réticulum endoplasmique, combiné à la glutamine, carburant des cellules intestinales, atténue les lésions intestinales apparaissant chez les rats adultes nés avec un RCIU [85]. Il ne s'agit là bien sûr que de simples pistes, parmi des dizaines d'autres approches.

Certaines 'interventions' possibles existent en fait depuis toujours, comme l'allaitement maternel. La réduction de l'incidence des infections au cours de la première année de vie du nourrisson est le bénéfice le plus documenté de l'allaitement maternel. Les autres bénéfices, comme la réduction de l'incidence de l'obésité ou d'autres maladies chroniques de l'adulte, sont encore débattus, car ils sont mis en évidence dans des études observationnelles [91]. Il est par exemple, avéré que les adultes qui ont été allaités dans leur enfance ont une cholestérolémie réduite par rapport à ceux qui ont été nourris au biberon [92], sans que le mécanisme en soit élucidé [Fig 5]. En effet, de multiples facteurs confondants, comme le statut socio-économique et l'éducation de la mère, influent sur le choix de la mère d'allaiter ou non [93]. Pour des raisons éthiques évidentes, presque aucune étude randomisée n'a été

entreprise pour étudier l'impact de l'allaitement *per se* : l'une des rares études randomisées récentes, l'étude PROBIT réalisée en Biélorussie a montré un bénéfice de l'allaitement maternel sur le risque de troubles du comportement alimentaire [94], mais pas sur le quotient intellectuel [95] ou les facteurs prédictifs du risque cardiovasculaire [96] à l'âge de 11 ans. L'effet démontré de l'allaitement sur le microbiote de l'enfant pourrait néanmoins agir sur plusieurs gènes via des modifications épigénétiques induites par la production bactérienne de butyrate ou d'acide folique [97].

Au total, il est désormais établi que la nutrition des 1000 premiers jours ne sert pas seulement à assurer la croissance des bébés et leur développement psychomoteur, mais qu'elle 'règle les thermostats' qui déterminent (au même titre que les gènes et le mode de vie) le risque de maladies chroniques du futur adulte. On parle donc de l'origine développementale (ou précoce) des maladies de l'adulte. Les mécanismes qui assurent cette 'mémoire' ou 'programmation, cette 'empreinte' de la nutrition reçue au début de la vie sont probablement multiples et font l'objet de recherche intensive. Sans attendre d'en connaître complètement les mécanismes, il est possible de prévenir ses effets potentiellement nocifs. A cette fin, il est clair qu'il faut, par l'éducation des professionnels de santé et des parents et futurs parents : 1) prévenir ou corriger la dénutrition et les carences maternelles dès la période pré-conceptionnelle ; 2) tenter de prévenir le retard de croissance extra-utérin grâce à une nutrition intensive chez les

prématurés en néonatalogie ; 3) éviter l'apport protéique excessif chez les enfants à terme ; 4) promouvoir l'allaitement maternel, étalon-or de l'alimentation du nourrisson de 0 à 6 mois ; et enfin 5) surveiller la vitesse de croissance 'comme le lait sur le feu'.

#### Remerciements :

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance à l'ensemble des chercheurs, cliniciens-chercheurs, ingénieurs, techniciens doctorants et post-doctorants de l'unité de recherche Physiopathologie des Adaptations Nutritionnelles (PhAN), que j'ai eu la chance d'animer. Je remercie l'INRAe, l'Agence Nationale de la Recherche, l'*Ajinomoto Amino Acid Research Program*, la Région des Pays de la Loire, l'ESPEN, la SFNCM, la Société Française de Pédiatrie et tous les autres qui ont contribué au financement de certains des travaux évoqués ici. Je présente mes sincères excuses à ceux et celles dont, faute de place, je n'ai pas pu citer les travaux.

#### Références.

1. Girard J. Control of fetal and neonatal glucose metabolism by pancreatic hormones. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1989;3:817–836.
2. Butte NF, King JC. Energy requirements during pregnancy and lactation. *Public Health Nutr*. 2005;8(7A):1010-27
3. Prentice AM, Spaaij CJ, Goldberg GR, et al. Energy requirements of pregnant and lactating women. *Eur J Clin Nutr* 1996;50 Suppl 1:S82–S11.
4. Elango R, Ball RO. Protein and Amino Acid Requirements during Pregnancy. *Adv Nutr* 2016 ;7:839S-44S.
5. Stein Z, Susser M. The Dutch famine, 1944-1945, and the reproductive process. II. Interrelations of caloric rations and six indices at birth. *Pediatr Res* 1975;9:76–83.
6. Black RE, Victora CG, Walker SP, Bhutta ZA, Christian P, de Onis M, Ezzati M, Grantham-McGregor S, Katz J, Martorell R, Uauy R. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet* 2013;382:427–51.
7. Papatthakis PC, Singh LN, Manary MJ. How maternal malnutrition affects linear growth and development in the offspring. *Mol Cell Endocrinol* 2016;435:40–47.
8. Blondel B, Lelong N, Kermarrec M, Goffinet F; Coopération nationale des Enquêtes Nationales Périnatales. La santé périnatale en France métropolitaine de 1995 à 2010. Résultats des enquêtes nationales périnatales. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2012;41:151–166.
9. Vayssière C, Sentilhes L, Ego A, et al. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;193:10–18.
10. Battaglia FC, Regnault TR. Placental transport and metabolism of amino acids. *Placenta* 2001;22:145-161.
11. Cetin I, Marconi AM, Bozzetti P, Sereni LP, Corbetta C, Pardi G, Battaglia FC. Umbilical amino acid concentrations in appropriate and small for gestational age infants: a biochemical difference present in utero. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:120-126.
12. Cetin I, Pardi G. Fetal metabolism of amino acids. *J Perinat Med* 1994;22 Suppl 1:35–38.

