

Colloque CNA, Paris 2017

Héritage et biologie : la part de l'épigénétique

Michel VOISIN,

Académie des Sciences et Lettres de Montpellier

NOTA : Cet article, présenté à la Conférence Nationale des Académies des Sciences, Belles-Lettres et Arts (CNA) qui s'est tenue à Paris à la Fondation Del Duca de l'Institut de France en octobre 2017, est paru dans la revue *Akadémos* de l'Institut de France (ISSN : 1261-8144) d'octobre 2017, n° 36, pages 303-311. Publié sur le site web de l'Académie des Sciences et Lettres de Montpellier avec l'aimable autorisation de la CNA.

Tout n'est pas génétique. Avec l'achèvement du séquençage du génome humain en 2003, on croyait que les gènes conditionnaient tout et que les variations d'expression des gènes étaient liées uniquement à des mutations modifiant la séquence de l'ADN. On pouvait donc avoir l'illusion qu'en manipulant les gènes, on pourrait maîtriser le processus de vie, voire même créer une vie totalement synthétique. En fait, la compréhension des processus génétiques humains s'est avérée être beaucoup plus complexe. Un des éléments de cette complexité est l'épigénétique, qui joue un rôle majeur dans l'expression des gènes humains et s'avère impliquée dans des situations multiples, toutes en lien avec l'interaction entre les gènes et l'environnement.

Le terme d'épigénétique a été proposé en 1942 par Waddington pour décrire les interactions des gènes avec leur environnement qui conditionne le phénotype de l'organisme, soit l'ensemble de ses caractères. Il recouvre donc la problématique des interactions entre l'inné et l'acquis, entre « nature » et « nurture » pour les anglo-saxons. Ce terme avait déjà été utilisé au XVIII^e siècle avec un tout autre sens : les théories épigénétiques avaient alors été élaborées pour s'opposer aux théories préformationnistes ; elles visaient à démontrer que le fœtus se construit progressivement. On peut citer notamment le nom de Maupertuis qui reprit les constatations faites un siècle auparavant par William Harvey. Celui-ci, après sa description de la circulation sanguine, alors qu'il était en exil politique dans sa campagne de Lambeth, dans le sud de l'Angleterre, occupait ses loisirs à disséquer tout ce qui lui passait sous la main, notamment des biches qu'il étudiait à des temps variables après l'accouplement.¹

La plupart des progrès de l'épigénétique sont tout récents, ils datent de la dernière décennie. Au Collège de France, une chaire d'épigénétique et mémoire cellulaire a été créée en 2012 et confiée au chercheur britannique Edith Heard.

¹ Voisin M. William Harvey et la circulation sanguine. *Bull Ac Sc Lettres Montpellier 2011 ; 42 : 367-379.*

1. Observations épigénétiques

Deux observations simples permettent d'avoir une première approche : la première est la constatation de différences entre jumeaux monozygotes : ils ont le même patrimoine génétique car ils sont issus de la division du même œuf. Pourtant, ils ont des phénotypes différents, par exemple au niveau des empreintes digitales et de la couleur de l'iris. Et les différences se majorent avec le vieillissement. La deuxième est le croisement de l'âne et du cheval. Ce sont deux espèces différentes mais suffisamment proches pour être inter-fécondes. Et il y a deux sortes d'hybrides selon le sens du croisement : le mulet est le fruit du croisement d'un âne et d'une jument, le bardot du croisement d'un cheval et d'une ânesse. Les hybrides ont chacun pour moitié le génome du cheval et de l'âne, mais ils ont un phénotype différent. Le mulet est plus proche de l'âne, le bardot du cheval. Ce sont des phénomènes épigénétiques qui conditionnent ces différences.

2. Mécanismes épigénétiques

L'ADN, contenu dans le chromosome, est le support de l'hérédité par le biais de la séquence des gènes dont il est le support. L'expression de l'épigénétique repose sur trois mécanismes :

2.1. La méthylation des régions promotrices des gènes.

En amont de nombreux gènes se trouve une zone dite promotrice qui est soumise à un phénomène biochimique de méthylation : des radicaux méthyl viennent ou non se fixer sur cette zone. Si la région promotrice est méthylée, le gène ne s'exprime pas, si elle ne l'est pas, le gène s'exprime. C'est un phénomène essentiel car dans le génome humain, il y a 28 millions de régions promotrices des gènes qui sont soumises à la méthylation. 70% d'entre elles sont normalement méthylées, avec comme conséquence la suppression de l'expression de nombreux gènes.

