

Et si l'avenir de chacun se jouait dans l'utérus ?

Ce qu'une femme enceinte se met sous la dent, l'air qu'elle respire et même ses émotions influencent le développement de son futur bébé, et la santé de l'adulte qu'il deviendra. Au point que l'obésité, le diabète ou les maladies cardiovasculaires peuvent prendre racine... dans l'utérus.

Par Marine Corniou

Illustration : Cornelia Li

C'est l'été, la chaleur est écrasante et leurs bedaines pèsent lourd. Pourtant, elles sont toutes venues au rendez-vous. Carolanne, Mélissa, Fatiha et les autres, enceintes de plusieurs mois, prennent place autour de la grande table carrée pour assister à un atelier sur le plaisir de manger, dans les locaux d'un organisme communautaire du quartier Hochelaga-Maisonneuve, à Montréal.

Au menu, une dégustation à l'aveugle de courges, d'asperges et de canneberges séchées, entre autres. Les réactions sont mitigées (surtout pour le tofu mou!), mais donnent lieu à des échanges de recettes et à des conseils d'achat selon les saisons. «Le tofu, c'est moins cher que la viande et ça apporte du fer et des protéines», rappelle avec bienveillance Hélène Hénault, qui ne

se laisse pas déstabiliser par les moues dégoûtées de son auditoire.

Cette nutritionniste du CLSC de Hochelaga-Maisonneuve travaille en collaboration avec la Fondation OLO, qui accompagne chaque année au Québec 15 000 femmes à faible revenu, leur offrant des consultations en nutrition, des multivitamines et des coupons pour se procurer gratuitement des œufs, du lait et du jus d'orange pendant la grossesse. «L'idée de l'atelier d'aujourd'hui, c'est de montrer que la bonne nutrition, c'est savoureux, agréable. Il faut que cela devienne facile et instinctif», explique Hélène Hénault.

La dizaine de femmes présentes ce jour-là, enceintes pour la première, deuxième ou troisième fois, savent bien que leur alimentation est importante pour la croissance du fœtus. Ce qu'elles ignorent sans doute, c'est à quel point leur mode



ÉPIGÉNÉTIQUE

de vie pendant ces neuf mois de grossesse imprégnera, parfois de façon définitive, le bébé qu'elles portent. Au-delà de l'héritage que constituent les gènes légués par leurs parents, les fœtus sont aussi influencés et « programmés » par le milieu intra-utérin. Ce qui s'y trame peut déterminer l'état de santé de l'enfant tout au long de sa vie.

On vous l'accorde, une telle fatalité fait froid dans le dos. « Tout n'est pas lié à ce qui se passe pendant la grossesse, tient à préciser Kristi Adamo, épidémiologiste à l'Université d'Ottawa et spécialiste du sujet. Mais certains déclencheurs, comme la sous-nutrition de la mère, peuvent augmenter la susceptibilité de l'enfant, puis de l'adulte, à certaines maladies. »

Cette théorie est connue sous l'acronyme DOHaD, qui désigne en anglais « l'origine développementale des maladies et de la santé de l'adulte ». Elle est devenue au cours des 15 dernières années un champ de recherche foisonnant. Même les grands organismes de santé publique s'y intéressent de près, le Fonds des Nations unies pour l'enfance ayant par exemple lancé en 2017 une campagne de sensibilisation sur l'importance des premiers jours du développement.

Dans les années 1980, l'épidémiologiste britannique David Barker est le premier à mettre le doigt sur un étrange paradoxe : ce sont les personnes issues de milieux défavorisés, nées avec un poids inférieur à 2,5 kg en raison d'une sous-nutrition de la mère, qui sont les plus victimes de maladies cardiovasculaires. Il formule alors une hypothèse, dite « de Barker », selon laquelle un environnement foetal défavorable est un terreau fertile pour l'apparition de maladies chroniques plus tard dans la vie. À l'époque, l'idée paraît farfelue et le chercheur est raillé par ses pairs.

Son intuition était pourtant bonne ; elle a été confirmée depuis par de nombreux travaux. L'exemple le plus parlant est celui de « l'hiver de la faim », en 1944-1945. En pleine guerre, du fait d'un blocus des Allemands, 4,5 millions de Néerlandais sont réduits à une famine terrible, qui durera quelques mois. Parmi eux, des milliers de femmes enceintes survivent avec moins du tiers des apports caloriques nécessaires.