13. Cramer S, Beveridge M, Kilberg M, Novak D. Physiological importance of system A-mediated amino acid transport to rat fetal development. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002;282:C153–C160.
14. Fança-Berthon P, Michel C, Pagniez A, Rival M, Van Seuningen I, Darmaun D, Hoebler C. Intrauterine growth restriction alters postnatal colonic barrier maturation in rats. *Pediatr Res* 2009;66:47–52.
15. Jansson N, Pettersson J, Haafiz A, et al. Down-regulation of placental transport of amino acids precedes the development of intrauterine growth restriction in rats fed a low protein diet. *J Physiol* 2006;576:935–946.
16. Jansson T, Powell TL. IFPA 2005 Award in Placentology Lecture. Human placental transport in altered fetal growth: does the placenta function as a nutrient sensor? -- a review. *Placenta* 2006;27 Suppl A:S91–S97.
17. Paolini CL, Marconi AM, Ronzoni S, et al. Placental transport of leucine, phenylalanine, glycine, and proline in intrauterine growth-restricted pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5427–5432.
18. Schwartz R, Gruppuso PA, Petzold K, Brambilla D, Hiilesmaa V, Teramo KA: Hyperinsulinemia and macrosomia in the fetus of the diabetic mother. *Diabetes Care* 1994;17:640–648.
19. Scholl TO, Hediger ML, Schall JI, Khoo CS, Fischer RL. Dietary and serum folate: their influence on the outcome of pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1996;63:520–525.
20. Mousa A, Naqash A, Lim S. Macronutrient and Micronutrient Intake during Pregnancy: An Overview of Recent Evidence. *Nutrients* 2019;11(2):443.
21. Jans G, Matthys C, Bogaerts A, Lannoo M, Verhaeghe J, Van der Schueren B, Devlieger R. Maternal micronutrient deficiencies and related adverse neonatal outcomes after bariatric surgery: a systematic review. *Adv Nutr* 2015;6:420–429.
22. Syddall HE, Aihie Sayer A, Dennison EM, Martin HJ, Barker DJ, Cooper C. Cohort profile: the Hertfordshire cohort study. *Int J Epidemiol* 2005;34:1234–1242.
23. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991;303:1019–1022.
24. Barker DJ, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ* 1990;301:259–262.
25. Painter RC, de Rooij SR, Bossuyt PM, et al. Early onset of coronary artery disease after prenatal exposure to the Dutch famine. *Am J Clin Nutr* 2006;84:322–327.
26. Roseboom TJ. Epidemiological evidence for the developmental origins of health and disease: effects of prenatal undernutrition in humans. *J Endocrinol* 2019;242:T135–T144.
27. Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull* 2001;60:5–20.
28. Godfrey KM, Barker DJ. Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr* 2000;71(Suppl)1344S–52S.
29. Simeoni U, Osmond C, Garay R, Buffat C, Boubred F, Chagnaud C, Jouve E, Audebert C, Antoine JM, Thornburg KL. Leptin and insulin in young adulthood are associated with weight in infancy. *J Endocrinol*. 2019 Oct 1:JOE-18-0538.R3.
30. Mellekjær L, Olsen ML, Sørensen HT, Thulstrup AM, Olsen J, Olsen JH. Birth weight and risk of early-onset breast cancer (Denmark). *Cancer Causes Control* 2003;14:61–64.
31. Hoffman DJ, Reynolds RM, Hardy DB. Developmental origins of health and disease: current knowledge and potential mechanisms. *Nutr Rev* 2017;75:951–970.
32. Boubred F, Saint-Faust M, Buffat C, Ligi I, Grandvuillemin I, Simeoni U. Developmental origins of chronic renal disease: an integrative hypothesis. *Int J Nephrol* 2013;2013:346067.
33. Simmons RA, Templeton LJ, Gertz SJ. Intrauterine growth retardation leads to the development of type 2 diabetes in the rat. *Diabetes* 2001;50:2279–2286.
34. Kajantie E, Dunkel L, Turpeinen U, et al. Placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase-2 and fetal cortisol/cortisone shuttle in small preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:493–500.

