



**HAL**  
open science

## Class on DOHAD. Graduate programm BBRT (master 2) Nantes University

Patricia Parnet

► **To cite this version:**

Patricia Parnet. Class on DOHAD. Graduate programm BBRT (master 2) Nantes University. Doctoral. Nantes university, France. 2023. hal-04399536

**HAL Id: hal-04399536**

**<https://hal.inrae.fr/hal-04399536>**

Submitted on 17 Jan 2024

**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.

# CONCEPT DE L'ORIGINE DÉVELOPPEMENTALE DES MALADIES CHRONIQUES NON COMMUNICABLES

Dr Patricia Parnet

UMR 1280 Unité des Adaptations Nutritionnelles

INRAE-Université de Nantes

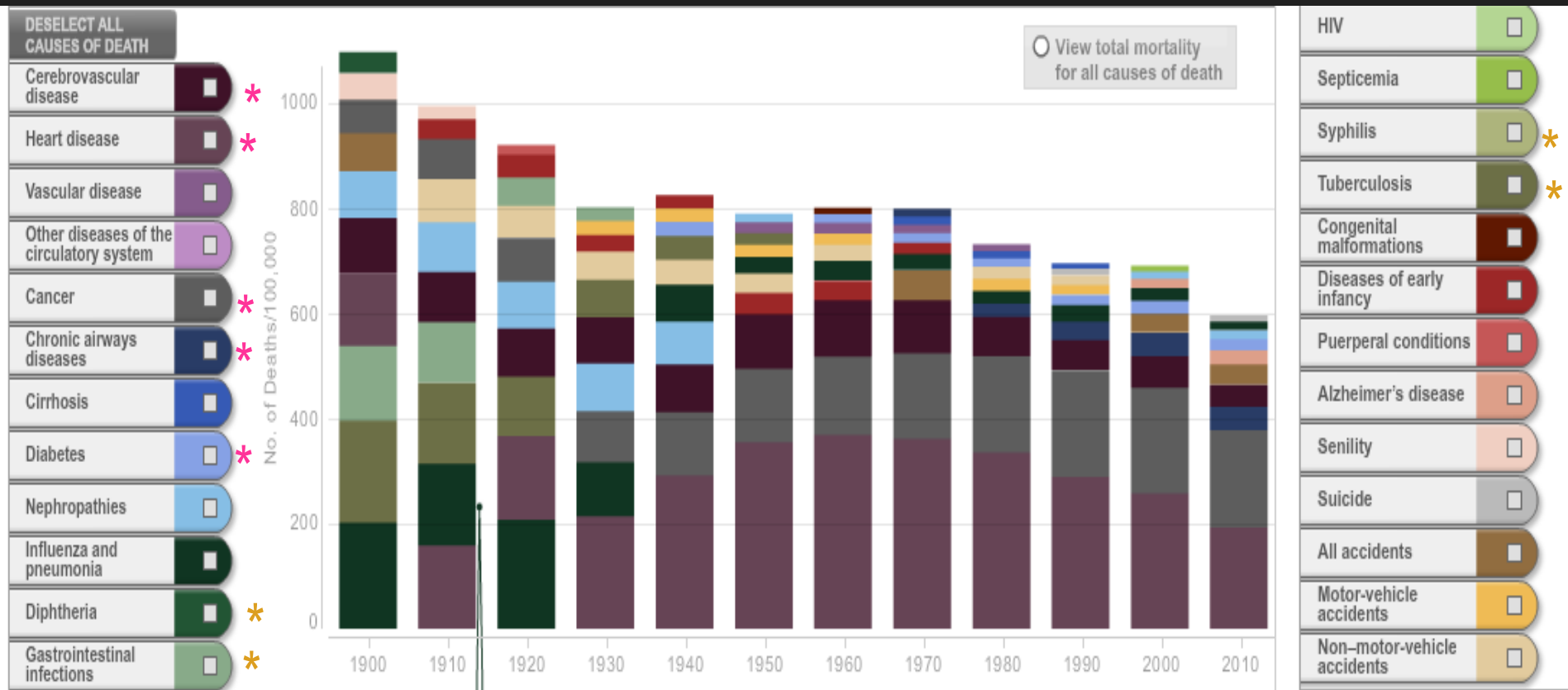
Hotel Dieu, Nantes

## Plan du cours du 27 Novembre 2018.

Patricia Parnet (UMR 1280 ; [patricia.parnet@univ-nantes.fr](mailto:patricia.parnet@univ-nantes.fr))

1. Concept de l'origine développementale des maladies chroniques non communicables
2. L'évolution des maladies et l'émergence des maladies métaboliques, maladies chroniques non communicables
3. Malnutrition et obésité dans le monde
4. La définition de DOHAD (Developmental Origine of Health and Disease)
5. Les données épidémiologiques: les famines
6. Le petit poids de naissance et les maladies métaboliques
7. Le rattrapage de croissance et les maladies métaboliques
8. La notion de phénotype économe ou de l'adaptation
9. Les preuves apportées par l'expérimentation animale
10. Les mécanismes cellulaires et moléculaires
11. Quelques mots sur l'épigénétique
12. « Take Home » message

# Les pathologies au cours du siècle.....



En 2023, décès avant l'âge de 70 ans, par:

- maladies cardiovasculaires = 17,9 millions
- maladies respiratoires chroniques = 4,1 millions
- Diabetes = 2 millions
- Cancer = 10 millions

36 millions de morts prématurées

# Maladies métaboliques chroniques non transmissibles

<b>Maladies cardiovasculaires</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hypertension</li><li>• Maladies cardiaques congénitales</li><li>• Maladies coronariennes</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Consommation d'aliments riches en cholestérol, sucres et aliments industriels (riches en AG saturés)</li></ul>
<b>Diabètes</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Maladie auto-immune</li><li>• Impossibilité de réguler les taux de glucose sanguins</li><li>• Diabète de type I : le SI détruit les îlots pancréatiques sécrétant l'insuline</li><li>• Diabète de type 2 : résistance à l'insuline qui s'accompagne d'une réduction de la sécrétion d'insuline</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Infection virale</li><li>• Facteurs environnementaux (style de vie)</li><li>• <u>Environnement prénatal</u></li></ul>
<b>Obésité</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• IMC supérieur à 30</li><li>• Adiposité abdominale</li><li>• Résistance à la leptine et à l'insuline</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Style de vie</li><li>• Balance alimentation/dépense énergétique déséquilibrée</li><li>• <u>Environnement prénatal</u></li></ul>

# LES FACTEURS DE RISQUES

- **Les facteurs de risques liés à nos comportements:** le tabac, l'inactivité, les régimes déséquilibrés, la consommation excessive de graisse et de sucre, l'alcool, l'excès de sel
- **Les facteurs métaboliques:** le surpoids, l'obésité, l'hypertension artérielle, une glycémie trop élevée et une hyperlipidémie
- **Les facteurs environnementaux:** la pollution de l'air, le travail décalé, le style de vie, l'environnement prénatal
- **Les facteurs sociaux économiques:** la pauvreté, l'accès à la santé, la mauvaise alimentation

# DÉFINITION DE L'OBÉSITÉ

- Definition: poids excessif qui peut avoir un impact sur la santé
- Comment mesure-t-on qu'une personne est obèse?
  - Index de masse corporelle (IMC)= masse/taille 2, exprimé en kg/m<sup>2</sup>
- Classes d'IMC:
  - Poids normal= 18.5-24.9
  - Surpoids= 25-29.9
  - Obésité= 30 ou plus

IMC  
< 18.5



IMC  
18.5-24.9



IMC  
25-29.9



IMC  
30-34.9



IMC  
35-39.9



IMC  
40-49.9



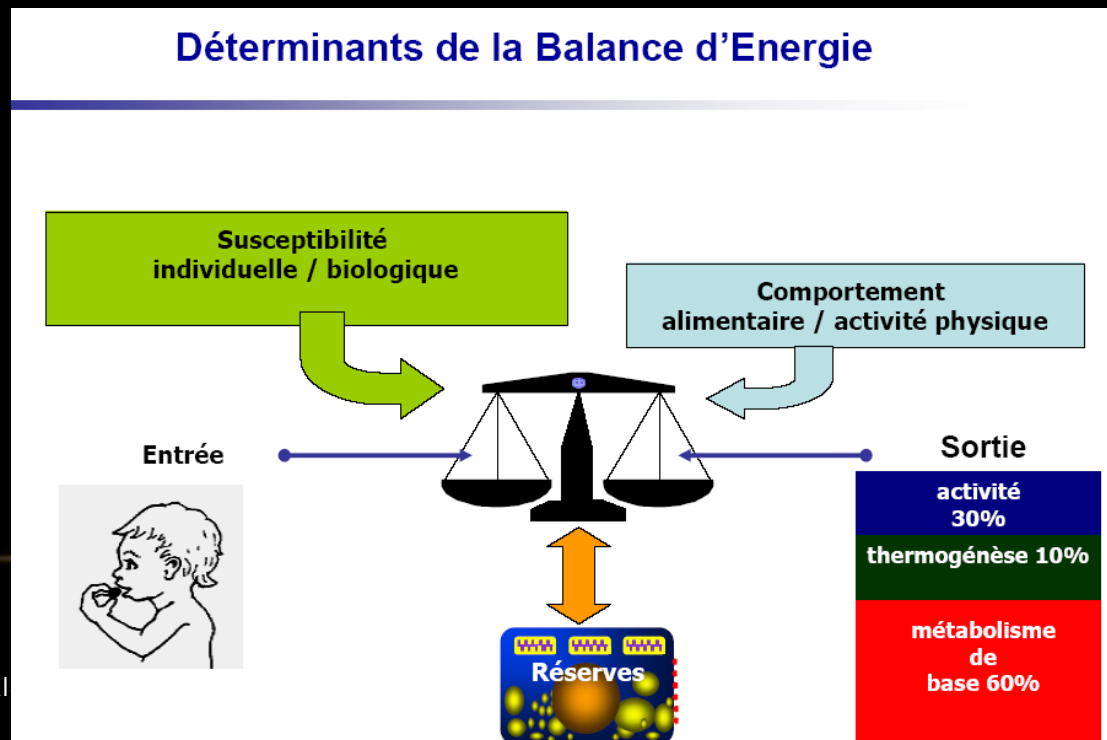
IMC  
> 50



Normal

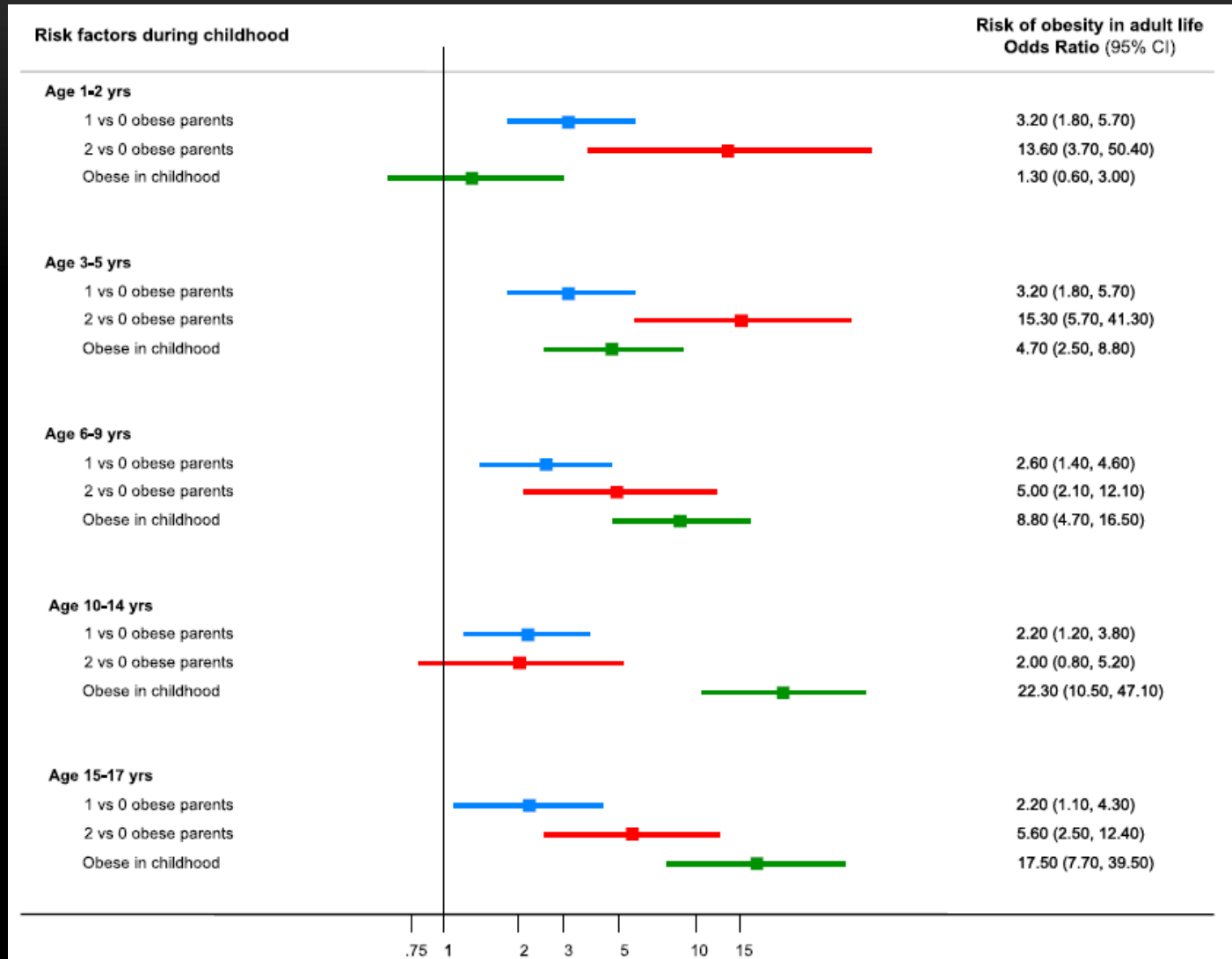
# LES CAUSES DE L'ÉPIDÉMIE D'OBESITÉ

- L'équation est simple: on ingère plus de calories que ce qu'on dépense...elles sont stockées sous formes de réserves adipeuses.
- Les causes:
  - Moins de 30% de l'obésité est expliqué par une origine génétique
  - Les choix alimentaires ont évolués: plus d'aliments riches en graisses et en sucres, plus d'aliments transformés, plus d'aliments sans intérêt nutritionnels, plus de sel, une réduction des apports en vitamines et en minéraux.





# FACTEURS PRÉDICTIFS DE L'OBÉSITÉ ENTRE 21 ET 29 ANS

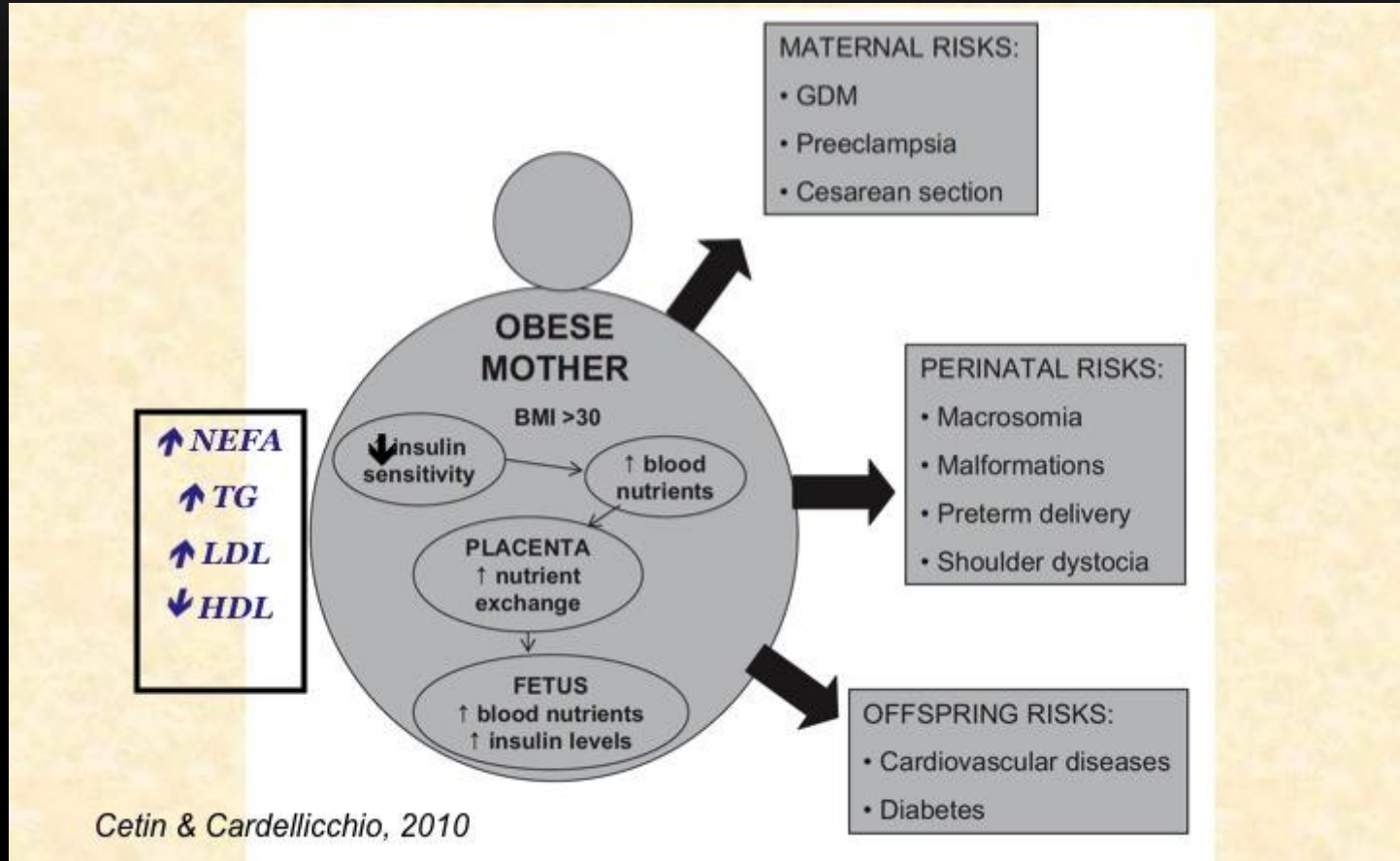


—■— 1 parent  
—■— 2 parents  
—■— L'individu lui même

**Figure 1. Contribution of Parental Obesity to Offspring Future Risk of Obesity**

Risk of obesity in adult life (21–29 years) if one parent (blue), both parents (red), or the individuals themselves (green) were obese during the individuals' childhood or adolescence. Adult obesity was defined as BMI  $\geq 27.8$  kg/m<sup>2</sup>. Data were derived from Whitaker et al. (1997). Figure adapted from Loos (2012).

