



Communiqué de presse

Le 12^{ème} Colloque Médecine et Recherche de la Fondation IPSEN dans la série Endocrinologie : « Hormones, programmation intra-utérine et santé »

Paris (France), le 5 décembre 2012 – Il apparaît que le poids à la naissance a une corrélation avec la santé à l'âge adulte : les adultes présentant un poids à la naissance faible sont davantage prédisposés à développer un ensemble de maladies, notamment les troubles cardio-vasculaires, le diabète de type 2, une réponse au stress défavorable et des problèmes psychiatriques. Lors du dernier Colloque Médecine et Recherche consacré par la Fondation IPSEN à l'endocrinologie, des scientifiques d'Europe, d'Amérique du Nord et d'Australie ont examiné les influences et les mécanismes qui régulent la santé fœtale et leurs conséquences à long terme sur la santé. Ces effets ne se limitent pas à l'individu : des modifications épigénétiques à l'origine de cette « programmation développementale » peuvent être transmises aux générations ultérieures. Une meilleure compréhension de l'impact des facteurs environnementaux sur le développement fœtal, et les conséquences complexes pour l'individu et les générations ultérieures est à portée de vue et pourrait ouvrir la voie à la prévention et à l'intervention précoce.

Cette réunion, qui s'est tenue à Paris le lundi 3 décembre 2012, a ouvert la voie à ce nouveau domaine de recherche en évolution rapide, qui pourrait déboucher sur une amélioration de nombreux aspects de la santé tout au long de la vie. Elle était organisée par Jonathan Seckl (*University of Edinburgh, Edinburgh, UK*) et Yves Christen (*Fondation IPSEN, Paris, France*).

Le fœtus se développant dans le ventre maternel peut sembler bien protégé, mais sa croissance est particulièrement sensible aux influences provenant de l'environnement externe, en raison de leurs effets sur la santé maternelle : le régime alimentaire de la mère, le fait qu'elle soit mince ou en surpoids et son degré de stress. Les études épidémiologiques ont démontré que non seulement ces facteurs peuvent influencer le poids du bébé à la naissance, mais aussi qu'ils ont des conséquences sur la santé et la survie pendant toute la durée de la vie (**Johann Eriksson**, *University of Helsinki and Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland*). Les poids inférieurs et supérieurs à la normale à la naissance sont tous deux associés à une probabilité plus élevée de développer un éventail de problèmes de santé à l'âge adulte, tels que des troubles cardio-vasculaires et métaboliques, des pneumopathies, certaines formes de cancer et certaines réactions allergiques, une régulation médiocre de l'axe hypothalamo-surrénalien et donc de la gestion du stress, la santé génésique et les troubles psychiatriques (**Eriksson; Seckl ; Michael Meaney**, *McGill University, Montreal, Canada; Mark Hanson*, *University of Southampton, Southampton, UK*). Pour la plupart, ces troubles apparaissent à l'âge adulte, mais certains enfants avec un poids faible à la naissance présentent des signes de régulation émotionnelle limitée dès 18 mois (**Meaney**).

Le stress maternel a un impact important sur le fœtus. Les enfants des femmes ayant souffert d'un trouble de stress post-traumatique à la suite des attentats du 11 septembre à New York pendant leur troisième trimestre de grossesse ont présenté des modifications neuroendocriniennes à l'âge d'un an, ce qui confirme des observations précédentes de