2.2. L'acétylation des histones.

Pour que les gènes situés sur le chromosome puissent s'exprimer, il faut que la molécule d'ADN soit dépliée, étirée, et non recroquevillée sur elle-même. Ce sont des protéines constitutives des chromosomes, les histones, qui sont responsables de ce phénomène. Les histones sont soumises aussi à un phénomène biochimique : l'acétylation. Si les histones sont acétylées, le chromosome est déplié et les gènes qu'il porte s'expriment, s'il n'y a pas de radicaux acétyl, le chromosome se replie sur lui-même et les gènes ne s'expriment pas.

2.3. L'ARN non codant.

Une zone de l'ADN peut être neutralisée par l'application à son niveau d'une molécule d'ARN que l'on qualifie d'ARN non codant. La conséquence est l'extinction des gènes situés sur cette zone.

Tels sont les trois mécanismes qui régulent l'épigénétique qui agissent comme par le biais d'un interrupteur qui a la capacité d'allumer ou d'éteindre les gènes. Un gène sera éteint si sa zone promotrice est méthylée, si les protéines histones du chromosome qui le portent sont dé-acétylées ou si un ARN non codant est appliqué en regard de lui.

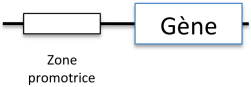
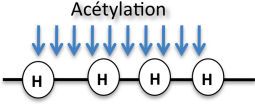

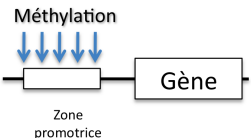
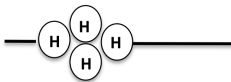
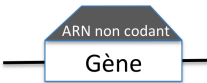
Expression du gène	Méthylation de la zone promotrice du gène	Acétylation des histones (H)	ARN non codant
OUI			
NON			

Figure 1 : Mécanismes épigénétiques

3. Particularités de l'épigénétique

Les modifications épigénétiques sont beaucoup plus fréquentes que les mutations génétiques. Par exemple, un agent toxique ne va entraîner une mutation génétique que chez moins de 0,01% des descendants, à l'inverse, un processus épigénétique affectera la majorité des descendants.

Les effets épigénétiques sont dépendants de la dose des agents environnementaux qui les provoquent.

Les changements épigénétiques sont durables et peuvent être transmis d'une génération à l'autre, d'une cellule de l'organisme (somatique) à ses cellules filles lors de division cellulaire, la mitose, mais aussi à la génération suivante par le biais de la méiose, division des cellules germinales qui assurent la reproduction sexuée. Comme les mutations génétiques, les modifications épigénétiques de l'expression des gènes sont donc héréditaires. Mais, alors que les mutations génétiques sont irréversibles, les changements épigénétiques sont réversibles, ce qui crée une opportunité pour des interventions épigénétiques par des médicaments ou des régimes.

Les effets épigénétiques sont sensibles aux stades de développement, la gestation et la période néonatale étant les plus vulnérables. Au-delà, l'organisme a un cycle épigénétique tout au long de la vie alors que le génotype reste invariant.

4. Programmation épigénétique normale

L'épigénétique joue plusieurs rôles importants dans les cellules normales.

4.1. Différenciation cellulaire :

La première fonction de la programmation épigénétique est de contrôler la différenciation cellulaire. Toutes les cellules du corps humain ont le même matériel génétique. Et pourtant, elles expriment des propriétés très différentes : peau, muscle, os, neurones... C'est par les mécanismes épigénétiques qui éteignent les gènes inutiles pour lui qu'un tissu acquiert son expression spécifique, à partir de la cellule embryonnaire.

Waddington a représenté ce mécanisme par l'image d'un paysage fait de montagnes et de vallées, la cellule étant comme une bille qui dévale du sommet de la montagne et qui, à chaque embranchement, bifurque vers telle ou telle vallée en fonction de ses marques épigénétiques.

