

Nutrigénomique : Alimentation périconceptionnelle et syndrome métabolique

Travail de Bachelor

Blanc Stéphanie, n° de matricule 12655254

Bovet Marie, n° de matricule 12657805

Directrices de TBSc : Vernay Laurence - Chargée d'enseignement HES et conseillère
aux études
Orsat Evelyne - Chargée d'enseignement HES

Membre du jury : Brun Thierry - Ph.D en biochimie et collaborateur scientifique dans
le Département de Physiologie Cellulaire et Métabolisme du
Centre Médical Universitaire de Genève

Genève, le 31 juillet 2015



Les prises de position, la rédaction et les conclusions de ce travail n'engagent que la responsabilité de ses auteurs et en aucun cas celle de la Haute école de santé Genève, du Jury ou des Directrices de Travail de Bachelor.

Nous attestons avoir réalisé seules le présent travail, sans avoir utilisé d'autres sources que celles indiquées dans la liste des références bibliographiques.

Genève, le 31 juillet 2015

Blanc Stéphanie et Bovet Marie

Résumé

Les maladies chroniques non transmissibles représentent une problématique centrale au sein de notre société vieillissante. Le risque de développer un diabète de type 2 ainsi que des maladies cardiovasculaires est étroitement lié à la survenue du syndrome métabolique.

Le présent travail de Bachelor s'intéresse à la nutriginomique, science qui réunit deux facteurs de risque impliqués dans le développement du syndrome métabolique : la génétique et l'alimentation. La nutriginomique permet d'expliquer la manière dont certains nutriments induisent des modifications de l'expression des gènes appelées modifications épigénétiques. Certaines modifications peuvent augmenter le risque pour l'individu de développer des maladies ultérieurement dont le syndrome métabolique. La période périconceptionnelle est une période durant laquelle l'individu est particulièrement sensible à ces modifications. C'est pourquoi, les deux questions de recherche de ce travail sont les suivantes :

- 1) Quelles sont les modifications épigénétiques induites chez les descendants par le déficit ou la supplémentation périconceptionnel des femelles en micronutriments donneurs de groupements méthyles en lien avec le développement d'un syndrome métabolique à l'âge adulte ?
- 2) Quelles sont les modifications épigénétiques du nouveau-né induites par la supplémentation périconceptionnelle de la femme en micronutriments donneurs de groupements méthyles ?

La méthodologie de ce travail consiste en une revue systématique de littérature réalisée au sein des bases de données PubMed et Cinahl. Les études incluses concernent des revues systématiques de littérature, des études cliniques randomisées, des cohortes et des études transversales. De plus, des entretiens directifs sont réalisés avec des experts du domaine. Les résultats et les variables recueillies au sein des études incluses sont ensuite comparés afin de répondre aux deux questions de recherche.

Ce travail présente également les perspectives de la nutriginomique en lien avec la pratique professionnelle des diététicien(ne)s et soulève les questions éthiques qui en découlent.

En définitive, le présent travail de Bachelor permet de faire le point sur les connaissances actuelles liées à nos questions de recherche. De plus, il propose des pistes d'études à entreprendre afin d'améliorer la compréhension des interactions entre l'alimentation et les gènes.

Glossaire

Empreinte génomique : Marque épigénétique transmise à l'embryon par les parents (1).

Epigénétique : Etude des changements héréditaires dans la fonction des gènes ayant lieu sans altération de la séquence d'ADN (2).

Gène : Unité transmissible responsable de l'hérédité (1).

Génome : Totalité du matériel génétique d'un organisme (1).

Génomique : Etude de l'ensemble du matériel génétique d'un être vivant (3).

Génomique nutritionnelle : Science qui utilise les outils de la génomique pour étudier les interactions bidirectionnelles entre les gènes et les nutriments (1).

Hyperméthylation : Augmentation de la méthylation de l'ADN (1).

Hypométhylation : Diminution de la méthylation de l'ADN (1).

Métabolisme C1 : Métabolisme des groupements méthyles nécessaires au procédé de méthylation (4).

Méthylation : Ajout de groupements chimiques méthyles (CH₃) sur l'ADN permettant de réguler l'expression génique (5).

Micronutriments donneurs de groupements méthyles : Micronutriments capables de transmettre des groupements méthyles favorisant la méthylation de l'ADN (6). Les principaux sont la vitamine B9, la méthionine, la choline et la bétaine (5)(6).

Modifications épigénétiques (épimutations) : Modifications chimiques affectant entre autre l'ADN et pouvant modifier l'expression génique (1).

Nutrigénétique : Science qui vise à déterminer les bases héréditaires responsables de la variabilité des réponses individuelles à certains nutriments (1).

Nutrigénomique : Science qui vise à identifier les changements provoqués par les nutriments sur l'expression des gènes (7).

Phénotype : Expression visible des gènes se traduisant par l'ensemble des caractères anatomiques et physiologiques (8).

Programmation fœtale/métabolique : Adaptations et/ou altérations dans l'expression des gènes du fœtus débutant en période périconceptionnelle et perdurant jusqu'à la naissance de l'enfant (9).

Table des figures et des tableaux

Figures

- Figure 1 : Critères et seuils de diagnostic du syndrome métabolique selon le NCEP ATP III pour les adultes et les adolescents
- Figure 2 : Premier scénario présentant le lien entre l'exposition environnementale, le génotype et la maladie
- Figure 3 : Deuxième scénario exposant le lien entre le génotype, l'environnement et la maladie
- Figure 4 : Troisième scénario schématisant la combinaison du génotype et de l'environnement sur la maladie
- Figure 5 : Génomique nutritionnelle : interactions entre nutriments et gènes
- Figure 6 : Localisation du matériel génétique au sein de la cellule
- Figure 7 : Composition d'un nucléotide et structure de l'ADN
- Figure 8 : Représentation de trois nucléosomes formés d'ADN enroulé autour d'histones
- Figure 9 : Vision d'ensemble de l'ADN, des histones, des nucléosomes, de la chromatine et des chromosomes
- Figure 10 : Structure d'un gène
- Figure 11 : Transcription de l'ADN en ARNm
- Figure 12 : Epissage de l'ARNpré-m en ARNm
- Figure 13 : Traduction de l'ARNm en chaîne polypeptidique
- Figure 14 : Vision d'ensemble de la localisation du matériel génétique, de la transcription, de la traduction et de la synthèse protéique au sein de la cellule
- Figure 15 : Addition d'un groupement méthyle à la 5^{ème} position d'une cytosine-phosphate-guanine (CpG) et modifications d'autres séquences de nucléotides inhibant les facteurs de transcription des promoteurs
- Figure 16 : Ajout de groupements acétyles sur la queue N terminale des histones
- Figure 17 : Changements dans l'organisation de la chromatine qui influencent l'expression des gènes : les gènes sont exprimés lorsque la chromatine est « ouverte ». Les gènes ne peuvent pas être transcrits lorsque la chromatine est « fermée ».
- Figure 18 : Liens entre l'environnement nutritionnel, les mécanismes épigénétiques et les changements phénotypiques observés
- Figure 19 : Comparaison entre les actions des médicaments et des micronutriments sur les cibles visées
- Figure 20 : Sources des variations épigénétiques individuelles
- Figure 21 : Vue d'ensemble du métabolisme C1

- Figure 22 : Origine foétale des maladies métaboliques. Les expositions environnementales in utero « programment » le risque pour le fœtus de développer, à l'âge adulte, des maladies cardio-vasculaires, du diabète de type 2 ou un syndrome métabolique.
- Figure 23 : Influence de l'état de santé et des apports nutritionnels maternels sur le développement de l'obésité et/ou du syndrome métabolique chez sa descendance
- Figure 24 : Etapes de la sélection des études incluses dans la revue systématique de littérature
- Figure 25 : Organigramme du design et de la qualité des études incluses dans la revue systématique de littérature
- Figure 26 : Expression relative des gènes ACC-1 et LCPT-1 dans le foie des descendantes femelles âgées de 24 semaines trois heures après l'administration de glucose. L'expression relative de l'ARNm de ces gènes est exprimée en ratio
- Figure 27 : Poids à J180 comparé à la couleur du pelage pour les souris Avy/a de la troisième génération
- Figure 28 : Femelles Avy/a adultes se différenciant par leur poids
- Figure 29 : Méthylation d'IGF2 DMR chez l'enfant et facteurs indépendants de la mère et de l'enfant

Tableaux

- Tableau 1 : Présentation des études menées sur les animaux incluses dans la revue systématique de littérature
- Tableau 2 : Impact du déficit en micronutriments donneurs de groupements méthyles sur les modifications épigénétiques des descendants
- Tableau 3 : Impact du déficit en micronutriments donneurs de groupements méthyles sur le poids et la masse grasse des descendants
- Tableau 4 : Impact du déficit en micronutriments donneurs de groupements méthyles sur la tension artérielle des descendants
- Tableau 5 : Impact du déficit en micronutriments donneurs de groupements méthyles sur la glycémie et l'insuline plasmatique des descendants
- Tableau 6 : Impact de la supplémentation en micronutriments donneurs de groupements méthyles sur le poids et la masse grasse des descendants
- Tableau 7 : Présentation des études incluses dans la revue systématique de littérature menées sur les femmes
- Tableau 8 : Impact de la supplémentation en acide folique sur les modifications épigénétiques du nouveau-né
- Tableau 9 : Réactions émotionnelles et comportementales qui peuvent découler de la divulgation d'informations génétiques

Table des matières

1. Introduction.....	11
2. Cadre de référence	14
2.1. Maladies chroniques.....	14
2.1.1. Epidémiologie	14
2.1.2. Conséquences.....	15
2.2. Syndrome métabolique	16
2.2.1. Définition	16
2.2.2. Epidémiologie	16
2.2.3. Conséquences.....	18
2.3. Génétique	19
2.3.1. Génétique et origine des maladies chroniques.....	19
2.3.2. Historique.....	19
2.3.3. Projet Génome Humain	20
2.3.4. Projet Epigénome Humain	20
2.4. Sciences « omiques »	21
2.4.1. Génomique nutritionnelle.....	22
2.5. Acide Désoxyribonucléique	23
2.5.1. Généralités.....	23
2.5.2. Structure	23
2.5.3. Forme tridimensionnelle	24
2.6. Gènes	25
2.6.1. Définition	25
2.6.2. Structure	25
2.6.3. Transcription	25
2.6.4. Traduction	26
2.6.5. Allèles	28
2.6.6. Gènes soumis à empreinte	28
2.7. Epigénétique.....	29
2.7.1. Définition	29
2.7.2. Méthylation.....	29
2.7.3. Acétylation	30
2.7.4. Réversibilité de la méthylation.....	31
2.7.5. ARN non codants et micro-ARN.....	32
2.7.6. Epigénome.....	32

2.7.7. Micronutriments donneurs de groupements méthyles.....	32
2.7.8. Héritéité	34
2.8. Métabolisme C1.....	36
2.9. Micronutriments du métabolisme C1	39
2.9.1. Rôles.....	39
2.9.2. Vitamine B9 (acide folique et folates).....	39
2.9.3. Méthionine	40
2.9.4. Choline	40
2.9.5. Bétaïne.....	41
2.9.6. Vitamine B12 (cobalamine)	41
2.9.7. Vitamine B2 (riboflavine)	42
2.9.8. Vitamine B6 (pyridoxine)	42
2.9.9. Micronutriments et maladies	43
2.10. Programmation fœtale et période périconceptionnelle.....	44
2.10.1. Syndrome métabolique.....	45
2.10.2. Remise à zéro.....	46
2.10.3. Conclusion	47
3. Questions de recherche	48
3.1. Première question de recherche	48
3.2. Deuxième question de recherche	49
3.3. Hypothèses.....	49
4. Buts et objectifs	50
4.1. Buts.....	50
4.2. Objectifs principaux et secondaires	50
5. Méthodologie	52
5.1. Description du projet de recherche	52
5.2. Stratégie de recherche documentaire.....	52
5.2.1. Mots-clés.....	53
5.2.2. Limites.....	53
5.2.3. Critères d'inclusion et d'exclusion	53
5.3. Sélection des études	54
5.3.1. Sélection des études par titre	54
5.3.2. Sélection des études par abstract.....	54
5.3.3. Sélection des études par le texte en entier.....	55
5.4. Evaluation de la qualité des études	55
5.5. Extraction des données et variables	55

5.6. Synthèse et analyse des données	55
5.7. Planification	55
5.8. Ethique.....	56
6. Résultats	57
6.1. Résultats de la revue systématique de littérature.....	57
6.2. Présentation des études menées sur les animaux.....	58
6.3. Résultats de la première question de recherche	60
6.3.1. Résultats du premier outcome : modifications épigénétiques	60
6.3.1.1. Résultats du déficit en micronutriments	60
6.3.1.2. Résultats de la supplémentation en micronutriments	62
6.3.2. Résultats du deuxième outcome : syndrome métabolique à l'âge adulte	62
6.3.2.1. Résultats du déficit en micronutriments	62
6.3.2.2. Résultats de la supplémentation en micronutriments	69
6.4. Présentation des études menées sur les femmes.....	71
6.5. Résultats de la deuxième question de recherche.....	72
7. Discussion.....	74
7.1. Résultats saillants.....	74
7.2. Interprétation des résultats.....	74
7.2.1. Biais, facteurs de confusion et limites des études	74
7.2.2. Hétérogénéité des variables.....	77
7.2.3. Liens entre modifications épigénétiques et composants du syndrome métabolique	79
7.2.4. Liens entre composants du syndrome métabolique et syndrome métabolique ..	80
7.2.5. Corrélations entre les études menées sur les animaux et celles menées sur les femmes	81
7.3. Mise en perspectives et comparaisons.....	82
7.3.1. Composants du syndrome métabolique chez les animaux	82
7.3.2. Risque pour l'enfant de développer un syndrome métabolique	84
7.4. Points forts, limites et facteurs de confusion de la revue systématique de littérature .	85
8. Perspectives de la nutriginomique.....	86
8.1. Prévention primaire	86
8.2. Nutrition personnalisée.....	86
8.3. Santé publique.....	87
8.4. « Aliments nutriginomiques » et « épimédicaments »	87
8.5. Implications pour les diététicien(ne)s.....	88
9. Questions éthiques	89

9.1. Intérêts économiques	89
9.2. Enjeux de la nutrition personnalisée	89
9.3. Impacts émotionnels et comportementaux	90
9.4. Recommandations destinées aux femmes en période périconceptionnelle	91
10. Conclusion.....	93
11. Remerciements	95
12. Liste de références bibliographiques	96
13. Liste bibliographique	114
14. Annexes.....	115

1. Introduction

A l'heure actuelle, les maladies chroniques non transmissibles représentent la première cause de mortalité dans le monde selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (10). En Suisse en 2011, 74,6% des décès chez les hommes et 75,9% des décès chez les femmes étaient dus aux maladies cardio-vasculaires, au diabète, au cancer et aux maladies des voies respiratoires (11). L'incidence de ces maladies est en nette augmentation (12). L'apparition des maladies cardio-vasculaires et du diabète de type 2 est corrélée à l'accumulation de facteurs de risque définis par le syndrome métabolique (13)(14)(15). C'est pourquoi nous avons décidé de focaliser notre travail sur ce sujet en particulier.

Le syndrome métabolique a été identifié pour la première fois en 1923 (16). Le NCEP ATP III¹ a établi en 2001 la définition la plus utilisée actuellement (17)(18). Un individu adulte souffre du syndrome métabolique lorsqu'il présente au moins trois des facteurs de risque suivants : une hypertension artérielle, une dyslipidémie, une obésité viscérale ou centrale ou une glycémie à jeun élevée (18). De nos jours, le syndrome métabolique est qualifié de « véritable cauchemar épidémiologique » (19) et apparaît comme un problème mondial de santé publique (20). Sa prévalence n'est pas référencée en Suisse car elle est difficile à chiffrer (21)(22). En 2005, aux Etats-Unis, 24% des adultes de plus de 30 ans souffraient de ce syndrome (22). D'après l'Étude Nationale Nutrition Santé (ENNS) (23), la prévalence du syndrome métabolique en France en 2007 variait entre 14,1% et 21,1%². Le risque augmente considérablement avec l'âge, quelle que soit la définition utilisée (23). Le nombre de personnes atteintes de ce syndrome devrait doubler dans le monde d'ici les trente prochaines années (15).

Le développement du syndrome métabolique est lié à de nombreuses interactions entre les gènes d'un individu, son métabolisme, son hygiène de vie et son environnement (24)(25)(26). La sédentarisation, la malnutrition et le vieillissement de la population contribuent à cette épidémie (23)(20). Le présent travail traite de deux facteurs ayant un rôle majeur dans la survenue du syndrome métabolique : la génétique et l'alimentation.

