

Maladies chroniques

Leurs racines plongent dans l'enfance

Cancers, infarctus, schizophrénie... De plus en plus de maladies qui surgissent à l'âge adulte sont reliées à des événements ou environnements de la grossesse ou de l'enfance. L'histoire de notre santé se construit-elle dès la fécondation ?

Septicisimes et controverses accompagnent souvent les premiers pas de nouvelles théories. Quand l'épidémiologiste anglais David Barker publie, en 1989 dans *The Lancet*, une étude suggérant que les maladies cardiovasculaires avaient des origines fœtales, il fait face à une levée de boucliers et à un flot de critiques. Mais, depuis, de multiples études lui ont donné raison. « Il est maintenant clair que les phases précoces du développement intra-utérin et les toutes premières années de vie sont des étapes critiques au cours desquelles s'établit une susceptibilité à de nombreuses maladies chroniques », indique Marie-Aline Charles (☛), directrice de l'Étude longitudinale française depuis l'enfance (Elfe) à l'Institut national d'études démographiques.

Aussi appelée concept DOHaD, pour *Developmental Origins of Health and Disease*, « l'hypothèse de Barker » a été le point de départ d'une réflexion pour repenser les politiques de santé publique en Grande-Bretagne, aux États-Unis et dans les pays d'Europe du Nord. En France, elle est entrée dans les laboratoires dans les années 2000 et une grande partie des recherches qui s'y rattachent se sont rassemblées autour de la société francophone

« Le tout début du développement utérin et les premières années de vie sont des étapes critiques »,

« vie entière » avec l'idée que de nombreux environnements et événements, positifs ou négatifs, opèrent tout au long de la vie d'un individu pour influencer son état de santé selon des chaînes complexes de causalité », précise Michelle Kelly-Irving (☛), de l'unité Épidémiologie et analyses en santé publique : risques, maladies chroniques et handicaps, à Toulouse. Pour comprendre celles-ci, les cohortes de naissance sont essentielles.

SF-DOHaD. « Mais ce concept, initialement restreint à la vie néonatale, s'inscrit aujourd'hui dans un cadre théorique plus large qu'est l'approche



© ILLUSTRATION : LAURENT PARIENTY

☛ Marie-Aline Charles : unité 1018 Inserm/ Université Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines - Université Paris-Sud 11, équipe Épidémiologie de l'obésité, du diabète et de la maladie rénale chronique, US2 Elfe, Ined/EFS

☛ Michelle Kelly-Irving et Cyrille Delpierre : unité 1027 Inserm - Université Toulouse III-Paul-Sabatier, équipe Maladies chroniques, pratiques de soins et facteurs socio-économiques

▣ D. J. Barker et al. *Lancet*, 1989 : 334 (8663) : 577-80

▣ M. Kelly-Irving et al. *BMC Public Health*, 19 août 2013 : 13 : 767

▣ M. Kelly-Irving et al. *Eur J Epidemiol*, septembre 2013 : 28 (9) : 721-34

▣ M.-A. Charles. *Revue d'épidémiologie et de santé publique*, août 2013 : 61S (3) : S133-8

En attendant de pouvoir se pencher sur les données d'Elfe* – la première étude française d'envergure avec 18 000 enfants nés en avril 2011 – Michelle Kelly-Irving a exploré la *National Child Development Study*, une cohorte britannique de 18 558 enfants, à son origine, en 1958. Ses résultats ont montré une association entre le nombre d'« adversités » rencontrées durant l'enfance et l'adolescence et l'apparition de cancers chez les femmes entre 33 et 50 ans. Par adversité, les chercheurs ont considéré les événements intra-familiaux stressants rapportés entre 7 et 16 ans : enfants en foyer, mal nourris, parents en prison, décédés, divorcés, avec des problèmes d'addiction... « Cette association a persisté après avoir pris en compte les facteurs de risques connus comme le tabac, l'alcool, l'indice de masse corporelle, mais aussi d'autres variables : le statut socio-économique dans l'enfance et à l'âge adulte, le niveau d'éducation, l'âge de la première grossesse ou encore la dépression », ajoute l'épidémiologiste. Au final, les femmes qui ont rencontré au moins deux adversités, dans leur enfance ou leur adolescence, couraient deux fois plus de risque de développer un cancer que celles qui n'avaient fait face à aucune.