4.2. Phénomène d'empreinte :

Selon les principes de l'hérédité mendélienne, les deux copies d'un gène s'expriment, une moitié du patrimoine génétique d'un enfant provenant de son père, l'autre moitié de sa mère. Mais un certain nombre de gènes sont sujet à un phénomène qualifié d'empreinte, qui éteint sélectivement soit la copie du gène reçue du père soit la copie du gène reçue de la mère. Plusieurs centaines de gènes humains (approximativement 1% du génome) sont soumis à l'empreinte. L'exemple le plus classique est l'inactivation du chromosome X. La femme a deux chromosomes X, l'un des deux est inactivé et le reste pendant toute la vie de la cellule et des cellules descendantes dans l'organisme. L'inactivation se fait par l'intermédiaire d'un grand ARN non codant qui va recouvrir la totalité de l'un des deux chromosomes X. Celui-ci se rétracte et apparaît en bordure du noyau sous la forme d'un amas de chromatine que l'on dénomme corpuscule de Barr. Le phénomène d'empreinte peut aussi expliquer pourquoi certaines pathologies ont plus de risques d'être transmises à la génération suivante selon que c'est la mère ou le père qui a la condition.

4.3. Adaptabilité rapide aux conditionnements d'environnement :

Il y a un mécanisme de feed-back rapide par lequel l'environnement d'un individu peut influencer son développement génétiquement programmé. L'adaptation du phénotype aux conditions environnementales est donc possible sans qu'il y ait de modification du génome, ce qui permet une flexibilité, une souplesse dans l'adaptation des générations qui se succèdent à des conditions qui peuvent être très différentes.

5. Epigénétique et évolution

L'épigénétique confirmerait-elle l'hypothèse de Lamarck d'hérédité des caractères acquis ? A priori non, les mutations épigénétiques n'étant transmissibles que sur quelques générations, il y a ensuite un retour à l'état antérieur. Cependant, certains pensent que la méthylation de régions promotrices de l'ADN pourrait créer des points de fragilité propices aux mutations géniques.

6. Effets épigénétiques pathologiques

Si les effets épigénétiques peuvent intervenir tout au long de la vie, la période la plus sensible est le tout début de vie, de la fécondation – et même avant - à la période néo-natale, d'où l'intérêt particulier du pédiatre pour ces mécanismes. L'exposition à ce stade à des facteurs d'environnement délétères peut déterminer des pathologies qui pour certaines n'apparaîtront qu'à l'âge adulte.

6.1. Pathologies épigénétiques en début de vie :

Lors de la formation des gamètes et autour de la fécondation : pendant leur développement, les cellules précurseur des gamètes, spermatozoïde et ovocyte, sont

soumises à des modifications épigénétiques majeures : dans un premier temps, il y a effacement de toutes leurs marques épigénétiques, dont la fonction est de freiner l'expression des gènes. Puis ces marques se remettent en place progressivement avec la maturation, précocement pour le spermatozoïde, très tardivement, juste avant l'ovulation pour l'ovocyte. Or, « in vivo », lorsque l'embryon, après la fécondation chemine dans les trompes puis pénètre dans le corps utérin, son milieu biologique est très finement régulé, en terme de composition chimique (glucose, acide lactique), de pH ou de concentration en oxygène, avec des gradients croissants ou décroissants entre les trompes et la cavité utérine, et avec des variations drastiques dans le temps, par exemple une forte chute de la concentration en oxygène au moment de l'implantation de l'embryon dans la paroi utérine. Ces conditions, ne peuvent être reproduites in vitro : ² Lors de la fécondation in vitro, l'environnement est très perturbé à deux périodes critiques pour le processus d'empreinte : lors de l'hyper-stimulation hormonale de la mère qui vise à induire des ovulations multiples et dans le milieu de culture de l'embryon in vitro avant sa réimplantation. Il est très probable qu'à ces moments, les phénomènes épigénétiques sont très perturbés, avec un processus de méthylation qui ne se finalise pas. L'une des conséquences est, après grossesse induite par FIV (fécondation in-vitro), la fréquence significativement majorée de quelques pathologies rares telle le syndrome de Beckwith-Wiedemann qui se caractérise par un poids et une taille excessifs et une tendance à développer des pathologies malignes, comme par dé-répression de l'expression de gènes. Les fausses couches précoces et les troubles de la croissance fœtale, plus fréquents après grossesse induite par FIV, pourraient être liés à ce même mécanisme. L'expérience chez l'animal est plus ancienne, et montre que d'autres problèmes peuvent se faire jour plus tardivement, notamment des troubles du comportement et de l'attention observés chez la souris. ³

Pendant la vie fœtale :

L'impact épigénétique de l'exposition du fœtus au stress maternel est probable⁴ mais elle reste à démontrer⁵.