Dans les années 1990, le « Projet Génome Humain³ » a placé la génétique au centre de l'intérêt scientifique (28). Ce projet a été réalisé au sein de nombreux centres de séquençage internationaux et a abouti, en 2003, au séquençage du génome humain ainsi qu'à son décryptage complet (28)(29)(30)(31). Parallèlement à ce projet, de nouvelles sciences appelées « sciences omiques » telles que la génomique ont fait leur apparition (32). La génomique regroupe les techniques permettant d'analyser l'ensemble des gènes présents dans le matériel génétique d'un organisme (1). Le Projet Génome Humain a aussi permis une avancée technologique rapide de la génomique nutritionnelle (1). Cette science étudie l'interaction bidirectionnelle entre les nutriments et les gènes, l'expression génique et son impact sur le risque de développer des maladies (1)(30). La génomique nutritionnelle est le terme général qui englobe la nutriginétique et la nutriginomique (30).

¹ National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III

² Selon la définition du NCEP ATP III, la prévalence est de 14,1%. Selon la définition de l'International Diabete Fondation (IDF), la prévalence est de 20,3% et selon le Joint Interim Statement, la prévalence s'élève à 21,1% (23).

³ Nommé « Human Genome Project » en anglais (27)

La nutriginétique, apparue dans la littérature à partir des années 1970, vise à déterminer les gènes responsables des différentes réponses individuelles liées à l'exposition à certains nutriments (33). Cette variation prédispose les individus à développer certaines maladies comme par exemple l'intolérance au lactose (1).

Le présent travail porte sur la nutriginomique, science en plein essor, qui se retrouve dans la littérature à partir de 2002 (1)(30). La nutriginomique identifie les changements provoqués par les nutriments sur l'expression des gènes (7). La modification de l'expression des gènes se traduit par des perturbations métaboliques ayant un impact sur la santé de l'individu à court, moyen et long terme (7)(34).

La nutriginomique, en lien avec le séquençage génomique et les sciences « omiques », laisse percevoir de nombreuses perspectives telles que la nutrition personnalisée (1)(35). Il sera possible d'adapter et d'individualiser les conseils nutritionnels et donc de prévenir et/ou de traiter certaines pathologies de manière efficiente (30)(36). Cette approche est en adéquation avec la tendance actuelle de la prise en charge médicale centrée sur le patient (30). La nutriginomique contribuera également à améliorer et à cibler les interventions nutritionnelles en santé publique (34). Des « aliments nutriginomiques » ainsi que des « épimédicaments » pourraient être développés et commercialisés (37)(38). Ils contiendraient certains nutriments influençant l'expression des gènes de l'individu dans le but d'améliorer sa santé (1)(7). Il sera dès lors nécessaire que les diététicien(ne)s acquièrent de solides bases dans « le domaine de la génétique, de la biologie moléculaire et de la génomique » durant leur formation (1)(30).

Comme décrit précédemment, certains nutriments induisent des modifications de l'expression des gènes appelées « modifications épigénétiques » (6). Ces modifications permettent l'expression ou la mise sous silence des gènes (1). Il est démontré que l'alimentation maternelle durant la grossesse joue un rôle clé quant à la santé future de son enfant (30)(39)(40)(41). Les avancées technologiques actuelles amènent de nouvelles informations concernant l'impact des modifications épigénétiques sur la santé du nouveau-né (9). Pendant la période périconceptionnelle⁴, les gènes de l'embryon sont particulièrement sensibles aux modifications épigénétiques induites par certains micronutriments consommés par la femme enceinte (9)(44). Il s'agit des vitamines B9 (acide folique), B12 (cobalamine), B2 (riboflavine), et B6 (pyridoxine), de la méthionine⁵, de la choline⁶ et de la bétaine⁷ (20)(30)(48)(49). Ces micronutriments sont responsables des modifications épigénétiques de l'embryon et sont appelés « micronutriments donneurs de groupements méthyles » (5).

Des apports maternels inadéquats en ces micronutriments peuvent contribuer au développement de maladies métaboliques à l'âge adulte telles que le syndrome métabolique (44)(50)(51).

⁴ La période périconceptionnelle englobe la fertilité, la conception, l'implantation et l'organogenèse fœtale jusqu'à environ 10 semaines de gestation (42)(43).

⁵ « Acide aminé soufré indispensable à la croissance et à l'équilibre de l'organisme, présent dans les protéines » (45).

⁶ « Aminoalcool présent dans l'organisme humain en faible quantité à l'état libre, en forte quantité sous forme d'esters » (46). La choline est un nutriment essentiel (47).

⁷ « Osmolyte protégeant les cellules du stress environnemental » (5).

Dans la littérature, il manque des études permettant de faire le point au sujet des effets de ces micronutriments sur l'expression génique du nouveau-né et de son risque de développer, à l'âge adulte, un syndrome métabolique.

Le présent travail de Bachelor réunit et synthétise les études menées à ce sujet. Il permet de faire le point sur les connaissances actuelles. De plus, nous aimerions mettre en évidence des éventuelles corrélations entre les modifications épigénétiques observées chez les animaux induisant un syndrome métabolique à l'âge adulte et celles observées chez le nouveau-né. La présence de corrélations nous permettrait de proposer des pistes d'études à entreprendre.

C'est pourquoi ce travail de Bachelor regroupe deux questions de recherche. La première concerne les études expérimentales menées sur les animaux permettant de comprendre l'impact des micronutriments donneurs de groupements méthyles sur l'expression génique des descendants. Nous souhaitons également étudier l'impact des modifications épigénétiques des descendants sur le risque de développer un syndrome métabolique à l'âge adulte. La nutriginomique étant un domaine étudié depuis une quinzaine d'années seulement, il n'existe aucune étude menée chez les humains ayant suivi les sujets jusqu'à leur âge adulte (24). Il est donc primordial d'inclure ces études expérimentales sur les animaux dans notre revue systématique de littérature.

La première question de recherche est la suivante : quelles sont les modifications épigénétiques induites chez les descendants par le déficit ou la supplémentation périconceptionnel des femelles en micronutriments donneurs de groupements méthyles en lien avec le développement d'un syndrome métabolique à l'âge adulte ?

Concernant les études menées sur les femmes en période périconceptionnelle, nous souhaitons étudier l'impact des micronutriments donneurs de groupements méthyles sur l'expression génique du nouveau-né. La deuxième question de recherche est alors : quelles sont les modifications épigénétiques du nouveau-né induites par la supplémentation périconceptionnelle de la femme en micronutriments donneurs de groupements méthyles ?

2. Cadre de référence

2.1. Maladies chroniques

2.1.1. Epidémiologie

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit les maladies chroniques comme étant « des affections de longue durée qui en règle générale, évoluent lentement » (10). Cette définition regroupe les maladies non transmissibles telles que les maladies cardiovasculaires, l'hypertension artérielle, le diabète de type 2, l'obésité, le cancer, l'insuffisance rénale chronique et les bronchites chroniques (13). De plus, les « maladies transmissibles persistantes » telles que le VIH⁸ ou l'hépatite C et les « atteintes anatomiques ou fonctionnelles (cécité, sclérose en plaque etc.) » sont aussi catégorisées dans les maladies chroniques (53).

Aujourd'hui, les maladies chroniques non transmissibles représentent la première cause de mortalité dans le monde selon l'OMS (10). En Suisse en 2011, « 74,6% des décès chez les hommes et 75,9% chez les femmes étaient dus à quatre maladies : maladies cardiovasculaires, cancer, maladies des voies respiratoires et diabète » (11). L'incidence de ces maladies est en augmentation constante (12). On parle « d'épidémie des maladies chroniques » (12). L'exemple du diabète est éloquent : le nombre de personnes atteintes de diabète dans le monde en 2013 est de 382 millions (12). En 2035, ce nombre augmentera jusqu'à environ 592 millions (12).

Une alimentation déséquilibrée, la sédentarité, la consommation excessive d'alcool ou le tabagisme sont des facteurs favorisant l'apparition de maladies chroniques (54). Une bonne hygiène de vie contribue de ce fait à la prévention et au traitement de ces maladies (53). En effet, environ la moitié d'entre elles peuvent être retardées voire évitées grâce aux mesures hygiéno-diététiques (11). En outre, la catégorie des personnes de plus de 65 ans augmente continuellement et ce vieillissement de la population contribue également à l'épidémie des maladies chroniques (12)(21).

L'étiologie des maladies chroniques est complexe (30). Plusieurs facteurs déterminent leur apparition comme les facteurs environnementaux regroupant les facteurs physiques, biologiques ou chimiques, les comportements et les événements survenant pendant la vie (1)(55). De plus, les maladies chroniques incluent une composante génétique héréditaire importante (13)(34)(56). Tous ces facteurs environnementaux additionnés aux facteurs génétiques définissent le risque pour l'individu de développer une affection de longue durée (1). Les maladies chroniques sont donc multifactorielles et multigéniques (1)(30).

La nutrition est l'une des premières expositions environnementales qui influence l'état de santé d'un individu (44). Les maladies chroniques ainsi que le syndrome métabolique sont « initiés et/ou accélérés par l'exposition aux éléments nutritifs » (44).

⁸ Virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (52).

2.1.2. Conséquences

Une maladie chronique, peu importe laquelle, diminue considérablement la qualité de vie d'un individu (53)(54). Les vies professionnelle et personnelle sont affectées (53)(54).

En 2012, 41.6 % de la population suisse⁹ ont consulté un médecin et suivi un traitement médical dans les 12 derniers mois pour cause de maladie chronique (57). L'hypertension artérielle arrive en tête des traitements avec 13 % de la population (57). Les maladies non transmissibles provoquent en Suisse des coûts s'élevant à 52 milliards de francs par an, ce qui correspond à 80% des coûts de santé directs (11). A l'heure actuelle, ces maladies représentent pour le système de santé « un énorme défi sur les plans financier, structurel et humain » (11).

⁹ 15 ans et plus

2.2. Syndrome métabolique

2.2.1. Définition

Le syndrome métabolique se caractérise par une accumulation de facteurs de risque en lien avec l'apparition des maladies chroniques non transmissibles (13). Il a été référencé pour la première fois en 1923 (16). Le National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) a établi en 2001 la définition la plus citée actuellement pour les adultes ainsi que pour les adolescents¹⁰ (17)(18).

Un individu adulte souffre du syndrome métabolique lorsqu'il présente au moins trois des facteurs de risque suivants : une hypertension artérielle ($\geq 130/85$ mmHg), une dyslipidémie ($TG^{11} \geq 1.5$ g/l, $HDL-C^{12} < 0.4$ g/l (H) et < 0.5 g/l (F)), une obésité viscérale ou centrale (tour de taille > 102 cm (H) et > 88 cm (F)) ou une glycémie à jeun égale ou supérieure à 1.1 g/l (figure 1)(18)(21).

NCEP ATP III (2001)		
Facteurs de risque	Adultes	Adolescents
	Au moins 3 des facteurs de risque suivants	
Hypertension	$\geq 130/85$ mmHg ou Traitement antihypertenseur	≥ 90 percentile (Âge, sexe et taille)
Dyslipidémie	$TG \geq 1,5$ g/l $HDL-C < 0,4$ g/l (H), $< 0,5$ g/l (F)	$TG \geq 1,1$ g/l $HDL-C \leq 0,4$ g/l (H et F)
Obésité viscérale ou centrale	Tour de taille > 102 cm (H), > 88 cm (F)	≥ 90 percentile (Âge et sexe)
Autres	Glycémie à jeun $\geq 1,1$ g/l	Glycémie à jeun $\geq 1,1$ g/l

Figure 1. Critères et seuils de diagnostic du syndrome métabolique selon le NCEP ATP III pour les adultes et les adolescents.

2.2.2. Epidémiologie

L'explicitation de la prévalence du syndrome métabolique est difficile (21). En effet, il faut prendre en compte « sa définition, l'année de l'étude, l'âge et le sexe de la population » (21). La prévalence du syndrome métabolique en Suisse n'est pas référencée (22)(24). En France, elle atteignait en moyenne 21% en 2007 (23). Le risque de développer un syndrome métabolique augmente de manière considérable avec l'âge, quelle que soit la définition utilisée (21)(23). Il est estimé que le nombre de personnes atteintes du syndrome métabolique doublera dans le monde d'ici les trente prochaines années et touchera de plus en plus la population jeune (15)(21).

¹⁰ Les adolescents sont âgés de 12 à 19 ans.

¹¹ Triglycérides

¹² High Density Lipoprotein Cholesterol

L'obésité viscérale ou centrale est considérée à l'heure actuelle comme la cause principale du développement du syndrome métabolique (14)(21). Ainsi, son origine métabolique semble provenir d'une répartition anormale de la masse adipeuse localisée sur la partie supérieure du corps (14)(58). L'obésité viscérale provoque une résistance à l'insuline et une élévation des acides gras libres (AGL) en direction du foie (58). Ces deux facteurs induisent une augmentation de la tension artérielle et des TG, une baisse du HDL-C et un état d'inflammation chronique (14)(58). L'obésité clinique¹³ apparaît de ce fait comme un facteur de risque majeur pour le développement du syndrome métabolique (14). Cependant, il a été observé que les individus insulino-résistants mais ayant un IMC en dessous de 30 kg/m² présentent aussi des facteurs de risque du syndrome métabolique (14). Le dénominateur commun entre ces deux cas de figure est l'obésité viscérale (14).

La survenue du syndrome métabolique est liée à de nombreuses interactions entre les gènes d'un individu, son métabolisme, son hygiène de vie et l'environnement dans lequel il évolue (24)(25)(26). La société actuelle incite l'individu à la sédentarisation et à une alimentation déséquilibrée (20). Le caractère soudain de ces changements d'habitudes contribue à la détérioration de l'état de santé de la population (14)(20). Il existe un modèle théorique qui explique le risque pour un individu de développer une maladie (1). Il est basé sur la nature des liens entre l'information génétique (génotype) et l'environnement de cet individu (1). Ce modèle présente trois scénarios (1) :

1. Le risque initial est causé par un facteur environnemental. Le génotype active ou inhibe cet effet.

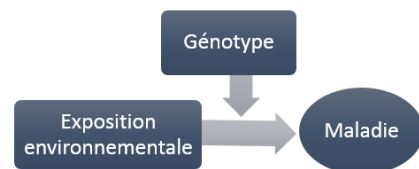


Figure 2. 1^{er} scénario présentant le lien entre l'exposition environnementale, le génotype et la maladie.

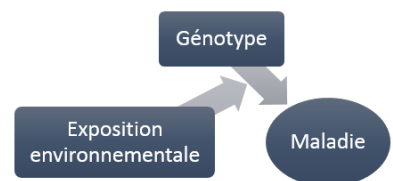


Figure 3. 2^{ème} scénario exposant le lien entre le génotype, l'environnement et la maladie.

2. Le risque initial est causé par le génotype. L'environnement active ou inhibe cet effet.

3. La maladie se développe par la combinaison de facteurs environnementaux et de prédispositions génétiques.

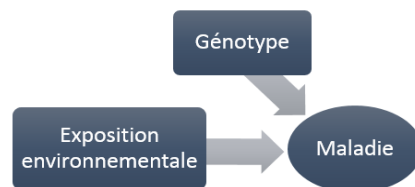


Figure 4. 3^{ème} scénario schématisant la combinaison du génotype et de l'environnement sur la maladie.

Le syndrome métabolique apparaît donc comme une maladie complexe, polygénique et multifactorielle (24).

De nombreuses études ont été réalisées sur les composantes du syndrome métabolique (22)(23)(60)(61). La part de responsabilité de la génétique sur l'apparition de ce syndrome n'est cependant pas connue (24). Toutefois, l'exemple de l'obésité est probant pour illustrer

¹³ Indice de masse corporelle (IMC) égal ou supérieur à 30 kg/m² (59).

l'importance du génotype. Les chercheurs estiment entre 45 % et 70 % la contribution des facteurs héréditaires dans le développement de l'adiposité humaine (7). Nonante-cinq pourcent des cas d'obésité sont dus à plusieurs gènes (19). Des recherches ont été menées pour identifier des gènes jouant un rôle dans le contrôle et l'accumulation de la masse adipeuse (7). Ils ont découvert que l'action en synergie de quelques gènes mineurs a plus d'importance que celle d'un seul gène majeur (7). Plus de 70 gènes qui prédisposeraient l'individu à un surpoids ou une obésité ont déjà été identifiés (7).

De plus en plus de preuves suggèrent l'importance de l'alimentation de la femme enceinte sur la future santé de son enfant (9)(30)(62). Selon l'hypothèse de Barker¹⁴ (50)(63), il existe des associations entre un environnement nutritif in utero sous-optimal et le développement, à l'âge adulte, des composants du syndrome métabolique (obésité viscérale, hypertension artérielle et résistance à l'insuline).

Le syndrome métabolique chez l'adulte aurait donc une origine très précoce liée à l'alimentation maternelle (20). De plus, son apparition est fortement influencée par l'hygiène de vie et l'environnement de l'individu (20).

2.2.3. Conséquences

La présence du syndrome métabolique est corrélée à une augmentation importante du risque de développer une maladie chronique (15)(20). En effet, l'individu souffrant de ce syndrome a environ deux fois plus de risque d'être atteint d'un accident vasculaire cérébral, trois fois plus de risque de développer des maladies coronariennes et neuf fois plus de risque de devenir diabétique de type 2 (14)(15). Cependant, le risque de développer une maladie chronique varie selon les composants du syndrome métabolique présents chez un individu (14).