# Effet de l'obésité maternelle pendant la grossesse



# Principaux faits

À l'échelle mondiale, le nombre de cas d'obésité a presque triplé depuis 1975. En 2016, plus de 1,9 milliard d'adultes étaient en surpoids. Sur ce total, plus de **650 millions étaient obèses**.

39% des adultes âgés de 18 ans et plus étaient en surpoids en 2016 et **13% étaient obèses**.

La plupart de la population mondiale vit dans des pays où le surpoids et l'obésité font davantage de morts que l'insuffisance pondérale.

En 2016, **41 millions d'enfants de moins de 5 ans** étaient en surpoids ou obèses et plus de **340 millions d'enfants et d'adolescents âgés de 5 à 19 ans** étaient en surpoids ou obèses.

# PROBLÈME DE POIDS CHEZ LES ENFANTS

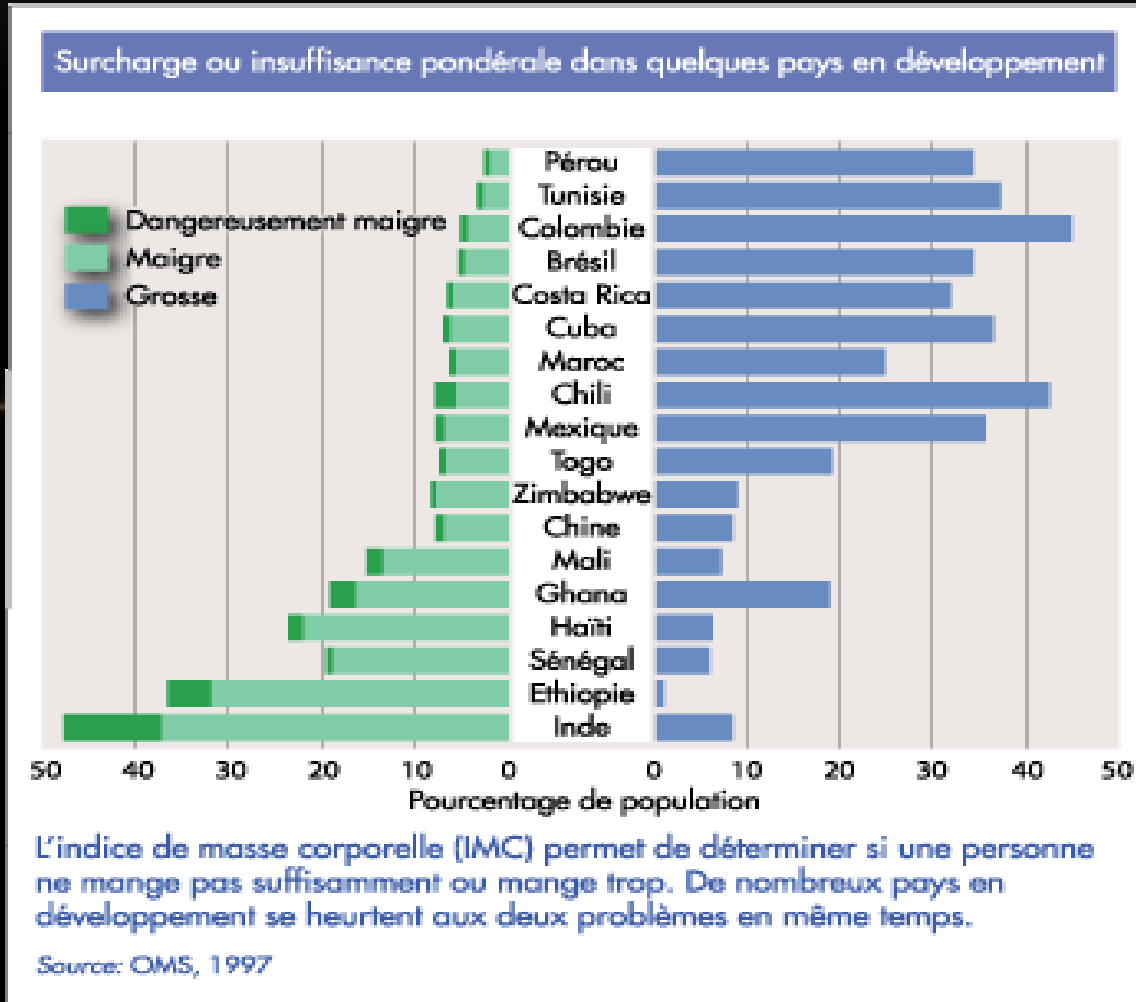
- Le surpoids et l'obésité ont fortement augmentés dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, en particulier en milieu urbain.
- En Afrique, le nombre d'enfants en surpoids ou obèses a augmenté de près de 50% depuis 2000. Près de la moitié des enfants de moins de 5 ans en surpoids ou obèses vivaient en Asie en 2016.
- À l'échelle mondiale, le surpoids et l'obésité sont liés à davantage de décès que l'insuffisance pondérale qui perdure cependant dans certaines parties de l'Afrique subsaharienne et de l'Asie.

# UNE DOUBLE CHARGE DE MORBIDITÉ

- De nombreux pays à revenu faible ou intermédiaire sont aujourd'hui confrontés à une «double charge» de morbidité.
- En milieu urbain: les problèmes des maladies infectieuses et de la dénutrition subsistent associés à une augmentation rapide des facteurs de risque pour les maladies non transmissibles, comme l'obésité et le surpoids.
- Dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, les enfants risquent davantage de ne pas recevoir une alimentation adaptée à leur âge, que ce soit au stade prénatal, à celui du nourrisson ou du jeune enfant.
- Parallèlement, ils sont exposés à des aliments riches en lipides, en sucre, en sel, très caloriques, mais pauvres en micronutriments, qui tendent à être moins chers, mais aussi de qualité nutritionnelle inférieure.
- Ces habitudes alimentaires, associées à la sédentarité, entraînent une augmentation marquée de l'obésité chez l'enfant alors que les problèmes de malnutrition ne sont toujours pas résolus.

# Transition nutritionnelle et obésité

L'obésité dans le monde en développement est le résultat d'une série de changements liés à l'alimentation, à l'activité physique, à la santé et à la nutrition, regroupés sous le nom de 'transition nutritionnelle'. A mesure que les nations pauvres gagnent en prospérité, elles acquièrent certains des avantages mais aussi des problèmes des pays industrialisés, dont l'obésité.



## Quelques chiffres ...

**48%**

48 % des enfants en Inde présentent un retard de croissance

**1 sur 4**

Un enfant sur quatre dans le monde souffre d'un retard de croissance. Dans les pays en développement, ce chiffre s'élève à 1 sur 3

**20 M d'enfants naissent avec un poids inférieur à 2500g**

**450 millions**

450 millions d'enfants souffriront d'un retard de croissance dans les 15 prochaines années si les tendances actuelles persistent.

La malnutrition à long terme a des effets nocifs irréversibles et catastrophiques même chez les enfants survivants. Le manque de nourriture nutritive, associé aux infections et aux maladies, empêche leur corps et leur cerveau de se développer correctement.

# RELATIONS ENTRE FAIBLE POIDS DE NAISSANCE ET PATHOLOGIES CHRONIQUES FRÉQUENTES DE L'ADULTE



# RELATIONS ENTRE UN FAIBLE POIDS DE NAISSANCE ET PATHOLOGIES CHRONIQUES DE L'ADULTE

- Décrites dans les années 1980 en Angleterre pour
  - La pathologie cardiovasculaire
  - L'hypertension
  - Le diabète
- Travaux repris au niveau mondial sur les conséquences des famines dans le monde

# OBSERVATIONS ÉPIDÉMIOLOGIQUES INITIALES ET CONFIRMATION

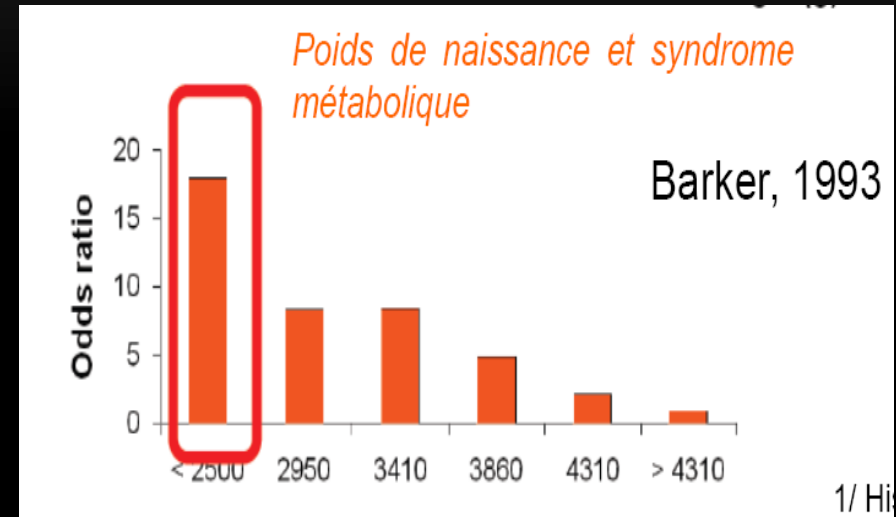
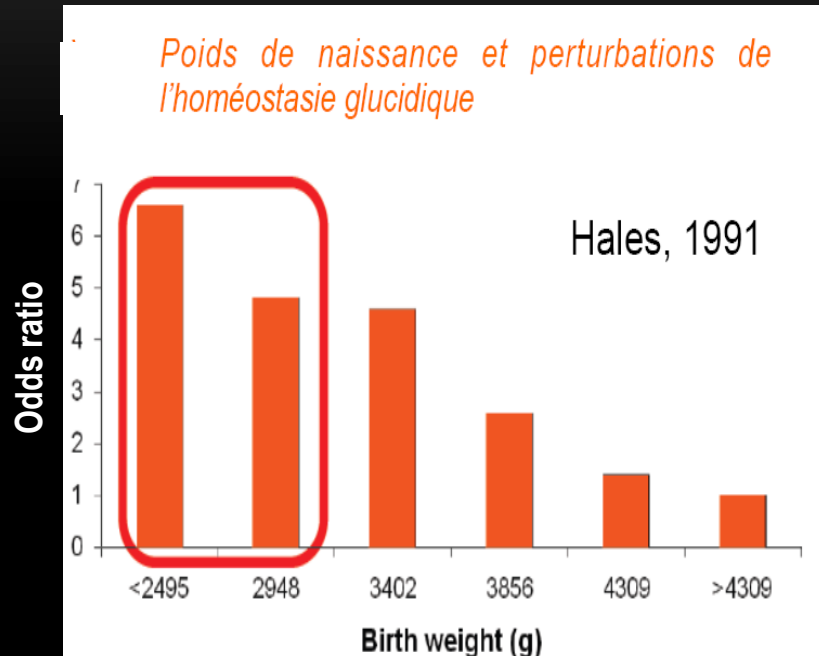


**Pr David  
Barker  
1938-2013**

- Relation forte entre la mortalité infantile élevée autour de 1920 et le décès par maladies cardiovasculaires 50 ans (entre 35 et 74 ans) plus tard en Angleterre et au Pays de Galles (Lancet 1986). Etude réalisée sur 212 régions de Grande Bretagne.
- Lien avec le niveau de pauvreté des régions du Nord et de l'Ouest et protection du risque à Londres et sa banlieue.
- Forsdahl et al., (1977), Noktola et al., (1985) et Buck et al., (1982) concluent de même pour la Norvège, la Finlande et les Etats-unis.

*Conclusion: Des conditions de vie précaires pendant l'enfance augmentent le risque de développer et de décéder d'une maladie cardiovasculaire*

# Relation inverse entre le poids de naissance et les pathologies métaboliques



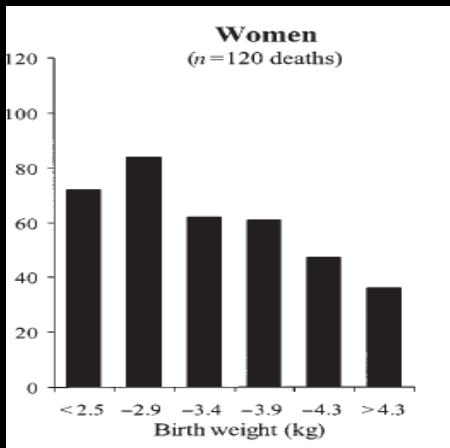
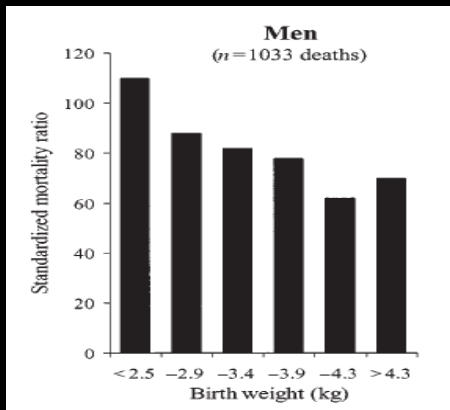
Association observée entre T2D et poids de naissance à partir de l'étude « Nurses » sur 121 700 femmes nées entre 1921 et 1946 et suivies à partir de 1976. (Rich-Edwards Ann Int Med 1999)

Hypothèse: la FOAD, l'origine foétale des maladies de l'adulte

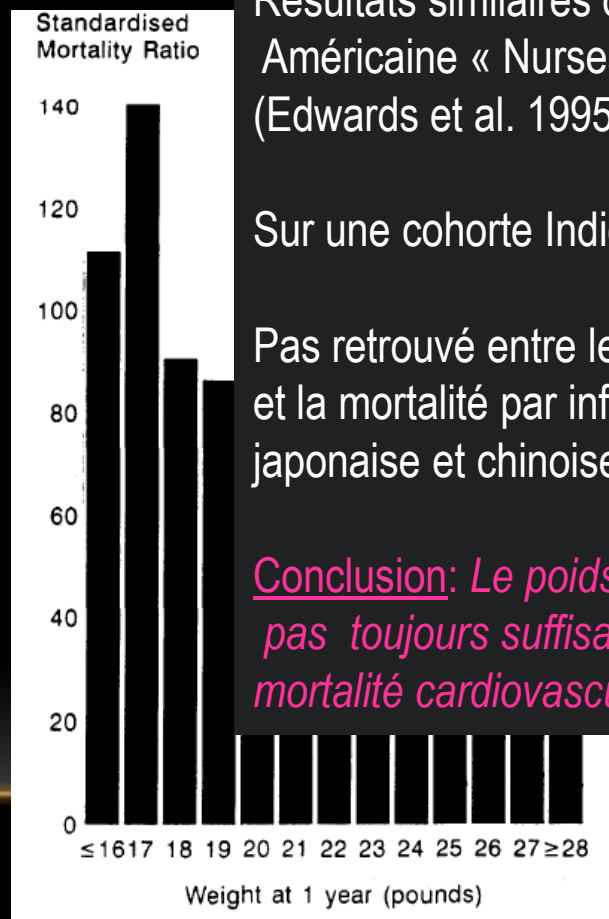
Barker DJ: « An environment which produces poor fetal growth is followed by an adult environment that determine high risk for ischemic heart disease » and other chronic illness.

# ANALYSE D'ARCHIVES DE RECUEIL DE POIDS DE NAISSANCES ET DE SUIVI, DANS 3 RÉGIONS DE GRANDE BRETAGNE (15 000 INDIVIDUS)

Poids de naissance et mortalité  
coronarienne chez des hommes et les  
femmes du comté d'Hertfordshire nés  
entre 1911-30



Poids à 1 an et mort par maladie cardiaque  
8350 hommes nés entre 1911 et 1930



Résultats similaires obtenus dans l'étude  
Américaine « Nurses » sur 80 000 femmes.  
(Edwards et al. 1995)

Sur une cohorte Indienne. Stein et al. 1996

Pas retrouvé entre le poids des bébé à la naissance  
et la mortalité par infarctus sur des cohortes  
japonaise et chinoise.

