Expositions environnementales pendant la grossesse et épigénétique chez l'enfant

Marion Lecorguillé, Johanna Lepeule

▶ **To cite this version:**

Marion Lecorguillé, Johanna Lepeule. Expositions environnementales pendant la grossesse et épigénétique chez l'enfant. La Revue Sage-Femme, 2022, 10.1016/j.sagf.2022.03.011 . hal-04006282

HAL Id: hal-04006282
https://hal.science/hal-04006282

Submitted on 7 Apr 2023

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.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

Recherche
Étude

Expositions environnementales pendant la grossesse et épigénétique chez l'enfant

Marion Lecorguillé[a,*]
Post-doctorante
Johanna Lepeule[b]
Chercheur

[a]Université de Paris, CRESS, INSERM, INRAE, F-75004 Paris, France

[b]Université Grenoble Alpes, Inserm, CNRS, Equipe d'épidémiologie environnementale appliquée au développement et à la santé respiratoire, IAB, Site Santé, allée des Alpes, Grenoble, France

*Auteur correspondant.
Adresse e-mail : marion.lecorguille@inserm.fr (M. Lecorguillé).

Résumé
De nombreux travaux ont mis en évidence des liens entre les expositions précoces et la santé future. Le développement de l'épidémiologie épigénétique pourrait permettre des avancées majeures dans la compréhension des mécanismes en cause. Les données récentes sur la relation entre l'environnement prénatal et la méthylation de l'acide désoxyribonucléique (ADN) sont présentées en ciblant deux grands axes que sont la nutrition maternelle et les expositions maternelles au tabac et à la pollution atmosphérique.

Mots-clés – DOHAD ; exposition environnementale ; méthylation de l'ADN ; nutrition ; pollution

Numerous studies have demonstrated links between early exposure and future health. The development of epigenetic epidemiology could lead to major advances in understanding the mechanisms involved. Recent data on the relationship between the prenatal environment and deoxyribonucleic acid (DNA) methylation are presented by focusing on two main areas: maternal nutrition and maternal exposure to tobacco and air pollution.

Mots-clés – DOHAD ; environmental exposure; DNA methylation; nutrition ; pollution

Ces dernières décennies, de nombreuses recherches ont mis en évidence l'existence de liens entre des expositions précoces pendant la phase de développement (période prénatale et enfance) et la santé des enfants et des futures générations.

Concept DOHAD et épigénétique

Dans les années 1980, les travaux menés par David Barker et son équipe ont constitué une véritable révolution dans la compréhension de la survenue des maladies chroniques de l'adulte, en suggérant l'implication de la sous-nutrition pendant la phase de développement précoce (1). Certains exemples historiques, comme la famine hollandaise de 1944-1945, ont confirmé la relation entre la sous-nutrition maternelle pendant la grossesse et le risque accru de maladies métaboliques, cardio-vasculaires ou d'hypertension artérielle chez les descendants (2).

Les cohortes mères-enfants ont permis de mieux comprendre comment diverses expositions pendant la période prénatale et l'enfance peuvent impacter le développement de l'individu (3). Outre la question de la nutrition, les hypothèses portent également sur l'environnement en général (expositions physiques, chimiques, psychosociales, etc.) (3-5). L'ensemble de ces travaux est aujourd'hui connu sous le nom de concept des origines développementales de la santé et des maladies ou dit de la Dohad (*Developmental Origins of Health And Diseases*) (6).

Plus récemment, les 1 000 premiers jours, période allant de la conception aux deux premières années de vie de l'enfant, ont été définis comme une fenêtre unique au cours de laquelle l'environnement serait un déterminant majeur pour le développement de l'enfant et sa santé à long terme (7). Si les effets de l'environnement précoce en la matière sont de mieux en mieux identifiés, les mécanismes sous-jacents restent encore peu connus. Une hypothèse est qu'au cours du développement, les expositions pourraient altérer les marques épigénétiques et ainsi modifier la susceptibilité vis-à-vis de la survenue de pathologies à court ou long terme. Ces dernières années, les preuves de l'implication de processus épigénétiques ont été établies chez l'homme (**figure 1**).