Le syndrome métabolique est un problème de santé publique mondial (20). Il représente en outre un « fardeau socio-économique pour les systèmes de santé » (21). Nous avons ainsi décidé de nous intéresser à deux de ses principaux facteurs de risque : la génétique et l'alimentation.

¹⁴ Cf. chapitre 2.10. Programmation fœtale et période périconceptionnelle.

2.3. Génétique

2.3.1. Génétique et origine des maladies chroniques

La génétique est « la science de l'hérédité » (64). Elle participe à la compréhension de l'évolution de l'Homme au fil des siècles et propose une part d'explication quant à la survenue du syndrome métabolique et des maladies chroniques actuelles (1).

A l'ère du paléolithique, le patrimoine génétique de l'Homme lui permis de lutter contre la famine et les périodes intensives d'activité physique (65). C'est grâce à ce patrimoine génétique « d'épargne » que l'Homme survécut (65). Le mode de vie actuel rythmé entre autre par une abondance alimentaire et la sédentarité n'est plus du tout comparable à celui d'antan (65). Notre patrimoine génétique n'a quant à lui que très peu changé (1). En effet, le taux de mutations du génome¹⁵ étant de 0.3 à 0.5 % par millions d'années, celui-ci n'a évolué que de 0.003 % de l'ère paléolithique à aujourd'hui (1). Le décalage entre l'évolution de notre mode de vie et celle de notre génome est alors considérable (1). « Héritier d'un patrimoine génétique élaboré au fil de son histoire naturelle, l'homme moderne ne sait plus quoi manger ni ce qu'il a véritablement dans son assiette et se sent en inadéquation avec l'héritage culturel et génétique que lui ont légué ses ancêtres » (1). Ceci participe ainsi à l'explication du taux d'incidence croissant du syndrome métabolique et des maladies chroniques telles que l'obésité (1)(65).

2.3.2. Historique

La génétique débuta vers le milieu du XIXe siècle lorsque G. Mendel appelé « le père de la génétique » énonça les lois fondamentales de l'hérédité¹⁶ (64). Toutefois, ce n'est que vers le début du XXe siècle que les travaux de Mendel furent redécouverts et que la théorie chromosomique¹⁷ fut proposée par W. Sutton (69). Le XXe siècle fut alors marqué par l'émergence de la génétique (70). T. Morgan découvrit en 1911 que les chromosomes¹⁸ étaient porteurs des gènes (69). Les travaux de J. Watson, F. Cricks et M. Wilkins menés en 1953 permirent la découverte de l'ADN et de sa structure en double hélice (69)(70). Puis F. Jacob, J. Monod et A. Lwoff ont découvert le fonctionnement des gènes en 1961 (69). Le séquençage génomique¹⁹ débuta en 1977 grâce à W. Gilbert et F. Sanger (69). C'est au début des années 1990 que le « Human Genome Project » traduit littéralement le « Projet Génome Humain » vit le jour (27).

¹⁵ « Ensemble du matériel génétique, c'est-à-dire des molécules d'ADN d'une cellule » (66).

¹⁶ « Lois de la transmission héréditaire » (67).

¹⁷ La théorie chromosomique se définit par le fait que « les unités de Mendel (gènes), se comportent [...] exactement comme les chromosomes » (68).

¹⁸ « Structures en forme de bâtonnets du noyau cellulaire, constituant le support physique de l'hérédité » (71).

¹⁹ Lecture de l'ADN (27).

2.3.3. Projet Génome Humain

Le Projet Génome Humain appelé également « projet Apollo de la biologie » était un projet international regroupant 20 centres de séquençages au sein de six pays (Allemagne, Chine, Etats-Unis, France, Japon et Royaume-Uni) (72). Le but de ce projet était de séquencer la totalité du génome humain d'ici le début du XXI^e siècle, ce qui correspond au contenu de 2000 livres de 500 pages (72). La première carte du génome humain détaillée parut en 2001 dans les journaux scientifiques « Nature » et « Science » (29). Le génome humain était alors décodé (29). La version complète et définitive du génome a été publiée en avril 2003, plus vite que la date butoir du projet²⁰ (29)(30).

2.3.4. Projet Epigénome Humain

Parallèlement au Projet Génome Humain est né le « Human Epigenome Project », c'est-à-dire le « Projet Epigénome Humain » (73). Il a été mené entre les années 1999 et 2006 (74) et conduit par trois centres de génomique réunissant le Royaume-Uni, l'Allemagne, les Etats-Unis et la France (73). Son but visait l'étude de l'épigénome²¹ des gènes humains se situant dans les tissus principaux de l'organisme (73)(74). En juin 2006, plus de 1.9 millions de méthylations²² ont été répertoriées et cartographiées (74). L'épigénome constitue le lien manquant entre la génétique, les maladies et l'environnement (73). Il peut ainsi jouer un rôle décisif dans l'étiologie des maladies telles les maladies chroniques, d'où son importance (73). L'épigénome sera abordé de manière plus précise au sein du chapitre 2.7.

Dans les années 1990, de nouvelles sciences dites « sciences omiques » (cf. chapitre 2.4.) sont apparues parallèlement à ces projets (28)(32). Les perspectives du séquençage génomique et des sciences omiques veulent améliorer l'identification des gènes impliqués dans le développement des maladies chroniques et la compréhension de leurs mécanismes moléculaires (72). Le but est de pouvoir renforcer la prévention et mettre en place de nouveaux traitements (72). Les avancées technologiques de cette dernière décennie ont amélioré considérablement le séquençage génomique (69). « Le séquençage du premier génome entier a duré 10 ans et a coûté plus de 2 milliards de dollars ! Aujourd'hui, il coûte environ 1'000 euros et prend environ 15 jours » (69).

²⁰ 2005

²¹ « Ensemble des modifications [...] qui interviennent dans la régulation de l'expression du génome, sans altération de la séquence d'ADN » (75).

²² Les méthylations font partie de l'épigénome et constituent l'ajout de groupements méthyles (CH₃) sur l'ADN (5).

2.4. Sciences « omiques »

Les sciences « omiques » sont apparues au début du XXI^e siècle grâce au Projet Génome Humain (32). Elles regroupent la génomique, la transcriptomique, la protéomique et la métabolomique (36).

Le suffixe « -ome » signifie « complet » ou « tout » (1). Le suffixe « -omique » désigne les technologies d'analyse du « tout » (1). Ainsi, la génomique est la science qui découle des technologies d'analyse du génome²³. Les sciences « omiques » étudient et analysent de multiples données tirées de l'organisme humain à l'aide de technologies telles que la bio-informatique²⁴ (36). Les technologies et la masse de données récoltées permettent aux chercheurs d'avoir une vision d'ensemble sur un grand nombre de mécanismes complexes qui influencent le fonctionnement de l'organisme (36)(78).

Voici les sciences « omiques » et leurs sujets d'étude (36) :

- La génomique est définie comme « l'étude de l'ensemble du matériel génétique d'un être vivant » (3). C'est grâce au séquençage de l'ADN qu'il est possible d'analyser le génome (32)(36). De plus, cette science étudie les variations génétiques qui définissent les caractéristiques d'un individu (3).
- La transcriptomique est la science qui « permet d'analyser et de comparer les profils d'expression des gènes » (36). « Elle mesure le niveau d'expression des gènes dans diverses situations, met en évidence des modifications dans le niveau d'expression des gènes et établit des relations de cause à effet entre les diverses variations détectées et les situations physiopathologiques » (79). Pour ce faire, le microarray²⁵ est utilisé (79).
- La protéomique est « l'étude des protéines présentes dans une cellule ou un tissu, en vue d'identifier celles qui sont spécifiques à une pathologie » (80). A l'aide de technologies de pointe, les chercheurs peuvent identifier la présence, la quantité et la fonctionnalité de toutes les protéines (32).
- La métabolomique « étudie les interactions entre les protéines et l'ensemble des métabolites (sucres, lipides...) d'une cellule » (81). Cette science « permet d'identifier et d'analyser les produits non protéiques issus des réactions enzymatiques » (36).

Selon le groupe de recherche Omics-Ethics de l'Université de Montréal (32), les outils actuellement utilisés pour la recherche ne donnent pas une vision complète de la complexité de l'organisme humain et de ses réactions biologiques ainsi que sa manière de répondre aux facteurs environnementaux. Le fonctionnement des réactions biologiques, qui est corrélé à la santé et au développement de maladies, est difficile à étudier (78). De plus, les scientifiques de ce groupe de recherche (32) ainsi que d'autres chercheurs pensent que les sciences et les technologies « omiques » ont le potentiel d'améliorer les outils de recherches (1) (37)(82). Les connaissances seront de ce fait de plus en plus précises sur les mécanismes qui mènent aux pathologies et sur la manière dont notre organisme réagit à l'alimentation et aux médicaments (37).

²³ Le génome est défini comme « l'ensemble du matériel génétique, c'est-à-dire des molécules d'ADN, d'une cellule ou d'une espèce » (76).

²⁴ La bio-informatique est « l'application de la recherche en informatique au progrès des connaissances dans les sciences de la vie » (77).

²⁵ Le microarray est un « outil qui permet d'effectuer un très grand nombre de mesures en parallèle en une seule manipulation ».

2.4.1. Génomique nutritionnelle

La génomique nutritionnelle est le terme général englobant la nutrigenomique et la nutrigénétique (figure 5) (1)(83). Ces deux sciences étudient la manière dont les nutriments et les gènes interagissent pour révéler le phénotype²⁶ et le risque de maladies (30). L'application pratique de la génomique nutritionnelle est récente pour la compréhension de l'apparition des maladies chroniques (1)(30).

La nutrigenomique a émergé parallèlement aux sciences « omiques ». On la retrouve à partir de 2002 dans la littérature (1)(30). Elle utilise les mêmes outils de recherche que la génomique (1). La nutrigenomique étudie l'ensemble des interactions entre les composants de l'alimentation et le génome humain (30)(34). Elle vise à identifier les changements provoqués par les nutriments (et principalement les micronutriments) sur la structure et l'expression des gènes (7). La modification de l'expression des gènes se répercute sur l'organisme de l'individu et a un impact sur sa santé, à court, moyen et long terme (7)(34). Les individus réagissent différemment aux aliments mais aussi à chacun de leurs constituants²⁷ (34). Le décryptage des interactions entre le génome et les composants de l'alimentation peut permettre de découvrir que la consommation de tel aliment entraîne l'activation ou la mise sous silence d'un gène en particulier ou de plusieurs gènes pathologiques (1).

La nutrigénétique apparaît dans la littérature à partir des années 1970 (33). Cette science vise à déterminer les gènes responsables des différentes réponses individuelles liées à l'exposition à certains nutriments (33). Cette variation prédispose également des individus à développer certaines maladies (1)(34). Deux exemples illustrant la nutrigénétique sont ceux de l'intolérance au lactose et la phénylcétonurie classique (PCU) (30).

Dans ces deux cas, les gènes responsables de la dégradation du lactose ou de la phénylalanine ont subi des mutations (56). Le traitement de choix est un régime apportant peu ou pas de lactose ou de phénylalanine (56). Grâce à ce régime, le danger sur la santé des individus ayant ces mutations génétiques est moindre (30). Les chapitres suivants abordent les thèmes de la génétique et de l'épigénétique²⁸ afin de comprendre la manière dont les nutriments peuvent interagir avec l'expression de nos gènes.

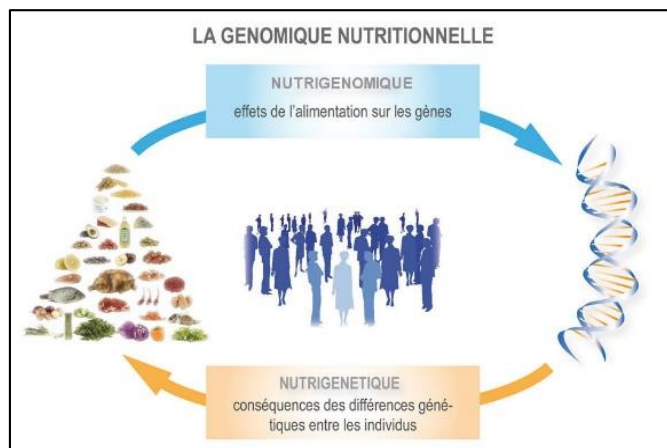


Figure 5. Génomique nutritionnelle : interactions entre nutriments et gènes.

²⁶ Le phénotype est « l'ensemble de caractères anatomiques et physiologiques [...] » ainsi que « l'expression visible des gènes » (8).

²⁷ Nutriments et micronutriments

²⁸ L'épigénétique se caractérise par des « changements dans la régulation de l'expression de l'activité des gènes, sans altération de la structure génétique » (30).

2.5. Acide Désoxyribonucléique

2.5.1. Généralités

Les humains comptent 60'000 milliards de cellules possédant, pour la majorité, chacune un noyau (1). Le matériel génétique est contenu dans le noyau des cellules et plus précisément sur les chromosomes (figure 6)(64)(84). Un individu dénombre 23 paires de chromosomes dont 22 paires de chromosomes homologues et une paire de chromosomes sexuels (1)(64). Chaque noyau cellulaire détient ainsi 46 chromosomes (1). Ces derniers contiennent des filaments d'acide désoxyribonucléique (ADN) compactés ainsi que des protéines (figure 6)(27)(84).

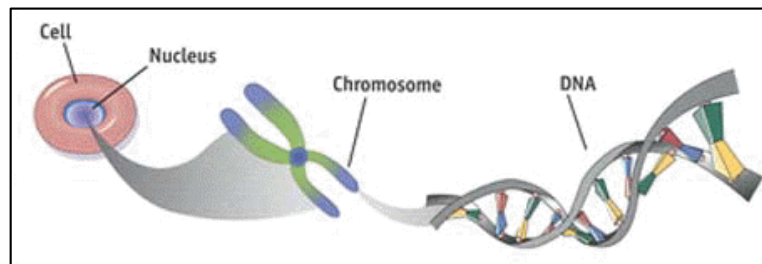


Figure 6 : Localisation du matériel génétique au sein de la cellule.

2.5.2. Structure

L'ADN constitue notre matériel génétique appelé également génome (64). Il comporte deux brins enroulés l'un autour de l'autre formant une structure en double hélice (27). L'ADN est formé de bases azotées réparties en deux groupes : les purines et les pyrimidines (64). Les purines regroupent l'adénine (A) et la guanine (G) (64). Les pyrimidines regroupent quant à elles la thymine (T) et la cytosine (C) (64). Chaque base azotée est reliée à un désoxyribose²⁹ ainsi qu'à un groupement phosphate, ce qui constitue un nucléotide (figure 7)(1)(86). Le nucléotide constitue l'unité de base de l'ADN (64).

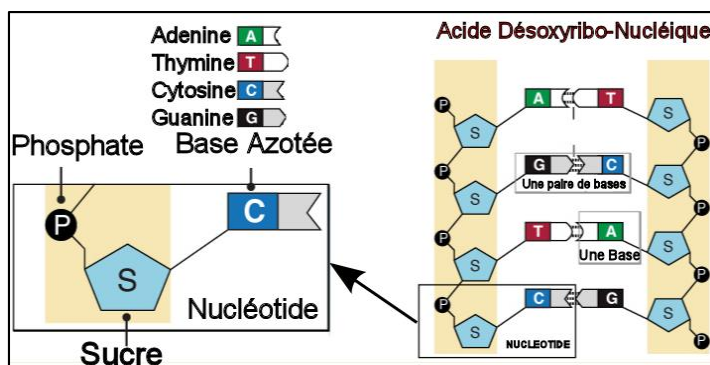
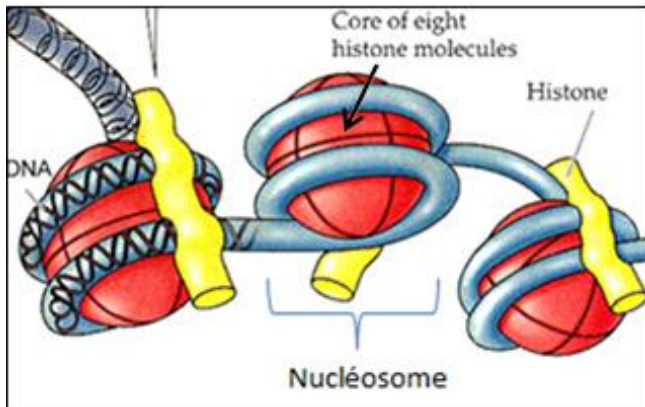


Figure 7 : Composition d'un nucléotide (à gauche) et structure de l'ADN (à droite).

Les deux brins d'ADN sont reliés entre eux grâce à l'appariement des bases azotées (27). L'adénine est appariée à la thymine, la guanine à la cytosine et inversement (figure 7)(86). L'ordre de succession des bases azotées constitue la séquence de l'ADN (87).

²⁹ Le désoxyribose est un « pentose dérivant du ribose par réduction d'une fonction alcool et faisant partie des composants fondamentaux des acides désoxyribonucléiques » (85).

