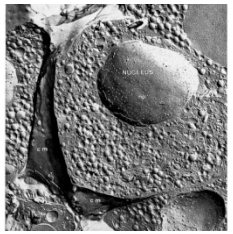


Lab. Biology and Pathology of Endocrine Pancreas (B2PE)
U.Paris-Diderot/CNRS EAC4413
portha@univ-paris-diderot.fr

http://bfa.univ-paris-diderot.fr
http://www.numesi.com

Déclaration d'intérêts éventuellement en rapport avec la présentation de Mr. B. PORTHA

- **Activités de conseil, fonctions de gouvernance, rédaction de rapports**

  Non
- **Essais cliniques, autres travaux, communications de promotion**

  Non
- **Intérêts financiers (actions, obligations)**

  Non
- **Liens avec des personnes ayant des intérêts financiers ou impliquées dans la gouvernance**

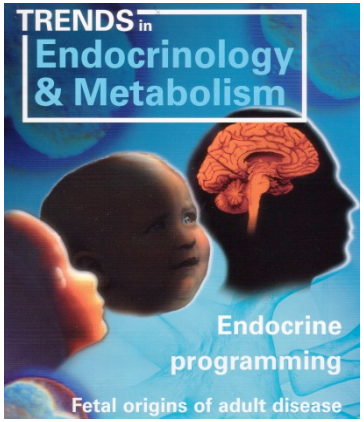
  Non
- **Réception de dons sur une association dont je suis responsable**

  Non
- **Perception de fonds d'une association dont je suis responsable et qui a reçu un don**

  Non
- **Détention d'un brevet, rédaction d'un ouvrage utilisé par l'industrie**

  Non

L'Objectif (1)



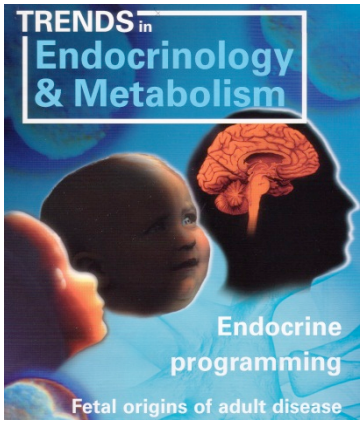
Sensibilisation à un front de science très actuel :

✓ La signification de **l'empreinte métabolique**
dans **le déterminisme et la transmission**
des maladies métaboliques chroniques de l'adulte
(obésités, diabètes, pathologies cardio-vasculaires, syndrome métabolique).

.

Concept de l'origine développementale
des maladies chroniques de l'adulte
(pas seulement métaboliques!)
(DOHaD: Developmental Origins of Health and Diseases)
http://www.mrc.soton.ac.uk/dohad

L'Objectif (2)



✓ Apporter un éclairage particulier sur
les marques épigénétiques nutrition-induites ,
qui représentent les bases biologiques de l'empreinte métabolique :

- Elles constituent une forme de mémoire des événements vécus tout au long de la vie
- Elles participent au déterminisme et à la transmission des maladies dites génétiquement complexes.

La naissance du concept (1)

Relation inverse entre poids des sujets à leur naisssance
et la fréquence des maladies cardio-vasculaires,
chez les hommes de 60-70 ans (Hertfordshire)

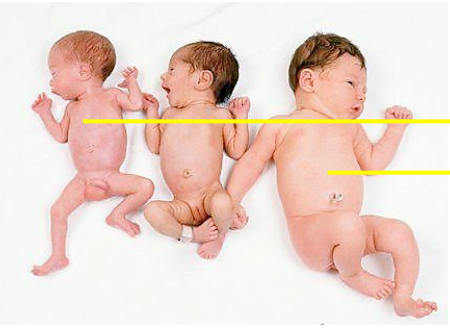
Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease