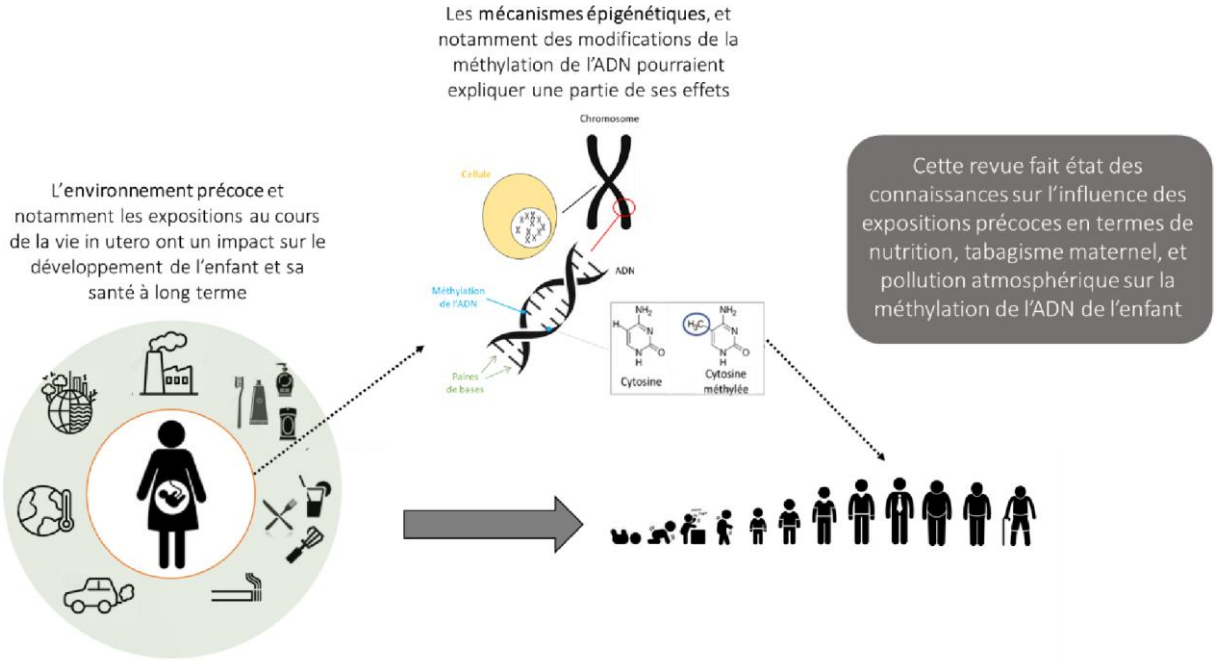

Figure 1. Facteurs environnementaux et épigénétique dans le contexte de la Dohad.
© M. Lecorguillé, J. Lepeule

L'épigénétique désigne les processus qui régulent l'expression des gènes sans modification de la séquence de l'ADN (acide désoxyribonucléique) (8). Ils représentent un ensemble d'instructions qui décide quelle partie de l'ADN ou quels gènes seront activés ou inactivés. Les marques épigénétiques sont essentielles au fonctionnement de l'organisme et sont, par nature, réversibles (9).
L'épigénétique serait un mécanisme potentiel de mémorisation des expositions précoces. En effet, l'épigénome (ensemble de marques épigénétiques) réagit sous l'influence de facteurs environnementaux (pesticides, pollution) ou liés à notre comportement (nutrition, stress, tabac). Il est particulièrement sensible aux effets de l'environnement au cours de la période périconceptionnelle au cours de laquelle des expositions néfastes peuvent prédisposer de façon durable au risque de maladie ultérieure chez l'enfant (9, 10).
Trois principaux processus épigénétiques ont été décrits : la méthylation de l'ADN, les modifications des histones et les ARN non-codants (11). La méthylation de l'ADN est un processus biochimique qui correspond à l'addition d'un groupe méthyle (CH3) sur la position 5 du carbone d'une base d'ADN, généralement un résidu de cytosine suivi par la guanine, aussi connu sous le nom de site CpG (8). Elle serait un processus dynamique, qui joue un rôle de premier plan dans le développement embryonnaire, la différentiation cellulaire et le maintien de schémas d'expression génétique spécifiques aux tissus (12). En épidémiologie épigénétique, l'étude des ARN (acide ribonucléiques) non-codants font l'objet d'un nombre croissant de travaux, mais la méthylation de l'ADN reste à ce jour le mécanisme le plus pertinent et le plus étudié. Les modifications d'histones sont encore très rarement explorées dans ce contexte.
La question des risques liés aux expositions pendant la grossesse est un sujet majeur auquel sont régulièrement confrontés les professionnels de santé. Afin de faire un état des lieux des connaissances sur l'impact de l'environnement prénatal sur les marques épigénétiques de méthylation de l'ADN et d'apporter de nouveaux éléments de réflexion pour la prise en

charge de la grossesse, deux grands axes peuvent être ciblés : la nutrition maternelle et les expositions liées au tabac et à la pollution atmosphérique (**figure 1**). D'autres études se sont intéressées au lien entre méthylation chez l'enfant et santé future (13).

Méthodes

Une revue non-exhaustive sur l'état des connaissances a été réalisée concernant les liens entre, d'une part, les expositions maternelles nutritionnelles, au tabac et à la pollution atmosphérique et, d'autre part, la méthylation de l'ADN, mesurée dans le placenta, le sang de cordon ou toute matrice biologique recueillie chez l'enfant.
La recherche documentaire a été réalisée à partir d'un moteur de recherche de données bibliographiques (Pubmed), en utilisant des mots-clés ou en consultant les journaux scientifiques spécialisés dans les domaines de l'alimentation, de l'épidémiologie environnementale et de l'épigénétique.
Des études observationnelles et interventionnelles menées en France ou à l'international ont été incluses, ainsi que des revues systématiques de littérature ou des méta-analyses. Plusieurs modèles animaux ont étudié ces associations, mais seules les études menées chez l'humain sont incluses dans cette revue.
Aucune sélection stricte n'a été effectuée en fonction de la date de publication, la majorité des études en épidémiologie épigénétique ont été publiées dans les 10 dernières années.