35. Strandberg TE, Andersson S, Järvenpää AL, McKeigue PM. Preterm birth and licorice consumption during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2002;156:803–805.
36. Rääkkönen K, Martikainen S, Pesonen AK, et al. Maternal Licorice Consumption During Pregnancy and Pubertal, Cognitive, and Psychiatric Outcomes in Children. *Am J Epidemiol* 2017;185:317–328.
37. LeWinn KZ, Stroud LR, Molnar BE, Ware JH, Koenen KC, Buka SL. Elevated maternal cortisol levels during pregnancy are associated with reduced childhood IQ. *Int J Epidemiol* 2009;38:1700–1710.
38. Neal CR Jr, Weidemann G, Kabbaj M, Vázquez DM. Effect of neonatal dexamethasone exposure on growth and neurological development in the adult rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;287:R375–R385.
39. Scott SM, Rose SR. Use of Glucocorticoids for the Fetus and Preterm Infant. *Clin Perinatol* 2018;45:93–102.
40. Darwin C. *On the origin of species*. John Murray, Editor, London, UK, 1859.
41. Skinner MK. Environmental Epigenetics and a Unified Theory of the Molecular Aspects of Evolution: A Neo-Lamarckian Concept that Facilitates Neo-Darwinian Evolution. *Genome Biol Evol* 2015;7:1296–1302.
42. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med* 2008;359:61–73.
43. Junien C, Panchenko P, Fneich S, et al. Épigénétique et réponses transgénérationnelles aux impacts de l'environnement--Des faits aux lacunes *Med Sci (Paris)* 2016;32:35–44.
44. Safi-Stibler S, Gabory A. Epigenetics and the Developmental Origins of Health and Disease: Parental environment signalling to the epigenome, critical time windows and sculpting the adult phenotype. *Semin Cell Dev Biol* 2020;97:172–180.
45. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:17046–17049.
46. Candler T, Kühnen P, Prentice AM, Silver M. Epigenetic regulation of POMC; implications for nutritional programming, obesity and metabolic disease. *Front Neuroendocrinol* 2019;54:100773.
47. Deodati A, Inzaghi E, Cianfarani S. Epigenetics and In Utero Acquired Predisposition to Metabolic Disease. *Front Genet* 2020;10:1270.
48. Vågerö D, Pinger PR, Aronsson V, van den Berg GJ. Paternal grandfather's access to food predicts all-cause and cancer mortality in grandsons. *Nat Commun* 2018;9:5124.
49. Fleming TP, Watkins AJ, Velazquez MA, Mathers JC, Prentice AM, Stephenson J, Barker M, Saffery R, Yajnik CS, Eckert JJ, Hanson MA, Forrester T, Gluckman PD, Godfrey KM. Origins of lifetime health around the time of conception: causes and consequences. *Lancet* 2018;391:1842–1852.
50. Dupont C, Kappeler L, Saget S, Grandjean V, Lévy R. Role of miRNA in the Transmission of Metabolic Diseases Associated With Paternal Diet-Induced Obesity. *Front Genet* 2019;10:337.
51. López P, Castro A, Flórez M, Miranda K, Aranda P, Sánchez-González C, Llopis J, Arredondo M. miR-155 and miR-122 Expression of Spermatozoa in Obese Subjects. *Front Genet* 2018;9:175.
52. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:11971–11975.
53. Adlerberth I, Strachan DP, Matricardi PM, et al. Gut microbiota and development of atopic eczema in 3 European birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:343–350.
54. Soderborg TK, Borengasser SJ, Barbour LA, Friedman JE. Microbial transmission from mothers with obesity or diabetes to infants: an innovative opportunity to interrupt a vicious cycle. *Diabetologia* 2016;59:895–906.
55. Walker AW, Parkhill J. Microbiology. Fighting obesity with bacteria. *Science* 2013;341:1069–1070.

56. Meijnikman AS, Gerdes VE, Nieuwdorp M, Herrema H. Evaluating Causality of Gut Microbiota in Obesity and Diabetes in Humans. *Endocr Rev* 2018;39:133–153.