2.5.3. Forme tridimensionnelle



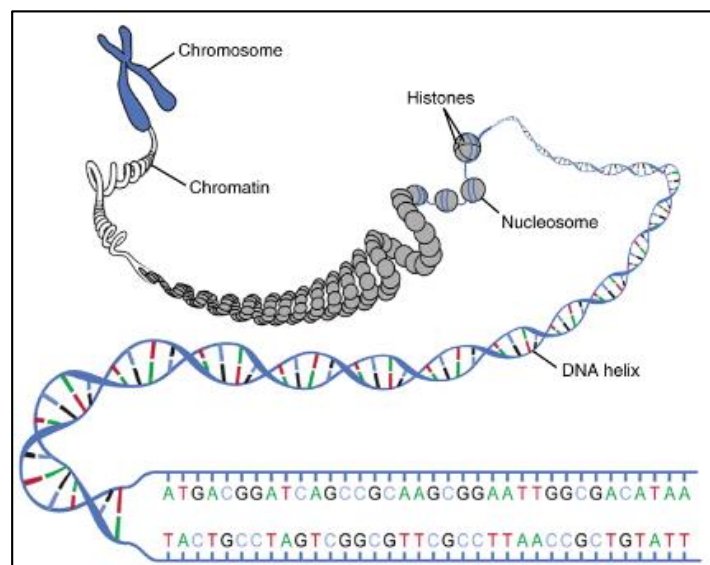
Les histones sont des protéines regroupées au sein d'une structure autour de laquelle s'enroule l'ADN (figure 8)(64)(84). Leur rôle est de compacter de manière ordonnée l'ADN et de participer à la régulation de l'expression des gènes (cf. chapitre 2.7.) (64). L'ADN et le groupement de huit histones forment ensemble ce qui s'appelle un nucléosome (figure 8)(64)(84).

Figure 8 : Représentation de trois nucléosomes formés d'ADN (en bleu) enroulé autour d'histones (en jaune et rouge).

Les nucléosomes sont les unités de base de la chromatine (64). La chromatine est un complexe formé de 30% d'ADN, 60% d'histones et 10% d'acide ribonucléique (ARN)³⁰(64). Elle représente l'ensemble des nucléosomes reliés les uns aux autres par une molécule d'ADN tel un fil de perles (figure 9)(64). Les fils de chromatine condensés forment ensemble les chromosomes (64).

En résumé, les filaments d'ADN sont compactés et enroulés autour des histones, ce qui forme les nucléosomes (figure 9)(64)(89). L'ensemble des nucléosomes reliés entre eux par l'ADN constitue la chromatine (figure 9)(64)(89). Les fils de chromatine sont eux-mêmes enroulés et condensés afin de former les chromosomes (figure 9)(64)(89). On comprend alors la nécessité de reconstituer la structure tridimensionnelle de l'ADN lorsque l'on souhaite l'étudier (90). En effet, certains sites de l'ADN a priori éloignés peuvent se retrouver les uns à côté des autres une fois l'ADN replié sur lui-même (90).

Figure 9 : Vision d'ensemble de l'ADN, des histones, des nucléosomes, de la chromatine et des chromosomes.



³⁰ L'ARN est caractérisé par « une structure analogue à un brin d'ADN constitué d'un acide phosphorique, d'un ribose (glucide) et d'une base purique » (88).

2.6. Gènes

2.6.1. Définition

Les gènes sont définis comme « des unités transmissibles responsables de l'hérédité » (1). D'une manière plus précise, les gènes sont des portions d'ADN composées de nucléotides (1)(91). Ils contiennent toutes les informations biologiques nécessaires à la construction et au maintien des fonctions de l'organisme (30). Leur rôle est de spécifier la synthèse d'ARN permettant de former une protéine bien précise (1). Le nombre de gènes chez l'humain est estimé entre 20'000 et 25'000 (92). Ceux-ci ne constituent toutefois que 2% de l'ADN total (92). Le rôle des 98% d'ADN « silencieux » restant est encore inconnu bien que transcrit en séquences d'ARN (1)(92). Finalement, l'ADN des individus est semblable à 99.9% (92)(93). La différence de 0.1% suffit à rendre chaque être humain unique (92)(93).

2.6.2. Structure

Les gènes sont constitués d'exons et d'introns (figure 10)(64)(94). Les exons sont les segments d'un gène codant pour une protéine (64). Les introns sont quant à eux les segments ne codant pour aucune protéine (64). Ils représentent une réserve de fragments d'ADN permettant l'évolution du génome ainsi qu'une source de nombreux ARN (64). Le point de départ des gènes permettant de réguler le processus de transcription (cf. sous-chapitre 2.6.3.) s'appelle le promoteur (figure 10)(1)(64)(94). Le promoteur n'est pas transcrit mais permet de définir le lieu de la synthèse de l'ARN messager (ARNm)³¹ (64).

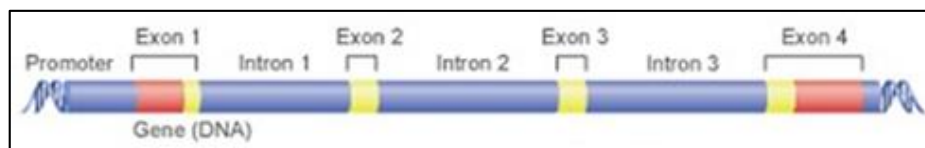


Figure 10 : Structure d'un gène.

2.6.3. Transcription

La transcription est le procédé par lequel les informations d'un gène sont transférées sur une molécule d'ARNm dans le noyau de la cellule (64).

L'enzyme ARN polymérase ainsi que des facteurs de transcription se fixent sur le promoteur du gène pour débiter la transcription (figure 11)(64)(95). Le promoteur du gène doit être visible à l'ARN polymérase et aux facteurs de transcription³² et non caché par des histones afin que la transcription ait lieu (1). Ceci nécessite une restructuration de la chromatine (1).

³¹ « L'ARN messager est synthétisé à partir de l'ADN durant le procédé de la transcription »(88).

³² L'ARN polymérase et les facteurs de transcription forment le complexe d'initiation.

Une fois liée à l'ADN, l'ARN polymérase sépare les deux brins (figure 11)(64)(95). Le brin matrice est le brin qui sera transcrit en ARNm (64). Le brin codant ne sera pas transcrit (64). Il détient la même séquence que l'ARNm à l'exception que ce dernier contienne des bases uraciles (U) à la place des bases thymines (T) (64). L'ARNm est formé par la transcription des bases de l'ADN, c'est-à-dire que les bases A, T, G, C de l'ADN sont transcrites en bases U, A, C, G pour former l'ARNm (64). La transcription s'arrête lorsque l'ARN polymérase atteint la séquence du gène appelée signal de terminaison (figure 11)(64)(95).

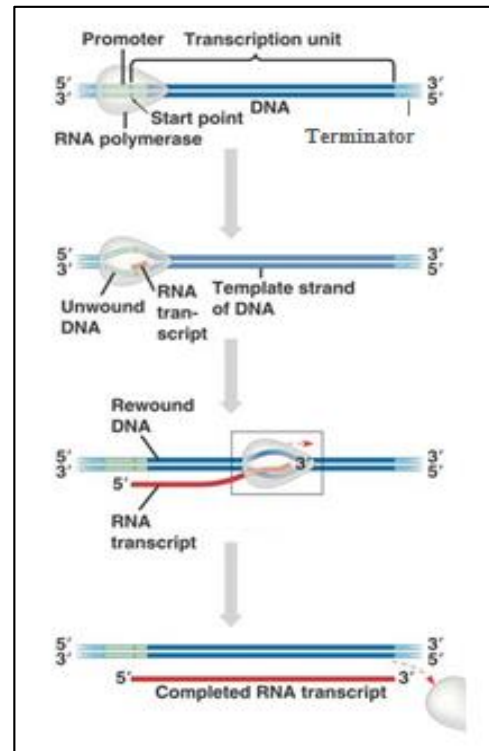


Figure 11 : Transcription de l'ADN en ARNm. Terminator = signal de terminaison, Unwound DNA= ADN séparé, Template stand of DNA= brin matrice de l'ADN

Comme expliqué ci-dessus, l'ADN contient des introns ne codant pas pour une protéine (64). Ces introns sont traduits au sein de l'ARN pré-messager (ARNpré-m) (64). Afin que l'ARNm contienne uniquement des séquences codantes pour la formation d'une protéine, l'ARNpré-m subit des corrections retirant les introns de sa séquence afin de former l'ARNm (64). Ce procédé s'appelle l'épissage (figure 12)(94)(64).

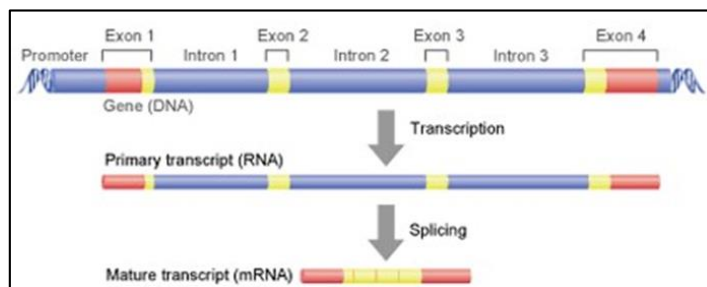


Figure 12 : Epissage de l'ARNpré-m en ARNm. Splicing= épissage

Une fois l'ARNm synthétisé, celui-ci sort du noyau de la cellule et se dirige dans le cytoplasme (30).

2.6.4. Traduction

La traduction est le procédé par lequel l'ARNm est traduit au sein du ribosome³³ dans le but de former une protéine (30).

³³ « Les ribosomes [...] sont constitués d'ARN ribosomal (ARNr) et de protéines [...] et sont le siège de la synthèse des protéines » (64).

Les séquences de trois bases azotées contenues sur l'ARNm se nomme codons (64). Chaque codon est complémentaire à un anticodon qui est également une séquence de trois bases azotées contenue sur la tête de l'ARN de transfert (ARNt) (64). A l'autre extrémité de l'ARNt se trouve un acide aminé (64). Chaque anticodon code ainsi pour un acide aminé spécifique (30). L'ARNm se lie au ribosome dans le cytoplasme (64).

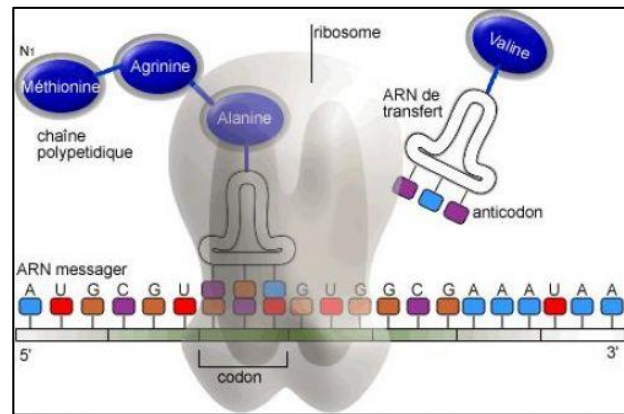


Figure 13: Traduction de l'ARNm en chaîne polypeptidique.

Les codons de l'ARNm sont « lus » par le ribosome (64). L'ARNt est alors chargé d'amener au ribosome les acides aminés correspondant au message dicté par l'ARNm (figure 13)(64)(96). Les acides aminés forment ensuite un polypeptide³⁴ dans le but de synthétiser la protéine codée par le gène de départ (figure 13)(1)(96). En définitive, la synthèse protéique est liée à l'expression génique (30).

La figure 14 réunit les notions explicitées dans le chapitre précédant ainsi que les procédés de transcription et de traduction au sein de la cellule.

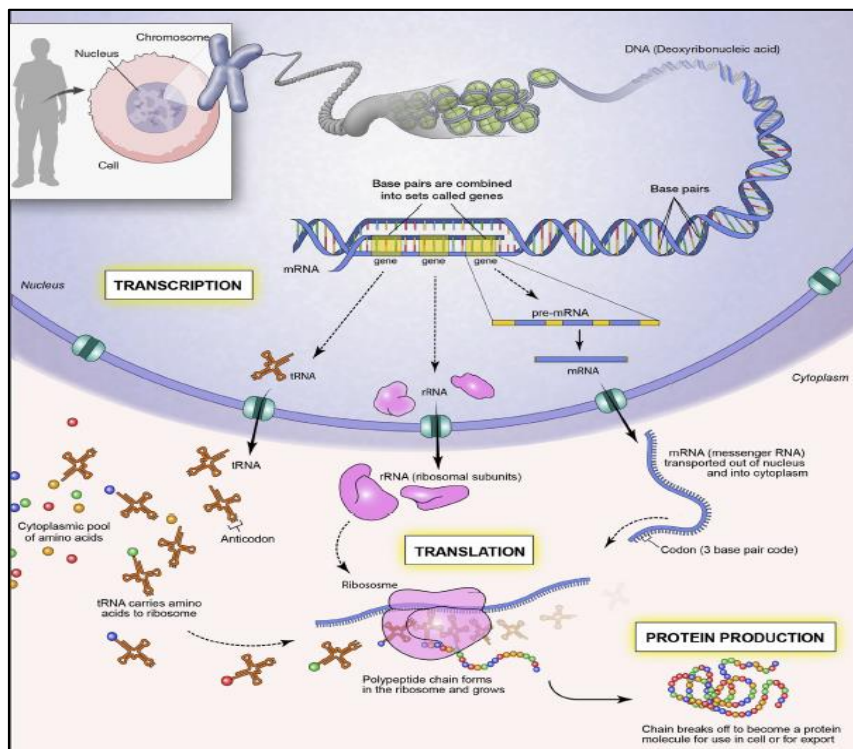


Figure 14 : Vision d'ensemble de la localisation du matériel génétique, de la transcription, de la traduction et de la synthèse protéique au sein de la cellule.

Par conséquent, toutes les cellules de l'organisme détiennent le même nombre de gènes que ce soit des neurones, des cellules musculaires, etc. (1). Elles se différencient toutefois par la capacité à sélectionner les gènes utiles à leur fonctionnement (1).

³⁴ Un polypeptide est défini comme « une chaîne d'acides aminés comprenant de 10 à 100 acides aminés » (97).

2.6.5. Allèles

Comme expliqué dans le chapitre précédent, les chromosomes sont toujours appariés (64). Les gènes se trouvent également par paires sur les chromosomes (64). Chaque être humain reçoit donc un gène de sa mère et un gène de son père (64). Ces gènes appariés occupant le même locus³⁵ de chromosomes homologues sont des allèles (64). Les allèles peuvent ainsi coder pour la même fonction ou être différents l'un de l'autre (64). Une personne est homozygote concernant un trait particulier si les deux allèles codent pour ce même trait (64). Dans le cas inverse, la personne est hétérozygote (64). Les allèles peuvent également être dominants (représentés en majuscule) ou récessifs (représentés en minuscule) (64). L'allèle dominant masque alors l'expression de l'allèle récessif (64). Il est nécessaire que les allèles récessifs soient tous deux présents pour pouvoir être exprimés (64).

On considère le gène de la couleur du pelage de la souris. On suppose qu'il possède deux allèles : l'allèle b codant pour la couleur blanche et l'allèle B codant pour la couleur grise. Les souris blanches et grises utilisées pour obtenir la génération F1 sont de lignée pure. Or les individus d'une lignée pure sont homozygotes pour le caractère considéré. Donc les souris grises sont de génotype³⁶ (B//B) et les souris blanches (b//b). Les individus de F1 de couleur grise ont donc pour génotype (B//b) et on déduit que l'allèle B est dominant par rapport à b (99).

L'attribution des allèles étant aléatoire, cet extrait explique ensuite que le croisement des souris grises de génération F1 détenant toutes le génotype (B//b) engendre $\frac{3}{4}$ de souris grises avec le génotype (B//b) et $\frac{1}{4}$ de souris blanches ayant le génotype (b//b) (99).

2.6.6. Gènes soumis à empreinte

Certains gènes sont nommés « gènes soumis à empreinte » (5). Il s'agit de gènes spécifiques hérités dont l'expression de l'allèle maternel ou paternel est mis sous silence (5)(55). La mise sous silence de l'un des allèles est directement liée à l'origine parentale par ce qui s'appelle l'empreinte génomique parentale (5). Les procédés par lesquels les gènes peuvent être mis sous silence relèvent de l'épigénétique (100) et seront expliqués au chapitre suivant (chapitre 2.7.). A l'heure actuelle, une soixantaine de gènes soumis à empreintes ont été identifiés (100). Parmi ceux-ci se trouve par exemple le gène de l'insulin-like growth factor 2 (IGF2) codant pour la protéine du même nom (100). Cette protéine détient un rôle important dans la croissance et le développement prénatal en participant à la différenciation cellulaire dans de nombreux tissus (101).

Les gènes soumis à empreinte ont un rôle déterminant dans la régulation et le développement embryonnaire (5). Leur dérèglement peut induire la survenue de plusieurs pathologies conduisant à des retards mentaux tels que le syndrome de Prader-Willi³⁷ (100).

³⁵ Locus = site

³⁶ Le génotype est « l'ensemble des caractères génétiques d'un être vivant, qu'ils se traduisent ou non dans son phénotype » (98).

³⁷ Le syndrome de Prader-Willi est une maladie génétique rare qui engendre une hypotonie sévère et un dérèglement de la satiété en plus d'un retard mental (102).