Nutrition et épigénétique

L'alimentation maternelle joue un rôle fondamental dès la période préconceptionnelle en permettant de couvrir les besoins nutritionnels de la mère dès le début de la grossesse et de fournir les nutriments essentiels pour la croissance harmonieuse du fœtus.
Certains micronutriments apportés par l'alimentation maternelle ou *via* la supplémentation, comme les folates, les vitamines B2, B6, B12, la choline, la bétaïne et la méthionine, jouent un rôle prépondérant dans le fonctionnement du cycle de méthylation de l'ADN (14), et interviennent dans le métabolisme mono-carboné (MC1), qui est essentiel au fonctionnement cellulaire. Dans une étude belge, il a été montré que l'apport alimentaire maternel en micronutriments du MC1 (notamment les folates, l'acide folique et la bétaïne) en période préconceptionnelle était associé à des modifications de la méthylation de l'ADN buccal du nourrisson à 6 mois, sur des gènes impliqués dans la croissance et le métabolisme (15). Dans une étude française récente, menée auprès de 557 femmes, une consommation alimentaire de type "variée et équilibrée" (apport élevé en micronutriments du MC1) ou "tendance végétarien" (apport élevé en vitamines B6, B9 et en bétaïne) l'année précédant la grossesse était corrélée à des modifications de la méthylation placentaire impliquant des régions génomiques dont diverses fonctions sont indispensables au développement embryonnaire (16). Un profil alimentaire "riche en pain et féculents" (principalement caractérisé par un apport en bétaïne) était, en revanche, associé à des variations de méthylation sur des gènes impliqués dans divers processus métaboliques et de synthèse cellulaire (16). Une autre étude, réalisée en Gambie, a constaté que des variations saisonnières de l'apport en ces nutriments au moment de la conception influençaient les niveaux de méthylation de l'ADN de la progéniture, sur des régions génomiques identifiées comme particulièrement importantes pour la bonne santé de l'enfant à long terme (17, 18). En outre, la supplémentation en acide folique pendant la grossesse entraînerait des

changements significatifs de la méthylation de l'ADN dans le sang de cordon, sur des gènes associés au développement du cerveau (19).

Si plusieurs études sur l'apport individuel en nutriments ont été menées, peu de travaux ont examiné l'effet du régime alimentaire global ou des types de régimes spécifiques (20). Dans une étude américaine, il a été rapporté un lien entre le régime méditerranéen, composé majoritairement de légumes, de fruits, de légumineuses et de céréales, et la méthylation de l'ADN dans le sang de cordon sur des gènes impliqués dans la régulation de la croissance fœtale et du développement du cerveau (21). Ces modifications épigénétiques étaient liées à une réduction du risque de trouble du comportement chez l'enfant à 1 an (21). Une autre étude a évalué la relation entre le potentiel inflammatoire global de l'alimentation de 338 mères pendant la grossesse, par l'utilisation d'un score alimentaire (calculé sur la base de 27 paramètres alimentaires pro- et anti-inflammatoires, comme le cholestérol, les oméga-3 et 6, les vitamines B6, B12, B9, C, E et A, la caféine, etc.), et la méthylation de certaines régions génomiques impliquées dans le développement. Bien qu'aucune association n'ait été observée avec le statut alimentaire, des concentrations élevées de cytokines inflammatoires (interleukines et *tumor necrosis factor* α) étaient corrélées à des modifications de la méthylation dans le sang de cordon (22).

Le surpoids et l'obésité constituent une préoccupation de premier plan en santé publique. Plusieurs études ont rapporté un lien entre l'obésité maternelle et la méthylation de l'ADN chez l'enfant, mesurée dans le sang de cordon ou dans le sang de ce dernier autour de 7 et 17 ans (23-25). D'autres données scientifiques suggèrent également un lien entre l'indice de masse corporelle du père et des modifications de la méthylation de l'ADN chez l'enfant, mais ces résultats manquent encore de consistance (26, 27). D'autres expositions pendant la grossesse, comme le diabète gestationnel et l'hyperglycémie maternelle, peuvent impacter le développement de l'enfant et sa santé future (28).

Les marques épigénétiques sont par nature réversibles, ce qui suggère que de possibles dispositifs de prévention peuvent être élaborés afin d'éviter leur apparition ou réduire leur transmission. Plusieurs études ont évalué l'impact d'interventions nutritionnelles de réduction de l'index glycémique pendant la grossesse sur la méthylation de l'ADN chez l'enfant (29-31). Un essai randomisé mené au Royaume-Uni ("UK pregnancies Better Eating and Activity Trial") sur une population de 557 femmes en situation d'obésité en début de grossesse avait pour objectif de comparer l'effet d'une intervention (régime à faible index glycémique, réduction de la consommation de graisses saturées et augmentation de l'activité physique) par rapport aux soins standards [(29). Il a montré que les modifications de la méthylation observées à la naissance dans le sang de cordon étaient réduites par l'intervention mise en place pendant la grossesse (29).

En résumé, de nouvelles évidences scientifiques suggèrent un lien entre le statut nutritionnel des parents et la méthylation de l'ADN chez l'enfant. Toutefois, ces résultats nécessitent d'être répliqués dans d'autres populations. De même, des travaux visant à comprendre comment ces modifications de méthylation de l'ADN peuvent influencer l'expression des gènes et le développement futur de l'enfant sont nécessaires.

Tabac, pollution de l'air et épigénétique

L'exposition maternelle au tabac et aux polluants atmosphériques (ou pollution de l'air issue des sources extérieures) pendant la grossesse est associée à un risque accru d'issues de

grossesse défavorables, mais aussi de pathologies et troubles du développement de l'enfant (asthme, troubles cardio-métaboliques et neurodéveloppementaux, cancer) (4, 5, 32-36).