Cette expérience tragique constitue un observatoire inédit. Étudiés sous toutes les coutures par des épidémiologistes, les bébés venus au monde pendant ou juste après cette famine ont des points communs étonnants : nés avec un poids inférieur à

la moyenne, ils présentent, à l'âge adulte, un risque accru de diabète, d'obésité et de maladies cardiovasculaires. Ainsi, 70 ans après les faits, leur mortalité est 10% plus élevée que celle de leurs frères et sœurs nés avant ou après la crise ! Comme s'ils subissaient, à retardement, les contre-coups de cette privation survenue avant leur naissance.

Là où les choses deviennent plus surprenantes encore, c'est qu'un excès de calories pendant la grossesse a exactement les mêmes effets délétères. Dans les années 1990, des chercheurs américains se sont aperçus que les fœtus de femmes diabétiques, exposés à un excès de sucre, couraient de trois à quatre fois plus de risques d'être diabétiques ou obèses en grandissant.

Quant aux femmes obèses, elles donnent naissance à des enfants dont le risque d'obésité à l'âge de deux ans est environ deux fois plus élevé que celui des autres. À l'âge adulte, ils ont une tendance accrue au diabète et à l'hypertension entre autres. Une étude écossaise menée auprès de 37 700 personnes, publiée en 2013, a par ailleurs révélé que le risque de mort prématurée est 35% plus grand pour les

adultes nés de mères obèses que pour ceux dont la mère a un poids normal.

À Ottawa, les travaux de Kristi Adamo indiquent que même les femmes commençant leur grossesse avec un poids santé doivent rester vigilantes : « Une prise de poids excessive pendant la grossesse est associée à un poids de naissance élevé, qui est à son tour lié à un risque accru d'obésité infantile. »

COUPS DURS

Mais il n'y a pas que le contenu de l'assiette d'une future mère qui influe sur la santé de l'enfant à naître. À mesure que les chercheurs se penchent sur ces moments critiques, ils découvrent que tous les stress, toutes les agressions environnementales, tous les coups du sort peuvent marquer à jamais le fœtus en croissance.

Suzanne King s'étonne encore chaque jour de l'empreinte profonde du vécu d'une femme enceinte sur son enfant. Cette chercheuse en psychiatrie de l'Université McGill et de l'Institut universitaire en santé mentale Douglas est l'instigatrice d'une étude unique au monde, le Projet Verglas. Depuis 20 ans, elle suit avec son équipe plus d'une centaine d'enfants montérégiens qui étaient

NINJAMONKEYSTUDIO / ISTOCKPHOTO



sa descendance! En moyenne, les enfants dont la mère a été soumise à un plus grand stress ont aussi un quotient intellectuel plus bas, davantage de symptômes autistiques, de troubles cognitifs ou du langage, selon l'avancée de la grossesse au moment du drame. « Si l'on voit ce type d'effets dans le Projet Verglas, imaginez les conséquences d'un tsunami ou d'un tremblement de terre », lance Suzanne King.

Pour autant, ces enfants québécois, issus d'un milieu très favorisé, vont globalement bien. Ce que les chercheurs observent, ce sont des tendances, des différences statistiques qui peuvent, à l'échelle d'une population, avoir une portée notable. Pour obtenir davantage de données, M^{me} King traque les désastres naturels: elle a constitué une cohorte de femmes qui étaient enceintes au moment de l'incendie de Fort McMurray, en 2016, et elle a recruté 850 femmes à Houston qui étaient sur le point d'accoucher lors du passage de l'ouragan *Harvey*, à l'été 2017.

Ses travaux pionniers ont révolutionné notre compréhension du lien entre l'environnement prénatal et la santé. On dit souvent que les enfants sont des éponges

et qu'ils absorbent ce qui se passe autour d'eux... On sait désormais que c'est particulièrement vrai pour les embryons! Leurs cellules gardent en mémoire ce qu'a enduré la mère, mais aussi ce qu'elle a respiré ou ce qui l'a contaminée.

Depuis quelques années, on ne compte plus les études qui trouvent une association, plus ou moins solide, entre l'exposition in utero au stress, aux produits chimiques, à la pollution de l'air, au tabac, à l'alcool et les risques ultérieurs d'obésité principalement, mais aussi d'hypertension, d'asthme, d'autisme, de schizophrénie...