57. Boffa LC, Vidali G, Mann RS, Allfrey VG. Suppression of histone deacetylation in vivo and in vitro by sodium butyrate. *J Biol Chem* 1978;253:3364–3366.
58. Ajslev TA, Andersen CS, Gamborg M, Sørensen TI, Jess T. Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: the role of delivery mode, pre-pregnancy weight and early administration of antibiotics. *Int J Obes (Lond)* 2011;35:522–529.
59. Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E, Mira A. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr* 2012;96:544–551.
60. Simon L, Borrego P, Darmaun D, Legrand A, Rozé JC, Chauty-Fronidas A. Effect of sex and gestational age on neonatal body composition. *Br J Nutr* 2013;109:1105–1108.
61. Dekaban AS. Changes in brain weights during the span of human life: relation of brain weights to body heights and body weights. *Ann Neurol* 1978;4:345–356.
62. Larroque B, Ancel PY, Marchand-Martin L, et al. Special care and school difficulties in 8-year-old very preterm children: the Epipage cohort study. *PLoS One* 2011;6(7):e21361.
63. Darmaun D, Lapillonne A, Simeoni U, Picaud JC, Rozé JC, Saliba E, Bocquet A, Chouraqui JP, Dupont C, Feillet F, Frelut ML, Girardet JP, Turck D, Briend A; Committee on Nutrition of the French Society of Pediatrics (CNSFP), and French Society of Neonatology (SFN). Parenteral nutrition for preterm infants: Issues and strategy. *Arch Pediatr* 2018;25:286-294.
64. Griffin IJ, Tancredi DJ, Bertino E, et al. Postnatal growth failure in very low birthweight infants born between 2005 and 2012. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016;101:F50–55.
65. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006;117:1253-1261.
66. Regan FM, Cutfield WS, Jefferies C, Robinson E, Hofman PL. The impact of early nutrition in premature infants on later childhood insulin sensitivity and growth. *Pediatrics* 2006;118:1943–1949.
67. Markopoulou P, Papanikolaou E, Analytis A, Zoumakis E, Siahianidou T. Preterm Birth as a Risk Factor for Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease in Adult Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr* 2019;210:69–80.e5.
68. Uthaya S, Thomas EL, Hamilton G, Dore CJ, Bell J, Modi N. Altered adiposity after extremely preterm birth. *Pediatr Res* 2005;57:211–215.
69. Roggero P, Gianni` ML, Forzenigo L, et al. No relative increase in intra-abdominal adipose tissue in healthy unstressed preterm infants at term. *Neonatology* 2015;107:14–19.
70. Fronidas-Chauty A, Simon L, Flamant C, Hanf M, Darmaun D, Rozé JC. Deficit of Fat Free Mass in Very Preterm Infants at Discharge is Associated with Neurological Impairment at Age 2 Years. *J Pediatr* 2018;196:301–304.
71. Fronidas-Chauty A, Simon L, Branger B, et al. Early growth and neurodevelopmental outcome in very preterm infants: impact of gender. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99:F366–F372.
72. Embleton ND, Korada M, Wood CL, Pearce MS, Swamy R, Cheetham TD. Catch-up growth and metabolic outcomes in adolescents born preterm. *Arch Dis Child* 2016;101:1026–1031.
73. Barker DJ, Osmond C, Forsén TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med* 2005;353:1802–1809.
74. Rozé JC, Darmaun D, Boquien CY, Flamant C, Picaud JC, Savagner C, Claris O, Lapillonne A, Mitanchez D, Branger B, Simeoni U, Kaminski M, Ancel PY. The apparent breastfeeding paradox in very preterm infants: relationship between breast feeding, early weight gain and neurodevelopment based on results from two cohorts, EPIPAGE and LIFT. *BMJ Open* 2012;2(2):e000834.
75. Mihatsch WA, Braegger C, Bronsky J, Cai W, Campoy C, Carnielli V, Darmaun D, Desci T, Domellöf M, Embleton N, Fewtrell M, Mis NF, Franz A, Goulet O, Hartman C, Susan H, Hojsak