Le tabagisme maternel au cours de la grossesse reste la principale cause évitable de morbidité périnatale et d'issues de grossesse défavorables (décollement placentaire, placenta prævia, accouchement prématuré, restriction de croissance intra-utérine, etc.). En France, en 2016, 30 % des femmes fumaient avant leur grossesse ; une fois enceintes, 46 % ont stoppé leur consommation de tabac, 45 % l'ont diminuée et 9 % l'ont poursuivie sans modification (37).

L'exposition à la pollution atmosphérique est un enjeu majeur de santé publique, notamment du fait de son caractère ubiquitaire et de l'absence de seuil minimal de nocivité (en deçà duquel aucun effet sanitaire ne serait observé). La pollution atmosphérique est un mélange de composés présents sous forme gazeuse (oxydes d'azote, monoxyde de carbone, dioxyde de soufre, ozone, etc.) ou particulaire (poussières en suspension de composition chimique hétérogène). Les études épidémiologiques se sont principalement focalisées sur les polluants réglementés, tels que les oxydes d'azote et les particules fines (PM_{10} et $PM_{2,5}$, ayant un diamètre aérodynamique inférieur à 10 ou 2,5 microns, respectivement). Les principales sources de ces polluants sont le trafic routier, le chauffage, et les activités agricoles et industrielles.

Les premiers travaux en épidémiologie épigénétique concernant les effets de l'exposition maternelle, et/ou paternel parfois, au tabagisme et aux polluants de l'air se sont focalisés sur les marques de méthylation de l'ADN dans le sang de cordon (38-41). Concernant le tabagisme, les résultats les plus robustes et concordants concernent des CpG situés sur les gènes *AHRR* (*Aryl-Hydrocarbon Receptor Repressor*), *CYP1A1* (*Cytochrome P450 Family 1 Subfamily A Member 1*), et *GFI1* (*Growth Factor Independent 1 Transcriptional Repressor*) (38, 39, 42, 43). *AHRR* et *CYP1A1* sont connus pour leur implication dans les processus de détoxification. Il a été montré que certaines de ces modifications de méthylation étaient stables dans le temps et observées également dans des échantillons de sang au cours de l'enfance (43, 44). Ces études en épidémiologie épigénétique ont également apporté des progrès concernant la caractérisation des expositions grâce à des données de méthylation mesurées dans le sang de cordon mais aussi dans le sang d'adolescents et d'adultes, qui ont permis d'identifier des biomarqueurs d'exposition passée au tabac, en l'occurrence le tabagisme maternel pendant la grossesse (45, 46).

Le placenta joue un rôle majeur dans le maintien de la grossesse et le développement du fœtus. Du fait de son caractère éphémère, il s'agit d'un tissu particulièrement pertinent à explorer et dont les caractéristiques moléculaires pourraient notamment représenter un historique des expositions prénatales (47). Toutefois, il reste sous-exploité en épidémiologie épigénétique (48). Plusieurs études menées sur le placenta ont montré une absence de réplication des résultats observés sur le sang de cordon, suggérant une importante spécificité tissulaire (44, 49-51). À partir d'un consortium international de sept cohortes (dont la cohorte française de l'"Étude longitudinale française depuis l'enfance" [Eden]), des modifications de la méthylation de l'ADN placentaire associées au tabagisme maternel et à des issues de grossesse défavorables ont été identifiées (52). Les auteurs ont confirmé de précédents résultats (53) et rapporté un plus faible niveau de méthylation sur un site situé à proximité de *LEKR1,* correlé à la fois au tabagisme maternel ainsi qu'à un poids de naissance et une durée de grossesse diminués. Des travaux portant sur 568 femmes de la cohorte française Eden suggèrent la persistance d'un petit nombre (26 localisations génomiques) modifications de méthylation de l'ADN dans les placentas de femmes ayant arrêté de fumer

avant la grossesse, soutenant ainsi l'hypothèse d'une mémoire épigénétique de l'exposition prénatale au tabac (54). Toutefois, il est intéressant de noter également que pour 152 localisations génomiques, les femmes ayant arrêté de fumer avant la grossesse avaient des niveaux de méthylation comparables aux non-fumeuses. Ces études indiquaient également que les gènes soumis à empreinte parentale, qui sont particulièrement impliqués au cours du développement, et les régions amplificatrices, qui le sont dans la régulation à distance de l'expression des gènes, seraient des cibles préférentielles pour les effets du tabagisme sur la méthylation de l'ADN placentaire. Sur le plan de la santé publique, ces résultats sont à interpréter avec précaution, puisque l'impact de ces modifications de méthylation placentaire sur le développement et la santé des enfants n'a pas encore été étudié. Elles pourraient être le reflet d'une adaptation placentaire en réponse à l'exposition au tabac sans, pour autant, qu'un effet délétère pour l'enfant soit observé ; des travaux menés en ce sens, notamment dans la cohorte Eden, permettront de répondre à cette question. Au-delà des marques épigénétiques, les bénéfices de l'arrêt du tabac pour la santé de la mère et de l'enfant sont largement documentés.

Toujours sur la cohorte Eden, des résultats ont montré des modifications de méthylation placentaire sur plusieurs gènes dont *ADORA2B*, en association avec une exposition plus élevée au dioxyde d'azote pendant la grossesse (55). De manière intéressante, *ADORA2B*, ainsi que plusieurs autres gènes identifiés dans ces travaux, sont connus pour être impliqués dans des phénotypes d'hypoxie et de pré-éclampsie, pathologies qui sont associées de manière croissante à l'exposition aux polluants atmosphériques (56). D'autres travaux se sont intéressés au lien entre l'exposition maternelle aux polluants de l'air et la méthylation dans le sang de cordon et le sang de l'enfant (57), notamment dans le cadre de consortiums internationaux (58). Toutefois, ces études restent peu répliquées et davantage de travaux sont nécessaires pour pouvoir mieux interpréter et conclure sur ces résultats.