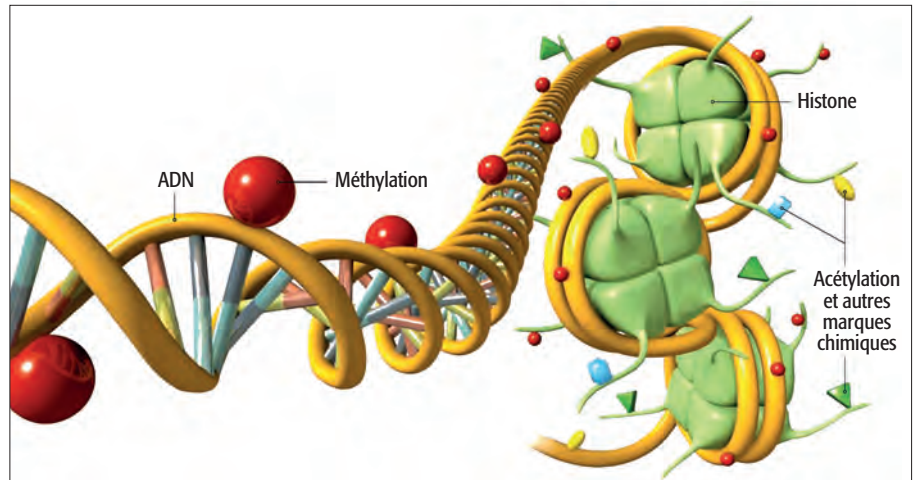
LEVER LE VOILE SUR LES MÉCANISMES

Au sein de l'équipe du biochimiste Luigi Bouchard, ces risques sont pris au sérieux. Dans le laboratoire situé au sous-sol de l'hôpital de Chicoutimi, où divers produits chimiques sont manipulés, une jeune femme entre en saluant ses collègues. Son habillement détonne: gants, tablier et masque presque dignes de l'équipement des travailleurs d'une centrale nucléaire! « Elle est enceinte », me glisse le chercheur en souriant, voyant mon étonnement devant ces vêtements de protection.

dans le ventre de leur mère en janvier 1998, alors que la pluie verglaçante semait le chaos dans la province. « En moyenne, les femmes enceintes de notre cohorte ont manqué d'électricité pendant 14 jours. Nous avons évalué leur stress objectif, soit le nombre de jours sans électricité, et leur stress subjectif », explique la chercheuse.

Au fil des ans, elle a revu régulièrement les « enfants du verglas » et a noté les liens entre le stress subi par leur mère et leur métabolisme, leur système immunitaire et leur développement. Les résultats sont déstabilisants. « En cas de stress maternel mineur, 7% des enfants répondent aux critères d'obésité. Ceux dont la mère a vécu un grand stress objectif sont 27% à être obèses! Ce qui nous surprend, c'est que plus les enfants grandissent, plus la corrélation est forte. Je pensais qu'au bout de quelques années l'effet s'estomperait. Ce n'est pas le cas », découvre-t-elle.

Mais pour celle qui s'est toujours intéressée à l'origine psychosociale des maladies mentales, ce sont les effets de la crise sur le cerveau des enfants qui sont les plus intrigants. Plus la mère a été prise en otage par la glace cet hiver-là, plus les risques d'anxiété et de dépression sont élevés chez



Trois mécanismes principaux font le lien entre l'environnement et l'expression des gènes :

- > La **méthylation** de l'ADN, c'est-à-dire la fixation de molécules sur certaines « lettres » de l'ADN, qui empêchent le déchiffrement des gènes.
- > Le code des **histones**, ces « bobines » autour desquelles l'ADN s'enroule. En s'agençant de façon plus ou moins condensée, les histones changent l'accessibilité et donc la « lisibilité » des gènes. Diverses marques chimiques régulent ce degré de condensation.
- > Les **micro-ARN** (non représentés ici): ils peuvent empêcher l'expression de certains gènes en « interceptant » ou détruisant les ARN messagers qui donnent lieu à la fabrication de protéines.

ÉPIGÉNÉTIQUE

Ce qui intéresse ce chercheur affilié à l'Université de Sherbrooke, ce sont les mécanismes expliquant le lien pérenne entre vie foetale et maladies chroniques. Comment, en effet, les conditions intra-utérines peuvent-elles s'inscrire au cœur des cellules du bébé et se répercuter sur sa santé des années plus tard ?

L'hypothèse en vogue, même si d'autres facteurs entrent en jeu, tient en un mot : l'épigénétique. Sans changer l'ADN, c'est-à-dire la recette génétique, les mécanismes épigénétiques viennent moduler l'expression des gènes, jouant le rôle de chef cuisinier, augmentant ou réduisant le dosage de certains « ingrédients ». « Un peu comme les accents en français, illustre le biochimiste. Par exemple, dans les mots *sucre* et *sucré*, l'accent change la signification du mot, mais pas la séquence des lettres. »

Le plus connu de ces mécanismes est la méthylation de l'ADN. En guise d'accents, des molécules (les groupements méthyles) viennent se greffer à certains endroits du génome et bloquer – ou plus rarement accroître – l'expression d'un gène donné.