*Conclusion: Le poids à la naissance n'est  
pas toujours suffisant pour prédire un risque de  
mortalité cardiovasculaire*

## Famine hollandaise de 1944

dans l'ouest des Pays Bas a duré de 5 à 6 mois

Décembre 1943: 1800 calories

Novembre 1944: 1000 calories

**Entre Décembre 1944 et Avril 1945:  
400-600 calories**

Juin 1945 : 2000 calories

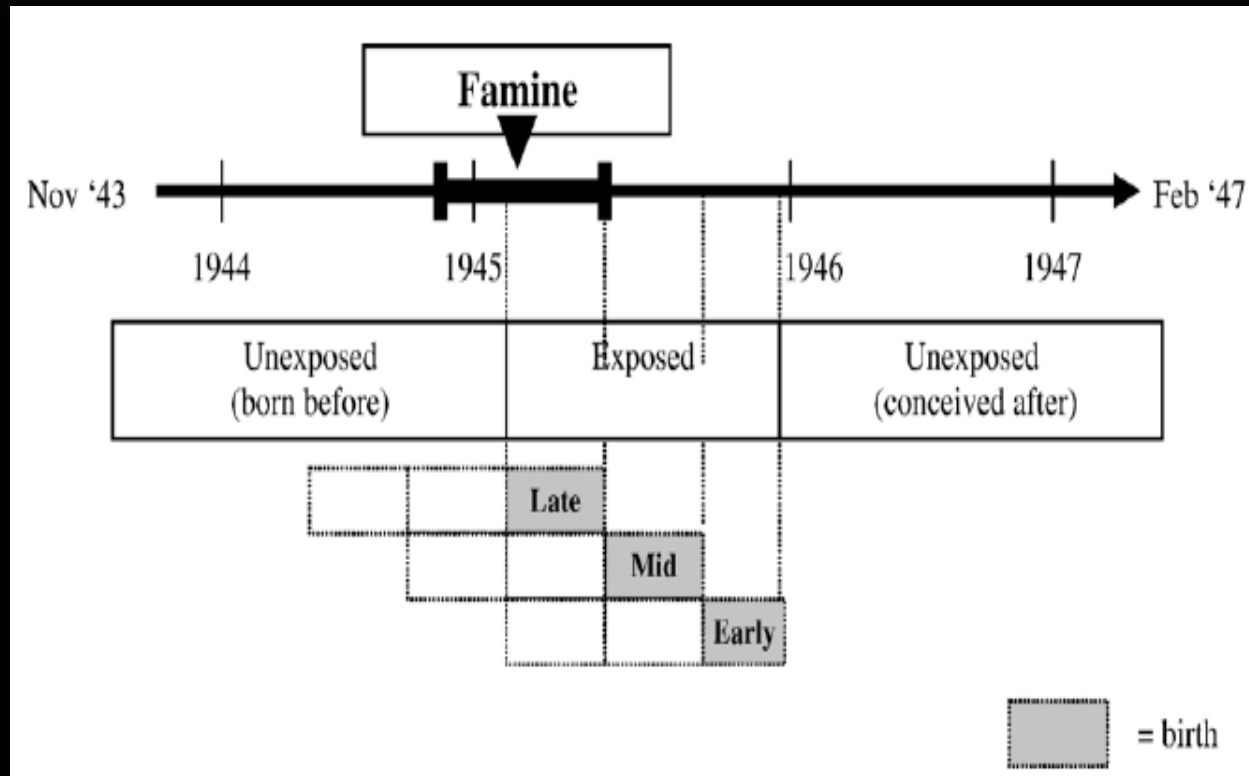


2414 bébés inclus dans l'analyse

# L'étude des famines

## Le cas de la famine Hollandaise (nov 1944-mai 1945)

Les enfants ont été exposés in-utéro au 1<sup>er</sup>, 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> trimestre de gestation



Ravelli et al. Lancet 1998  
Roseboom et al. 2001

# Conséquences à long terme selon la période d'exposition

## Exposition à la famine pendant la gestation

### 3<sup>ème</sup> trimestre

Petit poids de naissance  
Intolérance au glucose

### 2<sup>ème</sup> trimestre

Intolérance au glucose  
Fonction rénale altérée  
Asthme

### 1<sup>er</sup> trimestre

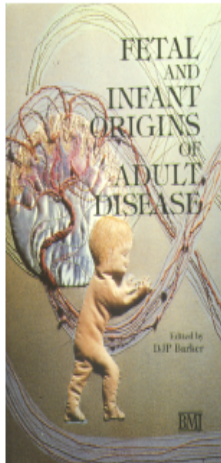
Intolérance au glucose  
Profil lipidique athérogénique  
Altération coagulation sanguine  
Obésité (seulement les femmes)  
Sensibilité au stress  
Maladies cardiaques  
Cancer du sein

Conclusion: l'intolérance au glucose, l'hypercholestérolémie, l'hypertension artérielle et l'obésité observée ont pour origine le manque de nutriments survenu *in utero* mais sont programmées à différentes périodes du développement.

La carence nutritionnelle pendant le début de la gestation affecte le développement et le fonctionnement des organes de façon irréversible.

La période pré-implantatoire est particulièrement critique.

Les pathologies à long terme associées à une dénutrition pendant la gestation ne sont pas forcément associées à un petit poids de naissance



# Origines développementales des maladies de l'adulte

*"L'hypothèse de Barker"*

**Malnutrition maternelle    Anomalie placentaire**



Restriction de la croissance foetale



Structure et/ou fonction altérée  
(cellules  $\beta$ , muscle, adipocytes, rein, foie)

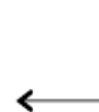


**Obésité  
Vieillessement**

Dysfonctions métaboliques

Diabète de Type 2

Hypertension



**SYNDROME METABOLIQUE**



# RELATION ENTRE LE POIDS DE NAISSANCE, LE RATTRAPAGE DE CROISSANCE POSTNATAL ET LA SANTÉ ULTÉRIEURE

# Impact du rattrapage de croissance

## Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study

J G Eriksson, T Forsén, J Tuomilehto, P D Winter, C Osmond, D J P Barker

**Table 2** Hazard ratios for coronary heart disease according to size at birth and body mass index at age 11 years

Variable	No of men	Hazard ratio (No of deaths)	P for trend	Adjusted for gestation
<b>Birth weight (g)</b>				
≤2500	145	1.13 (11)	0.15	0.05
–3000	557	1.23 (48)		
–3500	1328	1.46 (133)		
–4000	1165	1.11 (88)		
>4000	446	1.00 (30)		
<b>Ponderal index at birth (kg/m<sup>3</sup>)</b>				
≤25	724	2.07 (82)	<0.0001	<0.0001
–27	1099	1.75 (106)		
–29	1081	1.33 (80)		
>29	722	1.00 (41)		
<b>Body mass index (kg/m<sup>2</sup>) at age 11</b>				
≤15.5	887	1.00 (59)	0.004	—
–16.5	1160	1.28 (99)		
–17.5	992	1.35 (89)		
>17.5	602	1.53 (63)		

4000 hommes nés à Helsinki  
Nés entre 1924 et 1933.  
Scolarisés et suivis jusqu'à la fin de l'adolescence.

**Table 3** Hazard ratios for death from coronary heart disease according to ponderal index at birth and body mass index at age 11 years, adjusted for length of gestation

Ponderal index (kg/m <sup>3</sup> )	Body mass index* (kg/m <sup>2</sup> ) (No of deaths)			
	≤15.5	–16.5	–17.5	>17.5
≤25	2.7 (21)	3.3 (26)	3.7 (19)	5.3 (14)
–27	1.5 (14)	3.2 (40)	4.0 (35)	2.7 (14)
–29	2.2 (17)	1.6 (18)	1.8 (19)	3.2 (21)
>29	1.0 (4)	1.7 (11)	1.5 (12)	1.9 (12)

\*Cut off points are approximately quartiles.

### Key messages

- Men who had low birth weight or were thin at birth have high death rates from coronary heart disease
- Death rates are even higher if weight "catches up" in early childhood
- Death from coronary heart disease may be a consequence of prenatal undernutrition followed by improved postnatal nutrition
- Programmes to reduce obesity among boys may need to focus on those who had low birth weight or who were thin at birth

# Hypothèse de la réponse adaptative prédictive

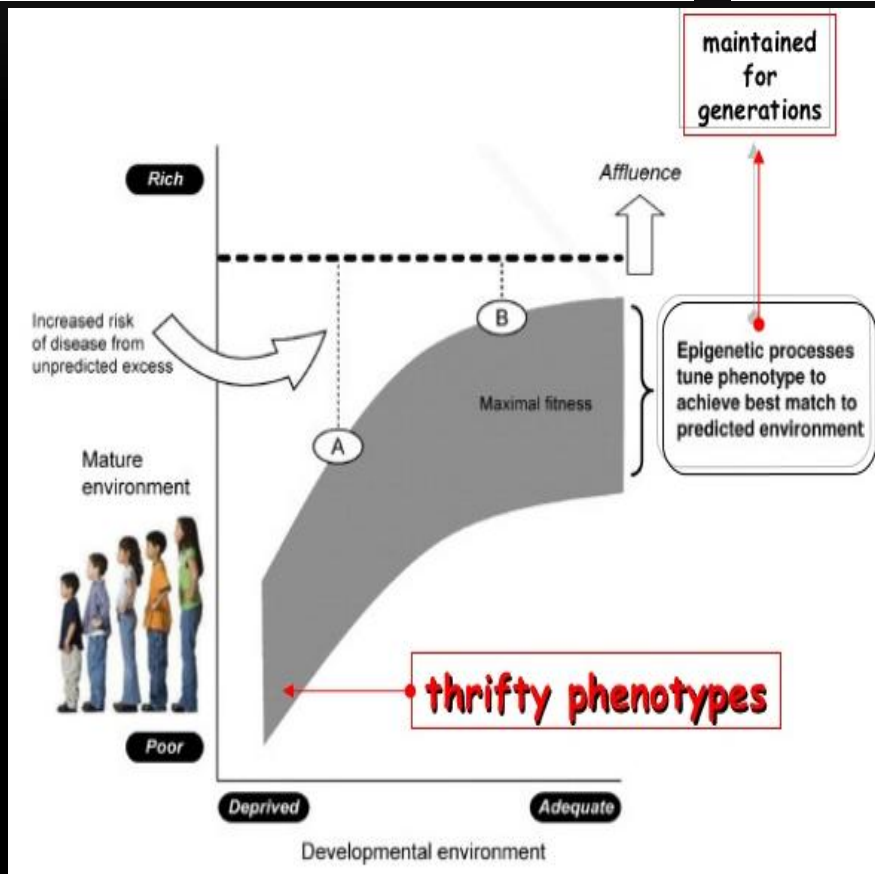
## Living with the Past: Evolution, Development, and Patterns of Disease

Peter D. Gluckman<sup>1\*</sup> and Mark A. Hanson<sup>2</sup>

## Developmental plasticity and human health

Patrick Bateson<sup>1</sup>, David Barker<sup>2</sup>, Timothy Clutton-Brock<sup>3</sup>, Debal Deb<sup>4</sup>, Bruno D'Udine<sup>5</sup>, Robert A. Foley<sup>6</sup>, Peter Gluckman<sup>7</sup>, Keith Godfrey<sup>7</sup>, Tom Kirkwood<sup>8</sup>, Marta Mirazón Lahr<sup>6</sup>, John McNamara<sup>9</sup>, Neil B. Metcalfe<sup>10</sup>, Patricia Monaghan<sup>10</sup>, Hamish G. Spencer<sup>11</sup> & Sonia E. Sultan<sup>12</sup>

**Inadéquation  
somatique et  
métabolique**



- Faibles apports nutritionnels ou manque d'oxygène entraîne une diminution de la vitesse de développement du fœtus.
- Adaptation/petite taille propice à la survie.
- Adaptations fonctionnelles et métaboliques en adéquation avec les apports.
- Si déviation entre la situation « prédite » *in utero* et la situation réelle, la fréquence des pathologies cardio-métabolique est augmentée (Bateson et coll, Nature 2004, Gluckman et Hanson, Science 2004).

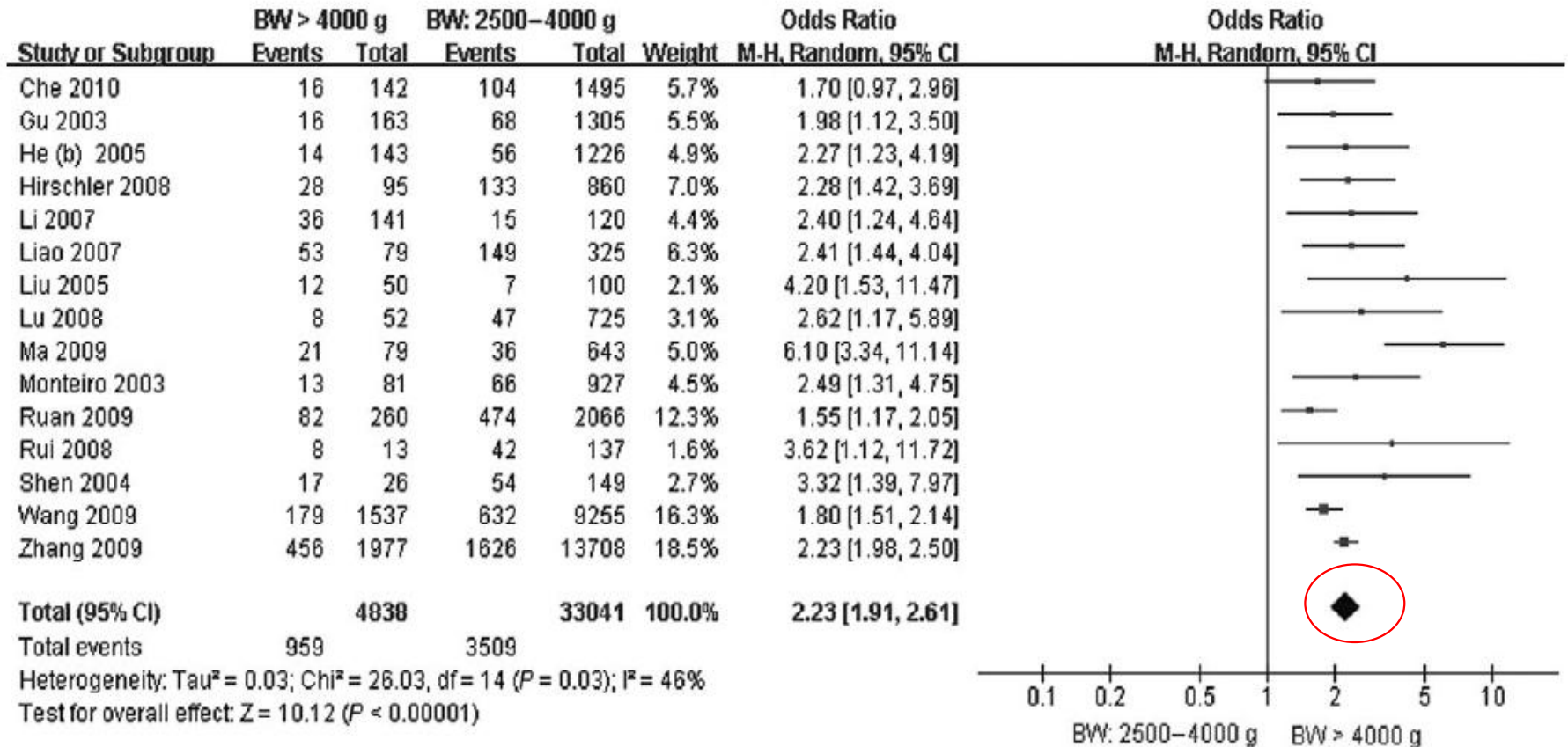
= croissance somatique  
réduite

# Obésité et poids de naissance

Certains relevés cliniques : association entre poids de naissance et développement de l'obésité.

Metanalyse. Yu et coll 2011

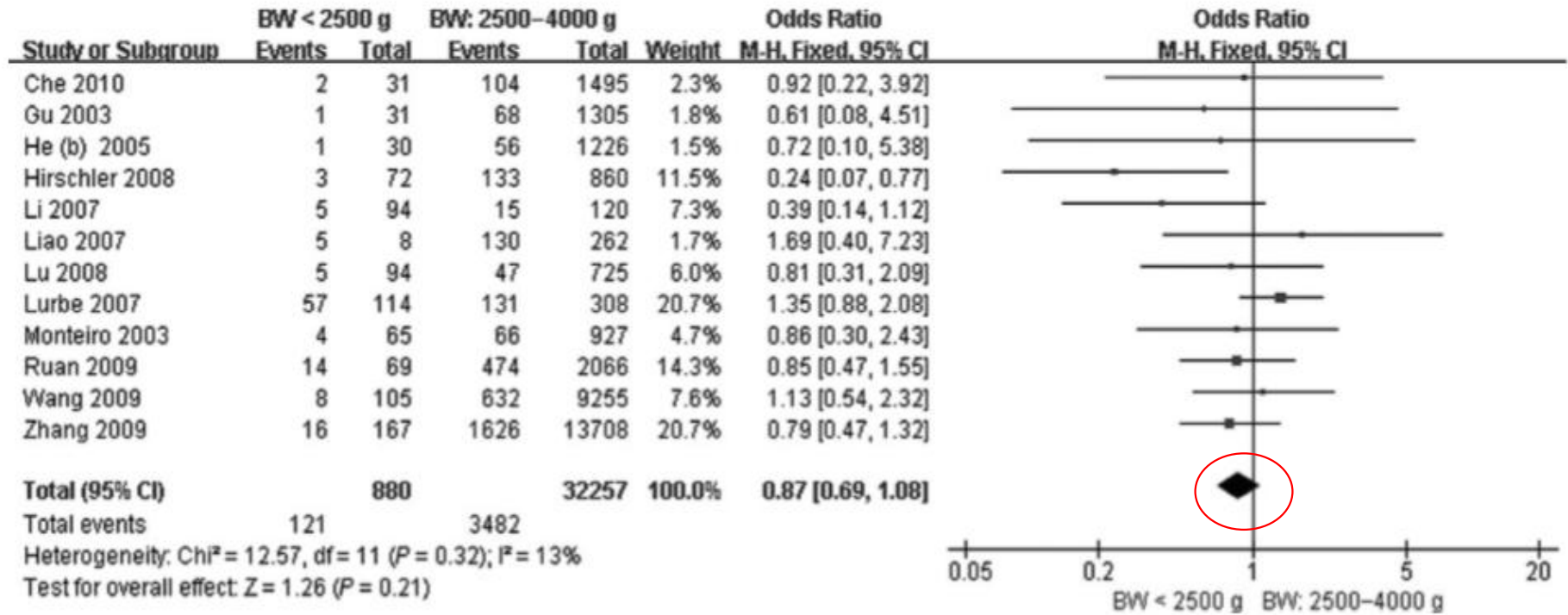
Un surpoids à la naissance est associé à un risque plus élevé d'obésité chez les jeunes adultes



# Obésité et poids de naissance

Un petit poids à la naissance est associé à un risque plus faible d'obésité chez les jeunes adultes

Metanalyse. Yu et coll 2011



# Obésité et petit poids de naissance

Certains relevés cliniques : association entre poids de naissance et développement de l'obésité.

Un petit poids pour l'âge gestationnel est parfois associé à plus d'adiposité abdominale pendant l'enfance ou à l'âge adulte (Biosca et Collado, 2011; Hediger et coll. 1998).