réponses accrues au stress chez les survivants de l'holocauste (**Seckl**). Les glucocorticoïdes, passant de la circulation maternelle à celle du fœtus dans le placenta, jouent un rôle important de médiateur du stress maternel et constituent un facteur critique dans la programmation développementale (**Seckl ; John Challis**, *Simon Fraser University, Vancouver, Canada*; **Caitlin Wyrwoll**, *University of Western Australia, Perth, Australia*). L'exposition accrue aux glucocorticoïdes conduit à une croissance fœtale réduite et à une maturation prématurée des tissus. Elle affecte également le développement du système nerveux, modifie des réponses inflammatoires et au stress, et prédispose au diabète de type 2 (**Challis**). Des niveaux bas d'une molécule connue sous le nom de 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 (11 β -HSD2), qui régule le passage des glucocorticoïdes dans le placenta, sont corrélés à un poids faible à la naissance, à une pression sanguine accrue chez les bébés et à une augmentation du cortisol plasmatique chez les adultes (**Seckl**). Les souris manquant de 11 β -HSD2 présentent également un déficit de la circulation sanguine dans le placenta et le cordon ombilical, ce qui provoque l'altération des battements cardiaques du fœtus (**Wyrwoll**).

Le placenta, qui fait partie du fœtus, constitue le modulateur global des réponses du fœtus à l'environnement maternel, et peut donc jouer un rôle dans la programmation de la sensibilité des adultes à la maladie (**Challis ; Claudine Junien**, *UMR INRA ENVA CNRS 1198, Jouy en Josas, France*). Outre la régulation des effets des glucocorticoïdes, le placenta contrôle le transfert des nutriments de la mère vers l'enfant et répond aux stimuli externes, tels que les taux d'oxygène et la disponibilité des nutriments pour la mère. Il produit également une hormone métabolique, le lactogène, et des molécules qui régulent l'inflammation (**Challis**). Des travaux menés sur des souris alimentées par un régime riche en graisses montrent toutefois que la réponse du placenta n'est pas la même chez les fœtus mâles et femelles, ce qui conduit à des résultats cliniques différents pendant toute la vie entre les deux sexes, y compris avec les mêmes stimuli environnementaux (**Junien**).

Les facteurs environnementaux influençant la mère enceinte, en particulier le stress psychologique, agissent sur le développement du système nerveux fœtal, avec des conséquences ultérieures sur le comportement et la santé mentale (**Meaney; Louise Kenny**, *University College Cork, Cork, Ireland*). Le stress maternel est associé à un risque accru de schizophrénie, même si les résultats thérapeutiques dépendent du moment du stress pendant la grossesse et du sexe du fœtus (**Kenny**). Une mauvaise alimentation maternelle conduisant à un poids anormal à la naissance est impliquée dans des troubles comportementaux chez les enfants, bien que ces troubles puissent être améliorés par des soins de bonne qualité après la naissance (**Meaney**). Grâce à des études sur des singes macaques, il a été possible de mettre en évidence des différences d'expression génique dans l'hippocampe, une structure cérébrale impliquée dans la mémoire et la régulation émotionnelle, dans la descendance selon que le poids à la naissance est normal ou faible.

Nombre de ces réponses aux facteurs maternels et environnementaux impliquent la régulation épigénétique de l'expression génique. Les mécanismes épigénétiques régulent la transcription des gènes en protéines, ainsi que le moment et la quantité de protéines produites, selon les besoins spécifiques de l'organisme à chaque moment. La fixation des groupes « méthyle » à des points spécifiques de la séquence ADN d'un gène, joue un rôle important car elle empêche en général sa transcription. Les réponses sexuellement dimorphiques à un régime riche en graisse constituent un exemple de situation dans laquelle le schéma de méthylation de l'ADN présente des différences marquées entre les fœtus mâles et femelles (**Junien**). L'identification des marqueurs épigénétiques associés aux poids faibles et élevés à la naissance pourrait permettre de déterminer des marqueurs de risque

ultérieur. Bien que ceux-ci soient en place tôt dans la vie foetale, certains d'entre eux pourraient se trouver par la suite inversés par le régime alimentaire ou par un traitement hormonal ou pharmacologique (**Hanson**). Toutefois, la cartographie épigénétique est encore une science jeune et qui nécessite l'établissement de paramètres pertinents (**John Greally**, *Albert Einstein College of Medicine, New York, USA*). La comparaison des schémas de méthylation de l'ADN dans un type cellulaire défini du sang de cordon chez des bébés de poids normal, supérieur ou inférieur à la normale contribue à identifier les gènes essentiels pour la sensibilité ultérieure à la maladie.