La nutrition a un impact sur le fœtus par le biais de mécanismes épigénétiques. L'étude d'une cohorte de jeunes hommes nés en Hollande pendant la deuxième guerre mondiale lors d'une période de famine extrême a montré une incidence significativement plus élevée d'obésité chez les individus qui étaient aux premier et deuxième trimestres de gestation pendant cette période. ⁶ Quelle peut en être l'explication ? Par le biais de

² Chason RJ, Csokmay J, Segars JH, DeCherney AH, Randall Armant D. Environmental and epigenetic effects upon preimplantation embryo metabolism and development. *Trends Endocrinol Metab* 2011 ; 22 : 412-420.

³ El Hajj N, Haaf T. Epigenetic disturbances in in vitro cultured gametes and embryos : implications for human assisted reproduction. *Fertil Steril* 2013 ; 99 : 632-641.

⁴ Vangeel EB, Izzi B, Hompes T, Vansteelandt K, Lambrechts D, Freson K, Claes S. DNA methylation in imprinted genes IGF2 and GNASXL is associated with prenatal maternal stress. *Genes Brain Behav* 2015 ; 14 : 573-582.

⁵ Rijlaarsdam J, Pappa I, Walton E, Bakermans-Kranenburg MJ, Mileva-Seitz VR, Rippe RC, Roza SJ, Jaddoe VW, Verhulst FC, Felix JF, Cecil CA, Relton CL, Gaunt TR, McArdle W, Mill J, Barker ED, Tiemeier H, van Ijzendoorn MH. An epigenome-wide association meta-analysis of prenatal maternal stress in neonates : A model approach for replication. *Epigenetics* 2016 ; 11 : 140-149.

⁶ Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med* 1976 ; 295 : 349-353.

l'épigénétique, la carence nutritionnelle dans la phase précoce du développement a programmé des individus ayant un phénotype de type "économe" qui leur a permis d'optimiser l'énergie et de croître à partir de ressources en nourriture limitées. Or, une fois établi, ce comportement, ce phénotype est fixé pour la vie. Ultérieurement, ces individus ont rencontré des conditions différentes avec une nourriture plus abondante, tout simplement normale; il y a alors eu discordance entre la programmation épigénétique et l'environnement avec comme conséquence la prédisposition à l'obésité et au diabète de type 2.

L'impact des molécules apportant des radicaux methyl (choline, bétaine, folates, méthionine) administrées pendant la période péri-conceptionnelle fait actuellement actuellement l'objet d'investigations.⁷

Les nuisances environnementales agissent aussi par un biais épigénétique : Un travail récent a mis en évidence en cas de tabagisme la diminution de méthylation d'un gène (F2RL3), agissant sur l'activation plaquettaire et sur la fonction cardiovasculaire. Elle est proportionnelle à la durée et à l'intensité de l'exposition. C'est une nouvelle approche de la toxicité cardiovasculaire du tabac.⁸ D'autres études ont démontré que l'exposition aux contaminants toxiques de la fumée de tabac influençait le développement et la santé des générations suivantes.⁹

L'exposition maternelle aux perturbateurs endocriniens dérivés des oestrogènes et aux produits chimiques simulant ces hormones entraîne des effets délétères sur plusieurs générations. L'exemple le mieux connu est celui du Distilbène, agent médicamenteux qui a été donné aux femmes enceintes des années 1940 à la fin des années 1970 pour prévenir les fausses couches. La prise de Distilbène augmentait le risque de problèmes reproductifs et de cancers génitaux chez les filles et les petites filles. La Vinclozoline est un fongicide qui a été utilisé dans la culture du raisin et de la fraise. Les études animales ont montré qu'il peut induire des anomalies de la spermatogenèse, une infertilité masculine, des cancers du sein et des maladies rénales.¹⁰ Quatre générations peuvent être touchées avec des fréquences de 30 à 90%, cette fréquence étant compatible avec un mécanisme épigénétique. Enfin, les produits industriels comme les bisphénols ou les phtalates font aujourd'hui la une de l'actualité, mais pour l'instant, rien n'est démontré en ce qui les concerne.¹¹

Période néonatale :

Le comportement maternel en période post-natale : stress, dépression, pourrait induire des modifications épigénétiques dans la descendance affectant la santé plus tard

⁷ Pauwels S, Ghosh M, Duca RC, Bekaert B, Freson K, Huybrechts I, Langie SAS, Koppen G, Devlieger R, Godderis L. Maternal intake of methyl-group donors affects DNA methylation of metabolic genes in infants. *Epigenetics* 2017 ; 9 : 16.

⁸ Zhang Y, Yang R, Burwinkel B, Breitling LP, Brenner H. F2RL3 Methylation as a Biomarker of Current and Lifetime Smoking Exposures. *Environ Health Perspect* 2014 ; 122 : 131-137.