- I, Iacobelli S, Jochum F, Joosten K, Kolacek S, Koletzko B, Ksiazek J, Lapillonne A, Lohner S, Mesotten D, Mihalyi K, Mimouni F, Mølgaard C, Moltu SJ, Nomayo A, Picaud JC, Prell C, Puntis J, Riskin A, de Pipaon MS, Senterre T, Shamir R, Simchowicz V, Szitanyi P, Tabbers MM, van den Akker CHB, van Goudoever JB, van Kempen A, Verbruggen S, Wu J, Yan W. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition. *Clin Nutr* 2018;37:2303-2305.
76. Weber M, Grote V, Closa-Monasterolo R, Escribano J, Langhendries JP, Dain E, Giovannini M, Verduci E, Gruszfeld D, Socha P, Koletzko B; European Childhood Obesity Trial Study Group. Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2014;99:1041-1051.
  77. Ziegler EE, Fields DA, Chernausek SD, Steenhout P, Grathwohl D, Jeter JM, Nelson SE, Haschke F. Adequacy of Infant Formula With Protein Content of 1.6 g/100 kcal for Infants Between 3 and 12 Months. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;61:596-603
  78. Chouraqui JP, Tavoularis G, Simeoni U, Ferry C, Turck D. Food, water, energy, and macronutrient intake of non-breastfed infants and young children (0-3 years). *Eur J Nutr* 2020;59:67-80.
  79. Ozanne SE, Hales CN. Lifespan: catch-up growth and obesity in male mice. *Nature* 2004;427:411-412.
  80. Delamaire E, Parnet P, Coupé B, Hoebler C, Blat S, Poupeau G, Boquien CY, Champ M, Darmaun D. Long term metabolic impact of high protein neonatal feeding: a preliminary study in male rat pups born with a low birth weight. *Clin Nutr* 2012;31:741-748.
  81. Coupé B, Grit I, Darmaun D, Parnet P. The timing of "catch-up growth" affects metabolism and appetite regulation in male rats born with intrauterine growth restriction. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009;297:R813-R824.
  82. Coupé B, Amarger V, Grit I, Benani A, Parnet P. Nutritional programming affects hypothalamic organization and early response to leptin. *Endocrinology* 2010;151:702-713.
  83. Agnoux AM, Antignac JP, Simard G, Poupeau G, Darmaun D, Parnet P, Alexandre-Gouabau MC. Time window-dependent effect of perinatal maternal protein restriction on insulin sensitivity and energy substrate oxidation in adult male offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2014;307:R184-197.
  84. Le Dréan G, Haure-Mirande V, Ferrier L, Bonnet C, Hulin P, de Coppet P, Segain JP. Visceral adipose tissue and leptin increase colonic epithelial tight junction permeability via a RhoA-ROCK-dependent pathway. *FASEB J* 2014;28:1059-1070.
  85. Désir-Vigné A, Haure-Mirande V, de Coppet P, Darmaun D, Le Dréan G, Segain JP. Perinatal supplementation of 4-phenylbutyrate and glutamine attenuates endoplasmic reticulum stress and improves colonic epithelial barrier function in rats born with intrauterine growth restriction. *J Nutr Biochem* 2018;55:104-112.
  86. Simeoni U, Bocquet A, Briend A, Chouraqui JP, Darmaun D, Dupont C, Feillet F, Frelut ML, Girardet JP, Goulet O, Hankard R, Rieu D, Rozé JC, Turck D, Vidailhet M; Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie. L'origine précoce des maladies chroniques de l'adulte. *Arch Pediatr* 2016;23:443-446.
  87. Papadia C, Osowska S, Cynober L, Forbes A. Citrulline in health and disease. Review on human studies. *Clin Nutr* 2018;37:1823-1828.
  88. Bourdon A, Parnet P, Nowak C, Tran NT, Winer N, Darmaun D. L-Citrulline Supplementation Enhances Fetal Growth and Protein Synthesis in Rats with Intrauterine Growth Restriction. *J Nutr* 2016;146:532-541.
  89. Tran NT, Amarger V, Bourdon A, Misbert E, Grit I, Winer N, Darmaun D. Maternal citrulline supplementation enhances placental function and fetal growth in a rat model of IUGR: involvement of insulin-like growth factor 2 and angiogenic factors. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;30:1906-1911.