« Indispensables à la vie, ces processus permettent à l'organisme de s'adapter rapidement à son environnement », explique Luigi Bouchard. Mais ils peuvent aussi lui jouer des tours, en le lançant sur une mauvaise piste. Préparés à faire face à la disette, les rejetons de la famine néerlandaise, par exemple, ont emmagasiné le plus de réserves possible. Une stratégie métabolique qui s'est retournée contre eux, puisqu'ils ont finalement grandi dans l'abondance alimentaire et ont vu leurs risques d'obésité monter en flèche.

« De plus, un environnement intra-utérin perturbé peut faire en sorte que les accents ne se placent pas aux bons endroits sur le génome », avance Luigi Bouchard. Résultat, l'organisme se développe avec trop ou pas assez d'ingrédients dans certains organes ou à certains moments clés.

Si les chercheurs commencent à accumuler des preuves que l'épigénétique joue bel et bien un rôle dans la programmation de l'obésité chez la souris notamment, peu d'études ont été menées chez l'humain. Mais la recherche explose grâce à l'avènement de techniques qui permettent de « scanner » les marques de méthylation sur des centaines de milliers d'endroits du génome. « On peut enfin faire des études d'épigénomique sur de grandes populations », ajoute le chercheur, qui a choisi comme modèle d'étude le diabète de grossesse. Celui-ci touche

neuf pour cent des femmes enceintes et peut tripler le risque ultérieur d'obésité et de diabète de l'enfant.

Avec son équipe, Luigi Bouchard a récolté, pendant des mois, des échantillons de placentas de plus de 500 femmes, diabétiques ou non. « On était sur appel, y compris au milieu de la nuit, pour être là à l'accouchement, récupérer les échantillons, aller au labo et les congeler », raconte-t-il devant de petits morceaux roses sanguinolents déposés dans des éprouvettes sur de la glace. Ces derniers pourraient bien détenir la clé de la DOHaD : le placenta est le témoin de tout ce qui se passe dans l'utérus. « C'est un organe du bébé, issu de ses cellules. Il gère l'absorption des nutriments, l'évacuation des déchets, et son programme épigénétique, qui régule les gènes, est donc très actif », note-t-il.

Les nuits blanches en salle d'accouchement ont payé : dans une étude publiée en mai 2018 par *Diabetes*, son équipe a apporté la première preuve qu'un excès de glucose maternel influence le programme épigénétique du bébé en entraînant une méthylation anormale de certains gènes. Dont un, le gène PDE4B, qui joue un rôle central dans... le métabolisme et l'accumulation des graisses !

Au même moment, une équipe française levait le voile sur le lien entre pollution de l'air et petit poids à la naissance. « Dans une cohorte de 668 femmes dont on a analysé le placenta, on a trouvé que les mamans exposées à des taux élevés de dioxyde d'azote avaient un niveau de méthylation diminué sur le gène ADORA2B, associé à la prééclampsie [NDLR : une cause majeure de retard de croissance intra-utérin] », explique Johanna Lepeule, épidémiologiste à l'Institut pour l'avancée des biosciences de Grenoble.

Quant aux adultes nés pendant la famine aux Pays-Bas, dont les marques épigénétiques ont été étudiées grâce aux nouvelles techniques, ils présentent des anomalies de méthylation sur un gène en action dans la tolérance au glucose et sur six gènes associés au taux de lipides dans le sang, selon une étude parue début 2018.

UN ENJEU DE SANTÉ PUBLIQUE

La preuve que, même si ces marques acquises avant la naissance sont à priori réversibles, elles sont tenaces. Et si elles expliquaient, du moins en partie, l'explosion planétaire des cas d'obésité, de diabète et de maladies cardiovasculaires ?



Le placenta est le témoin de tout ce qui se passe dans l'utérus. « C'est un organe du bébé, issu de ses cellules. Il gère l'absorption des nutriments, l'évacuation des déchets, et son programme épigénétique, qui régule les gènes, est donc très actif. »

– Luigi Bouchard, chercheur à l'Université de Sherbrooke



AZMAN/ISTOCKPHOTO

L'hypothèse est convaincante. Depuis 1980, la prévalence mondiale de l'obésité a doublé; le nombre d'adultes diabétiques a quadruplé; et les maladies cardiovasculaires sont la première cause de décès dans le monde.