2.7. Epigénétique

2.7.1. Définition

L'épigénétique est définie comme « l'étude des changements héréditaires dans la fonction des gènes ayant lieu sans altération de la séquence de l'ADN » (2). Le mot « épigénétique » se compose du préfixe « epi » qui signifie « au-dessus de » (103). L'épigénétique amène ainsi des informations au-dessus de l'ADN en plus de la séquence des gènes (1). En d'autres termes, l'épigénétique modifie la manière dont peuvent être lus les gènes sans en changer le texte d'origine. Les gènes restent les mêmes mais peuvent être exprimés différemment. Le contrôle épigénétique est un phénomène naturel et fondamental pour assurer le bon fonctionnement de l'organisme (34).

Les principaux mécanismes responsables de ce contrôle épigénétique sont les modifications épigénétiques nommées aussi épimutations (1). Elles se caractérisent par l'ajout de groupements chimiques sur l'ADN ou les histones appelé « méthylation » ou « acétylation » (55).

2.7.2. Méthylation

La méthylation est l'ajout de groupements chimiques appelés « groupements méthyles » sur l'ADN (5). Leur formule chimique est « CH₃ » (5). Les groupements méthyles peuvent également être fixés sur les histones ou d'autres protéines (90). Ils sont toujours ajoutés à la cinquième position à la base des cytosines-phosphates-guanines (CpG) sur l'ADN (figure 15) (5)(104). Les CpG sont des dinucléotides des cycles pyrimidines (5). 70 à 90% des CpG sont méthylées chez les mammifères (6). Elles sont réunies dans les régions appelées « îles de CpG » ou « CpG islands » en anglais (6)(105).

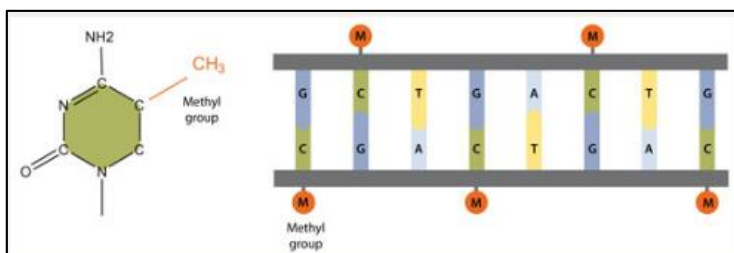


Figure 15 : Addition d'un groupement méthyle à la 5^{ème} position d'une cytosine-phosphate-guanine (CpG) (à gauche) et modifications d'autres séquences de nucléotides inhibant les facteurs de transcription des promoteurs (à droite).

Les groupements méthyles ajoutés à l'ADN altèrent sa structure et empêchent l'accès aux protéines de liaison permettant la transcription du gène (figure 15)(5)(104). Le gène affecté n'est alors pas transcrit et est mis sous silence (5).

Il existe différents niveaux de méthylation. Un gène peut être non méthylé, hypométhylé, méthylé ou hyperméthylé (90). Un gène hypométhylé contient peu de groupements méthyles (1). Un gène hyperméthylé contient quant à lui de nombreux groupements méthyles (1). En règle générale, l'hypométhylation des gènes induit une augmentation de leur activité et ainsi une augmentation de leur transcription (1). A l'inverse, l'hyperméthylation des gènes se traduit par une inhibition de leur activité en empêchant l'accès aux protéines de transcription (1). Les gènes sont alors mis sous silence lorsque le promoteur du gène n'est pas visible (1).

Cette règle n'est toutefois pas absolue selon le Docteur T. Brun (90). Il est possible que des gènes hypométhylés soient mis sous silence mais ceci reste une exception (90).

La méthylation des promoteurs de gènes permet de réguler l'expression génique (5). Ceci souligne l'importance de la méthylation de l'ADN dans la régulation de l'expression des gènes, qui peut conduire aux différences phénotypiques des individus (5).

Les méthylation de l'ADN sont initiées et catalysées par plusieurs enzymes appelées ADN méthyltransférases (DNMTs) (6). Ces enzymes permettent de transférer les groupements méthyles sur l'ADN (5). Les principales sont les DNMT 1, 2, 3a et 3b (5). Les DNMT 1 garantissent le maintien des méthylation lors des divisions cellulaires (par exemple lors du développement embryonnaire) (5). Les DNMT 3a et 3b sont impliquées dans la création des nouvelles méthylation (5). Les DNMT 2 ont, quant à elles, un rôle qui reste encore indéterminé (5). Les enzymes dites « déméthylases » permettent d'ôter les groupements méthyles, ce qui déméthyle un gène (5).

2.7.3. Acétylation

L'acétylation est l'ajout de groupements chimiques appelés « groupements acétyles » sur les histones ou d'autres protéines (90). Leur formule chimique est « COCH₃ » (1). Les acétylation sont toujours ajoutées sur la lysine des histones (90). Notre travail de Bachelor s'intéressant aux micronutriments donneurs de groupements méthyles et aux méthylation engendrées, nous ne détaillerons pas plus l'acétylation au sein de ce travail.

Les acétylation et les méthylation se situent habituellement sur la queue N terminale des histones (figure 16)(105)(106). Il existe de nombreuses enzymes modifiant les histones telles que les histones acétyltransférases et les histones méthyltransférases (105). Ces enzymes permettent de transférer les groupements acétyles et méthyles sur les histones (105). Les enzymes effaçant les modifications épigénétiques sur les histones sont les histones désacétylases et les histones déméthylases (105).

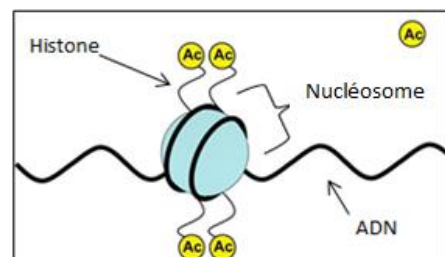


Figure 16 : Ajout de groupements acétyles sur la queue N terminale des histones.

Les modifications épigénétiques des histones interagissent avec les méthylation de l'ADN (105). Ceci résulte en une fermeture de la chromatine et la mise sous silence de la transcription des gènes ou inversement (figure 17)(84)(105). Il existe également des exceptions à cette règle (90) mais nous n'entrerons pas plus ici dans les détails.

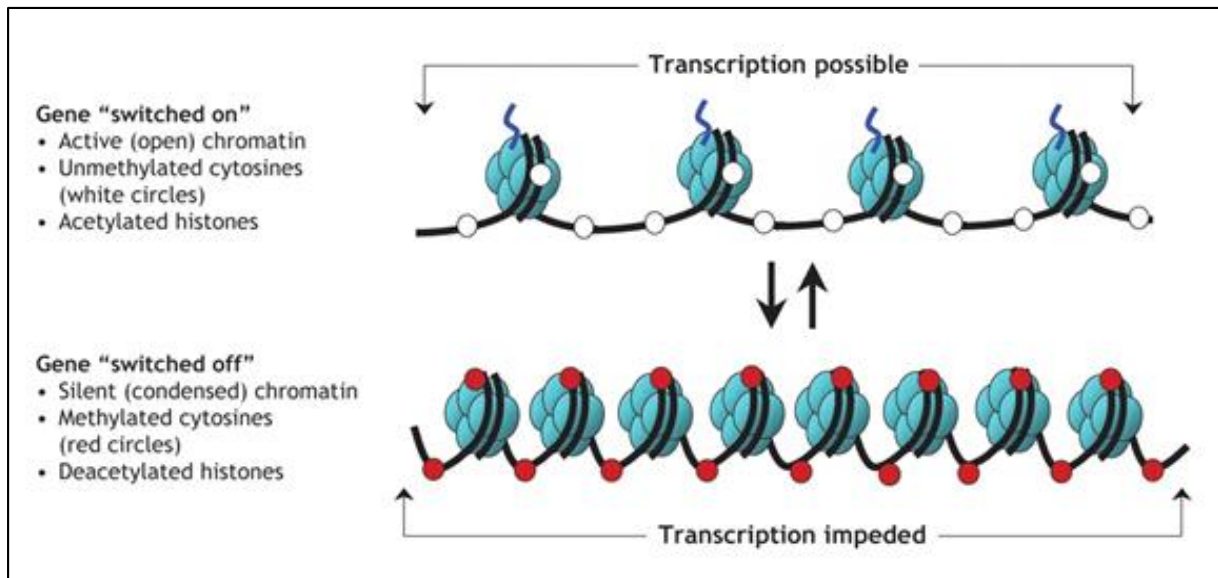


Figure 17 : Changements dans l'organisation de la chromatine qui influencent l'expression des gènes : les gènes sont exprimés lorsque la chromatine est « ouverte ». Les gènes ne peuvent pas être transcrits lorsque la chromatine est « fermée ». Les cercles blancs = cytosines non méthylées ; les cercles rouges = cytosines méthylées.

En résumé, les méthylations « encombrant » l'ADN et induisent une restructuration de la chromatine (1). Cette restructuration permet la mise en évidence ou non des promoteurs de certains gènes (1). Ceci engendre l'expression ou la mise sous silence des gènes en question (90). Les méthylations et les acétylations des histones modifient la conformité de ces derniers avec l'ADN, ce qui engendre une modification du degré de compaction de l'ADN (1). Ceci amène également à une restructuration de la chromatine (1). Les modifications épigénétiques peuvent ainsi déterminer directement si un gène est exprimé ou non de manière indépendante à la présence et à l'état d'activation des facteurs de transcription (1).

2.7.4. Réversibilité de la méthylation

Les méthylations de l'ADN sont stables (55). L'enzyme DNMT 1 permet de maintenir les groupements méthyles établis durant la différenciation cellulaire sur l'ADN durant la vie de l'individu (55). Toutefois, ces méthylations peuvent être réversibles par les agents influençant les modifications épigénétiques qui sont l'alimentation, le développement intra-utérin, le tabac, l'alcool, le vieillissement, l'environnement pharmaceutique et chimique (arsenic, aflatoxine etc...) (107) ainsi que par certains polymorphismes génétiques comme celui de l'enzyme méthylène-tétrahydrofolate réductase (MTHFR)³⁸ (108). Le vieillissement engendre également des altérations de la méthylation de l'ADN (20). Nous nous sommes alors demandé comment un individu pourrait influencer ses propres modifications épigénétiques. Selon le Pr. W. Wahli et Mme N. Constantin³⁹, cette question est encore en cours de recherche. La magnitude des changements épigénétiques, le type de cellules dans lesquelles les modifications épigénétiques s'établissent, la prédisposition des individus aux

³⁸ Le polymorphisme de l'enzyme MTHFR accroît les risques cardio-vasculaires pour l'individu mais diminue les risques de cancer de l'intestin lors d'une alimentation riche en acide folique et pauvre en alcool (1).

³⁹ Entretien du 5 janvier 2015 avec le Pr. W. Wahli et Mme N. Constantin

modifications épigénétiques ainsi que les étapes les plus cruciales de la vie concernant ces modifications doivent encore être élucidés (109).

2.7.5. ARN non codants et micro-ARN

En plus du contrôle épigénétique prodigué par la méthylation et l'acétylation, certains ARN récemment étudiés régulent également l'expression génique (105). Il s'agit des ARN non codants et des micro-ARN (miARN) (105). Ils sont produits lors de la transcription et ne codent pour aucune protéine (105). Leur rôle est de réguler l'expression génique en s'appariant aux ARN messagers possédant une séquence de bases azotées complémentaires à la leur (90). Les ARN messagers vont alors être détruits et non traduits en protéine (90). Les gènes codant pour ces ARN messagers ne seront ainsi pas exprimés (90). On comprend dès lors la complexité des systèmes de régulation de l'expression génique. Le fait d'exposer le promoteur d'un gène par des modifications épigénétiques va peut-être permettre de créer un nouveau miARN qui pourrait perturber l'expression d'autres gènes (90). A l'heure actuelle, environ 2'800 miARN ciblant 60% des gènes codant pour des protéines régissant la différenciation et le développement cellulaire sont connus chez les mammifères (6). Le génome humain en possède beaucoup plus (6). Ceux-ci pourraient être impliqués dans le développement de maladies (6).

2.7.6. Epigénome

La méthylation, l'acétylation ainsi que les miARN forment ensemble ce qui s'appelle « l'épigénome » (6). Les composants de l'épigénome sont étroitement liés et corrélés entre eux (6). Comme expliqué ci-dessus, la méthylation de l'ADN peut être influencée par les modifications des histones et inversement (6). L'expression des miARN est aussi épigénétiquement régulée par la méthylation de l'ADN ou la modification des histones (6). En définitive, l'épigénome est influencé par les nombreux facteurs environnementaux cités au point 2.7.4. (5)(107).

2.7.7. Micronutriments donneurs de groupements méthyles

L'alimentation peut induire des changements au sein de l'épigénome et avoir un impact sur le développement de maladies (30)(34).

L'alimentation contient des facteurs diététiques influençant la méthylation de l'ADN (34). Il s'agit de l'acide folique (vitamine B9), la cobalamine (vitamine B12), la pyridoxine (vitamine B6), la méthionine⁴⁰, la choline⁴¹, la bétaïne⁴², l'alcool, les polyphénols⁴³, la génistéine⁴⁴,

⁴⁰ La méthionine est un « acide aminé soufré indispensable à la croissance et à l'équilibre de l'organisme, présent dans les protéines » (110).

⁴¹ La choline est un « aminoalcool présent dans l'organisme humain en faible quantité à l'état libre, en forte quantité sous forme d'esters (lécithines, sphingomyélines). La choline est un nutriment essentiel » (46)(47).

⁴² La bétaïne est un « composé ionique bipolaire, dérivé triméthylé du glycocole, qui se rencontre notamment dans la betterave » (111).

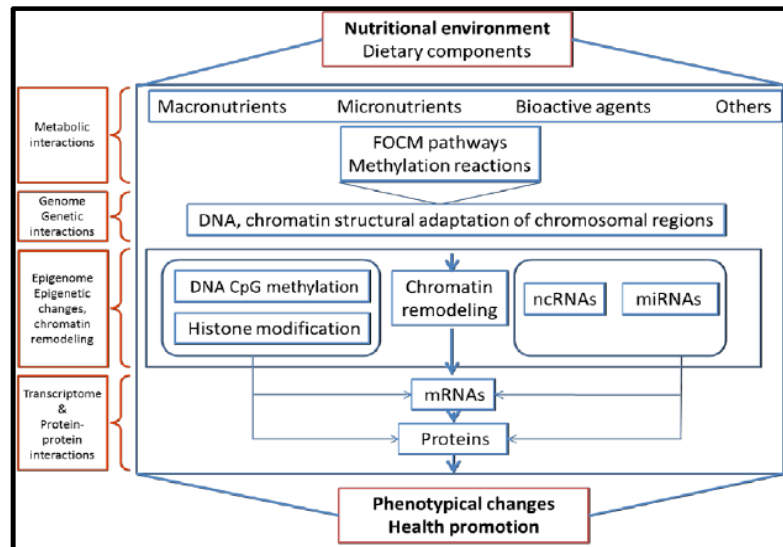
⁴³ Les polyphénols font partie de la variété de composés des substances végétales secondaires (112).

l'arsenic, le sélénium, la vitamine A, l'équol⁴⁵, les fibres et le zinc (34). Parmi ces facteurs diététiques, certains sont des micronutriments capables de transmettre des groupements méthyles afin de favoriser la méthylation de l'ADN (6). Ceux-ci se nomment « micronutriments donneurs de groupements méthyles » (6). Les principaux sont la vitamine B9, la méthionine, la choline et la bêtaïne (6). L'impact de la totalité de ces facteurs diététiques sur les autres composants de l'épigénome (modifications des histones et miARN) n'est pas encore bien défini (6).

Les micronutriments donneurs de groupements méthyles ont un rôle fondamental lors de la période périconceptionnelle (cf. chapitre 2.9. micronutriments du cycle monocarboné) (5). De plus, d'autres composants alimentaires tels que les acides aminés, les lipides, les glucides et certaines vitamines peuvent également influencer la fonction du génome in utero et au début de la vie (6). Ces composants alimentaires influencent les modifications épigénétiques en affectant les composants de l'épigénome (6).

Le schéma ci-dessous présente un aperçu des mécanismes épigénétiques décrits au sein de ce chapitre et établit les liens entre les facteurs nutritionnels et les changements phénotypiques (figure 18)(6).

Figure 18 : Liens entre l'environnement nutritionnel, les mécanismes épigénétiques et les changements phénotypiques observés.