Certains travaux se sont intéressés à formaliser la part des effets observés du tabagisme maternel sur les issues de grossesse qui serait liée à des modifications de méthylation de l'ADN (42, 53). Ces travaux souffrent toutefois de limites méthodologiques, puisqu'ils modélisent séparément les effets de chaque CpG, alors même que l'hypothèse polygénique avec une implication de multiples CpG semble être la plus pertinente (48, 59).

Défis et perspectives pour la santé publique

Les données de la littérature montrent que divers facteurs, comme l'apport en nutriments, la qualité du régime alimentaire, la corpulence, la consommation de tabac et l'exposition à des polluants, seraient associés à des modifications épigénétiques dans la descendance.

Ces travaux sont prometteurs et pourraient permettre des avancées majeures sur la compréhension des mécanismes en cause, notamment dans le contexte de la Dohad. Cependant, les preuves de l'implication de processus épigénétiques dans le lien entre expositions précoces et santé à long terme restent à être étudiées. En effet, la liste des expositions potentiellement délétères est longue et il est complexe de définir avec exactitude l'impact d'une exposition spécifique, du fait de leur multitude au cours de la grossesse et de leurs possibles interactions. De plus, le caractère dynamique des mécanismes épigénétiques, qui sont sensibles aux facteurs environnementaux tout au long de la vie, ajoute un défi longitudinal dans la réalisation des études d'épidémiologie épigénétique.

Il y a aujourd'hui un réel enjeu à progresser sur la compréhension du rôle des processus épigénétiques, en particulier pendant les phases de développement, dans l'apparition de certains troubles et maladies, pour mieux les prévenir et les traiter. Cependant, l'épidémiologie épigénétique n'en est encore qu'à ses débuts et ce champ de recherche fait face à de nombreux défis techniques, méthodologiques, et financiers. Les études reposent le plus souvent sur des matrices, telles que le sang, utilisées comme proxys de tissus cibles tels que le cerveau ou le poumon pour les événements liés au neurodéveloppement ou à la santé respiratoire. La spécificité tissulaire des marques épigénétiques, notamment la méthylation de l'ADN, pose donc la question de la pertinence de l'utilisation de proxy, qui reste rarement documentée (49, 50). La période périnatale présente l'intérêt d'un accès relativement aisé au tissu placentaire, qui par son rôle crucial dans le développement du fœtus est un tissu pertinent pour de nombreuses expositions et évènements de santé. L'hétérogénéité cellulaire du tissu placentaire est toutefois plus délicate à estimer comparativement aux échantillons sanguins, et d'une manière plus générale la prise en compte de l'impact de la composition cellulaire des échantillons sur les analyses effectuées nécessite une attention particulière (60, 61). D'autres tissus tels que les cellules buccales, dont l'utilisation reste limitée à ce jour, pourraient voir leur usage s'accroître, ainsi que l'exploration des micro-ARN et des modifications d'histones pour compléter les connaissances. Les effectifs souvent limités (en regard du nombre de localisations génomiques explorées) sur lesquels sont menés les travaux d'épidémiologie épigénétique reflètent à la fois des freins méthodologiques et financiers (coût prohibitif des analyses à grandes échelles de méthylation de l'ADN). Des études de réplication seront nécessaires pour pouvoir confirmer les relations entre certains facteurs et la méthylation de l'ADN. Les consortiums internationaux permettent de lever certaines limites telles que la taille d'échantillon, au prix d'une simplification des questions scientifiques explorées (48).

L'identification des modifications épigénétiques liées à diverses expositions permettra également d'ouvrir de nouveaux horizons de recherche en médecine dite préventive et personnalisée (62). En analysant un nombre important d'influences environnementales, et en les corrélant aux mécanismes épigénétiques, la recherche épidémiologique pourra aider au développement de stratégies de prévention personnalisées en anticipant les effets pathogènes liées aux consommations néfastes, au mode de vie, ou encore au régime alimentaire (62). La grossesse est une période de changement unique au cours de laquelle les femmes sont susceptibles d'être engagées et motivées à faire des choix plus sains pour la santé de leur bébé et la leur. Les résultats de ces recherches pourraient changer probablement la manière dont les femmes perçoivent leur santé, mais aussi leur capacité à modifier leur comportements de santé pour eux et leur descendance (63). Certaines expositions seraient également véhiculées par le père, et pourraient induire des modifications épigénétiques au niveau des lignées germinales, impliquant une transmission à la descendance. Des mesures de prévention peuvent être mises en place auprès des futurs parents dès la période pré-conceptionnelle pour réduire efficacement les risques liés à des expositions néfastes. Il est important d'encourager et de guider les futurs parents à adopter un mode de vie sain, à éviter les expositions néfastes associées à une mauvaise alimentation ou à la consommation de tabac pour améliorer l'espérance de vie et les conditions de développement de l'enfant. Cependant, la transmission de ces messages peut être anxiogène pour les couples, il convient de prioriser les mesures de prévention en fonction du risque et du niveau de preuve scientifique et de distinguer ce qui est certain, probable, ou exploratoire. Enfin, ces nouvelles découvertes épigénétiques pourraient amener à des

questions éthiques sur la responsabilité individuelle (63). Il sera important d'envisager une vision globale des risques tout en tenant compte des impacts anxiogènes ou culpabilisants que ces messages peuvent avoir sur les futurs parents.