Chez les hommes, aucune association significative n'est ressortie. « Cela résulte probablement d'une puissance statistique insuffisante due à un faible nombre d'individus ayant rapporté un cancer avant l'âge de 50 ans : ils étaient 3,3 % d'hommes contre 10,6 % de femmes. Mais une association entre adversité et mortalité toutes causes confondues a été trouvée », précise Cyrille Delpierre (☛), co-auteur de ces travaux. Les hommes qui ont rencontré au moins deux adversités avaient un risque 57% plus élevé de mourir avant l'âge de 50 ans par rapport à ceux qui n'y avaient pas été confrontés. Ce sur-risque était de 80 % chez les femmes. « Ces études suggèrent que quelque chose perdure depuis l'enfance et que des expositions pourraient modifier directement certaines réponses biologiques, certes adaptées à la situation à court terme mais préjudiciables à plus long terme. Ce phénomène renvoie à la notion "embodiment" ou d'incorporation biologique », poursuit le chercheur. Mais comment des situations de stress vécues durant l'enfance peuvent-elles se graver dans nos cellules ? L'épigénétique** (☞) apporte aujourd'hui une explication. « Des marques épigénétiques s'apposent sur les gènes tout au long du développement et en particulier au moment de la vie in utero. Elles peuvent modifier le développement de tissus, d'organes, de systèmes de contrôle ou de régulation et avoir des conséquences sur l'apparition de maladies des années plus tard. Cela a été démontré sur des modèles animaux », rapporte Marie-Aline Charles. Le mode de vie, l'alimentation, les relations psycho-affectives pourraient ainsi laisser dans nos cellules une trace épigénétique, conduisant à une sur- ou sous-expression de gènes, et donc de protéines, d'enzymes... Des expositions ultérieures pourraient ensuite atténuer ou exacerber ces marques.

« Des marques épigénétiques s'apposent sur les gènes durant tout le développement et en particulier lors de la vie in utero »

« Nos travaux et l'approche "vie entière" de manière générale invitent à appréhender sous un regard nouveau les inégalités sociales de santé qui pourraient être en partie le fruit d'une exposition socialement différenciée à des facteurs délétères depuis la conception jusqu'à l'âge adulte », précise Michelle Kelly-Irving. Et comme l'écrit Marie-Aline Charles dans un numéro spécial de la *Revue d'épidémiologie et de santé publique* : « Il s'établit un cercle vicieux transgénérationnel dans lequel un faible niveau socio-économique et de santé chez les parents augmente le risque d'altération du développement précoce et de maladies chez les enfants. » Mais ces marques épigénétiques auraient parfois des caractères réversibles. Si le décor et les figurants sont posés durant la grossesse et les premières années de vie, bien des événements peuvent faire évoluer les personnages et changer l'histoire. « Ces nouveaux concepts imposent un changement de paradigme en santé publique pour prévenir l'épidémie de maladies chroniques. Il faudrait renforcer le rôle de la Protection maternelle et infantile (☞) et élargir le champ de ses missions en incluant les jeunes gens en âge de procréer, afin de délivrer des messages de prévention, une aide nutritionnelle et un soutien psychologique si besoin », propose Marie-Aline Charles. « Les interactions précoces, notamment parent/enfant, sont très importantes pour le développement cognitif et émotionnel. Il faut faciliter la vie des jeunes familles et investir dans l'environnement de la petite enfance. En France, les infrastructures pour cela existent (crèches, écoles...). Elles devraient être renforcées et valorisées », ajoute Michelle Kelly-Irving. L'histoire de notre santé s'écrit donc tous les jours et, comme dans un livre, la chute n'est jamais connue d'avance. ■

Exemples de liens entre causes précoces et maladies survenant à l'âge adulte décrites dans la littérature

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

Source : M.-A. Charles et C. Junien, *Questions de santé publique*, septembre 2012, Institut de recherche en santé publique (IReSP)

« Il s'établit un cercle vicieux transgénérationnel dans lequel un faible niveau socio-économique et de santé chez les parents augmente le risque d'altération du développement précoce et de maladies chez les enfants. »

« Ces nouveaux concepts imposent un changement de paradigme en santé publique pour prévenir l'épidémie de maladies chroniques. Il faudrait renforcer le rôle de la Protection maternelle et infantile (☞) et élargir le champ de ses missions en incluant les jeunes gens en âge de procréer, afin de délivrer des messages de prévention, une aide nutritionnelle et un soutien psychologique si besoin », propose Marie-Aline Charles. « Les interactions précoces, notamment parent/enfant, sont très importantes pour le développement cognitif et émotionnel. Il faut faciliter la vie des jeunes familles et investir dans l'environnement de la petite enfance. En France, les infrastructures pour cela existent (crèches, écoles...). Elles devraient être renforcées et valorisées », ajoute Michelle Kelly-Irving. L'histoire de notre santé s'écrit donc tous les jours et, comme dans un livre, la chute n'est jamais connue d'avance. ■

☞ Epigénétique

Ensemble des mécanismes par lesquels l'environnement et l'histoire individuelle influent sur l'expression des gènes.

☞ Protection maternelle et infantile (PMI)

Service médical de département visant à encadrer, suivre et protéger mères et enfants

* Voir S&S n° 9, Têtes chercheuses « Marie-Aline Charles – Et ses 18300 enfants », p. 12

** Voir S&S n°11, Grand Angle « Epigénétique : comment se joue la partition du génome ? », p. 22-33