Dans les cellules β du pancréas, qui produisent et sécrètent l'insuline, le retard de croissance intra-utérine provoque des modifications épigénétiques permanentes, qui augmentent la probabilité de développer un diabète de type 2 et une obésité. Dans un modèle de restriction de croissance foetale chez le rat, un facteur de transcription génique essentiel au développement des cellules β peut être inhibé par des modifications épigénétiques, renforcées après la naissance et avec l'apparition du diabète. Des modifications épigénétiques comparables existent dans les cellules β humaines de patients atteints de diabète de type 2 (**Rebecca Simmons**, *University of Pennsylvania, Philadelphia, USA*). Des processus anormaux de méthylation de l'ADN ont été mis en évidence dans des troubles de croissance postérieurs à la naissance, au sein de gènes codant pour des régulateurs essentiels du développement et de la croissance (**Yves Le Bouc**, *Hôpital Trousseau, Paris, France*). Ces modifications sont présentes à la fois dans les syndromes de croissance excessive et dans ceux de retard de croissance. La prévalence accrue du syndrome de surcroissance chez les enfants conçus par fécondation in vitro soulève des inquiétudes car elle donne à penser que les conditions créées par la fécondation in vitro pourraient affecter les processus de méthylation.

Un élément particulièrement préoccupant tient au fait que les effets des événements intra-utérins s'étendent au-delà de la vie de l'individu : les patterns des marqueurs épigénétiques constitués en réponse à des conditions défavorables peuvent se transmettre à la génération suivante (**Seckl ; Mandy Drake**, *Queen's Medical Research Institute, Edinburgh, UK*; **Anne Ferguson-Smith**, *University of Cambridge, Cambridge, UK*). Les mâles et les femelles peuvent tous deux transmettre ces modifications épigénétiques, même si là encore, il existe une différence entre les sexes. Chez les rats, des gènes essentiels sont exprimés à des degrés divers dans la descendance de mâles et de femelles qui ont été surexposés in utero aux glucocorticoïdes (**Drake**). La transmission par la lignée mâle est particulièrement intéressante, car elle suggère qu'une « mémoire » héritée de manière épigénétique est portée par un processus de méthylation de l'ADN dans le sperme (**Ferguson-Smith**).

La Fondation Ipsen

Créée en 1983 sous l'égide de la Fondation de France, la Fondation Ipsen a pour vocation de contribuer au développement et à la diffusion des connaissances scientifiques. Inscrite dans la durée, l'action de la Fondation Ipsen vise à favoriser les interactions entre chercheurs et cliniciens, échanges indispensables en raison de l'extrême spécialisation de ces professions. L'ambition de la Fondation Ipsen est d'initier une réflexion sur les grands enjeux scientifiques des années à venir. La Fondation a développé un important réseau international d'experts scientifiques qu'elle réunit régulièrement dans le cadre de Colloques Médecine et Recherche, consacrés à six grands thèmes: la maladie d'Alzheimer, les neurosciences, la longévité, l'endocrinologie, l'arbre vasculaire et le cancer. Par ailleurs, la Fondation Ipsen a initié, à partir de 2007, plusieurs séries de réunions en partenariat avec le Salk Institute, le Karolinska Institutet, le Massachusetts General Hospital, les Days of Molecular Medicine Global Foundation, ainsi qu'avec les revues Nature, Cell et Science. La Fondation Ipsen a publié plus d'une centaine d'ouvrages et a attribué plus de 250 prix et bourses.



Pour plus d'informations :
Isabelle de Segonzac, Image Sept
E-mail : isegonzac@image7.fr
Tél. : +33 (0)1 53 70 74 70