Conclusion

Les recherches récentes soulignent le rôle de l'épigénétique comme mécanisme potentiel afin d'expliquer comment diverses expositions prénatales pendant la grossesse (incluant la nutrition, le tabac, la pollution) sont susceptibles de modifier le développement de l'enfant et sa santé à long-terme. L'identification des effets associés aux différents facteurs environnementaux et des périodes d'exposition critiques restent des enjeux majeurs. L'étude des modifications épigénétiques liées à diverses expositions ouvre de nouvelles perspectives pour améliorer la prise en charge de la grossesse et favoriser des conditions optimales pour le développement de l'enfant.

Références

1. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. Lancet (London, England). 1986;1(8489):1077-81.
2. Painter RC, Roseboom TJ, Bleker OP. Prenatal exposure to the Dutch famine and disease in later life: an overview. Reproductive Toxicology (Elmsford, NY). 2005;20(3):345-52.
3. Delpierre C, Lepeule J, Cordier S, Slama R, Heude B, Charles M. DOHaD - Les apports récents de l'épidémiologie. médecine/sciences.32(1):21-6.
4. Stieb DM, Chen L, Eshoul M, Judek S. Ambient air pollution, birth weight and preterm birth: a systematic review and meta-analysis. Environ Res. 2012;117:100-11.
5. Cnattingius S. The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. Nicotine Tob Res. 2004;6 Suppl 2:S125-40.
6. Charles M-A, Delpierre C, Bréant B. Le concept des origines développementales de la santé: Évolution sur trois décennies. médecine/sciences. 2016;32(1):15-20.
7. UNICEF. First 1000 Days the critical Window to ensure that children survive and thrive 2017 [Available from: https://www.unicef.org/southafrica/media/551/file/ZAF-First-1000-days-brief-2017.pdf.
8. Aguilera O, Fernández AF, Muñoz A, Fraga MF. Epigenetics and environment: a complex relationship. Journal of Applied Physiology. 2010;109(1):243-51.
9. Junien C, Panchenko P, Pirola L, Amarger V, Kaeffer B, Parnet P, et al. Le nouveau paradigme de l'origine développementale de la santé et des maladies (DOHaD) - Épigénétique, environnement : preuves et chaînons manquants. médecine/sciences. 2016;32(1):27-34.
10. Waterland RA, Michels KB. Epigenetic epidemiology of the developmental origins hypothesis. Annu Rev Nutr. 2007;27:363-88.
11. Gibney ER, Nolan CM. Epigenetics and gene expression. Heredity. 2010;105(1):4-13.
12. Wajed SA, Laird PW, DeMeester TR. DNA methylation: an alternative pathway to cancer. Annals of Surgery. 2001;234(1):10-20.
13. Shanthikumar S, Neeland MR, Maksimovic J, Ranganathan SC, Saffery R. DNA methylation biomarkers of future health outcomes in children. Mol Cell Pediatr. 2020;7(1):7.
14. Anderson OS, Sant KE, Dolinoy DC. Nutrition and epigenetics: an interplay of dietary methyl donors, one-carbon metabolism and DNA methylation. The Journal of Nutritional Biochemistry. 2012;23(8):853-9.
15. Pauwels S, Ghosh M, Duca RC, Bekaert B, Freson K, Huybrechts I, et al. Maternal intake of methyl-group donors affects DNA methylation of metabolic genes in infants. Clin Epigenetics. 2017;9:16.