90. Rigo J, Senterre T. Intrauterine-like growth rates can be achieved with premixed parenteral nutrition solution in preterm infants. *J Nutr* 2013;143(12 Suppl):2066S–2070S.
91. Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie, Turck D, Vidailhet M, Bocquet A, Bresson JL, Briend A, Chouraqui JP, Darmaun D, Dupont C, Frelut ML, Girardet JP, Goulet O, Hankard R, Rieu D, Simeoni U. Allaitement maternel: les bénéfices pour la santé de l'enfant et de sa mère *Arch Pediatr* 2013;20 Suppl 2:S29-S48.
92. Owen CG, Whincup PH, Kaye SJ, Martin RM, Davey Smith G, Cook DG, Bergstrom E, Black S, Wadsworth ME, Fall CH, Freudenheim JL, Nie J, Huxley RR, Kolacek S, Leeson CP, Pearce MS, Raitakari OT, Lisinen I, Viikari JS, Ravelli AC, Rudnicka AR, Strachan DP, Williams SM. Does initial breastfeeding lead to lower blood cholesterol in adult life? A quantitative review of the evidence. *Am J Clin Nutr* 2008;88:305-314.
93. Bonet M, Marchand L, Kaminski M, Fohran A, Betoko A, Charles MA, Blondel B; "EDEN Mother-Child Cohort Study Group". Breastfeeding duration, social and occupational characteristics of mothers in the French 'EDEN mother-child' cohort. *Matern Child Health* . 2013;17:714-722.
94. Skugarevsky O, Wade KH, Richmond RC, Martin RM, Tilling K, Patel R, Vilchuck K, Bogdanovich N, Sergeichick N, Davey Smith G, Gillman MW, Oken E, Kramer MS. Effects of promoting longer-term and exclusive breastfeeding on childhood eating attitudes: a cluster-randomized trial. *Int J Epidemiol* 2014;43:1263-1271.
95. Martens PJ. What do Kramer's Baby-Friendly Hospital Initiative PROBIT studies tell us? A review of a decade of research. *J Hum Lact* 2012;28:335–342.
96. Martin RM, Patel R, Kramer MS, Vilchuck K, Bogdanovich N, Sergeichick N, Gusina N, Foo Y, Palmer T, Thompson J, Gillman MW, Smith GD, Oken E. Effects of promoting longer-term and exclusive breastfeeding on cardiometabolic risk factors at age 11.5 years: a cluster-randomized, controlled trial. *Circulation* 2014;129:321-329.
97. Mischke M, Plösch T. More than just a gut instinct-the potential interplay between a baby's nutrition, its gut microbiome, and the epigenome. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2013;304:R1065–R1069.

Tableau 1. Quelques situations de grossesses 'à risque nutritionnel' pour l'enfant :

Situation de la mère	Risque pour le fœtus
IMC < 18 et/ou dénutrition pré-existante	Retard de croissance intra-utérin (RCIU)
Tabagisme maternel	RCIU
Maladie digestive avec malabsorption	RCIU Carence en Fer, Vitamines A, D, E, K et vitamine B12
Grossesse gémellaire, ou grossesses rapprochées, allaitement prolongé après les précédentes grossesses	RCIU Carences multiples en micro-nutriments
Obésité, régimes déséquilibrés	Carences en micro-nutriments Pré-éclampsie
Chirurgie bariatrique moins d'un an avant la grossesse	RCIU Carences en micronutriments
Mère végétalienne (végane)	Carence en fer et vitamine B12
Apports < 3 laitages par jour	Carence foetale en calcium
Apports faibles en légumes	Carence en acide folique, spina bifida
Antécédents de spina bifida lors de grossesses précédentes	Carence en acide folique, spina bifida
Consommation abondante de thé	Carence en calcium et en fer
Peau pigmentée et/ou sédentarité	Carence en vitamine D
Antécédent de pré-éclampsie	RCIU, prématurité
Diabète gestationnel	Macrosomie, malformations fœtales, hypoglycémie néonatale

Tableau 2. Quelques-uns des mécanismes potentiellement responsables des effets à long terme de la nutrition des 1000 premiers jours ('programmation métabolique' ou 'empreinte nutritionnelle') sur la santé du futur adulte

- Impact sur la croissance ou la multiplication cellulaire dans certains tissus spécifiques durant la vie embryonnaire, fœtale ou post-natale précoce
- Exposition fœtale exagérée aux gluco-corticoïdes
- Modification des sécrétions hormonales maternelles et fœtales
- Modifications épigénétiques : méthylation de promoteurs de gènes, acétylation des histones, micro-ARN non-codants
- Altérations du statut anti-oxydant
- Transmission de microbiote maternel 'défavorable'
- Croissance de rattrapage après un retard de croissance

## Légendes des figures

Fig 1. Physiopathologie du retard de croissance intra-utérin (RCIU)

Fig. 2. Prévalence de l'intolérance au glucose à l'âge adulte, en fonction du poids de naissance (adapté d'après les données de Hales et Barker DJ [BMJ 1991;303:1019–1022]).