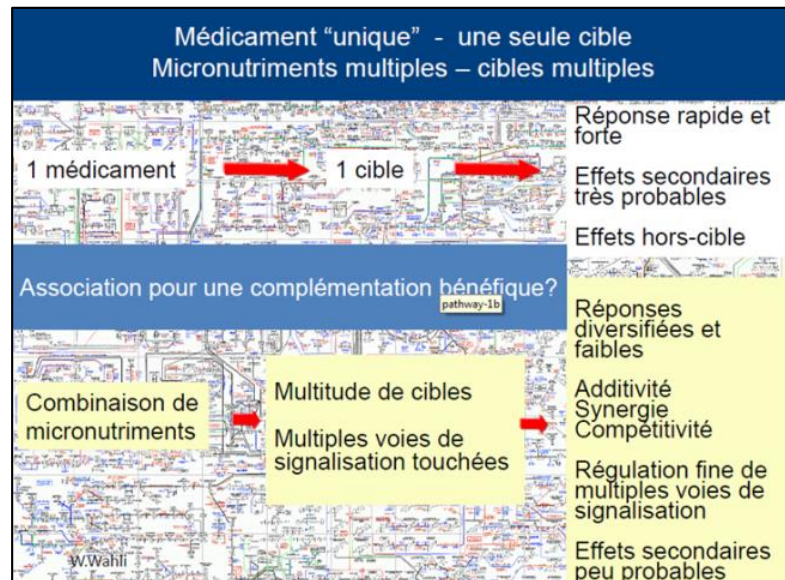


Certains composants alimentaires peuvent induire des effets épigénétiques favorables pour la santé et inversement (6). Dès lors, il est primordial de parvenir à identifier à la fois l'impact épigénétique favorable et défavorable des constituants alimentaires (6). De plus, comment déterminer les modifications épigénétiques désirées sur un gène cible par l'alimentation (1) ? En comparaison aux actions des médicaments, celles exercées par les micronutriments impliquent un nombre considérable de mécanismes imbriqués les uns aux autres (figure 19) (1).

⁴⁴ La génistéine est une isoflavone faisant partie des polyphénols (34).

⁴⁵ L'équol est un phyto-oestrogène se situant dans les plantes (113).

Figure 19 : Comparaison entre les actions des médicaments et des micronutriments sur les cibles visées.



2.7.8. Héritéité

Bien que les modifications épigénétiques soient réversibles, elles restent généralement stables et peuvent être transmises de générations en générations (7). Les modifications épigénétiques provenant de l'alimentation pourraient d'ailleurs être transmises sur trois générations (90)(114). Par cet effet transgénérationnel, il est probable que les individus subissent les conséquences d'événements environnementaux s'étant déroulés durant leur développement intra-utérin ou durant l'adolescence de leurs parents voire de leurs grands-parents (figure 20)(5)(7).

L'épigénétique permet d'inscrire par-dessus notre matériel génétique certaines conditions environnementales. Ces modifications peuvent de temps à autre être transmises à la génération suivante. Les parents ne transmettent pas uniquement l'information génétique mais également des marques épigénétiques de leur vie qui se nomment empreintes génomiques (1).

Ceci est possible grâce à une sorte de « mémoire génétique » (7). D'ailleurs, il est possible d'étudier les méthylations sur une momie âgée de 5000 ans (1) !

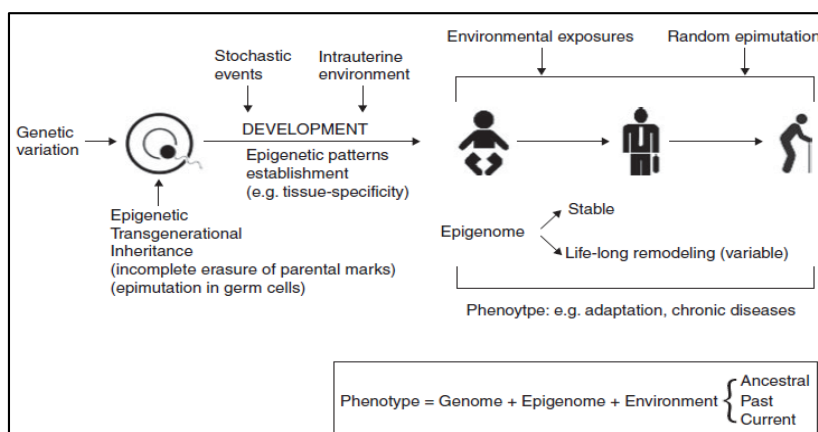


Figure 20 : Sources des variations épigénétiques individuelles.

En résumé, « si la génétique propose, l'épigénétique dispose (1) ». L'épigénétique permet d'avoir une influence sur le génome qui nous est attribué (1). Certains scientifiques émettent l'hypothèse que le statut épigénétique à la naissance serait prédictif d'un risque d'obésité infantile et permettrait de reconstituer les expositions environnementales marquantes durant la période prénatale (1). Il ne faut toutefois pas oublier d'inclure dans cette équation l'environnement, qui joue un rôle prépondérant dans le phénotype des individus (figure 20) (5). Ceci laisse cependant se profiler des perspectives intéressantes dans le domaine de la nutrition et de son influence sur l'expression génique, dans le cas où les modifications épigénétiques sont héréditaires (1).

2.8. Métabolisme C1

Le métabolisme « carbone 1 » ou « C1 » représente l'utilisation des groupements méthyles nécessaires à la méthylation (4). Il permet également de définir le rôle des différents facteurs diététiques impliqués dans la méthylation ainsi que leurs interactions (4).

Le métabolisme C1 se situe dans le cytoplasme cellulaire (4). Il est composé de trois cycles (figure 21)(5). Le premier constitue le cycle de la méthionine (figure 21)(5). Celui-ci est entrecroisé par les cycles dépendant et indépendant aux folates (figure 21)(5).

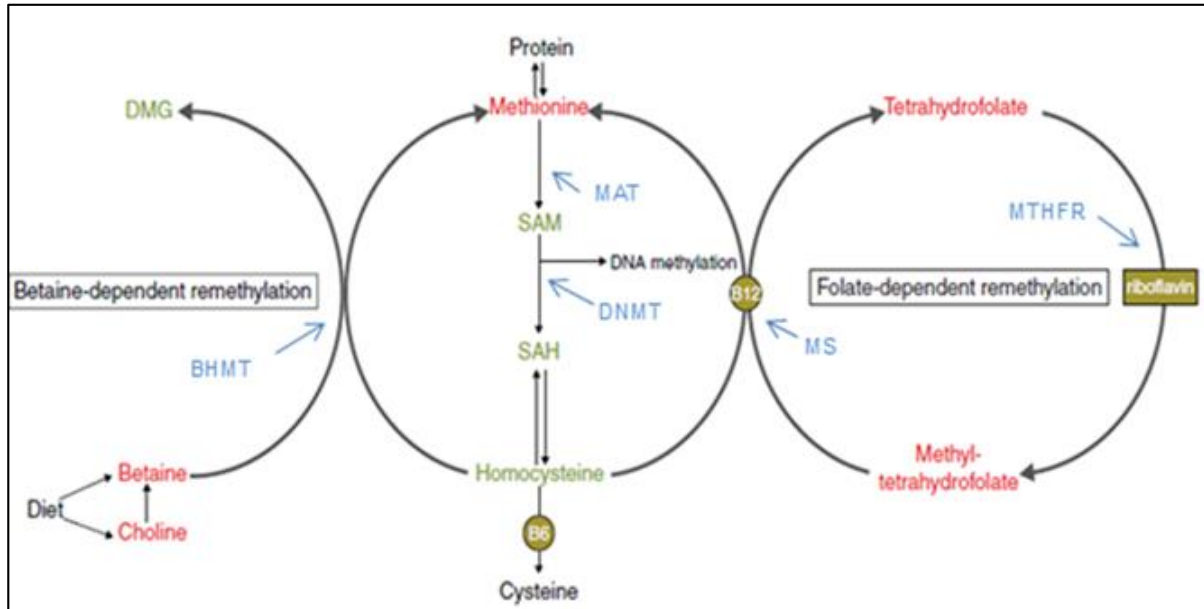


Figure 21 : Vue d'ensemble du métabolisme C1. Le cycle de la méthionine se situe au centre, la partie dépendante au folate à droite et la partie indépendante au folate à gauche. Les donneurs de groupements méthyles sont représentés en rouge, les biomarqueurs fonctionnels en vert, les enzymes en bleu et les cofacteurs sont entourés ou encadrés par un fond vert-jaune.

Le cycle de la méthionine est constitué d'homocystéine⁴⁶ qui est un produit de dégradation de la méthionine (115). L'homocystéine est tout d'abord « recyclée » en méthionine grâce au procédé de reméthylation (4). En d'autres termes, l'ajout de groupements méthyles à l'homocystéine permet de reformer de la méthionine (figure 21)(4)(5). La méthionine garantit à l'organisme la disponibilité des groupements méthyles en vue de la méthylation (5). Pour ce faire, la méthionine est dégradée en S-adenosyl-méthionine (SAM) (5) par l'action de l'enzyme méthionine adénosyl transférase (MAT) (figure 21)(4)(5). La SAM est le donneur universel de groupements méthyles (4). Le transfert des groupements méthyles sur l'ADN dépend de sa disponibilité (5). Grâce à l'action de l'enzyme méthyltransférase (DNMT), les groupements méthyles contenus sur la SAM sont transférés aux substrats accepteurs de groupements méthyles dont l'ADN (4)(5). La SAM est alors dégradée en S-adenosyl-homocystéine (SAH) (5) qui est elle-même convertie en homocystéine (figure 21)(4)(5).

⁴⁶ L'homocystéine est une formation non-protéique d'acides aminés contenant du sulfure qui existe sous la forme libre ou liée à la cystéine ou à l'albumine (5).

Finalement, l'homocystéine peut être dégradée en cystéine⁴⁷ dans certains tissus tels que le foie, les reins, le pancréas, l'intestin et le cerveau (5). Cette réaction nécessite l'intervention de la vitamine B6 comme cofacteur (5). En résumé, le cycle de la méthionine est indispensable à la production de la SAM afin de fournir des groupements méthyles nécessaires à la méthylation (5).

Le cycle dépendant aux folates permet également de fournir des groupements méthyles au cycle de la méthionine (4). Les folates y jouent le rôle de donneurs et d'accepteurs de groupements méthyles (4). Pour ce faire, un dérivé des folates appelé tétrahydrofolate⁴⁸ est réduit en méthyltétrahydrofolate⁴⁹ grâce à l'enzyme méthylène-tétrahydrofolate réductase (MTHFR) (figure 21)(5). Cette réaction enzymatique nécessite l'intervention de la riboflavine (vitamine B2) comme cofacteur (figure 21)(5). Le cycle dépendant aux folates entrecroise alors le cycle de la méthionine par l'intermédiaire de la vitamine B12 (5). Celle-ci joue le rôle de cofacteur dans la réaction enzymatique chargée de transférer les groupements méthyles du méthyltétrahydrofolate à la méthionine (4)(5). Grâce à l'enzyme de la méthionine synthase (MS), les groupements méthyles transférés permettent la reméthylation de la méthionine à partir d'homocystéine (4). Quant au méthyltétrahydrofolate, il est à nouveau converti en tétrahydrofolate (5).

Le cycle indépendant aux folates permet lui aussi de fournir des groupements méthyles au cycle de la méthionine (5). Ce cycle utilise de la bêtaïne et de la choline (5). La choline est premièrement oxydée en bêtaïne (figure 21)(5). L'enzyme de la bêtaïne-homocystéine méthyltransférase (BHMT) permet de transférer les groupements méthyles de la bêtaïne au cycle de la méthionine (figure 21)(4)(5). Ceci engendre la reméthylation de la méthionine à partir d'homocystéine (4). Le diméthylglycine (DMG) est le produit de dégradation de la choline et de la bêtaïne (figure 21)(5).

D'une manière générale, le métabolisme C1 se caractérise par la conservation de la méthionine dans le but de garantir la disponibilité des groupements méthyles (5). L'homocystéine excédentaire est quant à elle rejetée hors du cycle (5).

La perturbation de l'un de ces trois cycles entraîne des processus compensatoires (5). Des apports alimentaires insuffisants en micronutriments donneurs de groupements méthyles engendrent une diminution du niveau sanguin de la SAM et augmente le niveau plasmatique d'homocystéine (119). Ceci altère les processus épigénétiques et engendre une hypométhylation de l'ADN (119). Par exemple, lorsque la vitamine B12 est déficiente, la régénération de la méthionine est inhibée, les groupements méthyles restant bloqués dans le cycle dépendant aux folates (4). Le taux d'homocystéine augmente alors (4). A l'inverse, une supplémentation en micronutriments donneurs de groupements méthyles engendre une diminution du taux d'homocystéine sanguin (5).

Les dosages de la SAM, de la SAH, de l'homocystéine et du DMG reflètent les excès ou les carences des substrats et cofacteurs du métabolisme C1 (5)(90). Les méthylation dépendent du rapport entre la disponibilité des groupements méthyles représentés par la

⁴⁷ La cystéine est un acide aminé soufré indispensable à la formation de la plupart des protéines de l'organisme (116).

⁴⁸ Le tétrahydrofolate est une coenzyme dérivée de la réduction des folates (117).

⁴⁹ Le méthyltétrahydrofolate est un dérivé des folates. Il représente la forme principale du transport et du stockage du folate et est une source de groupements méthyles nécessaires à la régénération de la méthionine (118).

SAM et la production de la SAH étant l'inhibiteur de la SAM (5). C'est pourquoi le rapport SAM/SAH est utilisé comme indicateur des méthylations tout comme le dosage de l'homocystéine circulante (5).

En définitive, la perturbation du métabolisme C1 par un ou plusieurs micronutriments donneurs de groupements méthyles révèle la complexité des interactions des différentes voies métaboliques décrites au sein de ce chapitre (5).

2.9. Micronutriments du métabolisme C1

L'alimentation quotidienne de l'homme se compose d'environ 50 à 60 mmol de micronutriments donneurs de groupements méthyles (6)(120). Les principaux sont la choline (environ 30 mmol de méthyles par jour), la méthionine (environ 10 mmol de méthyles par jour) et la vitamine B9 (environ 5 à 10 mmol de méthyles par jour) (6). Comme expliqué dans le chapitre précédent, ces trois micronutriments ainsi que la bêtaïne, les vitamines B12, B6 et B2 agissent en synergie et jouent un rôle clé dans l'expression génique (30)(120).

2.9.1. Rôles

Les micronutriments cités ci-dessus interagissent avec les gènes de plusieurs manières. Premièrement, ils activent les facteurs et cofacteurs de transcription qui contrôlent l'activité des gènes (1). Deuxièmement, ils induisent des modifications épigénétiques de l'ADN grâce à la méthylation (1). Finalement, ils peuvent endommager l'ADN en cas de carences (1).

2.9.2. Vitamine B9 (acide folique et folates)

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) donne une définition des termes suivants : « Les folates sont les formes de la vitamine B9 présentes naturellement dans les aliments. L'acide folique est la forme synthétisée servant de supplément » (121).

La vitamine B9 contribue entre autre à la division cellulaire lors du développement du fœtus et à la fonctionnalité placentaire (6)(122). Elle participe à la stabilité et à l'expression génique (44)(121) grâce à la synthèse et à l'échange de groupements méthyles (123). Cette vitamine est indispensable à la réparation de l'ADN et est un cofacteur de nombreuses réactions biochimiques (5).

Les recommandations en vitamine B9 pour la femme enceinte s'élèvent à 600 µg par jour (122). La vitamine B9 se trouve essentiellement dans la levure (3'200 µg pour 100 g) et le foie (323 µg pour 100 g⁵⁰)(124). Les légumes verts et les pois chiches en contiennent 100 à 200 µg pour 100 g (124). La salade, les châtaignes, les œufs, les noix, les amandes et le pâté de foie apportent en moyenne 60 µg pour 100 g de vitamine B9 (124).

Il est difficile d'atteindre les recommandations en vitamine B9 par l'alimentation (122)(125). Les femmes enceintes représentent un groupe à risque de carences (122) car le besoin en vitamine B9 est accru pendant la grossesse (5)(6). C'est pourquoi il est recommandé aux femmes enceintes d'ingérer quotidiennement 400 µg d'acide folique sous la forme de comprimés quatre semaines avant le début de la grossesse et durant les douze premières semaines de gestation (125). Des apports insuffisants en acide folique peuvent induire une non-fermeture du tube neuronal appelé « spina bifida » (5)(125).

⁵⁰ Moyenne des valeurs nutritionnelles en B9 pour 100g de foie de veau, porc et bœuf (124).

2.9.3. Méthionine

La méthionine est un acide aminé soufré essentiel (1). Elle joue un rôle important dans l'expression génique (1) en participant à la synthèse protéique et à la production de la SAM (126). De plus, elle est le précurseur de l'homocystéine (127). La méthionine est capable d'induire des méthylations et des acétylations et a la capacité de rendre réversibles les méthylations et les acétylations antérieures (1).

Elle se retrouve dans les produits d'origine animale contenant des protéines (en moyenne⁵¹ 600 mg pour 100 g) (1)(124). On en retrouve également dans certains aliments végétaux comme les noix (220 mg pour 100 g), les céréales⁵² (170 à 250 mg pour 100g), les brocoli et les choux-fleurs (50 mg pour 100 g), les champignons (35 à 60 mg pour 100 g), les haricots verts et les pommes de terre (30 à 35 mg pour 100 g) (1)(124).

Aucune recommandation de consommation n'est explicitée pour les femmes enceintes (126). En effet, les interactions métaboliques entre les apports alimentaires en méthionine, en vitamine B9 et en choline peuvent changer les besoins en méthionine (126). Toutefois, une dose de 16 mg par kg de poids corporel par jour est considérée comme sans danger (127). Si la cellule dispose d'une source suffisante de méthionine et de sa forme active la SAM, les réactions de méthylation seront assurées dans des conditions idéales (108).