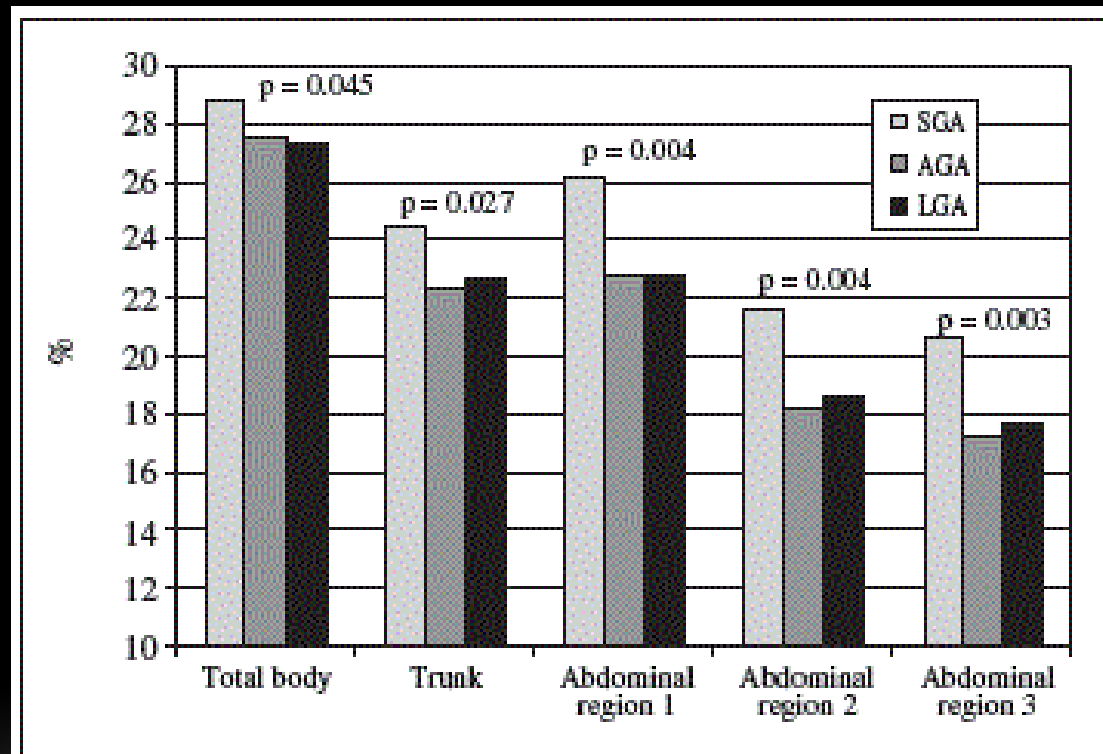
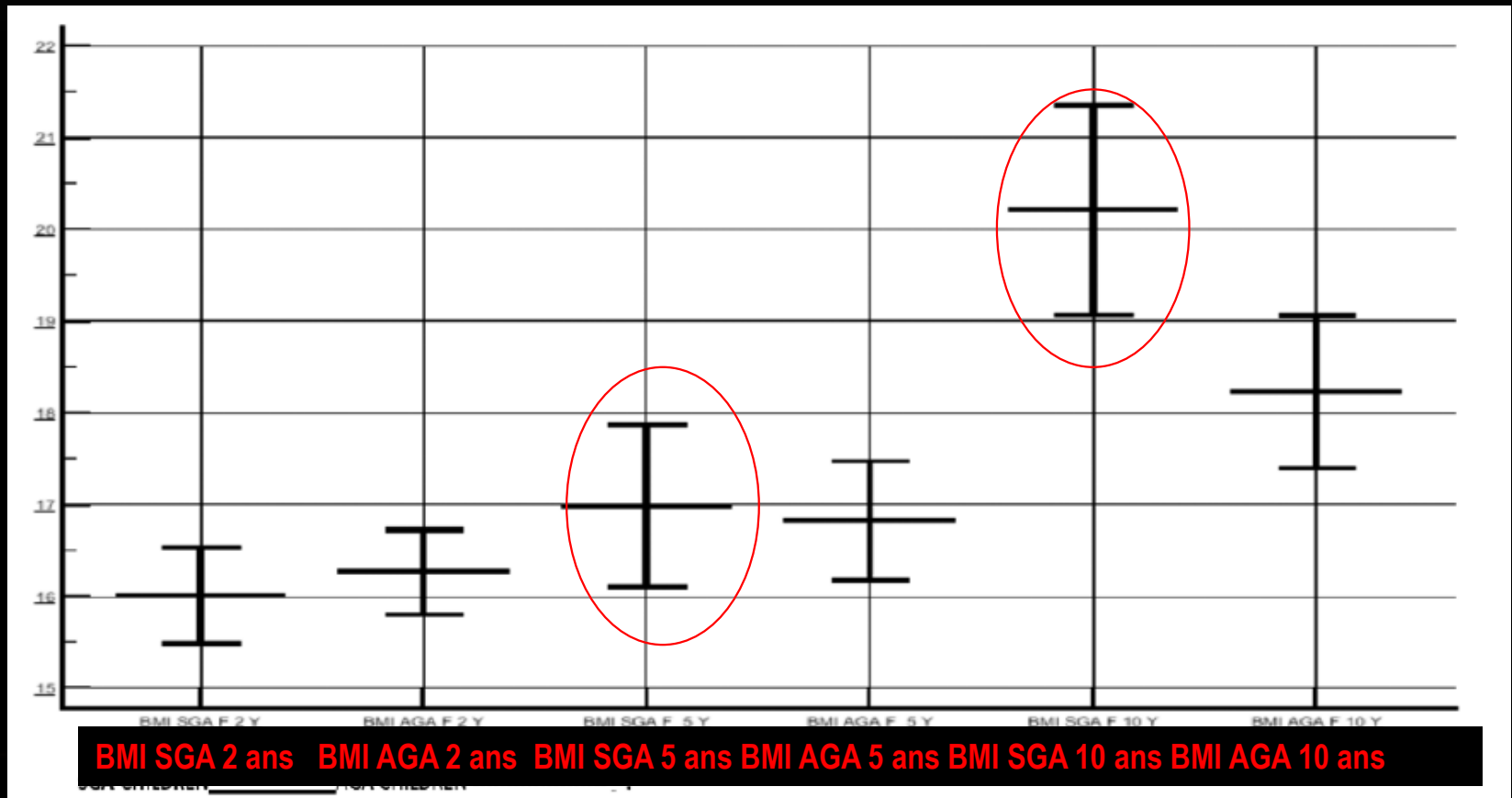


Fig. 1.—Percentage of body fat (%) by DXA in whole body, trunk and in the three abdominal group.

# Obésité et petit poids de naissance

Certains relevés cliniques : association entre poids de naissance et développement de l'obésité.

Dans certaines études les petits poids de naissances restent de stature faible avec peu de masse adipeuse. Pour d'autres une surcharge pondérale, à l'âge adulte, est liée à un rattrapage de croissance précoce (Gallo et coll, 2016; Yu et coll, 2011 et Kramer et coll. 2014).



# Adiposité et petit poids de naissance

Plusieurs études cliniques montrent une relation inverse entre le poids de naissance et les dépôts adipeux.

À la naissance l'enfant de petit poids a peu de masse grasse, cependant la répartition est différente de l'enfant de poids normal (Harrington et coll, 2004) puisqu'elle est plutôt centrale que sous-cutanée (Yoshikawa K et coll, 2010; Labayen et coll, 2008)

Et bien que les plis adipeux à la naissance soient inférieurs à celle de l'enfant de poids normal, ceux-ci évoluent rapidement au cours des premiers mois.

D'autre part si leur masse maigre reste faible pendant les premiers mois, la masse grasse par la suite ne diffère pas des enfants de poids normal mais le rapport des deux devient plus important (Hediger et coll, 1998).

Quelques études montrent à l'adolescence un dépôt adipeux sous cutané abdominal plus important chez les enfants nés avec un petit poids (Labayen et coll, 2008, Ratnasingham 2017).

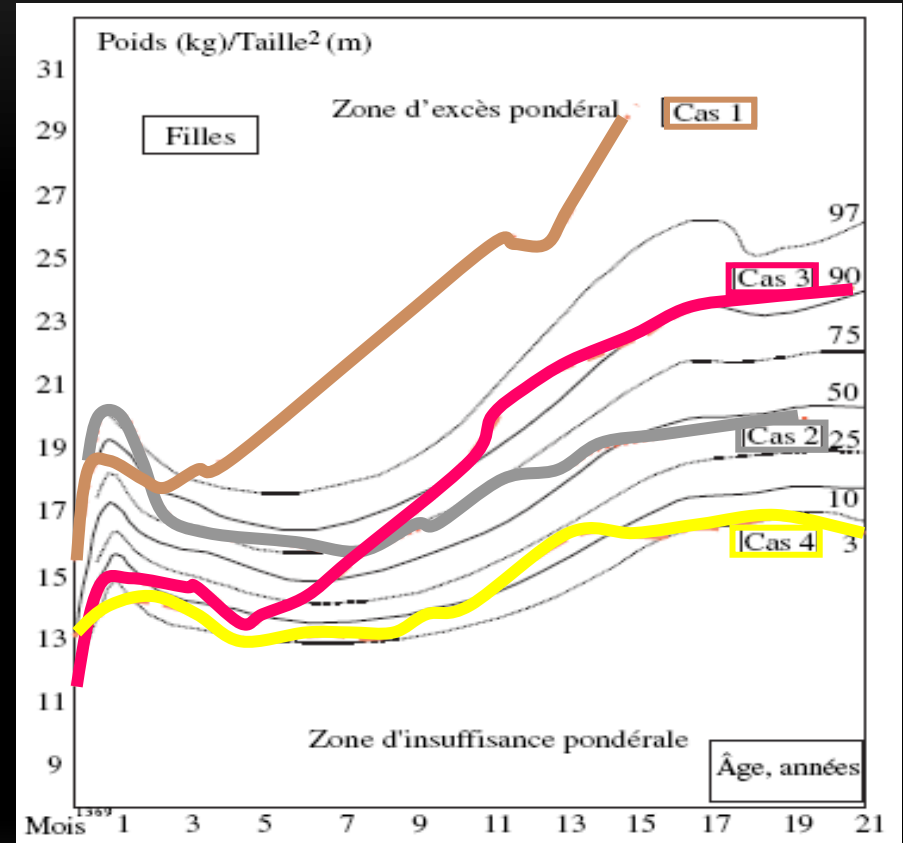


# Rattrapage de croissance et morbidité associée à l'obésité chez les enfants de petits poids

Le **rattrapage de croissance** qui correspond après la naissance à une sortie de la courbe de croissance (1 percentile équivalent à un score de prise de poids de 0,67) est nécessaire pour la survie de l'enfant et sa croissance et favorise son développement cognitif et psychomoteur (Yeung et coll, 2006).

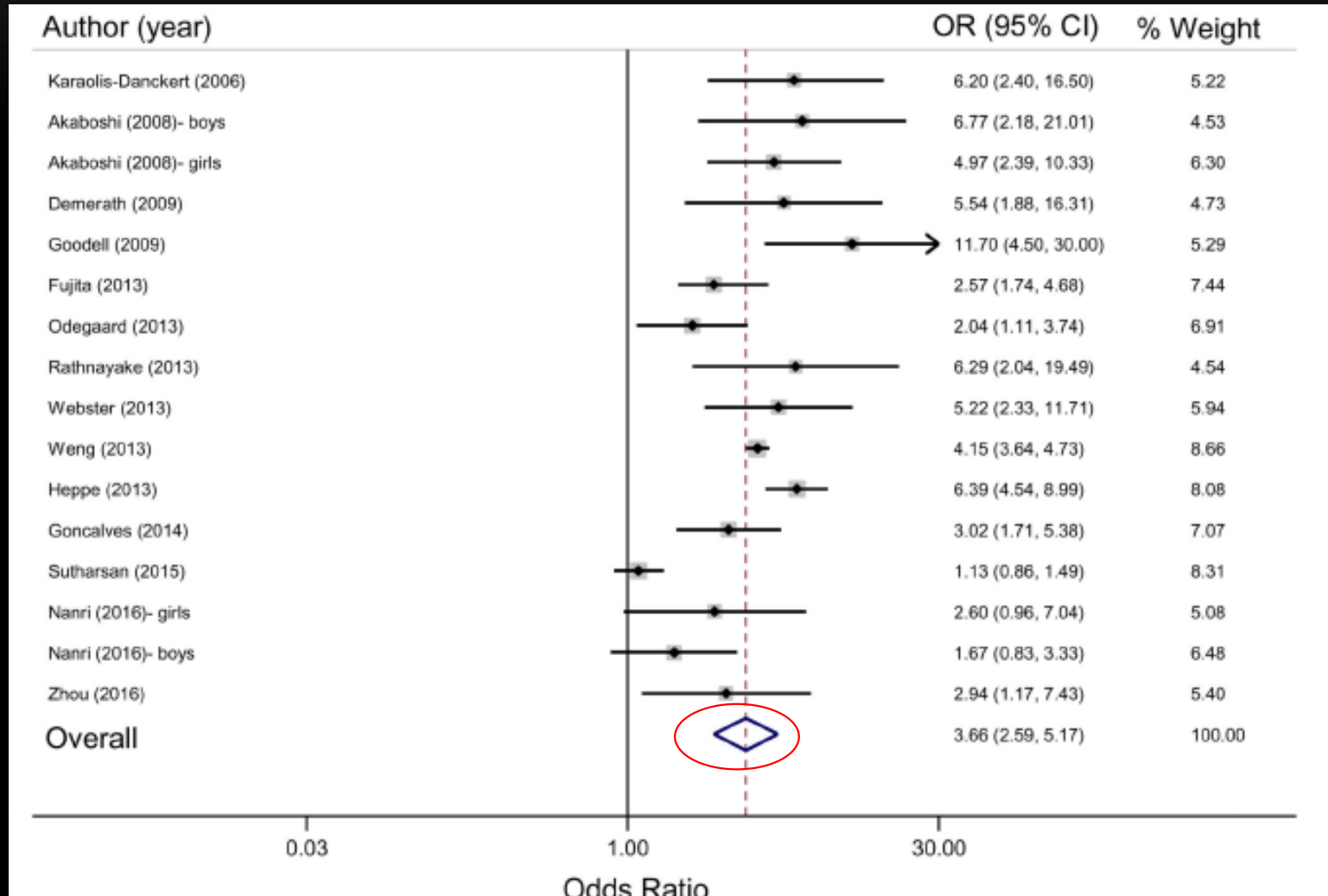
Cependant un **rattrapage rapide** de croissance chez l'enfant de petits poids ou de poids normal au cours des 3 premiers mois présente un **profil cardiométabolique désavantageux** (Mericq et coll, 2017; Ong et coll, 2007; Leunissen et coll, 2009; Zheng et Ong, 2018)

**résistance à l'insuline, T2D, obésité et maladie cardiovasculaire** (Ibanéz et coll, 2006).



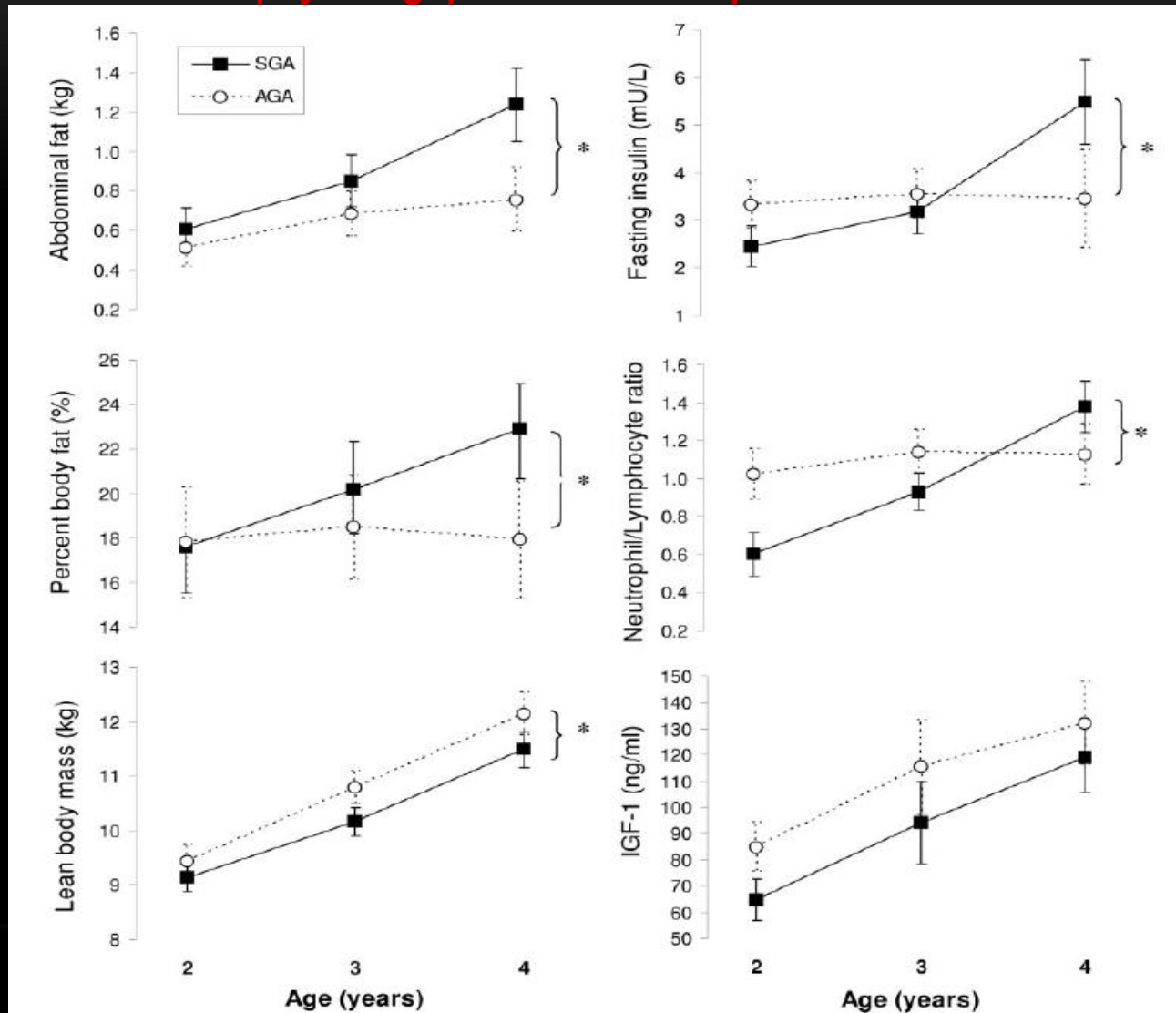
# Rattrapage de croissance et morbidité associée à l'obésité chez les enfants de petits poids

OR surpoids/obésité lors d'un rattrapage précoce pendant la petite enfance



# Rattrapage de croissance et morbidité associée à l'obésité chez les enfants de petits poids

## Paramètres physiologiques et métaboliques



Ibanez et coll, 2006

# Petit poids de naissance et syndrome métabolique

**Syndrome métabolique** : ensemble d'altérations métaboliques: obésité viscérale, dyslipidémie, intolérance au glucose ou T2D et hypertension (Alberti et coll. 2005).