Fig. 3. Analogie de la montagne. Le devenir du futur adulte est comparé à la trajectoire d'une balle lancée depuis le sommet d'une montagne. La trajectoire de la balle est déterminée par le relief, mais les aléas de l'environnement (p.ex., les variations du vent) font que la balle peut terminer sa course dans une vallée ou une autre. Les gènes de l'individu sont assimilés au relief de la montagne, l'environnement au début de la vie (par exemple la nutrition des 1000 premiers jours), peuvent modifier de façon définitive l'expression des gènes (adapté d'après Waterland RA, *J Pediatr* 149:S137, 2006).

Fig 4. Une modification du microbiote au début de la vie pourrait avoir un impact à long terme, soit 1) directement, en produisant des métabolites (p.ex. le butyrate) qui modifie de façon durable des gènes-clés chez l'enfant ; soit 2) en modifiant de façon durable le 'profil' du microbiote du futur adulte, ce microbiote adulte modifié agissant à son tour, sur la physiologie de l'adulte.

Fig 5. Quelques mécanismes théoriques par lesquels l'allaitement maternel pourrait induire une réduction de la cholestérolémie à l'âge adultes : 1) à l'inverse des formules infantiles, le lait maternel contient du cholestérol ; la cholestérolémie plus élevée des nourrissons allaités pourrait réprimer de façon durable l'expression de l'HMG-CoA synthétase, enzyme-clé de la synthèse du cholestérol ; 2) l'allaitement maternel, pourrait favoriser une alimentation précoce 'à la demande', avec une meilleure maturation des centres régulateurs de l'appétit, à une alimentation plus équilibrée à l'âge adulte.



↓ apports protéiques

*ou*

pré-éclampsie  
(pathologie vasculaire)

↓ amino-acidémie  
maternelle

↓ flux sanguin  
placentaire

↓ transport placentaire d'acides aminés

↘ synthèse protéique  
foetale

↘ sécrétion d'insuline  
foetale

↓ croissance foetale

Fig 1

% de sujets adultes ayant une  
intolérance au glucose

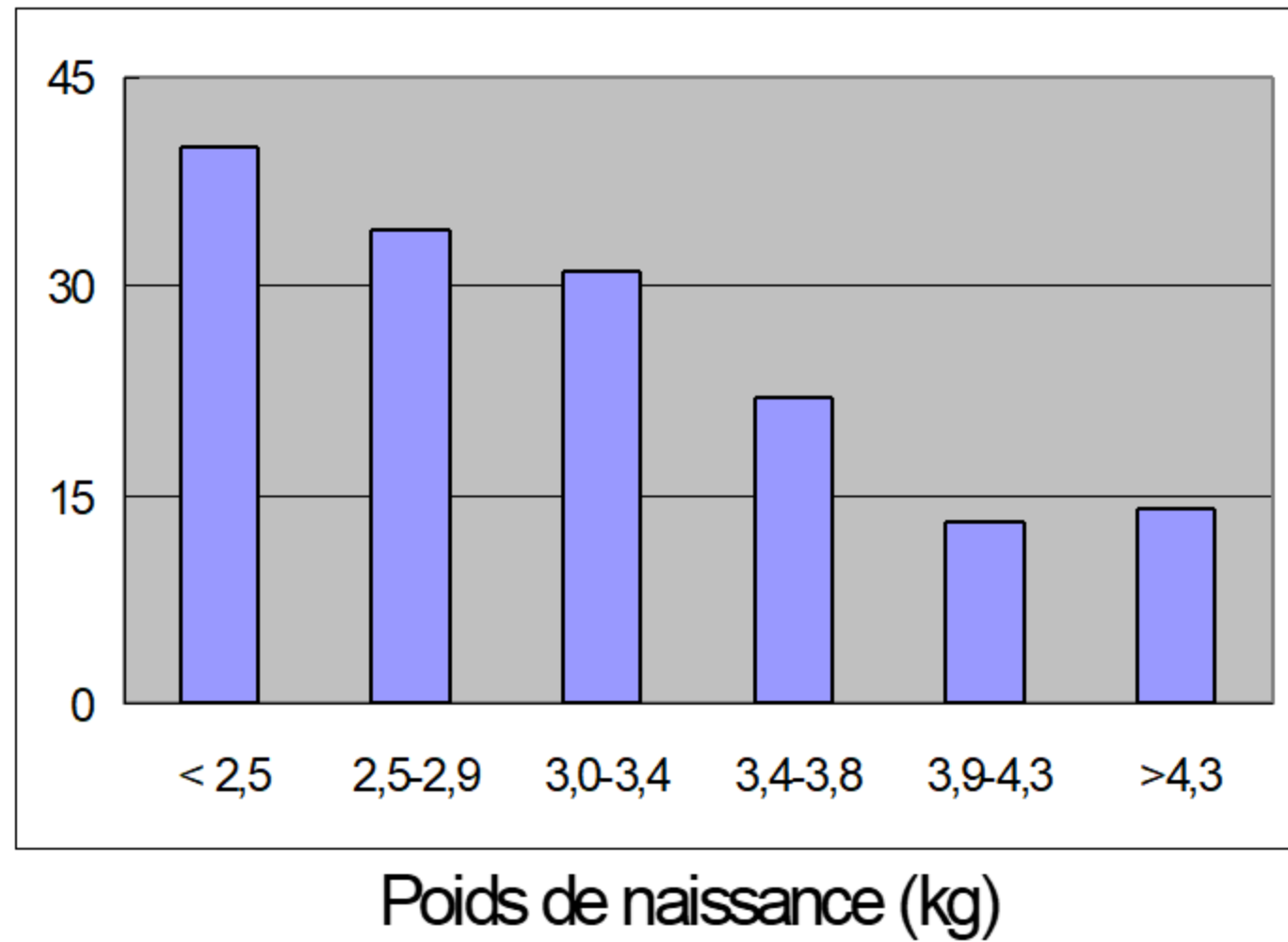
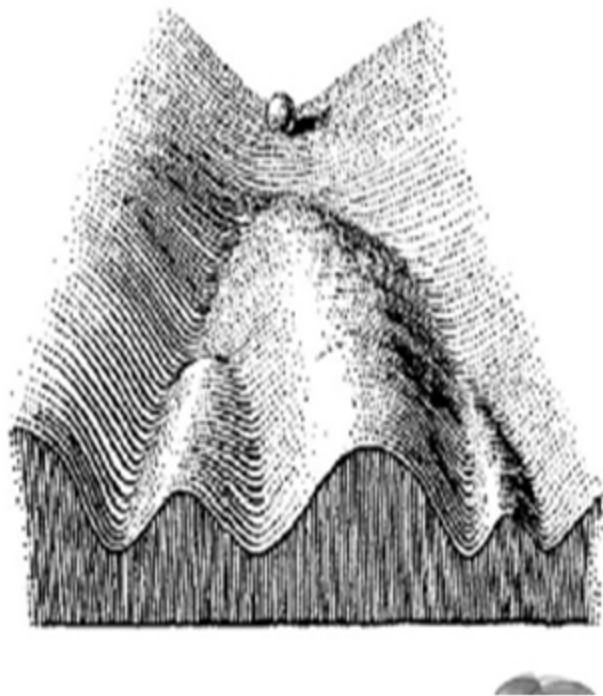