Au cours de la grossesse, la mère et le fœtus accroissent leurs besoins en acides aminés dont la méthionine (126). Les femmes ayant des apports plus élevés en méthionine sont moins à risques de spina bifida durant la grossesse (5). Toutefois, un excès en méthionine (plus de 160 mg par kg de poids corporel par jour (127)) peut aussi influencer indirectement le développement fœtal à travers la production trop importante d'homocystéine ou par la perturbation de fonctions endocriniennes (126). L'excès de méthionine entraîne une croissance sub-obtimale in utero qui perdure chez le nouveau-né (126).

2.9.4. Choline

La choline est un nutriment essentiel faisant partie du groupe des vitamines B (128). La choline alimentaire constitue la source principale de groupements méthyles et a donc un rôle central (5)(6)(47). Elle est impliquée dans la fermeture du tube neuronal du fœtus (5). De plus, sa disponibilité pendant la grossesse influence le développement du cerveau du fœtus (120).

Les recommandations de consommation sont de l'ordre 450 mg par jour pour les femmes enceintes (47). Les aliments les plus riches en choline⁵³ sont le foie de bœuf (418 mg pour 100 g), le foie de poulet (290 mg pour 100 g), les œufs (251 mg pour 100 g), les germes de blé 152 mg pour 100 g) et le saumon sauvage fumé (187 mg pour 100 g) (47)(129).

⁵¹ Moyenne des valeurs de méthionine contenue dans la viande, le poisson et les œufs

⁵² Moyenne des valeurs de méthionine contenue dans les flocons d'avoine, le millet, le maïs, le quinoa, le riz, la farine de blé et les grains entiers de blé

⁵³ Les valeurs nutritionnelles des aliments pour la choline ne sont pas référencées dans la table de Souci et coll. (124)

En général, la consommation alimentaire est largement inférieure aux recommandations (47). Une alimentation contenant de la bétaine peut potentiellement préserver d'un déficit en choline (5). Toutefois, cela ne permet pas d'assurer toutes les fonctions de la choline (5). Lors de carence en choline durant la grossesse, les besoins en vitamine B9 augmentent (120) ainsi que le risque pour l'enfant de développer une spina bifida (47) ou une mémoire visuelle, spatiale et auditive altérées (5).

2.9.5. Bétaine

La bétaine est un osmolyte⁵⁴ (5). Sa fonction est de protéger les cellules du stress environnemental comme de la sécheresse, des températures ou de la salinité élevées (5). La bétaine permet la rétention de l'eau dans les cellules et les protège de la déshydratation (5). Elle est produite grâce à la dégradation de la choline et est également apportée par l'alimentation (5). La bétaine est un donneur de groupements méthyles (5).

Il n'existe pas de recommandations de consommation alimentaire vu que la bétaine est un dérivé de la choline (cf. sous-chapitre 2.9.4.) (129). Toutefois, les aliments les plus riches en bétaine⁵⁵ sont le son de blé (1339 mg pour 100 g), les germes de blé (1241 mg pour 100 g), les épinards (645 mg pour 100 g), les bretzels (237 mg pour 100 g) et les crevettes (218 mg pour 100 g) (129). On trouve également de la bétaine dans la betterave, les brocoli et le vin (1).

2.9.6. Vitamine B12 (cobalamine)

La vitamine B12, hydrosoluble, est également connue sous le nom de cobalamine (131). Elle est nécessaire au renouvellement cellulaire, à la formation des globules rouges (132) et assure une fonction neurologique normale (5).

Les recommandations de consommation en vitamine B12 pour les femmes enceintes sont de 3.5 µg par jour (122)(131)(133). Celle-ci est présente dans la plupart des produits d'origine animale tels que la viande (0.6 à 3 µg pour 100 g⁵⁶), les œufs (1.9 µg pour 100 g), le poisson⁵⁷ (1.2 µg pour 100 g), le fromage (2.4 µg⁵⁸ pour 100 g), le lait et les yaourts (0.4 µg pour 100 g) (124)(131)(134).

Une carence en vitamine B12, en écartant les étiologies de maladies ou de malabsorption, représente 2% des cas recensés (135). Un déficit en vitamine B12 engendre un déficit en vitamine B9 (131). C'est pourquoi il est essentiel que les femmes enceintes végétaliennes ou ayant une alimentation végétarienne non équilibrée soient supplémentées en vitamine B12

⁵⁴ Est catégorisé d'osmolyte « tout composé qui protège les cellules contre la sécheresse en maintenant une haute osmolalité intracellulaire » (130).

⁵⁵ Les valeurs nutritionnelles des aliments pour la choline ne sont pas référencées dans la table de Souci et coll.(124).

⁵⁶ Respectivement, valeurs de la teneur en B12 du jambon de porc cuit et de la viande de cheval (124)

⁵⁷ Valeur moyenne de la teneur en B12 pour 100g de flétan, de carrelet et de cabillaud (124)

⁵⁸ Valeur moyenne de la teneur en B12 pour 100g d'Emmentaler, de cottage cheese, de camember et de gruyère.

(131). De plus, la carence provoque un défaut de synthèse de l'ADN ainsi qu'un défaut de formation de la myéline⁵⁹ (134).

2.9.7. Vitamine B2 (riboflavine)

La vitamine B2, appelée riboflavine, est une vitamine hydrosoluble (137). Elle intervient comme composé de diverses coenzymes (138). Elle participe à de nombreuses réactions dans les métabolismes des lipides, glucides et protéines et également à la production d'énergie par la chaîne respiratoire (137). Finalement, elle transforme les vitamines B6 et B9 en leurs formes actives (5).

Les recommandations de consommation alimentaire pour les femmes enceintes sont de 1.3 à 1.5 mg par jour (122)(133)(137). La vitamine B2 se retrouve dans de nombreuses denrées d'origine animale telles que la viande ou le lait (environ 0,2 mg pour 100 g). Les légumes verts comme les épinards (0,2 mg pour 100 g) et les brocoli (0.18 mg pour 100 g) en contiennent également (82)(124).

La carence en vitamine B2 est plutôt rare au vu des réserves corporelles importantes et des nombreuses sources alimentaires (122). Toutefois, une carence sévère en vitamine B2 peut affecter un grand nombre de systèmes enzymatiques (138). Ce déficit s'accompagne la plupart du temps par une insuffisance en vitamines du groupe B (par exemple la vitamine B6) (82). Une carence chez la femme enceinte induit 4,7 fois plus de risques de développer une pré-éclampsie, c'est-à-dire une augmentation de la pression artérielle, une présence de protéines dans les urines et des œdèmes (138). Ces problèmes induisent un mauvais fonctionnement du placenta et un apport moindre en nutriments et en oxygène (139). Le fœtus souffre alors d'un retard de croissance intra-utérin et le risque de prématurité est augmenté (139).

2.9.8. Vitamine B6 (pyridoxine)

La vitamine B6, nommée également pyridoxine, est une vitamine hydrosoluble impliquée dans les métabolismes des acides aminés, des lipides, dans la synthèse de glycogène et de neurotransmetteurs (5)(132). De plus, elle participe à la synthèse de l'hémoglobine (132)(140).

Les recommandations nutritionnelles s'élèvent à 1.9 à 2 mg par jour pour les femmes enceintes (122)(133). La vitamine B6 est apportée par les protéines d'origine végétale ou animale (122). Les principales sources sont les sardines et le saumon (1 mg pour 100 g), les lentilles⁶⁰ (0,55 mg pour 100 g), les germes de blé (0,5 mg pour 100 g), le foie de veau (0.2 mg pour 100 g) (124).

Les femmes enceintes ne représentent pas un groupe à risque de carences (122). Cependant, une carence en vitamine B6 provoque des dermatites et des inflammations des

⁵⁹ La myéline est « une substance composée de lipides et de protéines, gainant certaines fibres nerveuses » (136).

⁶⁰ Graines sèches

muqueuses, des gerçures à la bouche et aux lèvres, certaines formes d'anémies et des troubles neurologiques (140). De plus, un déficit en vitamine B6 peut induire une hyperhomocystéinémie puisque l'homocystéine ne peut plus être dégradée en cystéine (5). L'hyperhomocystéinémie induit le développement de thromboses artérielles ou veineuses ainsi qu'une athérosclérose précoce (141).

2.9.9. Micronutriments et maladies

Les micronutriments du métabolisme C1 sont de plus en plus étudiés (1). Ils sont étroitement liés avec le risque de développer certaines maladies (6).

Les variations génétiques ne provoquent a priori pas de grandes variations des besoins en nutriments pour la population générale. En effet, une fausse-couche est provoquée lorsque les génomes des fœtus sont incompatibles avec les nutriments in utero (142). Par contre, les personnes avec des variations génétiques qui nécessitent des différences plus subtiles en nutriments seront plus sujettes à développer des maladies métaboliques dans un contexte environnemental précis (142).

Une carence alimentaire en l'un de ces micronutriments conduit à la perte de méthylation de l'ADN chez les humains et les animaux de laboratoire (6). Il est prouvé que les déficits de méthylation sont impliqués dans de nombreuses pathologies (108). Simar et coll. (143) ont observé chez les humains que le risque de développer une obésité ou un diabète de type 2 est augmenté lorsque les méthylations sont altérées. De plus, dans les études expérimentales sur les animaux, un déficit ou une consommation excessive de méthionine, de folates, de vitamine B12 et de choline sont tous deux liés à l'augmentation des cas de cancers (30) et augmentent le risque de maladies cardio-vasculaires et neurologiques, de spina bifida et de fausses-couches (44).

L'ingestion excessive ou déficitaire d'un ou de plusieurs micronutriments présentés ci-dessus affecte le métabolisme C1. Ce phénomène peut avoir des conséquences importantes pour l'embryogénèse (43)(120). Malheureusement, l'effet propre à chaque micronutriment ou à leur combinaison sur la croissance fœtale reste une question en suspens en raison des données insuffisantes et des limitations méthodologiques rencontrées (6)(24).

2.10. Programmation fœtale et période périconceptionnelle

La période périconceptionnelle chez la femme dure environ 5 à 6 mois (42). Elle englobe la fertilité, la conception, l'implantation du blastocyste⁶¹ et l'organogenèse fœtale (43) jusqu'à environ 10 semaines de gestation (42). Les apports en nutriments doivent être optimaux durant cette période pour soutenir les taux élevés de division cellulaire (43)(126). De plus, les apports en nutriments ainsi que les expositions environnementales peuvent affecter le développement du fœtus et la croissance des descendants à travers des mécanismes épigénétiques (6)(9)(145). C'est pourquoi la période périconceptionnelle est décisive dans l'établissement de marques épigénétiques sur le génome du fœtus (6)(90).

Comme expliqué auparavant, certains micronutriments induisent des adaptations ou des altérations dans l'expression des gènes (1)(9). La susceptibilité de l'embryon⁶² à ces adaptations est appelée « programmation fœtale », « programmation métabolique » ou « empreinte métabolique » (1)(44). La programmation fœtale commence avant la période de développement embryo-fœtale et perdure jusqu'à la naissance de l'enfant⁶³. Les adaptations créées peuvent persister jusqu'à l'âge adulte et se transmettre de génération en génération (1)(9)(30)(44).

Une alimentation maternelle inadéquate⁶⁴ pendant la programmation fœtale et plus particulièrement durant la période périconceptionnelle a des conséquences importantes sur la santé de la descendance (9). Selon l'hypothèse de Barker (50)(63), il existe des associations entre un environnement nutritif sous-optimal et le développement de maladies métaboliques à l'âge adulte telles que l'obésité, l'hypertension artérielle et la résistance à l'insuline (figure 22)(9)(44).

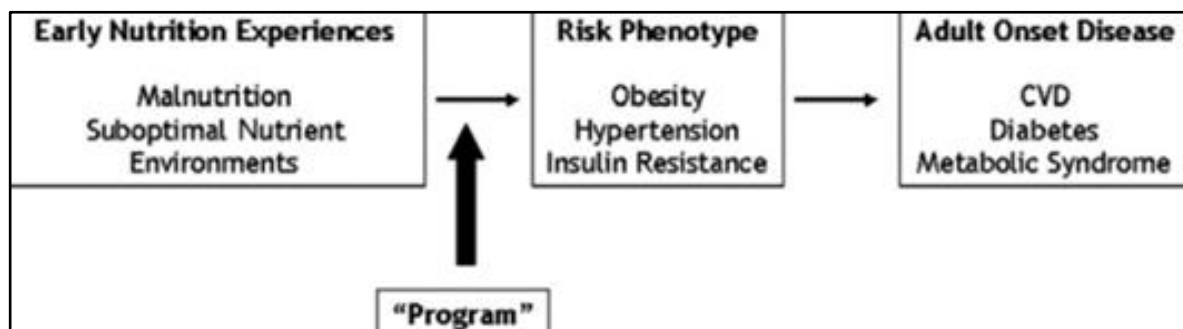


Figure 22 : Origine fœtale des maladies métaboliques. Les expositions environnementales in utero «programment» le risque pour le fœtus de développer, à l'âge adulte, des maladies cardio-vasculaires (CVD), du diabète de type 2 ou un syndrome métabolique.

⁶¹ Le blastocyste est un « embryon entre le 5^{ème} et le 7^{ème} jour après la fécondation, au moment de son implantation utérine » (144).

⁶² L'embryon est le « résultat de la fécondation d'un ovocyte par un spermatozoïde » (146).

⁶³ Entretien du 5 janvier 2015 avec W. Wahli et N. Constantin

⁶⁴ Carences ou excès en micronutriments

2.10.1. Syndrome métabolique

La figure 23 (9) présente l'importance de la période périconceptionnelle sur la santé de la descendance selon le lien de causalité hypothétique entre les modifications épigénétiques et les phénotypes de maladies métaboliques.

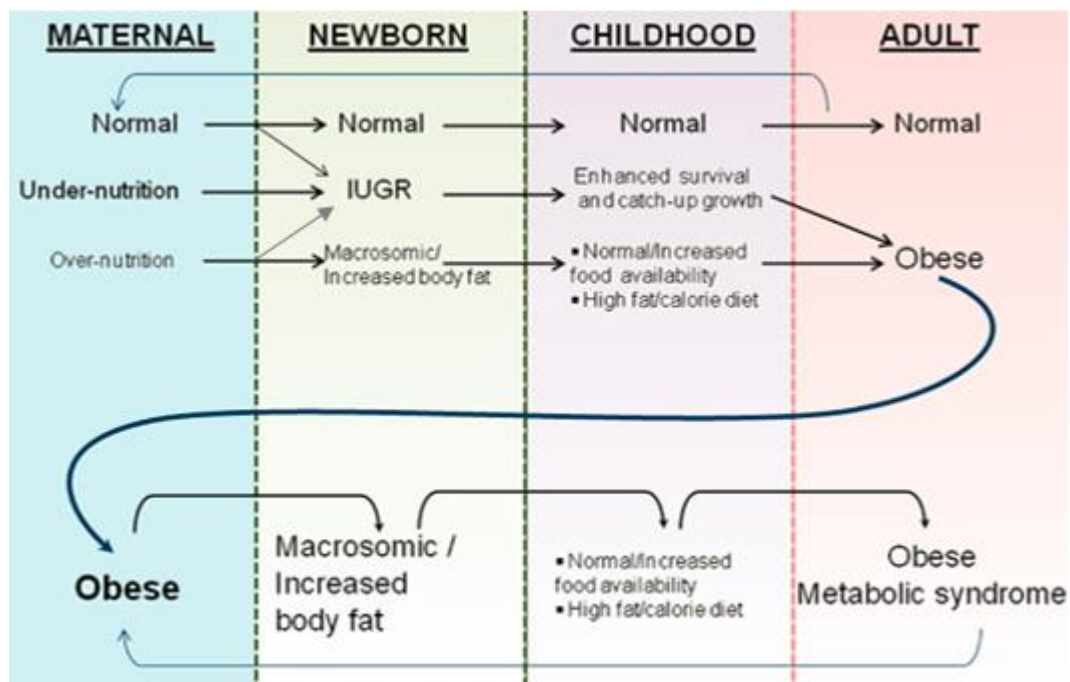


Figure 23. Influence de l'état de santé et des apports nutritionnels maternels sur le développement de l'obésité et/ou du syndrome métabolique chez sa descendance. IUGR = IntraUterine Growth Restriction (restriction de croissance intra-utérine).

Selon cette hypothèse, les mères de poids normal⁶⁵ avec une prise de poids recommandée durant la grossesse (entre 11.5 et 16 kg (125)) donnent naissance à des nouveau-nés ayant un poids et une adiposité dans les normes (9). Ces bébés deviennent généralement des adultes ayant une adiposité et un profil métabolique normaux (figure 23)(9).