**Données conflictuelles** (Hirschler V et coll. 2008). Association positive par Ramadhani et coll, 2006 dans l'étude ARYA mais négative sur la cohorte Koréenne (Cohorte KNHANES) par Cho et coll, 2014.

Relation entre faible poids de naissance et résistance à l'insuline mesurée à 1 an (Giapros et coll, 2017; Norris et coll, 2012; Zhanget coll., 2014) avec un risque de développer un T2D à l'âge adulte. Effet plus important si rattrapage de croissance et IMC plus élevé (Veening MA, et coll 2002).

Les enfants obèses nés de petit poids ont une insulinémie à jeun plus élevée que les nés de poids normaux et des niveaux d'insuline et de glucose plus élevé 120 min après une charge de glucose (Dominguez-Hernandez et coll, 2016).

Cohorte FUPRECOL (Colombie): enfants scolarisés et des adolescents prématurés nés de petits poids avaient une prévalence de résistance au glucose et de syndrome métabolique plus élevée que des enfants de petits poids mais nés à terme ou des enfants prématurés mais de poids normal. La prématurité seule n'a donc pas d'effet sur ce risque (Ramirez-Velez et coll, 2017).

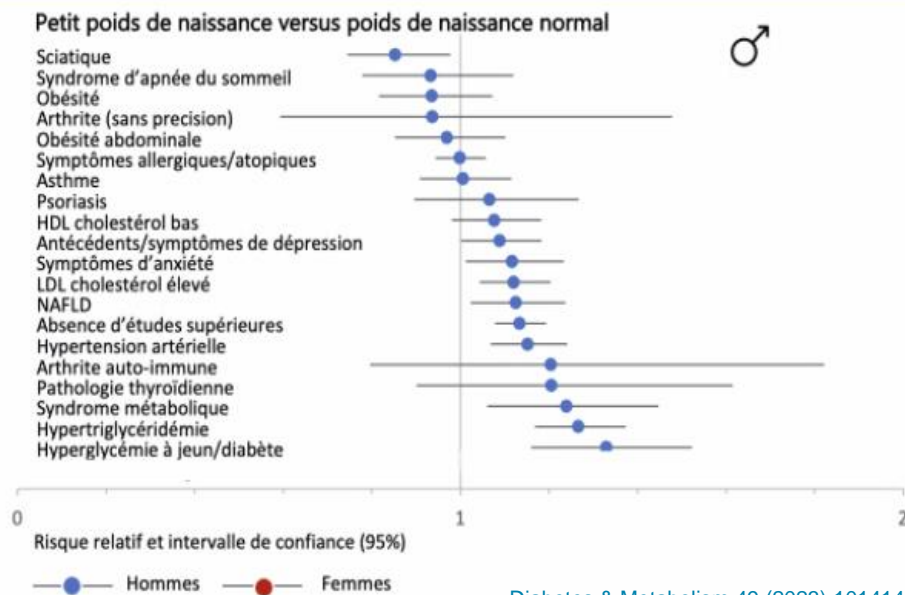
# Etude française sur la cohorte Constances

La cohorte a recruté et suit le devenir de 200 000 adultes vivant en France

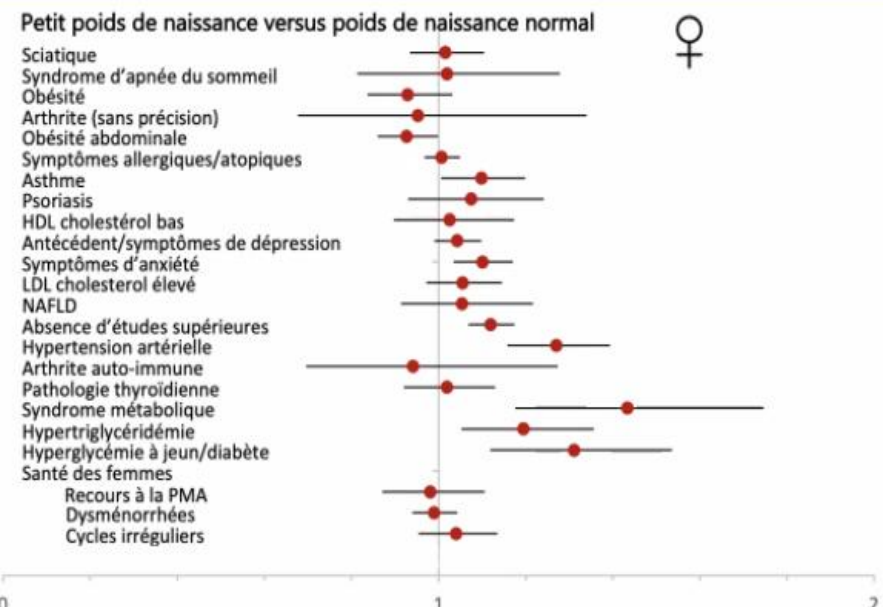
## Poids de naissance et pathologies chez l'adulte jeune né entre 1950 et 2000: analyse dans la cohorte Constances

### Petit poids de naissance versus poids de naissance normal

→ Ajustement sur l'âge, les origines et catégories socioprofessionnelles parentales, et les antécédents maternels



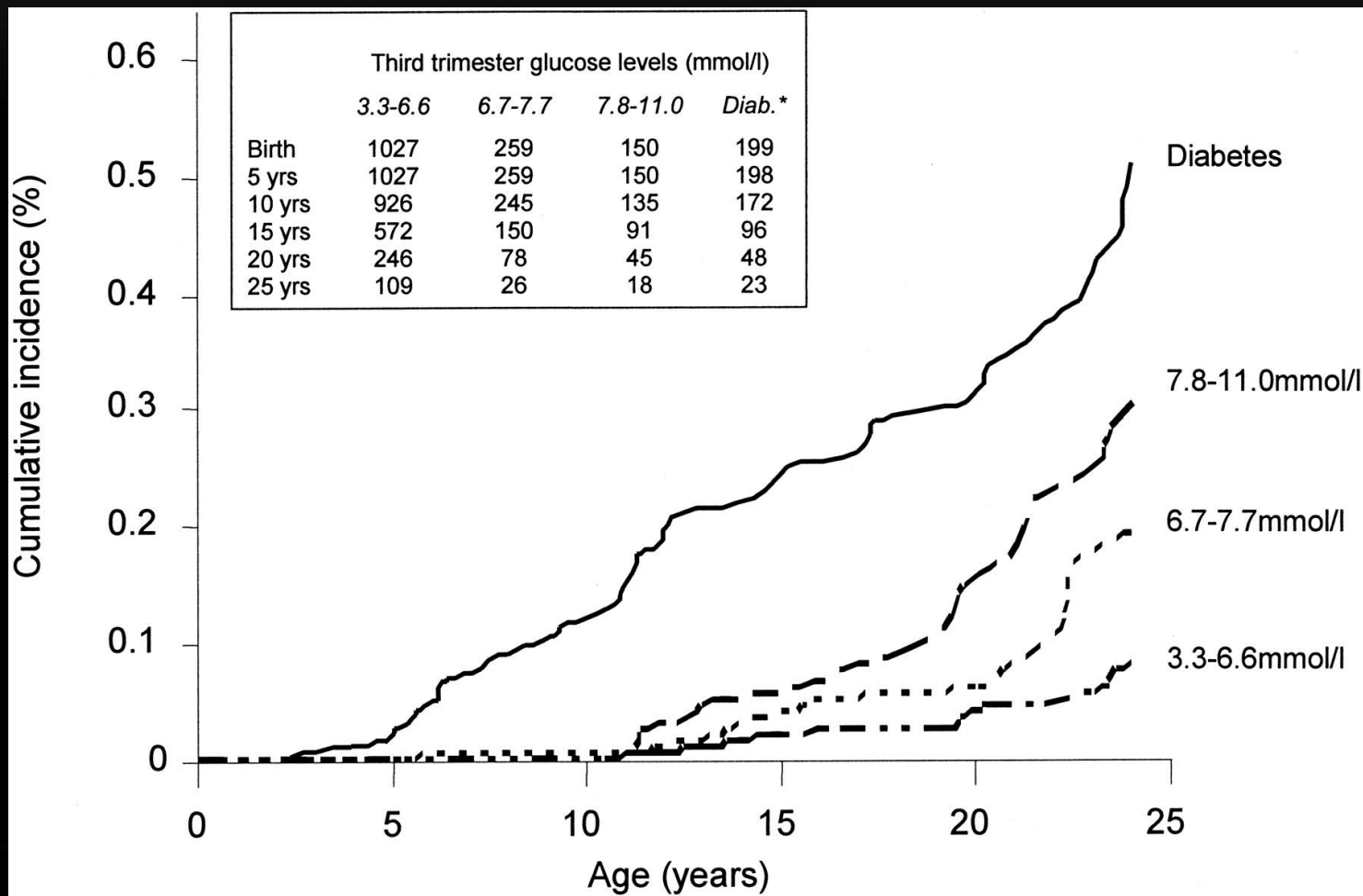
Diabetes & Metabolism 49 (2023) 101414



# RELATIONS ENTRE DIABÈTE MATERNEL ET/OU OBÉSITÉ PENDANT LA GROSSESSE ET SANTÉ ULTÉRIEURE DES ENFANTS

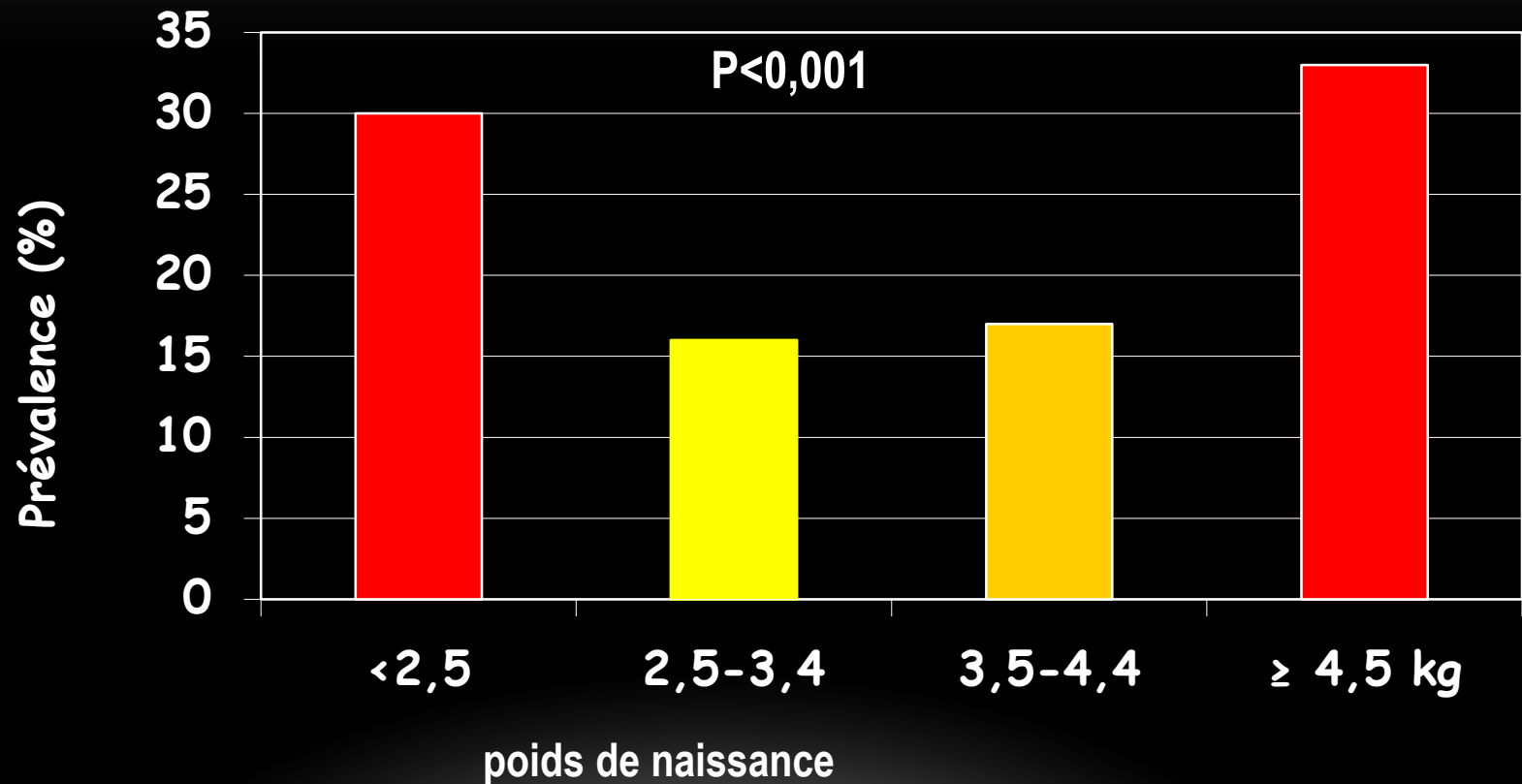
Conséquences d'une surnutrition fœtale?

# Incidence du diabète chez les enfants en fonction de la glycémie maternelle 2hr après 75 g de glucose au 3ème trimestre de grossesse



Franks et al Diabetes 2006; 55: 460-5

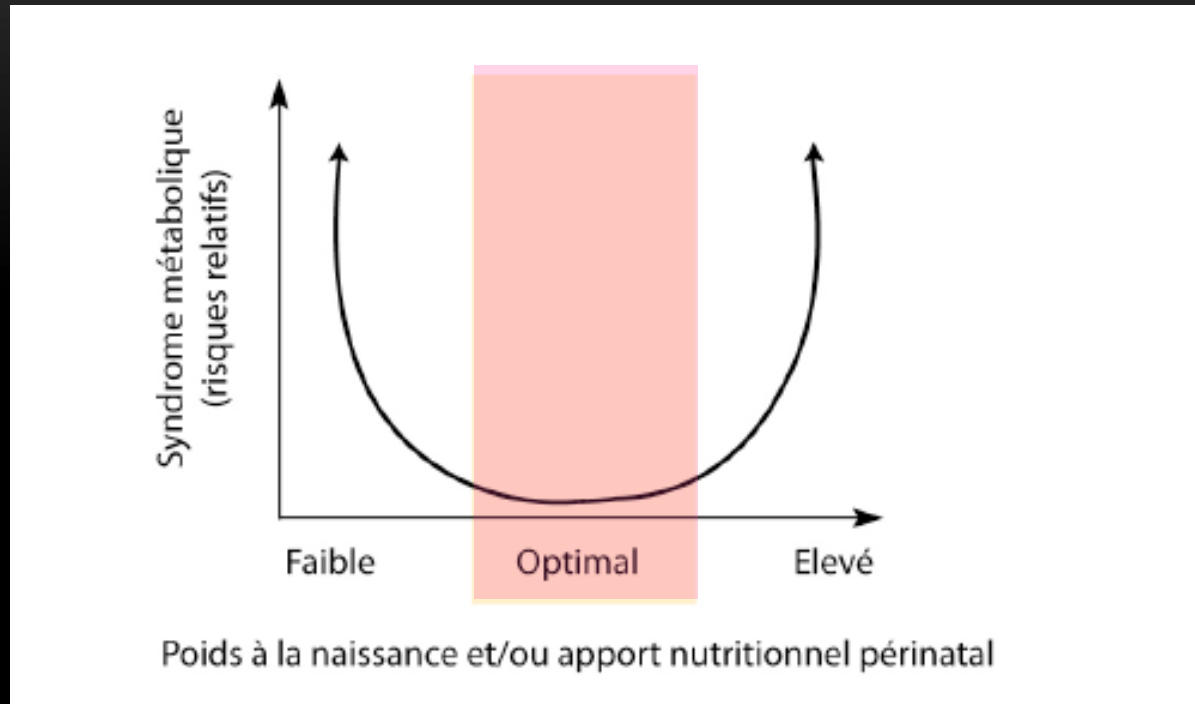
# Relation entre poids de naissance et prévalence du diabète à l'âge de 20-39 ans chez les indiens pimas



Mc Cance, BMJ, 1994, 308: 942-5



# LA courbe en U



La courbe en U représente les risques relatifs de développer un syndrome métabolique en fonction du poids de naissance et/ou de l'apport nutritionnel périnatal.