Fig 2



A



B



adapté d'après:

Waddington CH, *The Strategy of the Genes*, Allen and Unwin, London, 1957.

Waterland RA, *J Pediatr* 149:S137, 2006]

**Fig 3**

# Comment une altération précoce du microbiote pourrait affecter le métabolisme

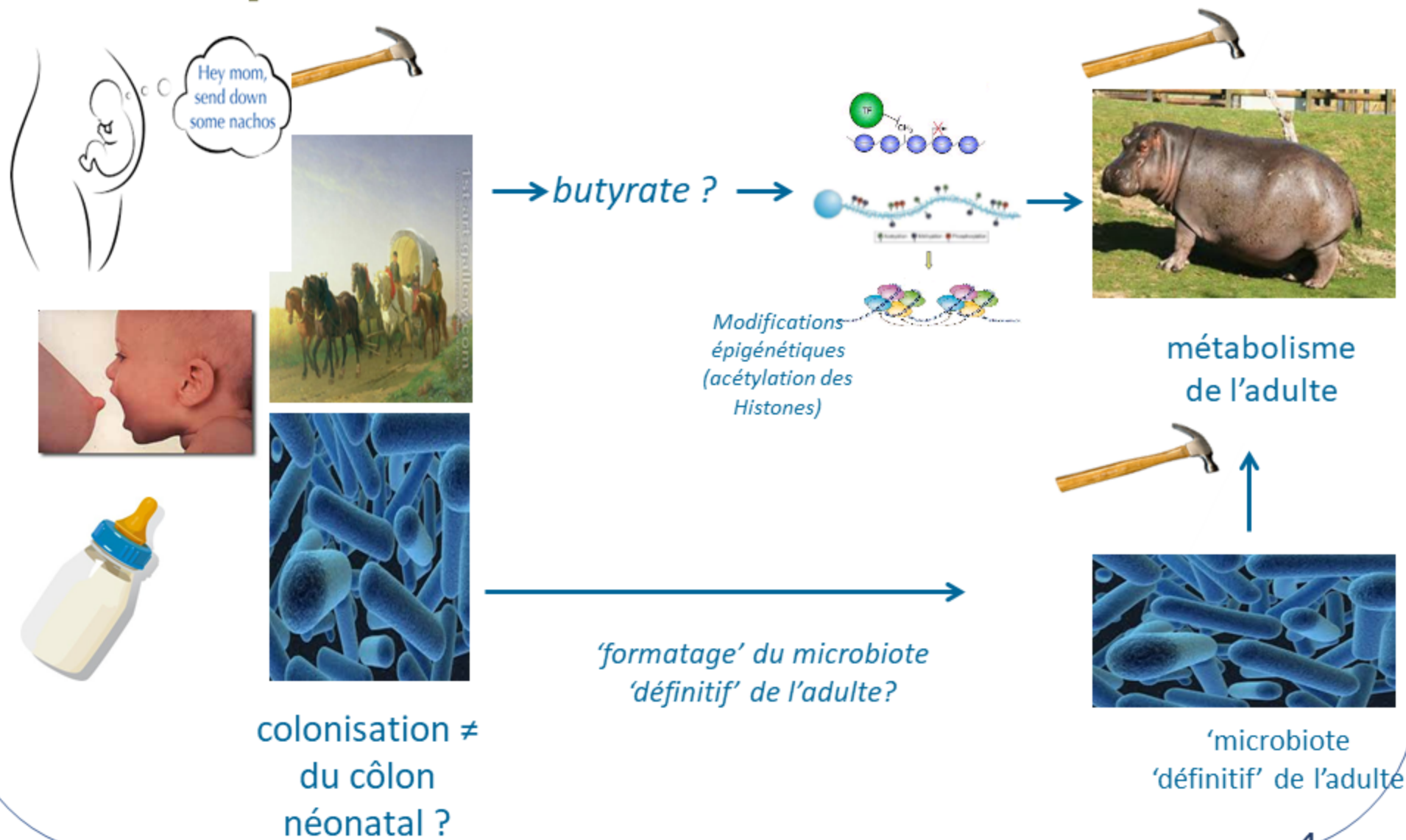


Fig 4

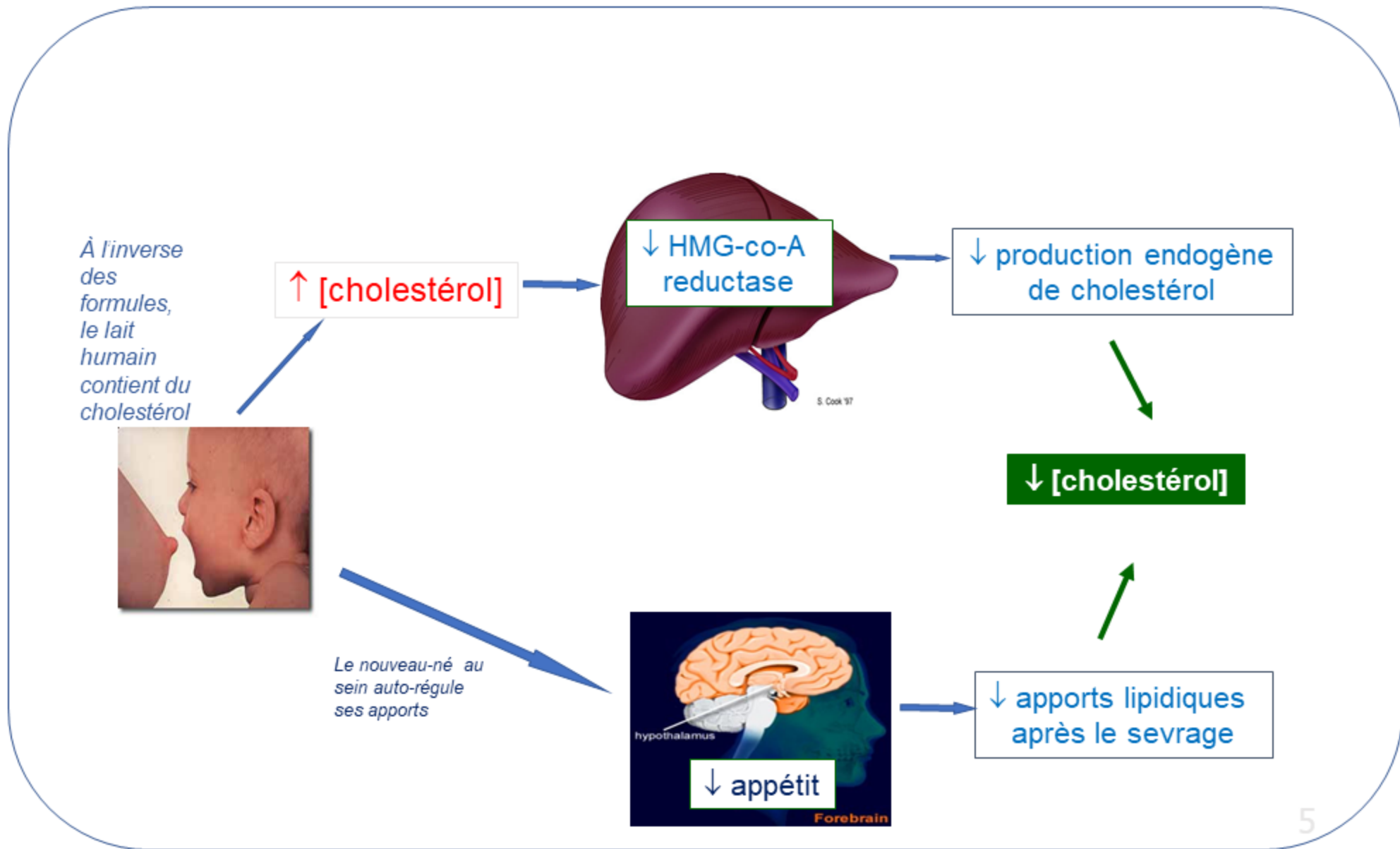


Fig 5