16. Lecorguillé M, Charles MA, Lepeule J, Lioret S, de Lauzon-Guillain B, Forhan A, et al. Association between dietary patterns reflecting one-carbon metabolism nutrients intake before pregnancy and placental DNA methylation. Epigenetics. 2021:1-16.
17. Dominguez-Salas P, Moore SE, Baker MS, Bergen AW, Cox SE, Dyer RA, et al. Maternal nutrition at conception modulates DNA methylation of human metastable epialleles. Nature Communications. 2014;5:3746.
18. Waterland RA, Kellermayer R, Laritsky E, Rayco-Solon P, Harris RA, Travisano M, et al. Season of conception in rural gambia affects DNA methylation at putative human metastable epialleles. PLoS genetics. 2010;6(12):e1001252.
19. Caffrey A, Irwin RE, McNulty H, Strain JJ, Lees-Murdock DJ, McNulty BA, et al. Gene-specific DNA methylation in newborns in response to folic acid supplementation during the second and third trimesters of pregnancy: epigenetic analysis from a randomized controlled trial. The American Journal of Clinical Nutrition. 2018;107(4):566-75.
20. Lecorguillé M, Teo S, Phillips CM. Maternal Dietary Quality and Dietary Inflammation Associations with Offspring Growth, Placental Development, and DNA Methylation. Nutrients. 2021;13(9).
21. House JS, Mendez M, Maguire RL, Gonzalez-Nahm S, Huang Z, Daniels J, et al. Periconceptional Maternal Mediterranean Diet Is Associated With Favorable Offspring Behaviors and Altered CpG Methylation of Imprinted Genes. Front Cell Dev Biol. 2018;6:107.
22. McCullough LE, Miller EE, Calderwood LE, Shivappa N, Steck SE, Forman MR, et al. Maternal inflammatory diet and adverse pregnancy outcomes: Circulating cytokines and genomic imprinting as potential regulators? Epigenetics. 2017;12(8):688-97.
23. Martin CL, Jima D, Sharp GC, McCullough LE, Park SS, Gowdy KM, et al. Maternal pre-pregnancy obesity, offspring cord blood DNA methylation, and offspring cardiometabolic health in early childhood: an epigenome-wide association study. Epigenetics. 2019.
24. Sharp GC, Lawlor DA, Richmond RC, Fraser A, Simpkin A, Suderman M, et al. Maternal pre-pregnancy BMI and gestational weight gain, offspring DNA methylation and later offspring adiposity: findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. International Journal of Epidemiology. 2015;44(4):1288-304.
25. Sharp GC, Salas LA, Monnereau C, Allard C, Yousefi P, Everson TM, et al. Maternal BMI at the start of pregnancy and offspring epigenome-wide DNA methylation: findings from the pregnancy and childhood epigenetics (PACE) consortium. Hum Mol Genet. 2017;26(20):4067-85.
26. Sharp GC, Alfano R, Ghantous A, Urquiza J, Rifas-Shiman SL, Page CM, et al. Paternal body mass index and offspring DNA methylation: findings from the PACE consortium. Int J Epidemiol. 2021.
27. Noor N, Cardenas A, Rifas-Shiman SL, Pan H, Dreyfuss JM, Oken E, et al. Association of Periconception Paternal Body Mass Index With Persistent Changes in DNA Methylation of Offspring in Childhood. JAMA Netw Open. 2019;2(12):e1916777.
28. Franzago M, Fraticelli F, Stuppia L, Vitacolonna E. Nutrigenetics, epigenetics and gestational diabetes: consequences in mother and child. Epigenetics. 2019;14(3):215-35.
29. Antoun E, Kitaba NT, Titcombe P, Dalrymple KV, Garratt ES, Barton SJ, et al. Maternal dysglycaemia, changes in the infant's epigenome modified with a diet and physical activity intervention in pregnancy: Secondary analysis of a randomised control trial. PLoS Med. 2020;17(11):e1003229.
30. Geraghty AA, Sexton-Oates A, O'Brien EC, Alberdi G, Fransquet P, Saffery R, et al. A Low Glycaemic Index Diet in Pregnancy Induces DNA Methylation Variation in Blood of Newborns: Results from the ROLO Randomised Controlled Trial. Nutrients. 2018;10(4).
31. Geraghty AA, Sexton-Oates A, O'Brien EC, Saffery R, McAuliffe FM. Epigenetic Patterns in Five-Year-Old Children Exposed to a Low Glycemic Index Dietary Intervention during Pregnancy: Results from the ROLO Kids Study. Nutrients. 2020;12(12).
32. Rumrich IK, Viluksela M, Vähäkangas K, Gissler M, Surcel HM, Hänninen O. Maternal Smoking and the Risk of Cancer in Early Life - A Meta-Analysis. PLoS One. 2016;11(11):e0165040.

33. Ino T. Maternal smoking during pregnancy and offspring obesity: meta-analysis. Pediatr Int. 2010;52(1):94-9.
34. Clifford A, Lang L, Chen R, Anstey KJ, Seaton A. Exposure to air pollution and cognitive functioning across the life course--A systematic literature review. Environ Res. 2016;147:383-98.
35. Jedrychowski WA, Perera FP, Maugeri U, Mroz E, Klimaszewska-Rembiasz M, Flak E, et al. Effect of prenatal exposure to fine particulate matter on ventilatory lung function of preschool children of non-smoking mothers. Paediatr Perinat Epidemiol. 2010;24(5):492-501.
36. Clifford A, Lang L, Chen R. Effects of maternal cigarette smoking during pregnancy on cognitive parameters of children and young adults: a literature review. Neurotoxicol Teratol. 2012;34(6):560-70.
37. Demiguel V, Blondel B, Bonnet C, Nguyen-Thanh V, Saurel-Cubizolles MJ, Regnault N. Trends in Tobacco Smoking in Pregnant Women: Data From French National Perinatal Surveys. Int J Public Health. 2021;66:602873.
38. Joubert BR, Håberg SE, Nilsen RM, Wang X, Vollset SE, Murphy SK, et al. 450K epigenome-wide scan identifies differential DNA methylation in newborns related to maternal smoking during pregnancy. Environ Health Perspect. 2012;120(10):1425-31.
39. Joubert BR, Felix JF, Yousefi P, Bakulski KM, Just AC, Breton C, et al. DNA Methylation in Newborns and Maternal Smoking in Pregnancy: Genome-wide Consortium Meta-analysis. American Journal of Human Genetics. 2016;98(4):680-96.
40. Gruzieva O, Xu C-J, Breton CV, Annesi-Maesano I, Antó JM, Auffray C, et al. Epigenome-Wide Meta-Analysis of Methylation in Children Related to Prenatal NO2 Air Pollution Exposure. Environmental Health Perspectives. 2017;125(1):104-10.
41. Gruzieva O, Xu CJ, Yousefi P, Relton C, Merid SK, Breton CV, et al. Prenatal Particulate Air Pollution and DNA Methylation in Newborns: An Epigenome-Wide Meta-Analysis. Environ Health Perspect. 2019;127(5):57012.
42. Küpers LK, Xu X, Jankipersadsing SA, Vaez A, la Bastide-van Gemert S, Scholtens S, et al. DNA methylation mediates the effect of maternal smoking during pregnancy on birthweight of the offspring. Int J Epidemiol. 2015;44(4):1224-37.
43. Richmond RC, Simpkin AJ, Woodward G, Gaunt TR, Lyttleton O, McArdle WL, et al. Prenatal exposure to maternal smoking and offspring DNA methylation across the lifecourse: findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). Hum Mol Genet. 2015;24(8):2201-17.
44. Novakovic B, Ryan J, Pereira N, Boughton B, Craig JM, Saffery R. Postnatal stability, tissue, and time specific effects of AHRR methylation change in response to maternal smoking in pregnancy. Epigenetics. 2014;9(3):377-86.
45. Reese SE, Zhao S, Wu MC, Joubert BR, Parr CL, Håberg SE, et al. DNA Methylation Score as a Biomarker in Newborns for Sustained Maternal Smoking during Pregnancy. Environ Health Perspect. 2017;125(4):760-6.
46. Rauschert S, Melton PE, Heiskala A, Karhunen V, Burdge G, Craig JM, et al. Machine Learning-Based DNA Methylation Score for Fetal Exposure to Maternal Smoking: Development and Validation in Samples Collected from Adolescents and Adults. Environ Health Perspect. 2020;128(9):97003.
47. Maccani MA, Marsit CJ. Epigenetics in the placenta. Am J Reprod Immunol. 2009;62(2):78-89.
48. Nakamura A, François O, Lepeule J. Epigenetic Alterations of Maternal Tobacco Smoking during Pregnancy: A Narrative Review. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(10).
49. Armstrong DA, Lesseur C, Conradt E, Lester BM, Marsit CJ. Global and gene-specific DNA methylation across multiple tissues in early infancy: implications for children's health research. Faseb j. 2014;28(5):2088-97.
50. De Carli MM, Baccarelli AA, Trevisi L, Pantic I, Brennan KJ, Hacker MR, et al. Epigenome-wide cross-tissue predictive modeling and comparison of cord blood and placental methylation in a birth cohort. Epigenomics. 2017;9(3):231-40.
51. Groleau M, White F, Cardenas A, Perron P, Hivert MF, Bouchard L, et al. Comparative epigenome-wide analysis highlights placenta-specific differentially methylated regions. Epigenomics. 2021;13(5):357-68.