Risques minimes dans la fourchette des valeurs optimales de poids ou d'apport nutritionnel  
Pour des valeurs positives ou négatives les risques augmentent proportionnellement à la différences entre les valeurs optimales

# EN RÉSUMÉ

# ORIGINES DÉVELOPPEMENTALES DE LA SANTÉ

- Des associations entre expositions précoces et maladies de l'adulte ont été décrites pour beaucoup de pathologies chroniques fréquentes

Maladies cardiovasculaires, hypertension,  
obésité, diabète  
asthme and allergies, maladies autoimmunes,  
maladies neurodégénératives  
dépression, schizophrénie,  
puberté précoce infertilité  
certains cancers,  
ostéoporose, sarcopénie

# EXPOSITIONS PRÉCOCES EN CAUSE

Sous et surnutrition  
Pathologie chronique maternelle

Expositions environnementales physique et chimiques

Médicaments

Infections

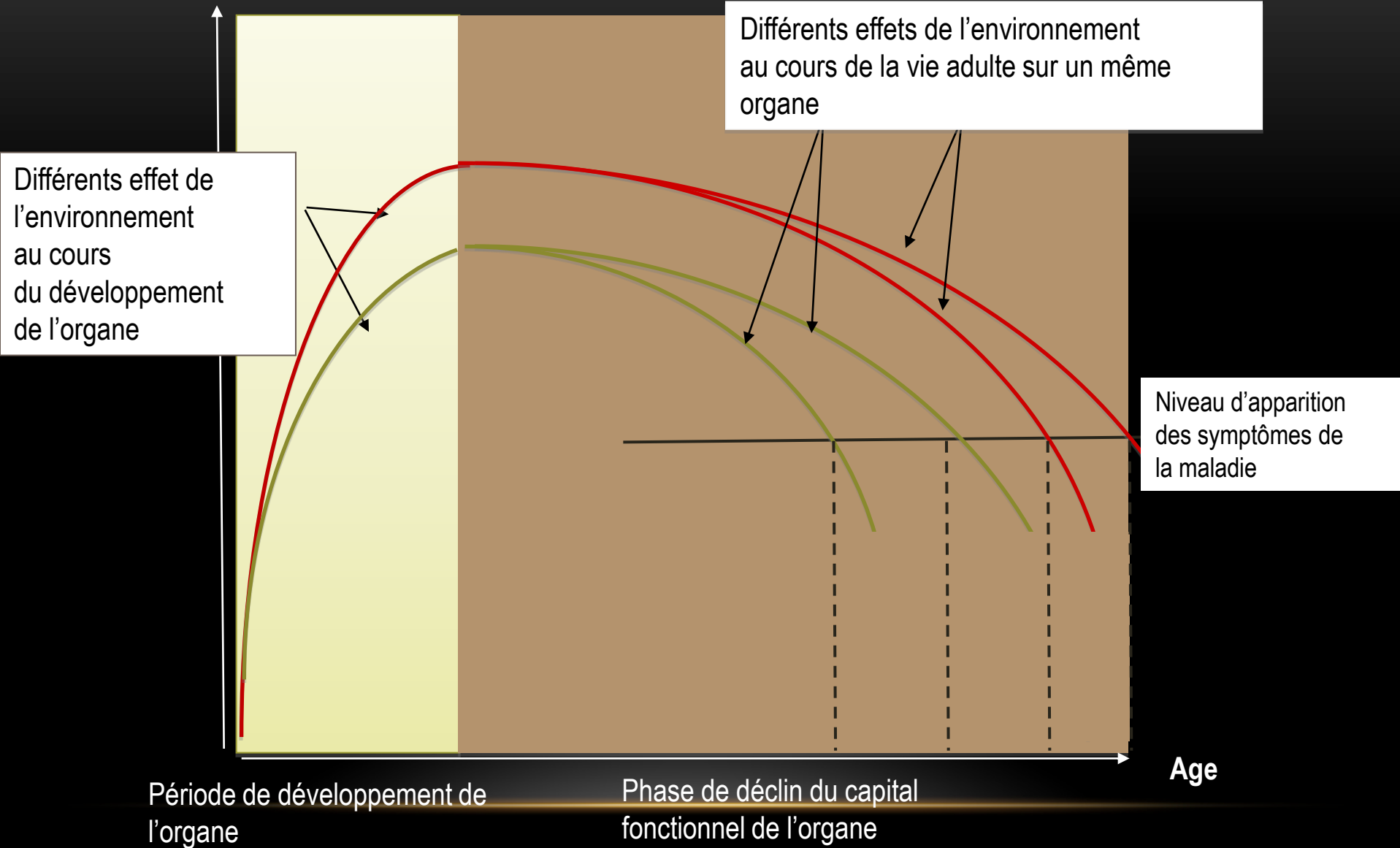
Stress psychosocial

PAS DE DETERMINISE MAIS UNE  
SUSCEPTIBILITÉ A CERTAINES MALADIES

# LE CONCEPT DE PROGRAMMATION AU COURS DU DÉVELOPPEMENT:

- Un stimulus ou une agression survenant pendant le développement, période critique de vulnérabilité au début de la vie, peut être à l'origine d'une altération permanente des fonctions biologiques de l'individu.
- Cette (ou ces) altération(s) aboutit à un risque accru de maladie à l'âge adulte, souvent après une phase prolongée de latence.
- Une inadéquation entre l'environnement « in utero » et la vie postnatale augmente considérablement les risques de maladies.

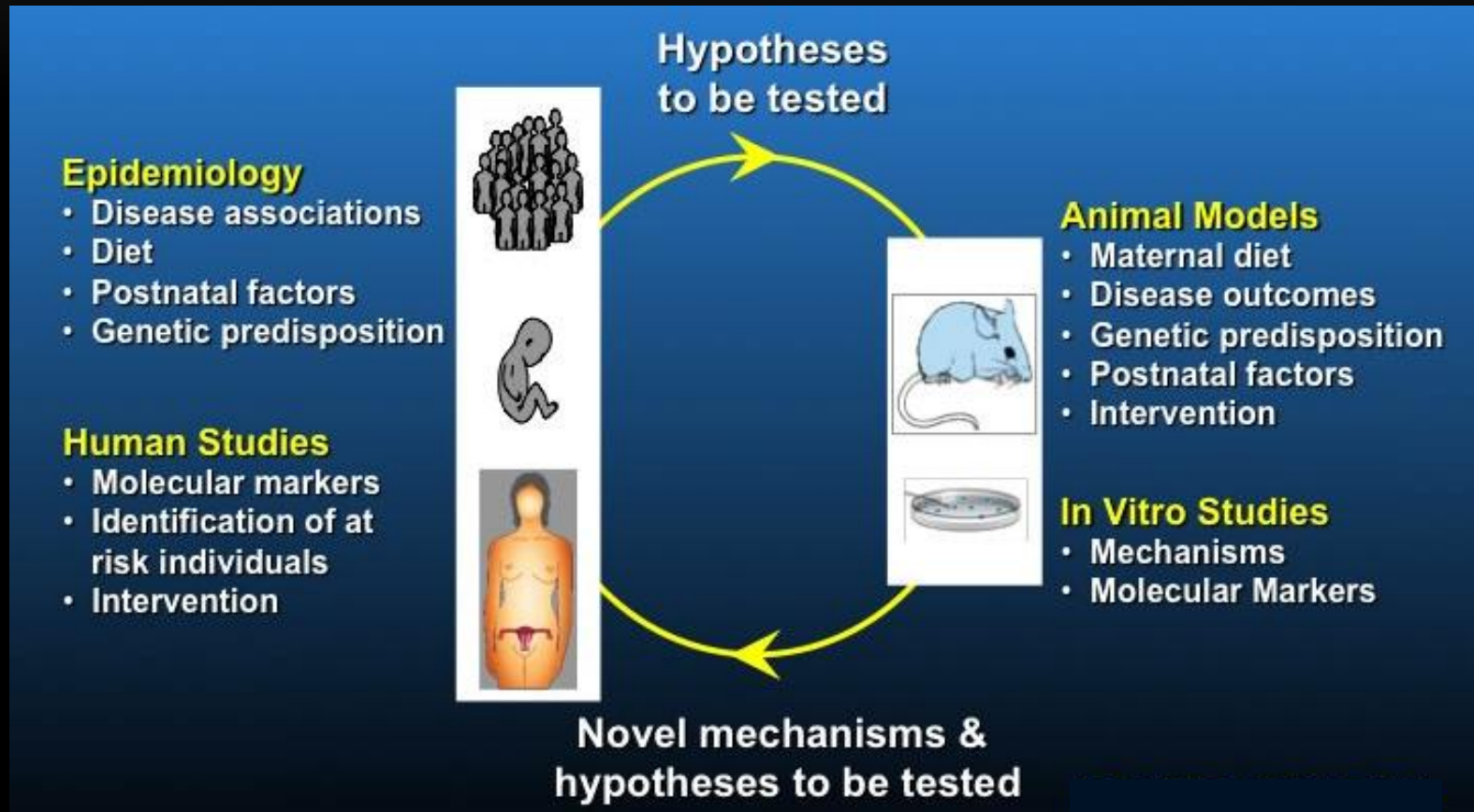
# Capital fonctionnel



# LES PREUVES DES CORRÉLATIONS ÉPIDÉMIOLOGIQUES APPORTÉES PAR L'EXPÉRIMENTATION ANIMALE



# Stratégies adoptées pour comprendre les mécanismes de DOHAD



## Catch-up growth and obesity in male mice

Susan E. Ozanne, C. Nicholas Hales

NATURE | VOL 427 | 29 JANUARY 2004 | www.nature.com/nature

**Table 1 Dietary factors and lifespan of male mice**




<i>Group</i>	<i>Pregnancy diet (% protein)</i>	<i>Lactation diet (% protein)</i>	<i>Weaning diet</i>	<i>Average age at death (days)</i>
Normal chow	20	20	Chow	765 ± 22
Normal cafeteria	20	20	Cafeteria	715 ± 21
Catch-up chow	8	20	Chow	568 ± 36
Catch-up cafeteria	8	20	Cafeteria	517 ± 35
Postnatal low-protein chow	20	8	Chow	814 ± 25
Postnatal low-protein cafeteria	20	8	Cafeteria	807 ± 28

The different dietary regimes are summarized in the first three columns ( $n = 24$  mice per group). Lifespans are expressed as mean  $\pm$  standard error and were analysed by two-way analysis of variance followed by Duncan's post-hoc testing where appropriate. Effect of early diet:  $P < 0.001$ ; effect of obesity,  $P < 0.01$ .

De très nombreux modèles animaux utilisent les rongeurs de laboratoires.....

- **Calorie restriction**
- **Low protein**
- **Iron restriction**
- **Hypoxia**
- **Intrauterine artery ligation**
- **Dexamethasone treatment**
- **High fat**
- **Obesity**
- **Gestational diabetes**

# Et des régimes ou des nutriments spécifiques....

<b>Diet</b>	<b>Protein restriction</b>	<b>Carbohydrate-rich</b>	<b>Lipid-rich</b>
	Amino-acids Thr, Met, gly, Tau etc..	Sugar Glucose, fructose	Fatty acids SAT, MUFA, PUFA TFA
<p><i>gestation</i></p>  <p><i>suckling</i></p>  <p><i>weaning</i></p> 	<p><i>LP/C</i></p> <p><i>LP/C</i></p> <p><i>HFD/C</i></p>	<p><i>C</i></p> <p><i>HHC</i></p> <p><i>HHC/C</i></p>	<p><i>HFD/LFD/C</i></p> <p><i>HFD/LFD/C</i></p> <p><i>HFD/LFD/C</i></p>
<b>Outcome</b>	Lifespan Hypertension Glucose Metabolism Liver methyl. Pancreas devel Membrane FA.	Hyperinsulinism Obesity Preference (CH/F)	Hyperinsulinism Hypertension Obesity Preference (CH/F)

*(Armitage et al, J. Physiol 2004)*

# LES MECANISMES

(Préambule au cours de V Amarger)

# Pour comprendre l'origine développementale des maladies chroniques il faut élucider....

- Comment l'environnement influence des événements moléculaires et cellulaires ?
- Comment ces événements moléculaires sont transmis au cours de la division cellulaire ?
- Comment ces événements moléculaires modifient le fonctionnement de la cellule, de l'organe ou de l'organisme?

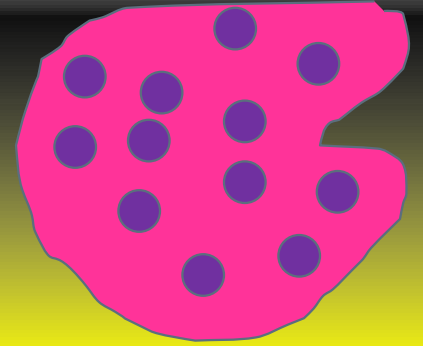
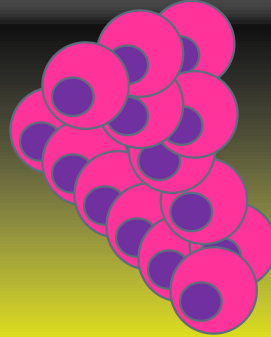
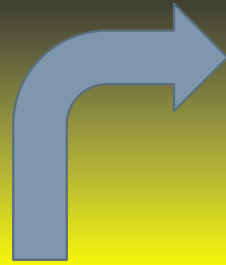
# MÉCANISMES

- Certaines expositions pendant des périodes critiques du développement affectent la croissance, la différenciation tissulaire et l'établissement des "set-points"
- Ces modifications vont affecter les réponses de l'organisme à son environnement pour le restant de la vie
- Des réponses adaptatives à l'environnement précoces sont en partie la conséquence de modifications épigénétiques

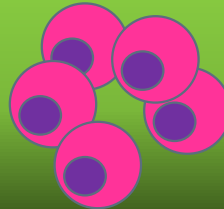
Prolifération cellulaire

Tissu de cellules spécialisées fonctionnelles

Environnement précoce optimal



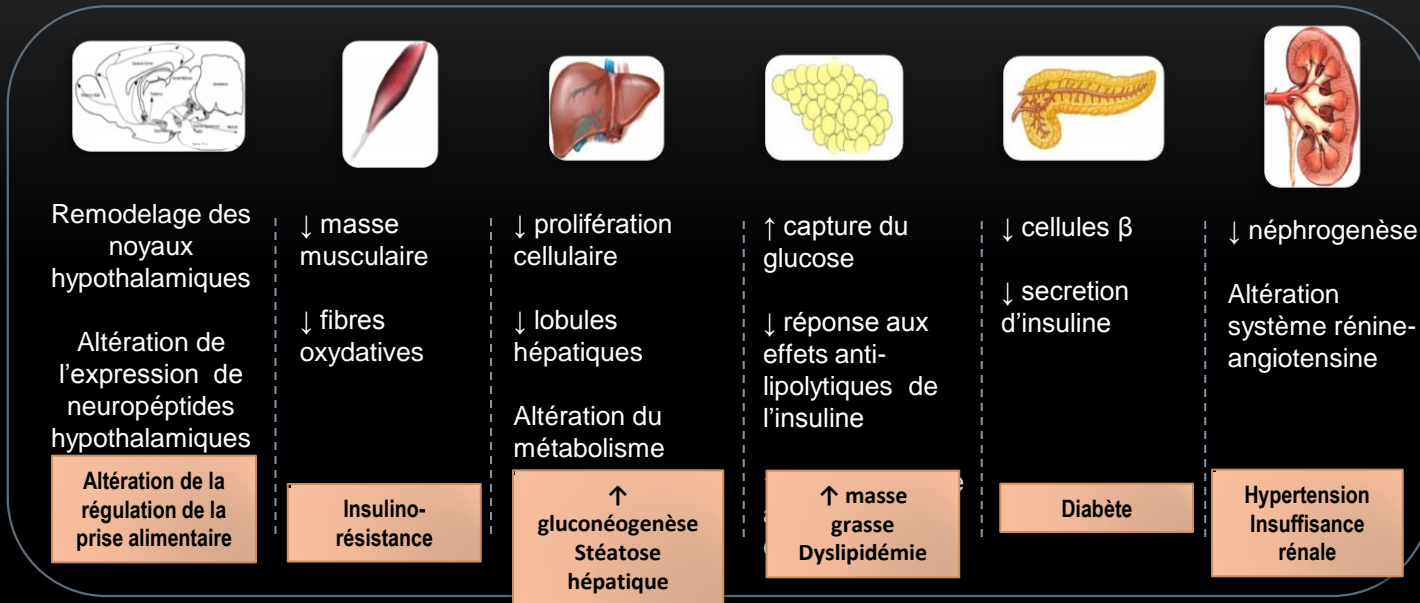
Expression génique



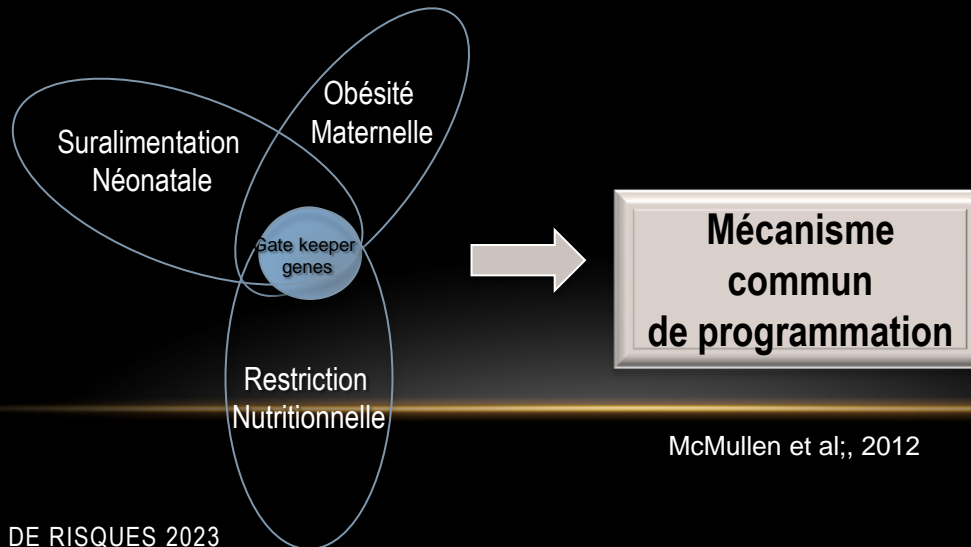
Environnement précoce délétère



# ALTERATIONS MORPHO-FONCTIONNELLES ASSOCIEES A LA PROGRAMMATION METABOLIQUE



(Warner and Ozanne, 2010)



McMullen et al; 2012

## Apparition de l'épigénétique

Le terme d'épigénétique a été introduit pour la première fois en 1942 par le généticien Conrad Waddington. Désignant une nouvelle science visant à étudier les mécanismes par lesquels le génotype engendre le phénotype.