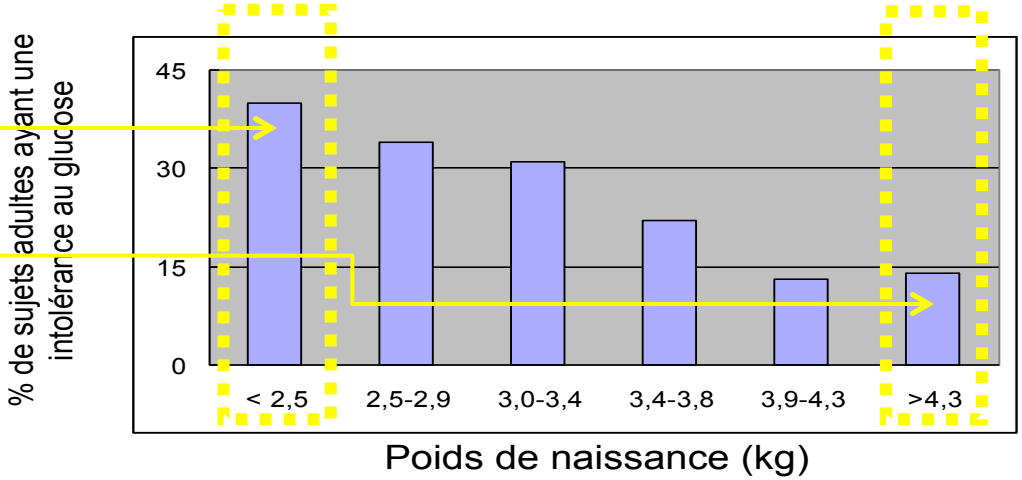
D J P Barker, C Osmond, J Golding, D Kuh, M E J Wadsworth

BMJ, 1989

La naissance du concept (2)

Relation inverse entre poids des sujets à leur naisssance
et la fréquence de l'intolérance glucidique,
chez les hommes de 60-70 ans (Hertfordshire)





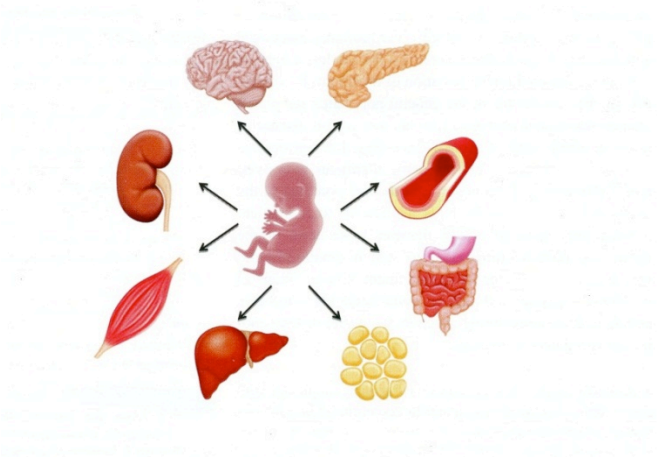
Hales, Barker et al, *BMJ* 1991

⇨ **Les déterminants du poids de naissance contribuent au risque de diabète !**
L'environnement métabolique au cours de la vie intra-utérine
(qui entraine ici un retard de croissance)
apparaît comme un élément clé dans le déterminisme des obésités et des diabètes.

Quels inducteurs, quelles conséquences ? (1)

De multiples études expérimentales sur modèles animaux, ont montré qu'un certain nombre de «stress précoces» conduisent à des adaptations métaboliques des tissus fœtaux :

l'hyperglycémie maternelle (grossesses diabétiques),
la sous-alimentation maternelle,
l'obésité maternelle,
la corticothérapie,
l'insuffisance utéro-placentaire,
l'hypoxie intra-utérine.



Ces adaptations métaboliques représentent en fait, des **réponses de survie fœtale, appropriées à court terme**.

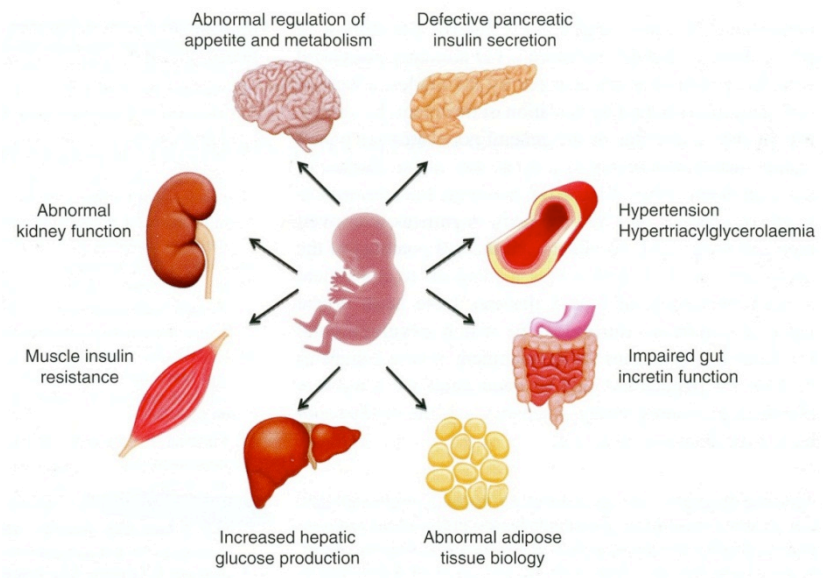
.