52. Everson TM, Vives-Usano M, Seyve E, Cardenas A, Lacasaña M, Craig JM, et al. Placental DNA methylation signatures of maternal smoking during pregnancy and potential impacts on fetal growth. Nat Commun. 2021;12(1):5095.
53. Morales E, Vilahur N, Salas LA, Motta V, Fernandez MF, Murcia M, et al. Genome-wide DNA methylation study in human placenta identifies novel loci associated with maternal smoking during pregnancy. Int J Epidemiol. 2016;45(5):1644-55.
54. Rousseaux S, Seyve E, Chuffart F, Bourova-Flin E, Benmerad M, Charles MA, et al. Immediate and durable effects of maternal tobacco consumption alter placental DNA methylation in enhancer and imprinted gene-containing regions. BMC Med. 2020;18(1):306.
55. Abraham E, Rousseaux S, Agier L, Giorgis-Allemand L, Tost J, Galineau J, et al. Pregnancy exposure to atmospheric pollution and meteorological conditions and placental DNA methylation. Environment International. 2018;118:334-47.
56. Pedersen M, Stayner L, Slama R, Sørensen M, Figueras F, Nieuwenhuijsen MJ, et al. Ambient air pollution and pregnancy-induced hypertensive disorders: a systematic review and meta-analysis. Hypertension. 2014;64(3):494-500.
57. Alfano R, Herceg Z, Nawrot TS, Chadeau-Hyam M, Ghantous A, Plusquin M. The Impact of Air Pollution on Our Epigenome: How Far Is the Evidence? (A Systematic Review). Curr Environ Health Rep. 2018;5(4):544-78.
58. Gruzieva O, Xu CJ, Breton CV, Annesi-Maesano I, Antó JM, Auffray C, et al. Epigenome-Wide Meta-Analysis of Methylation in Children Related to Prenatal NO2 Air Pollution Exposure. Environ Health Perspect. 2017;125(1):104-10.
59. Blum MGB, Valeri L, François O, Cadiou S, Siroux V, Lepeule J, et al. Challenges Raised by Mediation Analysis in a High-Dimension Setting. Environ Health Perspect. 2020;128(5):55001.
60. Holbrook JD, Huang RC, Barton SJ, Saffery R, Lillycrop KA. Is cellular heterogeneity merely a confounder to be removed from epigenome-wide association studies? Epigenomics. 2017;9(8):1143-50.
61. Jedynak P, Tost J, Calafat AM, Bourova-Flin E, Busato F, Forhan A, et al. Pregnancy exposure to synthetic phenols and placental DNA methylation - An epigenome-wide association study in male infants from the EDEN cohort. Environ Pollut. 2021;290:118024.
62. Chiapperino L. L'épigénétique et le concept DOHaD. Vers de nouvelles temporalités de la médecine « personnalisée » ? REVUE MÉDICALE SUISSE. 2017;13:334-6.
63. Rial-Sebbag E, Lafaye CG, Simeoni U, Junien C. DOHaD et information épigénétique - Enjeux sociétaux. médecine/sciences. 2016;32(1):100-5.