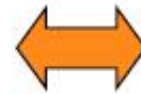
**Modifications épigénétiques: tous mécanismes qui participent à la régulation de l'expression de gènes sans modifier la séquence génomique dont dépend cette expression.**



Paysage Epigénétique: du grec « epi » = « en plus »

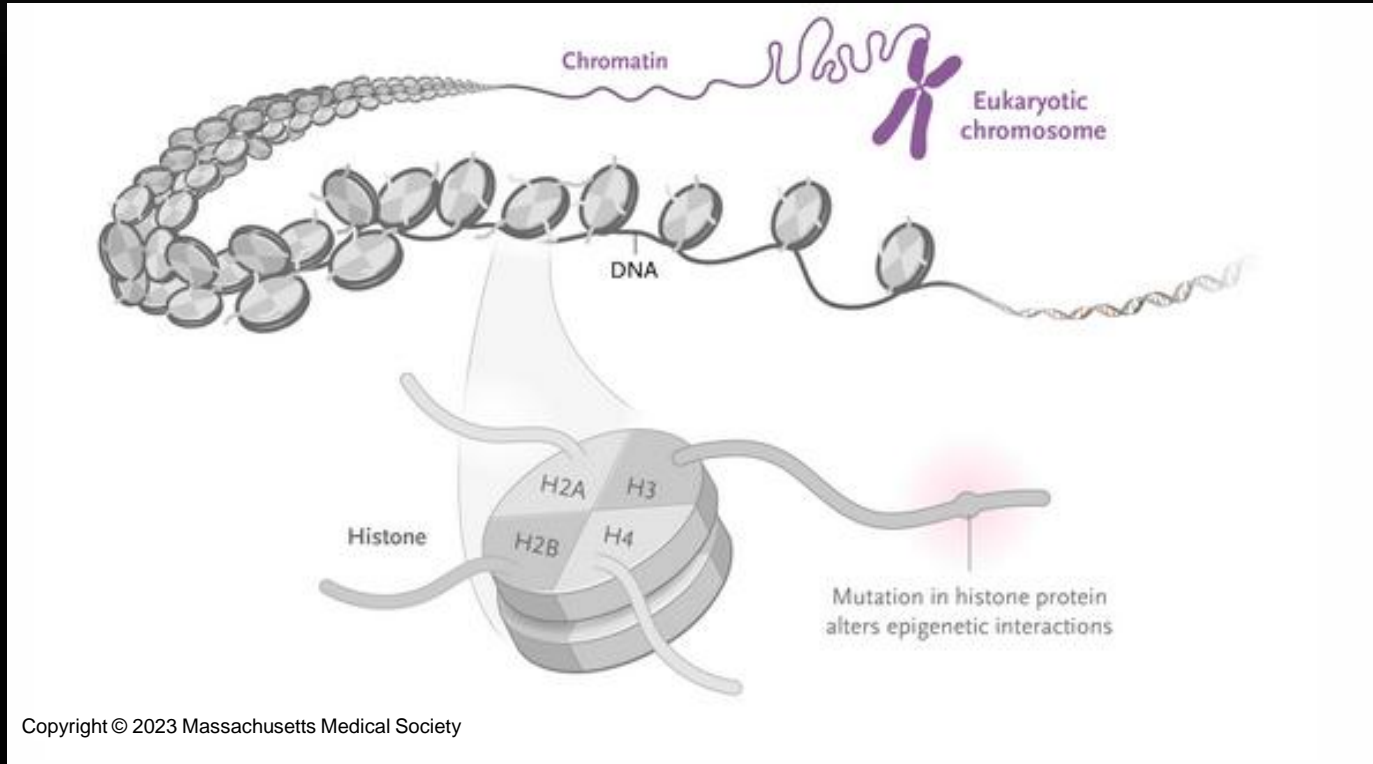
# Génotype et Phénotype

A partir des mêmes gènes (génotype), le phénotype (apparence) peut être différent

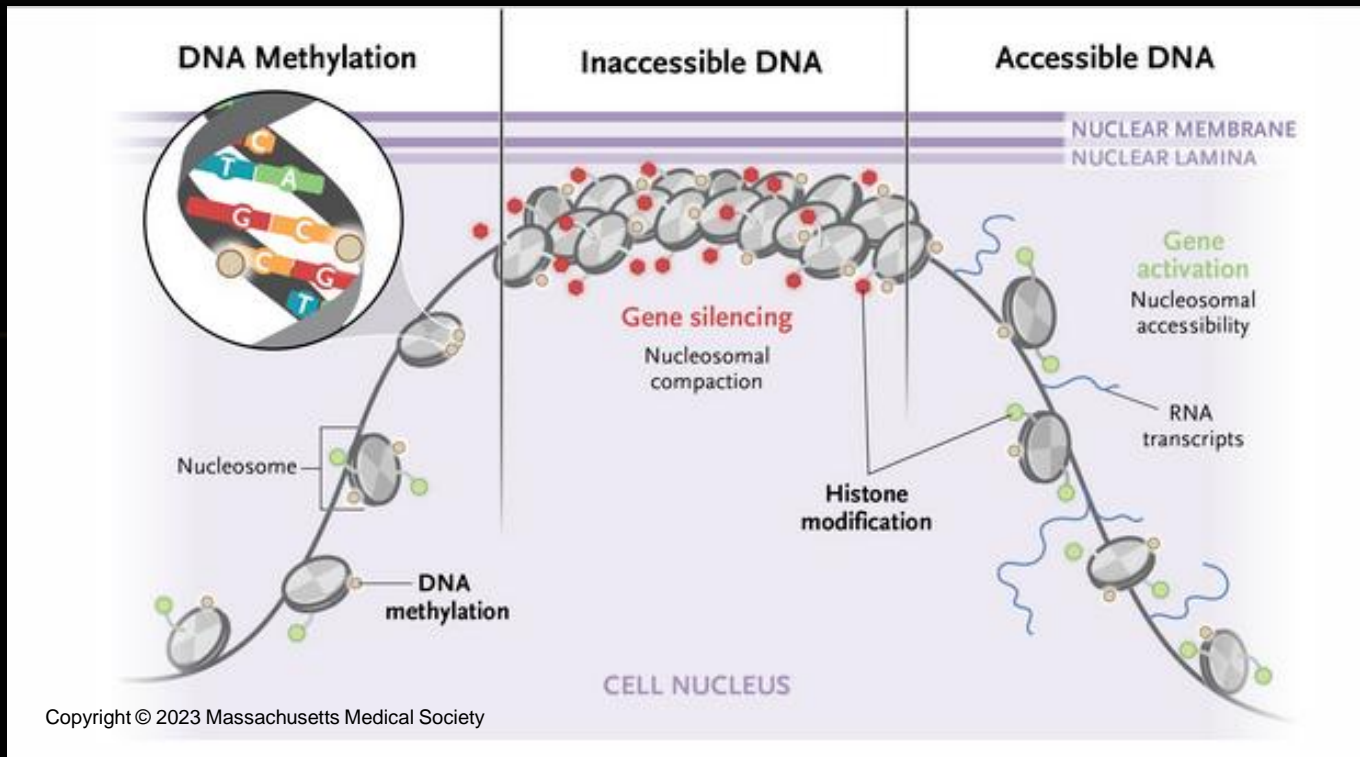


Les gènes permettent la synthèse des briques mais l'agencement de ces briques ne sont pas le ressort du code génétique, plutôt de l'épigénétique

# La chromatine



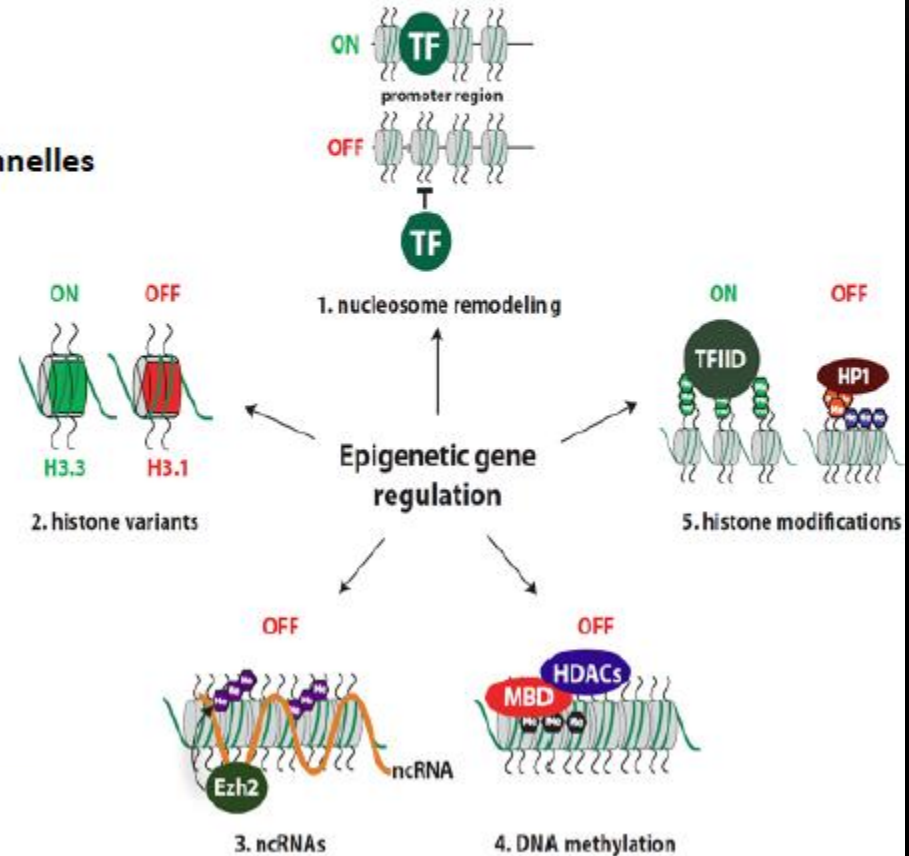
# L'accessibilité de la chromatine



# Les mécanismes épigénétiques

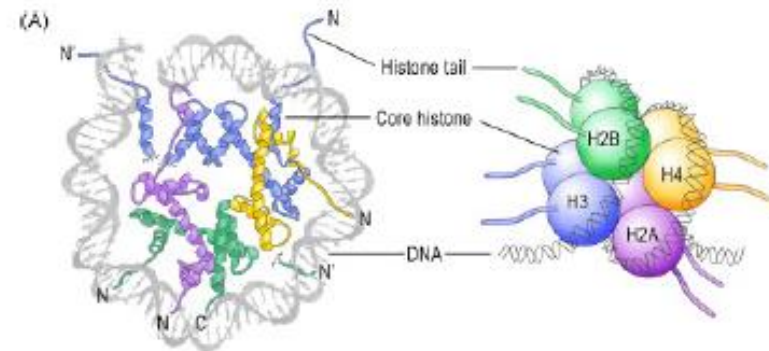
- Les mécanismes épigénétiques reposent sur la **notion de chromatine** et **incluent:**

1. La méthylation de l'ADN
2. Les modifications post-traductionnelles des histones
3. Les ARNs non codants
4. Les variants d'histones
5. Les facteurs de remodelage



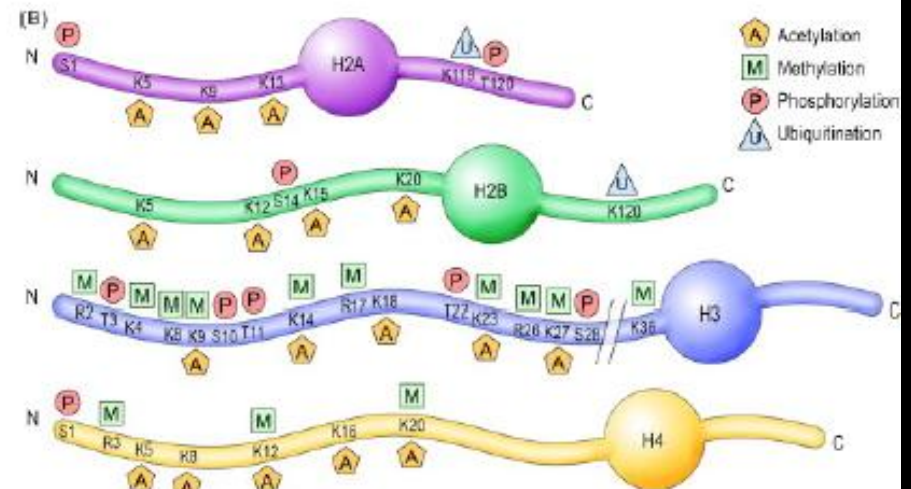
# Modifications post-traductionnelles des « queues » d'histones (PTM en anglais)

nucléosome



Les principales modifications sont:

- a) **Acétylation (lysines)**
- b) **Méthylation (lysines/arginines)**
- c) **Phosphorylation (sérines)**
- d) **Ubiquitination (lysines)**



Graff & Mansuy 2008

# Transcription et ARN non codants

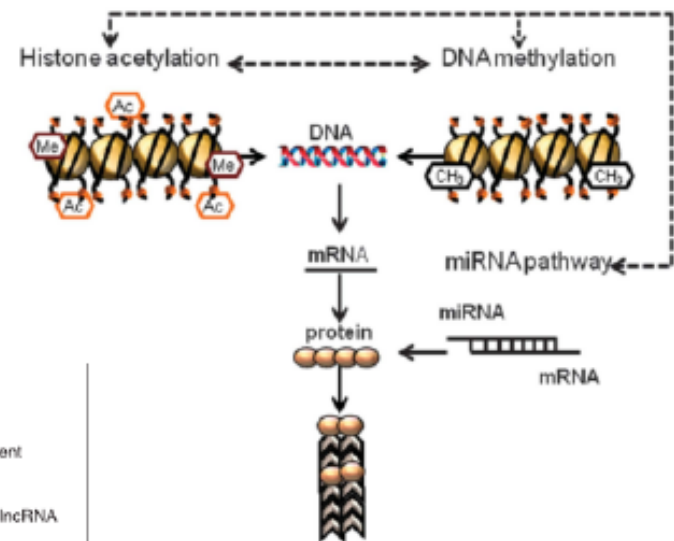
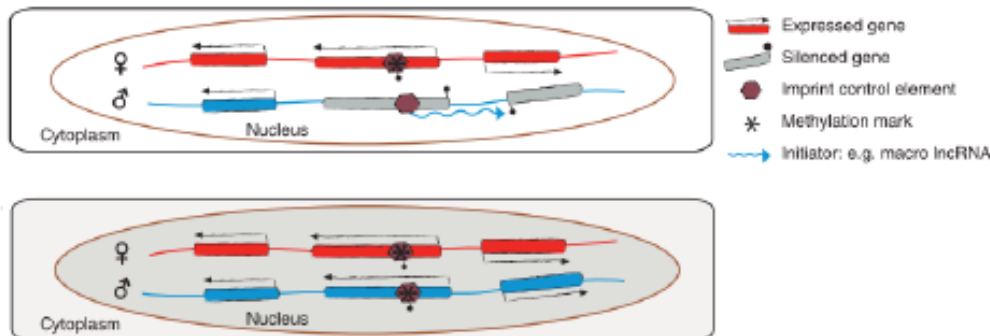
## ARN long et si ARN

Deux principaux types d'ARN « épigénétiques » ou régulateurs de l'expression des gènes

- **microARN**, relativement petits, qui interfèrent avec la structure de la chromatine et la régulation post-transcriptionnelle

- très grands **ARN non-codants (ARNnc)**

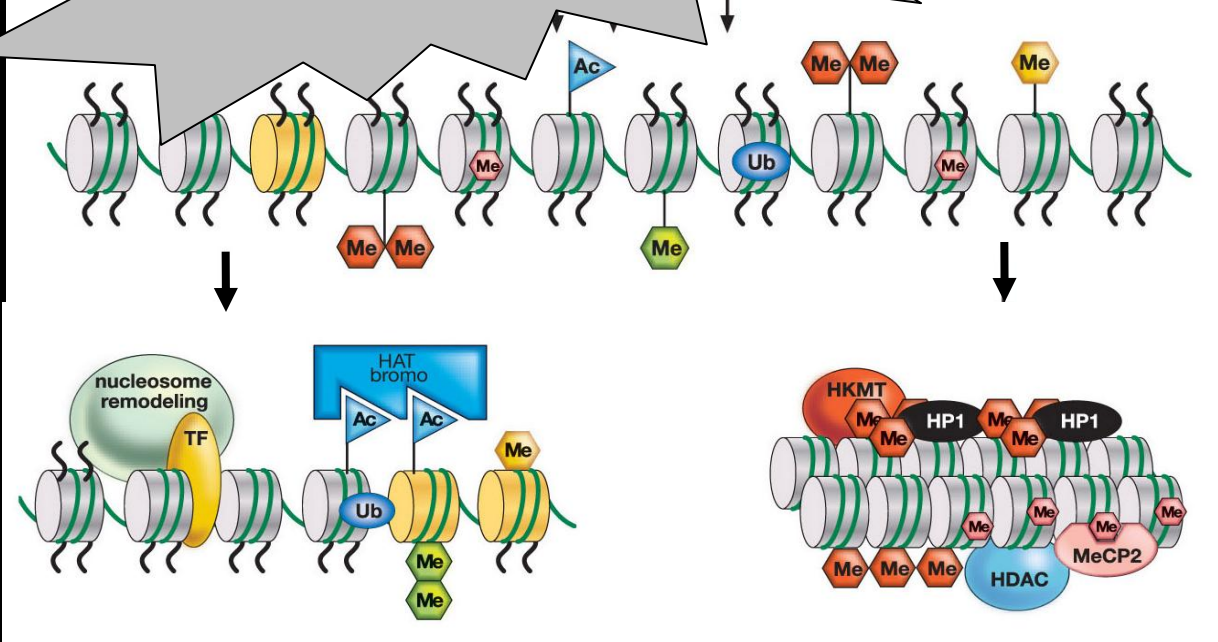
relation avec d'autres gènes





# Régulation épigénétique de l'expression des gènes

Nutrition, environnement,  
Perturbateurs endocriniens  
Toxiques, stress psychique