Quels inducteurs, quelles conséquences ? (2)

La particularité de ces adaptations réside dans le fait qu'elles sont **irréversibles : l'empreinte se maintient chez l'adulte;**

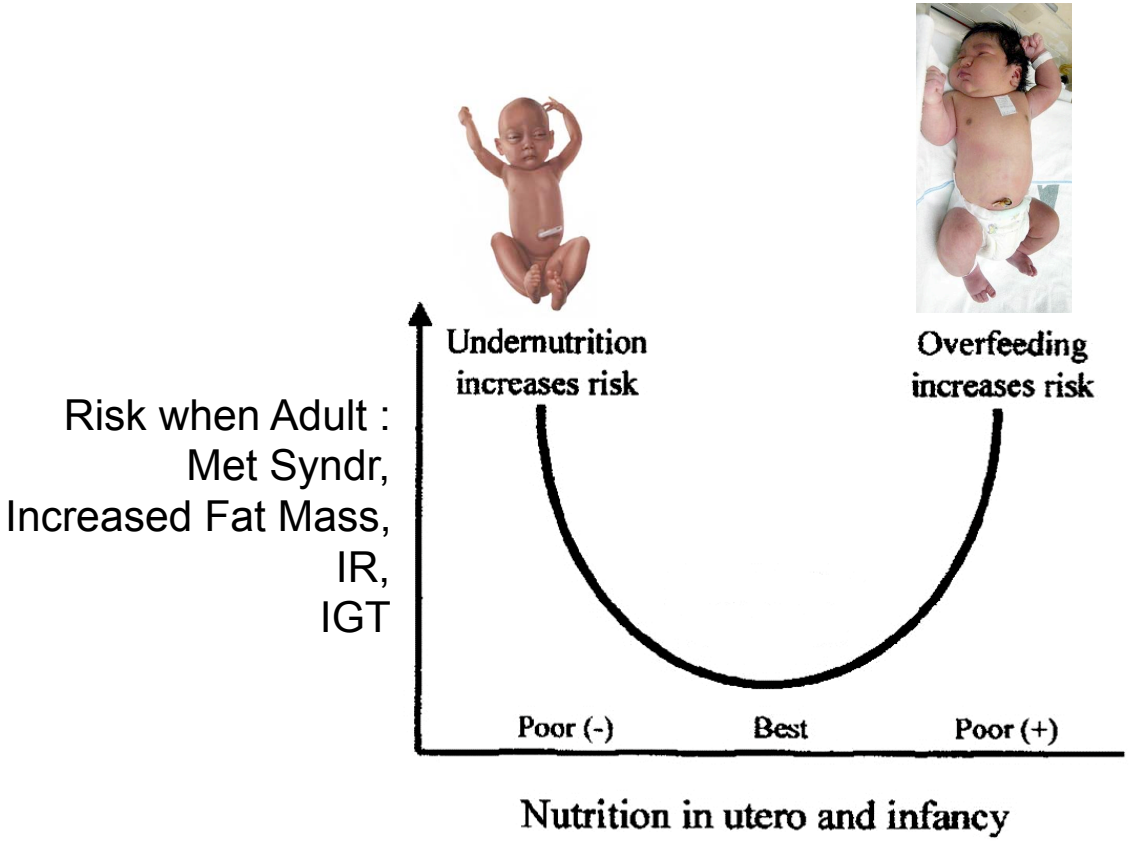
Ces adaptations foetales sont la plupart du temps **inappropriées pour permettre une physiologie normale de l'adulte,**
en particulier dans un environnement de pléthore nutritionnelle.