⁹ Marczylo ELI, Amoako AA, Konje JC, Gant TW, Marczylo TH. Smoking induces differential miRNA expression in human spermatozoa : a potential transgenerational epigenetic concern ? *Epigenetics* 2012 ; 7 : 432-439.

¹⁰ Guerrero-Bosagna C, Settles M, Lucker B, Skinner MK. Epigenetic Transgenerational Actions of Vinclozolin on Promoter Regions of the Sperm Epigenome. *PLoS* 2010 ; 5 : 1-17.

¹¹ Yolton K Xu Y, Strauss D, Altaye M, Clalafat AM, Khoury J. Prenatal Exposure to Bisphenol A and Phthalates and Infant Neurobehavior. *Neurotoxicol Teratol*. 2011 ; 33 : 558-566.

dans la vie, tant en termes de comportement,¹² que de pathologies somatiques, comme l'asthme.¹³

Les effets du stress dépendent de l'âge et touchent principalement les structures qui sont les plus en croissance au moment de l'épisode ; en période néonatale, il s'agit de l'hippocampe et des amygdales cérébrales ; la croissance amygdalienne reste importante jusqu'à l'âge adulte, les lobes frontaux se développent plus intensément à partir de l'adolescence.¹⁴

6.2. Maladies survenant à l'âge adulte

Le cancer :

L'épigénétique joue un rôle clé dans de nombreux cancers, et la méthylation de l'ADN a même été considérée comme un marqueur de cette maladie. Elle intervient à la fois par le biais de la méthylation et de l'empreinte.

Deux types de scénarios de méthylation anormale de l'ADN sont observés pratiquement dans tous les cancers humains. Il y a dans la plupart des cancers une diminution globale de la méthylation de l'ensemble du génome qui favorise l'expression des gènes promoteurs du cancer, les oncogènes. Et le degré d'hypométhylation de beaucoup de tumeurs est proportionnel à leur agressivité. A l'inverse, il y a une méthylation excessive de régions promotrices de gènes de suppression tumorale. Ces faits sont bien démontrés expérimentalement chez la souris : l'hypométhylation globale s'accompagnant d'hyperméthylation localisée peut provoquer le cancer.

La perte d'empreinte est l'un autre mécanisme épigénétique en cause dans le cancer. Ce peut être l'activation aberrante de la copie normalement silencieuse d'un gène soumis à empreinte qui a un effet oncogène, ou à l'inverse l'extinction aberrante d'un gène suppresseur tumoral.¹⁵

Autres maladies survenant à l'âge adulte :

Il est très probable que la prédisposition à divers types de maladies chroniques qui se manifestent tard dans la vie peut être encodée par l'épigénétique aux stades précoces du développement. Là encore, c'est lorsqu'il y a discordance entre l'environnement à l'âge adulte et la programmation initiale. Ceci est à la base du nouveau concept d'« origines développementale de la santé et de la maladie », DOHaD pour les anglo-saxons. De très nombreuses pathologies de survenue tardive ont un lien probable avec la méthylation de l'ADN : hypertension artérielle, diabète, obésité, schizophrénie, désordres bipolaires, syndrome d'Alzheimer, asthme, allergie alimentaire, maladie coronaire.¹⁶

¹² Babenko O, Kovalchuk I, Metz GA. Stress-induced perinatal and transgenerational epigenetic programming of brain development and mental health. *Neurosci Biobehav Rev* 2015 ; 48 : 70-91.

¹³ Kozyrskyj AL, Mai XM, McGrath P, Hayglass KT, Becker AB, MacNeil B. Continued exposure to maternal distress in early life is associated with an increased risk of childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 ; 177 : 142-147.

¹⁴ Lupien SJJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci* 2009 ; 10 : 434-45.

¹⁵ Dawson MA, Kouzarides T. Cancer epigenetics : from mechanism to therapy. *Cell* 2012 ; 150 : 12-27.

¹⁶ Charles MA, Junien C. Les origines développementales de la Santé (DOHaD) et l'épigénétique. *Questions de Santé Publique*, 201 ; 18 : 1-4.

