

Le concept des 1000 jours

D'après : L'origine précoce des maladies chroniques de l'adulte. 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. Arch Pediatr. 2016 ; 23:443-6. □

Le concept de « l'origine précoce de la santé et des maladies de l'adulte » ou « developmental origins of health and disease » (DOHaD), ou encore de « fetal programming », « developmental programming », « empreinte nutritionnelle » est fréquemment repris sous le terme des « 1000 premiers jours ». Cette période, qui s'étend de la conception au deuxième anniversaire de l'enfant, correspond à une fenêtre majeure de vulnérabilité mais est aussi la cible des organisations internationales pour lutter contre la dénutrition et la précarité maternelle et infantile.

1. Le concept

La prévalence des maladies chroniques, dites « non transmissibles » de l'adulte, telles que les maladies cardiovasculaires, l'obésité, le diabète de type 2, certains cancers, a dépassé celle des maladies infectieuses, transmissibles, et est devenu la principale cause de mortalité dans le monde. Le séquençage complet du génome humain n'a pas contribué autant qu'espéré à la compréhension de ces maladies. Deux découvertes ont amené à un nouveau concept. D'une part, l'environnement dans lequel se déroulent la conception, le développement et la croissance précoce « programme » durablement les fonctions et régulations biologiques de tout individu et sa trajectoire de santé sa vie durant. D'autre part, l'épigénétique établit la mémoire biologique durable des effets de l'environnement précoce sur le génome, entre l'inné et l'acquis. L'épigénome constitue ainsi un troisième pilier, qui s'ajoute au génome et aux facteurs de risque liés au mode de vie.

Ce « programming » est en fait un facteur statistique de risque et non un déterminisme des maladies elles-mêmes, intervenant à côté des deux grands facteurs prédisposant connus : les facteurs génétiques (de type multigénique) et les facteurs comportementaux propres à l'âge adulte (habitudes alimentaires, mode de vie

et niveau d'activité physique, addictions, exposition aux toxiques environnementaux). Le phénomène de programmation semble universel et touche l'individu normal, comme le montre l'effet du poids de naissance sur la santé à long terme. Un poids de naissance d'environ 2,5 kg double approximativement le taux de mortalité coronarienne à l'âge adulte, par rapport à un poids de naissance d'environ 3,4 kg. L'ampleur de l'effet DOHaD est au moins égale à celle des autres facteurs de risque connus des maladies chroniques de l'âge adulte.

2. Rôle de l'environnement au cours du développement

Le rôle de l'environnement précoce, nutritionnel, toxique ou lié au stress dans l'origine des maladies non transmissibles de l'adulte a été mis en évidence à partir de l'épidémiologie. Barker *et al.* ont observé un taux de mortalité par insuffisance coronarienne inversement corrélé au poids de naissance. Les sujets nés au décours de la famine qui a touché les Pays-Bas à la fin de la seconde guerre mondiale se sont avérés plus fréquemment diabétiques. L'expérimentation animale a reproduit ces observations et permis d'en décrire les mécanismes. Des modifications épigénétiques participent à cette « programmation », en imprimant des marques durables sur des gènes dont elles

modifient l'expression sans en altérer la séquence constitutive. Elles sont transmissibles d'une génération à une autre.

Au niveau moléculaire, ces modifications épigénétiques sont de trois types : méthylation de l'ADN (qui entraîne typiquement la sous-expression d'un gène), ou deméthylation (entraînant la surexpression d'un gène) ; □ modifications des histones (protéines associées à l'ADN régulant son accessibilité par les facteurs de transcription) ; □ production d'ARN non codant, notamment les micro-ARN qui interfèrent avec la traduction des ARN messagers. Les facteurs intervenant dans ces modifications incluent en particulier des vitamines (folate et cobalamine). Les contaminants de l'environnement tels que les perturbateurs endocriniens interagissent aussi avec ces mécanismes. Ces modifications épigénétiques permettent à l'individu d'adapter ses fonctions et régulations biologiques à cet environnement, contribuant à sa propre survie. Mais cette plasticité du développement, si elle est adaptée à un environnement stable, peut se révéler inadaptée à long terme, lorsque l'environnement, nutritionnel, toxique ou psychosocial change, d'où une situation de risque accru de maladies chroniques non transmissibles.

3. Facteurs nutritionnels

L'état nutritionnel de la mère, qu'il s'agisse de dénutrition ou de surpoids durant la grossesse, et vraisemblablement du père, contribue à l'augmentation de la mortalité liée aux maladies non transmissibles. Dans une cohorte finlandaise les sujets dont la croissance était ralentie jusqu'à 2 ans puis accélérée présentaient le risque le plus élevé d'hypertension artérielle (HTA) à l'âge adulte. Des conséquences similaires ont été montrées en cas de faible poids de naissance avec un risque plus élevé d'HTA et de diabète de type 2 à l'âge adulte,

surtout en cas de croissance initiale ralentie suivie d'une croissance de rattrapage trop importante. Le lait maternel, au contenu en protéines inférieur à celui des préparations pour nourrissons, permet d'éviter la stimulation excessive de la production d'insuline et d'IGF1 et crée une charge osmolaire rénale moindre, ce qui pourrait réduire le risque ultérieur d'insuffisance rénale chronique ou d'HTA. Des apports sodés précoces élevés peuvent influencer durablement la régulation tubulaire de l'équilibre sodé et favoriser une HTA à l'âge adulte. Les apports en acides gras polyinsaturés, en particulier les acides gras oméga-3 et oméga-6, sont susceptibles d'influencer le système immunitaire et en particulier le contrôle inflammatoire à long terme.

4. En pratique

Ce nouveau concept souligne l'importance du rôle des pédiatres et de l'ensemble des professionnels de la santé et de l'action sociale intervenant dans cette fenêtre critique de sensibilité du début de la vie, pour promouvoir une bonne santé la vie durant. Leur action comporte :

- La promotion l'allaitement maternel,
- L'éducation alimentaire et au mode de vie,
- La réduction de l'exposition aux toxiques et contaminants de l'environnement. La prise en considération particulière des naissances à risque, en particulier dans un contexte de pathologie périnatale telle qu'un retard de croissance intra-utérin, une prématurité, une exposition intra-utérine à un surpoids, à une obésité ou un diabète maternels, une naissance après fécondation in vitro, voire une naissance par césarienne en dehors de tout contexte pathologique.
- La surveillance régulière de la tension artérielle et la recherche de microalbuminurie, notamment dans le contexte de petit poids de naissance.