La persistance de l'empreinte,
responsable de l'adaptation favorable du tissu foetal,
devient un handicap pour le tissu adulte !



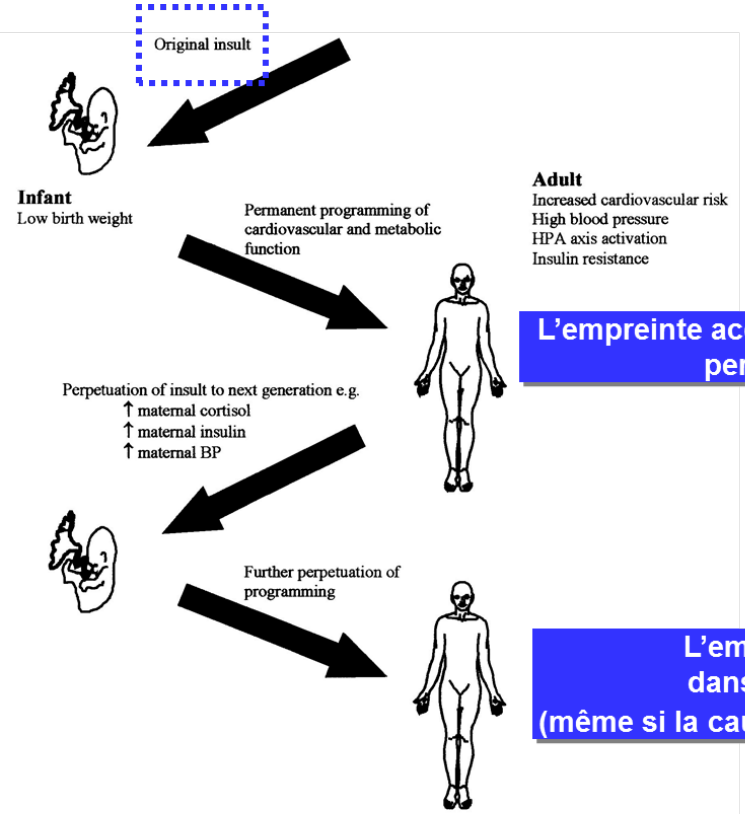
Quels inducteurs, quelles conséquences ? (3)

Ces adaptations foetales peuvent donc faire le lit des grandes pathologies métaboliques, dont l'obésité et le diabète.



Quels inducteurs, quelles conséquences ? (4)

Du fait qu'elles sont **irréversibles chez l'adulte.**
il peut une **rémanence de ces empreintes**
sur la descendance (transmission inter-générationnelle).



Proposed model for intergenerational programming of birth weight and cardiovascular risk. Exposure of the mother to an adverse environment results in a developmental signal to the F1 offspring, resulting in physiological changes or 'programming'. These changes, with or without continuing environmental stress, lead to a developmental signal for the F2 generation, and thus a cycle of intergenerational programming.

L'empreinte acquise pendant la vie périnatale perdure chez l'adulte.

L'empreinte peut être transmise dans les générations suivantes (même si la cause déclenchante n'est plus présente)

Quels mécanismes ?

nature neuroscience

VOLUME 7 | NUMBER 8 | AUGUST 2004

Epigenetic programming by maternal behavior

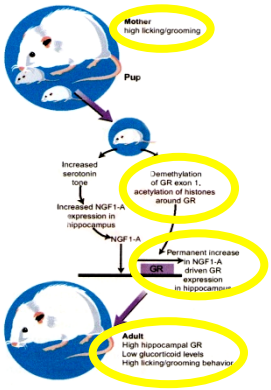
Ian C G Weaver[1], Nadia Cervoni[1], Frances A Champagne[1], Ana C D'Alessio[1], Shakti Sharma[1], Jonathan R Seckl[4], Sergiy Dymov[3], Moshe Szyf[2,3] & Michael J Meaney[1,2]

Jamileh MOVASSAT

« proof of concept » d
qu'un mécanisme épigénétique
est à l'origine d'une réponse biologique
pathologique (exacerbation de la
réponse surrénalienne au stress de
contrainte)

Des modifications épigénétiques parti
au mécanisme de l'empreinte

Alexandra FOURNIER

L'empreinte n'est pas uniquement d'origine nutritionnelle

Une empreinte non-nutritionnelle peut avoir un impact métabolique