6.3. Epigénétique et vieillissement :

Il a été bien documenté que les niveaux de méthylation globale diminuent dans les tissus humains avec le vieillissement ; il a été suggéré que la réduction de méthylation pourrait être aussi une des causes du déclin fonctionnel de l'apprentissage et de la mémoire et de la plus grande fréquence de cancer.¹⁷ Ce phénomène est sensible à l'environnement comme en témoignent les jumeaux identiques qui divergent de plus en plus dans leur phénotype en vieillissant, et ce, d'autant plus qu'ils ont des styles de vie différents.¹⁸

6.4. D'autres domaines font l'objet d'investigations particulièrement prometteuses :

L'épigénétique a un rôle très probable dans l'apprentissage et la mémorisation chez l'homme, dans la formation de la mémoire immédiate, et dans la consolidation à long terme de la mémoire à court terme. Et effectivement, l'extrême plasticité cérébrale facilite l'influence des stimuli de l'environnement. Des modifications épigénétiques ont été constatées dans diverses structures neurologiques qui influencent l'expression des gènes liés à la mémoire immédiate.¹⁹

Plus étonnantes encore sont les hypothèses concernant l'effet de la flore microbienne digestive sur le cerveau. Chaque individu possède une flore intestinale, le microbiote, qui lui est propre, influencé par les événements de la vie. Cette flore intestinale peut affecter le fonctionnement du cerveau et générer des altérations comportementales. Le microbiote apparaît comme étant un médiateur probablement majeur de l'interaction gènes-environnement, et est considéré comme une vraie entité épigénétique.²⁰

7. Perspectives

Les découvertes récentes de l'épigénétiques ouvrent un certain nombre de perspectives dans le domaine du diagnostic (bio-marqueurs pour le diagnostic précoce de cancers) et thérapeutiques : un premier agent hypométhylant, La 5-azacytidine, est utilisé dans le traitement du syndrome myélodysplasique.²¹

Elles ont également un impact sur les pratiques cliniques, amenant à porter une attention particulière aux habitudes de vie des parents et futurs parents, à reconstituer un environnement le moins stressant possible au nouveau-né, en mettant en place une surveillance sur le long terme d'enfants nés de fécondation in-vitro.

¹⁷ Calvanese V, Lara E, Kahn A, Fraga MF. The role of epigenetics in aging and age-related diseases. *Ageing Res Rev* 2009 ; 8 : 268-276.

¹⁸ Steves CJ, Spector TD, Jackson SH. Ageing, genes, environment and epigenetics : what twin studies tell us now, and in the future. *Age Ageing* 2012 ; 41 : 581-586.

¹⁹ Puckett RE, Lubin FD. Epigenetic mechanisms in experience-driven memory formation and behavior. *Epigenomics* 2011 ; 3 : 649-664.

²⁰ Stilling RM, Bordenstein SR, Dinan TG, Cryan JF. Friends with social benefits : host-microbe interactions as a driver of brain evolution and development ? *Front Cell Infect Microbiol* 2014 ; 4 : 1-17.

²¹ Shahrabi S, Khosravi A, Shahjehani M, Rahim F, Saki N. Genetics and Epigenetics of Myelodysplastic Syndromes and Response to Drug Therapy : New Insights. *Oncologic Reviews* 2016 ; 10 : 78-85.

- Ces mesures doivent être accompagnées d'un travail d'information,
- Sur le risque potentiel des pratiques addictives très répandues aujourd'hui – alcool, tabac, toxicomanie – sur la descendance, les pères étant tout aussi impliqués que les mères ;
 - Sur l'importance d'une diététique équilibrée. Une surveillance plus attentive est nécessaire chez les nouveaux nés de petit poids de naissance : on parle de retard de croissance intra-utérin : la plupart ont été insuffisamment nourris avant la naissance en raison d'un défaut de perfusion placentaire, ils sont particulièrement exposés au risque de surpoids, même pour des apports caloriques physiologiques.
 - Sur les précautions à mettre en oeuvre par rapport aux produits industriels potentiellement délétères, sans toutefois de tromper de cible : les deux ennemis publics sont l'alcool et le tabac.

Conclusion

L'importance de l'épigénétique est soulignée par le rapport de l'académie de médecine publié en 2011 sur les déterminants périnataux de la santé. « Les problématiques soulevées par la découverte des conséquences de la programmation précoce de la santé n'échappent pas à des considérations éthiques, partagés que sont les spécialistes entre le désir de prévenir et les excès de la médecine prédictive. Sans doute sommes-nous rentrés dans une ère nouvelle de renouvellement des concepts, évoquant celle qu'ont connu les médecins au début de l'ère pastorienne ». ²²

²² Vert P. Origine précoce des maladies : ouverture d'une ère nouvelle. *Bull Ac Nat. Med* 2011 ; 195 : 529-530.