Certes, la malbouffe et le mode de vie sédentaire sont sans doute les premiers coupables. Mais les femmes subissant les assauts du diabète, de l'obésité ou d'un stress environnemental donnent naissance à des enfants plus vulnérables à leur tour. Un vrai cercle vicieux intergénérationnel, que les chercheurs tentent de rompre.

«L'obésité infantile est un tel problème que l'Organisation mondiale de la santé (OMS) n'a pas le luxe d'attendre davantage de preuves sur son origine foétale», affirme Luigi Bouchard. En collaboration avec l'OMS et les Instituts de recherche en santé du Canada, il participera à une immense étude qui regroupera environ 20000 femmes en Chine, en Inde, en Afrique du Sud et au Canada pour évaluer l'efficacité de l'adoption de saines habitudes de vie familiales le plus tôt possible, avant même la grossesse, sur le taux d'obésité des jeunes.

Il insiste sur la dimension «familiale». Car, il est temps de le dire, ces observations pèsent lourd sur les femmes! Les lectrices qui ont des enfants


doivent d'ailleurs fulminer en lisant ces lignes. Déjà qu'enceintes elles doivent renoncer aux sushis et au mousseux, il faudrait de plus qu'elles fassent du sport, mangent bien mais pas trop, dorment le mieux possible, fuient toute pollution et surtout ne stressent pas... Assez ironique!

Pour Sarah Richardson, historienne des sciences et spécialiste du genre à l'Université Harvard, les découvertes de la DOHaD sont à prendre avec des pincettes. «On ignore si ces signatures épigénétiques sont permanentes, comment elles sont influencées par l'environnement ultérieur, l'ampleur de leurs effets. C'est très complexe. En outre, la plupart des études et des médias se concentrent sur l'exposition maternelle», déplore-t-elle.

Elle n'a pas tort: plus facile à étudier, l'incidence du comportement maternel est au cœur de toutes les attentions ou presque. «L'effet maternel agit pendant toute la grossesse, mais les mâles influencent aussi la santé de leurs petits. Lorsqu'on nourrit des souris mâles avec des aliments très gras, quasiment tous leurs souriceaux ont des problèmes métaboliques», affirme Romain Lambrot, spécialiste de l'épigénome à l'Université McGill.

En février 2018, une étude américaine a ainsi montré que les souris mâles stressées engendraient des petits ayant des troubles cérébraux. Chez l'homme, des études récentes ont prouvé que l'obésité tout comme l'exposition aux phtalates (présents dans certains plastiques) modifiaient les marques épigénétiques dans les spermatozoïdes. Ou encore que les enfants dont les pères fumaient avant la conception couraient trois fois plus de risques que les autres de souffrir d'asthme précoce.

Tous les chercheurs le disent: loin de vouloir culpabiliser les femmes ou les parents, ils souhaitent faire prendre conscience de l'influence déterminante et persistante de ces neuf mois sur les enfants à naître. «Ces études ne doivent pas se traduire qu'en conseils sur ce qu'il faut faire ou ne pas faire pendant la grossesse. Ce qui motive la plupart des chercheurs, c'est le fait que l'épigénétique pourrait expliquer certaines inégalités en santé. Cela fournit des arguments pour changer les politiques de santé publique», ajoute Sarah Richardson.

Loin des laboratoires, la Fondation OLO, en soutenant les femmes les plus vulnérables, aide leurs bébés à partir du bon pied. Selon une étude menée en 2016 par des chercheurs de l'Université du Québec à Montréal, les «bébés OLO» pèsent en moyenne 70 g de plus que ceux nés dans le même contexte socioéconomique et dont la mère n'a pas bénéficié du suivi de l'organisme. Une différence qui correspond au poids d'un œuf, mais qui pèse bien plus lourd sur la santé 20, 50 ou 70 ans plus tard. 



L'exemple des abeilles

Les abeilles sont l'exemple phare du rôle de l'alimentation sur la programmation épigénétique. La reine et les ouvrières sont sœurs, génétiquement identiques. Sauf que la larve qui deviendra reine, elle, est nourrie avec de la gelée royale, une sécrétion nutritive produite par les ouvrières. Cette nourriture de choix influe directement sur la méthylation de centaines de gènes, amenant le génome à se déployer différemment. Résultat, la reine est plus grosse, elle est fertile et elle vit 20 fois plus longtemps.