Euchromatine active

Heterochromatine,  
compacte et répressive

Expression génique

Pas d'expression

Methylation ADN



Modifications des histones



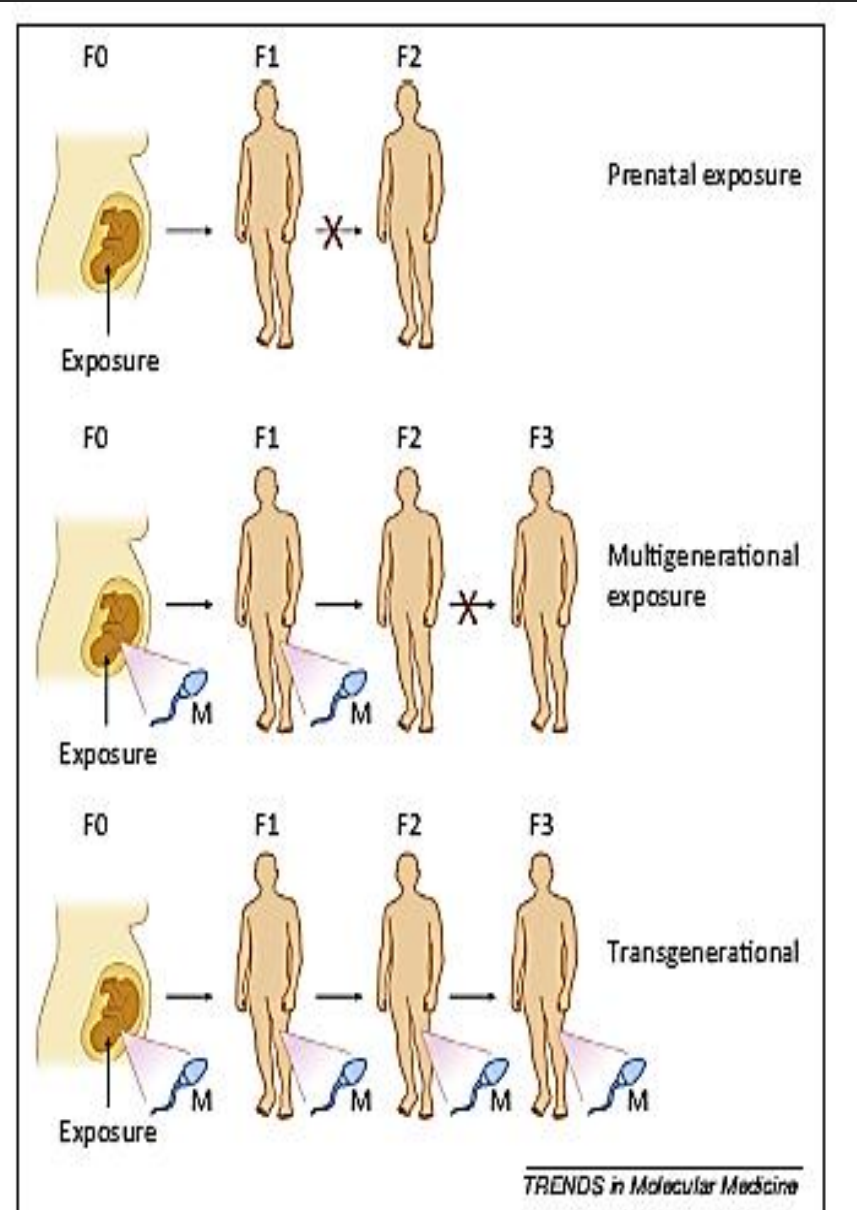
MiRNA

Modifie la conformation de la  
chromatine et son accessibilité

# LES MODES DE TRANSMISSION

# 3 MODES DE TRANSMISSION À TRAVERS LES GÉNÉRATIONS DE L'EXPOSITION PARENTALE:

1. Exposition prénatale: la F1 est exposée à travers la mère. La lignée germinale de la F1 n'est pas exposée
2. Expositions multigénérationnelles: la génération F1 est exposée pendant la gestation et la lignée germinale de la F1 est modifiée. Le sperme de la F1 va affecter le développement de la F2. et modifier son phénotype. La différenciation des cellules germinales de la F2 devrait effacer l'empreinte.
3. Héritage trans-générationnel: les gamètes de la F1 sont modifiés pendant la gestation due à l'exposition de la mère. Le sperme de la F1 va affecter le développement de la F2 et son phénotype. Si les modifications des gamètes de la F2 ne sont pas effacées pendant la différenciation de la lignée germinale de la F2, le sperme de la F2 est modifié et transmet le phénotype à la F3.



# A retenir....

✚ Les maladies chroniques métaboliques les plus fréquentes de l'adulte pourraient trouver leur origine dans les phases précoces du développement



# A retenir....

- ✚ Les maladies chroniques métaboliques les plus fréquentes de l'adulte pourraient trouver leur origine dans les phases précoces du développement
- ✚ Le poids de naissance mais également la rapidité de croissance en période précoce jouent un rôle dans la survenue de pathologies chroniques de l'adulte.



# A retenir....

- ✚ Les maladies chroniques métaboliques les plus fréquentes de l'adulte pourraient trouver leur origine dans les phases précoces du développement
- ✚ Le poids de naissance mais également la rapidité de croissance en période précoce jouent un rôle dans la survenue de pathologies chroniques de l'adulte.
- ✚ La nutrition, le mode de vie avant la conception, pendant la grossesse sont les premières cibles d'une stratégies de prévention.



# A retenir....

- ✚ Les maladies chroniques métaboliques les plus fréquentes de l'adulte pourraient trouver leur origine dans les phases précoces du développement
- ✚ Le poids de naissance mais également la rapidité de croissance en période précoce jouent un rôle dans la survenue de pathologies chroniques de l'adulte.
- ✚ La nutrition, le mode de vie avant la conception, pendant la grossesse sont les premières cibles d'une stratégies de prévention.
- ✚ Ces assomptions sont basées sur un grand nombre de données épidémiologiques et doivent être étayées par la recherche de marqueurs précoces chez l'homme.



# A retenir....

- ✚ Les maladies chroniques métaboliques les plus fréquentes de l'adulte pourraient trouver leur origine dans les phases précoces du développement
- ✚ Le poids de naissance mais également la rapidité de croissance en période précoce jouent un rôle dans la survenue de pathologies chroniques de l'adulte.
- ✚ La nutrition, le mode de vie avant la conception, pendant la grossesse sont les premières cibles d'une stratégies de prévention .
- ✚ Ces assomptions sont basées sur un grand nombre de données épidémiologiques et doivent être étayées par la recherche de marqueurs précoces chez l'homme.
- ✚ Des modèles expérimentaux (chez l'animal) aident à élucider les mécanismes de la programmation précoce





# A retenir....

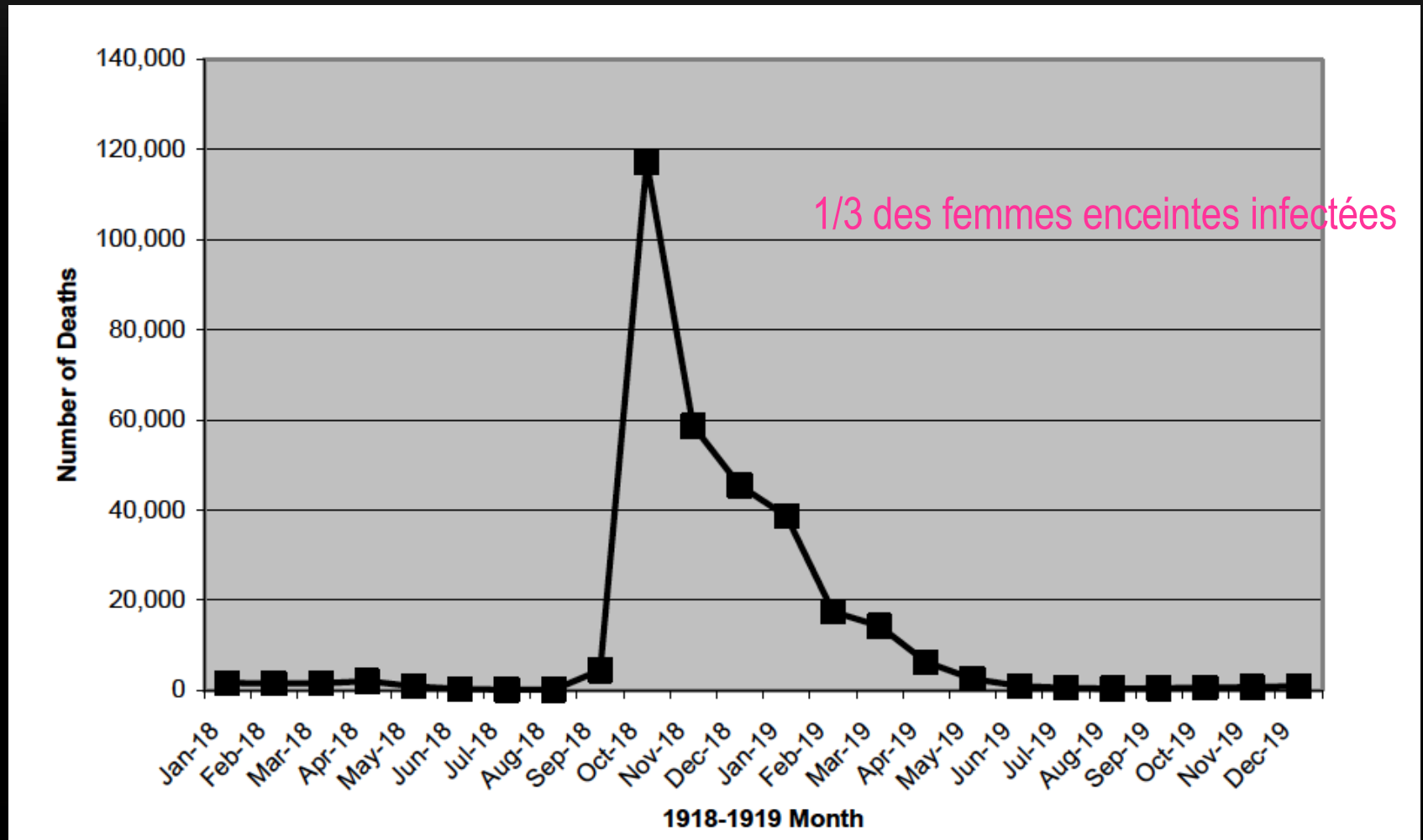
- ✚ Les maladies chroniques métaboliques les plus fréquentes de l'adulte pourraient trouver leur origine dans les phases précoces du développement
- ✚ Le poids de naissance mais également la rapidité de croissance en période précoce jouent un rôle dans la survenue de pathologies chroniques de l'adulte.
- ✚ La nutrition, le mode de vie avant la conception, pendant la grossesse sont les premières cibles d'une stratégies de prévention.
- ✚ Ces assomptions sont basées sur un grand nombre de données épidémiologiques et doivent être étayées par la recherche de marqueurs précoces chez l'homme.
- ✚ Des modèles expérimentaux (chez l'animal) aident à élucider les mécanismes de la programmation précoce
- ✚ Les premiers stades de développement sont particulièrement sensibles aux stress mais les fenêtres d'exposition sont spécifiques à chaque organe.



ELARGISSEMENT DU CONCEPT

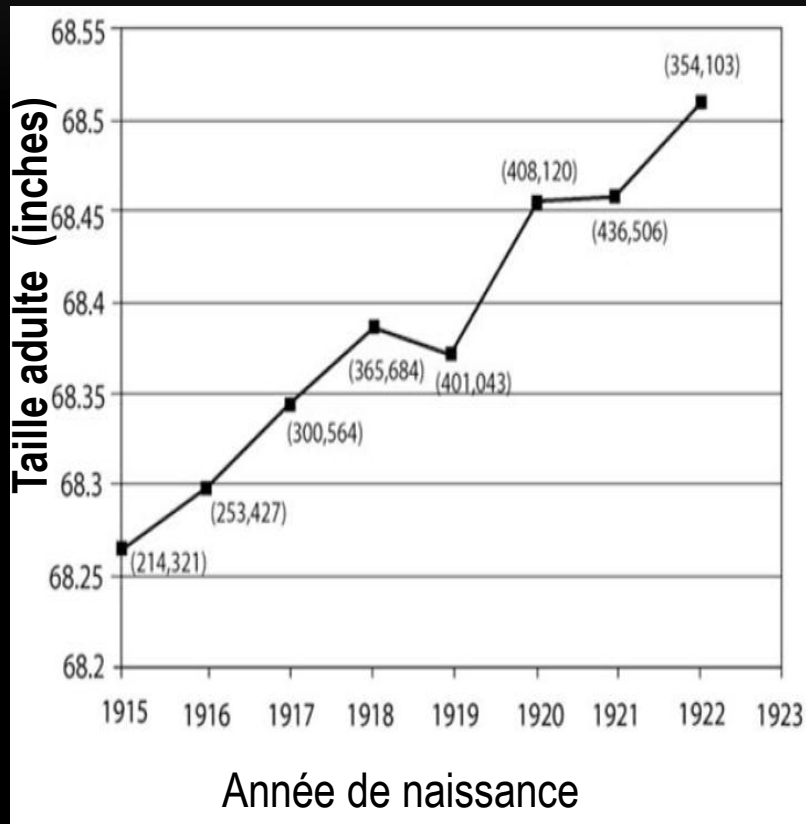
à de nombreuses maladies et expositions

# Exemple de l'épidémie de grippe 1918-1919 aux USA

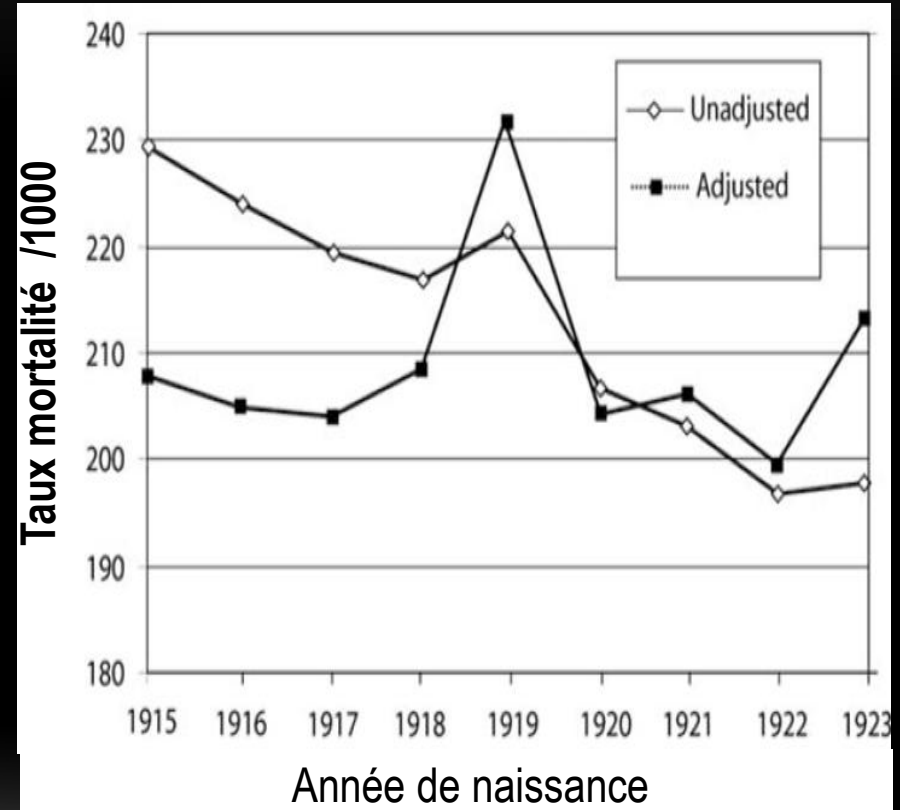


# Conséquences pour les sujets nés en 1919

## Croissance



## Mortalité liée à des pathologies cardiaques

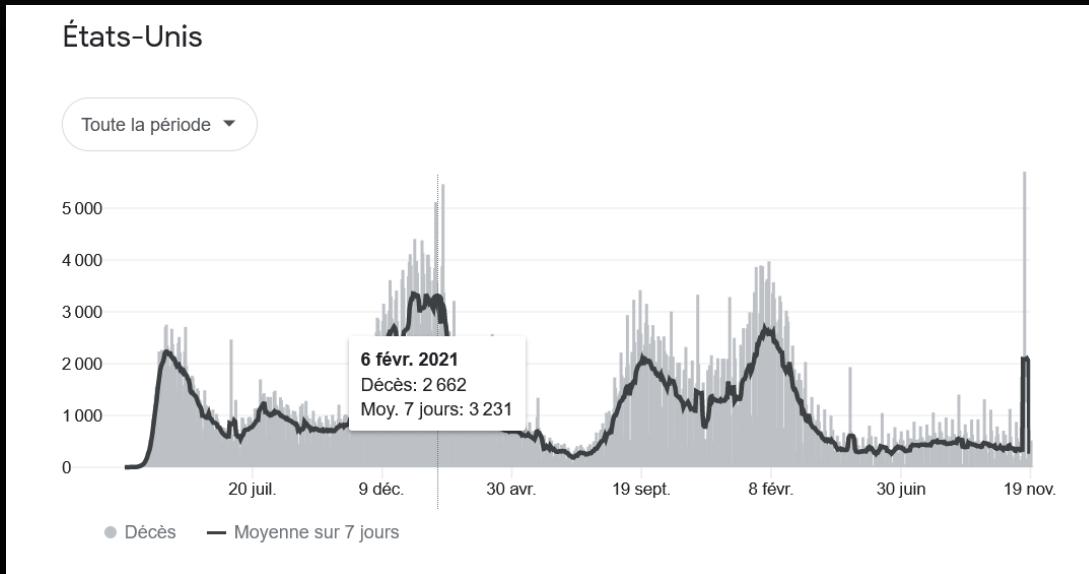


Matzumber B et al. J Dev health Dis 2010; 1: 26-34

# SARS-COV2 USA

## 98 MILLIONS INFECTÉS

## 1,09 MILLIONS DE DÉCES



Conséquences sur la santé et l'espérance de vie des enfants nés pendant la pandémie

Espérance de vie  
calcul statistique permettant d'établir la durée de vie moyenne d'une génération fictive soumise aux conditions de mortalité du moment.

*baisse de 77 à 76,1 ans = l'espérance de vie à la naissance aux États-Unis à son plus bas niveau depuis 1996*

déclin de 2,7 ans en deux ans

# CONSEQUENCES OF MATERNAL SARS-COV2 INFECTION AND OF MATERNAL TREATMENTS????