La malnutrition⁶⁶ intra-utérine pendant la période périconceptionnelle provoque des changements épigénétiques persistants dans l'épigénome du fœtus (5). Ceux-ci peuvent altérer définitivement son métabolisme à l'âge adulte (5). La sous-nutrition chez des mères de poids normal ou inférieur à la norme⁶⁷ provoque une augmentation des cas de prématurité ou de restriction de croissance intra-utérine (9). Confrontés à l'offre alimentaire abondante, les nouveau-nés deviendraient des individus obèses et souffriraient du syndrome métabolique car ils auraient été « programmés » pour faire face à une restriction alimentaire (figure 23)(7)(9)(30)(148). Le fœtus ayant survécu dans un environnement utérin déficitaire en énergie activerait des gènes de stockage (7)(22). Des études longitudinales menées pendant la famine au Pays-Bas en 1944 et 1945 (Dutch Hunger Winter) ont démontré que la

⁶⁵ Avec un indice de masse corporelle (IMC) se situant entre 18.5 et 25 kg/m² (147)

⁶⁶ Sous-nutrition ou surnutrition

⁶⁷ Avec un IMC se situant en-dessous de 18.5 kg/m² (147)

dénutrition prénatale est associée à une intolérance au glucose ainsi qu'à une augmentation de l'IMC, de la résistance à l'insuline et du taux de cholestérol sérique (5)(40).

La suralimentation prédisposerait également la descendance à l'obésité (7). On observe une nette augmentation des nouveau-nés présentant un petit poids de naissance et une croissance intra-utérine diminuée chez des femmes ayant eu une alimentation riche en graisses (149). Il est aussi observé que l'obésité maternelle provoque une augmentation de 25 % de l'incidence de nouveau-nés présentant une masse grasse augmentée et une macrosomie⁶⁸ (figure 23)(9)(151).

En résumé, la sous-alimentation et la suralimentation périconceptionnelle peuvent contribuer à l'évolution de la population vers l'obésité et le syndrome métabolique s'apparentant à un cercle vicieux (9). Les individus devenus obèses présentent à leur tour un risque augmenté de donner naissance à des nouveau-nés possédant une masse grasse augmentée (9). Ceux-ci sont alors à risque de développer une obésité et un syndrome métabolique à l'âge adulte (figure 23)(9). Finalement, la malnutrition durant l'enfance, l'adolescence ou la grossesse de la mère peut exercer un effet sur le métabolisme des deux générations futures (1).

2.10.2. Remise à zéro

La « remise à zéro » se définit par une déméthylation globale de l'ADN du zygote⁶⁹ au moment de la fécondation (1). En d'autres termes, elle se caractérise par l'effacement des méthylations de l'ADN (40). La remise à zéro provoque également la suppression des modifications épigénétiques acquises par les parents qui ne sont ainsi pas transmises aux enfants (6). Suite à la remise à zéro, l'établissement de nouvelles méthylations pendant l'implantation dans la paroi utérine rend possible le développement du zygote (6)(153). Celui-ci est alors une masse cellulaire hyperméthylée qui formera l'embryon (5). C'est durant l'établissement des nouvelles méthylations que le zygote est particulièrement sensible à l'environnement intra-utérin (7). L'état nutritionnel de la mère joue à ce moment-là un rôle crucial dans la programmation foétale (7).

Toutefois, il arrive que certaines méthylations persistent durant la remise à zéro (1)(7). Ce processus reste à l'heure actuelle encore inconnu (1). Ceci induit la transmission transgénérationnelle de certaines empreintes génomiques (7). Ce phénomène participe à l'hypothèse du lien de causalité entre les modifications épigénétiques et les phénotypes de maladies métaboliques (1)(9).

Par le processus de transmission transgénérationnelle, le père a également une influence sur les modifications épigénétiques du fœtus (1). Nous n'entrerons pas plus dans les détails au sein de ce travail.

⁶⁸ La macrosomie foétale désigne un nouveau-né dont le poids dépasse 4 kg à la naissance (150).

⁶⁹ Le zygote est le « nom scientifique donné à l'œuf fécondé, c'est-à-dire à la cellule vivante, encore non divisée, résultant d'une fécondation » (152).

2.10.3. Conclusion

En conclusion à ce cadre de référence, voici les exemples les plus connus permettant de mettre en lien l'influence des micronutriments donneurs de groupements méthyles sur les mécanismes épigénétiques pendant la programmation fœtale. Ces exemples mettent en évidence l'importance des mécanismes épigénétiques participant au phénotype des descendants à l'âge adulte.

Le premier exemple est celui des abeilles. Bien qu'elles soient génétiquement identiques, les larves des abeilles deviennent soit des reines soit des abeilles travailleuses stériles selon la sorte de miel reçue (105). Elango et coll. (154) ainsi que Hunt et coll. (155) ont ainsi démontré que ces deux phénotypes sont déterminés par le biais de modifications épigénétiques engendrées par leur alimentation.

Le deuxième exemple est celui des souris ayant une altération du gène « axin ». Ces souris présentent toutes une queue coudée⁷⁰ (128). Les femelles axin ont été supplémentées en acide folique, vitamine B12, choline et bêtaïne deux semaines avant l'accouplement, pendant la gestation et la lactation jusqu'à ce que les descendants aient 21 jours (156). La supplémentation a induit une hyperméthylation et la mise sous silence du gène axin (128)(156). L'incidence du phénotype de queues coudées a été réduite de moitié comparé aux descendants de femelles non supplémentées (55)(156).

Le dernier exemple illustrant l'influence des micronutriments donneurs de groupements méthyles est celui de la souris « agouti ». Ces souris portant le gène agouti sont de couleur jaune et sont plus susceptibles de développer une obésité, un diabète et certains cancers (30)(157). Les chercheurs ont supplémenté les femelles agouti en acide folique, vitamine B12, choline et bêtaïne deux semaines avant l'accouplement et durant toute la gestation (157). Leurs descendants ont alors présenté un pelage brun, étaient minces et vivaient plus longtemps que les descendants des femelles agouti non supplémentées (157). Le gène agouti indésirable a été hyperméthylé et mis sous silence (153)(157). Ces observations démontrent que la supplémentation en micronutriments donneurs de groupements méthyles des femelles malades peut avoir un impact positif sur la santé et la longévité de leurs descendants (30).

⁷⁰ Ou un nœud à la queue (128)

3. Questions de recherche

Notre travail regroupe deux questions de recherche.

La première concerne les recherches expérimentales menées sur les animaux permettant de comprendre l'impact des micronutriments donneurs de groupements méthyles sur l'expression génique des descendants. Nous souhaitons également étudier l'impact des modifications épigénétiques des descendants sur le risque de développer un syndrome métabolique à l'âge adulte. Les recherches menées sur les animaux offrent plusieurs avantages. Tout d'abord, il est possible de contrôler l'environnement afin d'établir un lien de causalité quant à l'intervention étudiée⁷¹. Ensuite, les animaux atteignent rapidement leur maturité d'où l'intérêt de les utiliser pour les recherches. De plus, la nutriginomique étant un domaine étudié depuis une quinzaine d'années, il n'existe, à l'heure actuelle, aucune étude menée chez les humains ayant suivi les sujets jusqu'à leur âge adulte (24). C'est pourquoi il est essentiel d'inclure les études expérimentales menées sur les animaux dans notre revue systématique de littérature.

La seconde question de recherche concerne les études menées sur les femmes en période périconceptionnelle. Nous souhaitons étudier l'impact des micronutriments donneurs de groupements méthyles sur l'expression génique du nouveau-né. Selon le Professeur Pralong (24), l'étude des modifications épigénétiques du fœtus date de 10 à 12 ans et il n'est de ce fait pas encore possible de relier des modifications épigénétiques spécifiques avec le développement d'un syndrome métabolique à l'âge adulte.

3.1. Première question de recherche

Voici comment s'articule la première question de recherche sous la forme « Population-Intervention-Comparaison-Outcome (PICO) ».

Population :	Les femelles adultes en période périconceptionnelle
Intervention :	Le déficit ou la supplémentation en micronutriments donneurs de groupements méthyles
Comparaison :	Sans déficit ou sans supplémentation en micronutriments donneurs de groupements méthyles
Outcome 1 :	Les modifications épigénétiques des descendants
Outcome 2 :	Le développement du syndrome métabolique à l'âge adulte pour les descendants

De ce modèle découle la question de recherche suivante :

Quelles sont les modifications épigénétiques induites chez les descendants par le déficit ou la supplémentation périconceptionnel des femelles en micronutriments donneurs de groupements méthyles en lien avec le développement d'un syndrome métabolique à l'âge adulte ?

⁷¹ Mail du Dr. Dupertuis, 29 juin 2015

3.2. Deuxième question de recherche

Voici comment s'articule la deuxième question de recherche sous la forme « PICO » :

Population :	Les femmes adultes européennes, âgées de 18 ans jusqu'à la ménopause, en période périconceptionnelle
Exposition :	La supplémentation en micronutriments donneurs de groupements méthyles
Comparaison :	Sans supplémentation en micronutriments donneurs de groupements méthyles
Outcome :	Les modifications épigénétiques du nouveau-né

De ce modèle découle la question de recherche suivante:

Quelles sont les modifications épigénétiques du nouveau-né induites par la supplémentation périconceptionnelle de la femme en micronutriments donneurs de groupements méthyles ?

3.3. Hypothèses

Voici les deux hypothèses de notre première question de recherche.

1. Les descendants de femmes bénéficiant d'une supplémentation périconceptionnelle en micronutriments donneurs de groupements méthyles ont des hyperméthylations de certaines régions de l'ADN et sont moins à risque de développer un syndrome métabolique à l'âge adulte.
2. Les descendants de femmes ayant reçu une alimentation périconceptionnelle déficiente en micronutriments donneurs de groupements méthyles ont des hypométhylations de certaines régions de l'ADN et sont plus à risque de développer un syndrome métabolique ultérieurement.

Voici l'hypothèse de notre seconde question de recherche.

1. Le nouveau-né d'une mère bénéficiant d'une supplémentation périconceptionnelle en micronutriments donneurs de groupements méthyles a des hyperméthylations de certaines régions de l'ADN comparé à celui né d'une mère sans supplémentation périconceptionnelle.

4. Buts et objectifs

4.1. Buts

Le but premier de ce travail est de faire le point sur les connaissances actuelles au sujet de l'impact de la supplémentation ou le déficit périconceptionnel en micronutriments donneurs de groupements méthyles sur les modifications épigénétiques en lien avec le développement du syndrome métabolique à l'âge adulte.

Le deuxième but est de mettre en évidence les éventuelles corrélations entre les modifications épigénétiques observées chez les animaux induisant un syndrome métabolique et celles observées chez les nouveau-nés. La présence de corrélations nous permettrait de proposer des pistes d'études à effectuer chez les humains afin de définir la part de responsabilité des modifications épigénétiques induites durant la grossesse sur le développement du syndrome métabolique à l'âge adulte.

4.2. Objectifs principaux et secondaires

1. Sélectionner, au sein de la littérature scientifique, des articles traitant de notre question de recherche d'après leurs titres.
 - 1.1. Utiliser les bases de données Cinahl et PubMed.
 - 1.2. Inclure entre 40 et 60 articles.
2. Inclure des études après lecture des abstracts.
 - 2.1. Inclure les études qui correspondent à nos critères d'inclusion.
3. Inclure des études après lecture du texte en entier.
 - 3.1. Utiliser la grille d'analyse critique de l'Academy of Nutrition and Dietetics (AND) (Quality Criteria Checklist) (annexe I), mise à jour en juin 2014.
 - 3.2. Inclure au final entre 8 et 12 articles scientifiques dans notre revue systématique de littérature.
 - 3.3. Remplir pour chaque étude la grille de lecture descriptive de la filière Nutrition et diététique de 2014 (annexe II).
4. Comparer les études entre elles.
 - 4.1. Créer deux tableaux, un pour les études sur les animaux et un pour les études sur les femmes et y saisir les variables appropriées.
 - 4.2. Comparer les résultats des études entre elles au sein de la même question de recherche puis mettre en évidence les éventuelles corrélations entre les résultats des études menées sur les animaux et sur les femmes.
5. Compléter les apports théoriques apportés par les livres ainsi que les études et amener un point de vue pratique à notre travail de recherche.
 - 5.1. Réaliser plusieurs entretiens directifs avec des spécialistes de la nutrigenomique.

6. Lister les perspectives engendrées par la nutriginomique.
 - 6.1. Décrire le rôle et l'impact de la nutriginomique en termes de prévention primaire, de nutrition personnalisée et de santé publique.
 - 6.2. Citer les supports utilisés par les industries agroalimentaires et la pharmacogénomique découlant des recherches en nutriginomique.
 - 6.3. Déterminer la nécessité d'adapter la formation professionnelle en incluant des modules de cours sur le domaine de la nutriginomique.

7. Décrire les enjeux éthiques impliqués dans les prises en charge nutritionnelles basées sur le génome des individus.
 - 7.1. Décrire les intérêts économiques concernant le domaine de la nutriginomique.
 - 7.2. Citer les enjeux de la nutrition personnalisée.
 - 7.3. Déterminer les impacts concernant les réactions comportementales et émotionnelles liées à la nutriginomique.
 - 7.4. Décrire la responsabilité des femmes enceintes envers la santé de leur futur enfant.

5. Méthodologie

5.1. Description du projet de recherche

Notre travail de recherche consiste en une revue systématique de littérature. La première étape a été de créer le protocole du travail (annexe III) qui a été validé le 26 janvier 2015. La méthodologie de ce travail est expliquée à partir du point 5.2.

En plus de la revue systématique de littérature, nous avons décidé de réaliser plusieurs entretiens directifs avec des experts du domaine.

Premièrement, nous avons rencontré le Professeur W. Wahli et Mme N. Constantin le 5 janvier 2015 lors d'une journée dédiée à la nutriginomique au sein de la filière Nutrition et diététique. Le Pr. W. Wahli est spécialiste en endocrinologie moléculaire, travaille à l'université de Lausanne ainsi qu'à Lee Kong Chian School of Medicine à Singapour (1). Madame N. Constantin est responsable de la recherche au centre intégratif de génomique de l'Université de Lausanne (1).

Nous avons ensuite pris contact avec le centre de recherche de l'Université de Lausanne. Le Professeur F. Pralong, chef du service d'endocrinologie, de diabétologie et du métabolisme et vice-doyen de la faculté de biologie et médecine au CHUV⁷² a accepté de nous recevoir le 6 janvier 2015.

De plus, le Docteur T. Brun, titulaire d'un Ph.D en biochimie et travaillant comme collaborateur scientifique au Département de Physiologie Cellulaire et Métabolisme au Centre Médical Universitaire de Genève (158) nous a accordé un entretien le 6 mai 2015. Il nous a ensuite proposé son expertise quant à la relecture du cadre de référence de notre travail et a accepté d'être membre du jury lors de la soutenance.

Enfin, le Docteur Y. Dupertuis, biostatisticien aux Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) au sein de l'équipe de Nutrition (159) nous a fait bénéficier de son expertise concernant les pratiques courantes des chercheurs avec les animaux de laboratoire.

La prise de contact avec les experts s'est effectuée par e-mails archivés et conservés dans un dossier afin de garantir leur traçabilité. Les questions posées au sein des entretiens sont également archivées et permettent de compléter les apports théoriques apportés par nos recherches et les études incluses dans notre revue systématique de littérature.

Nous avons également réalisé deux fiches de lecture concernant les livres « La nutriginomique dans votre assiette » (1) et « Les secrets du tissu adipeux » (7). Ceux-ci nous ont permis de comprendre les notions de base de la nutriginomique ainsi que ses implications à long terme.

5.2. Stratégie de recherche documentaire

Nous avons sollicité Mme M. Benoist, bibliothécaire travaillant au Centre de Documentation des Caroubiers, afin de nous orienter vers les bases de données les plus appropriées pour notre revue systématique de littérature. Notre choix s'est porté sur PubMed et Cinahl.

⁷² Informations recueillies dans les e-mails échangés

Nous avons ensuite créé un journal de bord (annexe IV). Celui-ci recense chaque recherche fructueuse pour laquelle le nom de la base de données, la date de la recherche, les mots-clés utilisés et les champs sélectionnés, le nombre total d'articles trouvés et le nombre d'articles sélectionnés sont inscrits.

Chaque recherche effectuée sur la base de données de PubMed est enregistrée sur le compte en ligne « My NCBI ». Ce compte nous permet de conserver l'historique de nos recherches et d'avoir accès aux nouveaux articles mis en ligne récemment correspondant aux mots-clés sélectionnés.

Chaque article inclus dans notre revue systématique de littérature est enregistré dans une bibliothèque commune en ligne sur le logiciel « Zotero ».

5.2.1. Mots-clés

Les deux questions de recherche ont été divisées en différents concepts. Chaque concept a été traduit en « Mesh Terms⁷³ » (160) (annexe V) grâce à la plateforme HONselect⁷⁴ (161) pour la base de données PubMed.

Les différents concepts ont également été traduits en « Headings⁷⁵ » (162) (annexe V) pour effectuer les recherches sur la base de données Cinahl.

5.2.2. Limites

Notre thème de travail de Bachelor étant récent (1), aucune limite n'a été utilisée lors des recherches sur les deux bases de données. C'est pourquoi nous avons inscrit les « Mesh Terms » et les « Headings » dans le champ de recherche « All Fields ».

5.2.3. Critères d'inclusion et d'exclusion

Nos critères d'inclusion ne présentent aucune limite de date de parution pour la même raison citée ci-dessus. Concernant les études expérimentales menées sur les animaux, les revues systématiques de littérature et les études cliniques randomisées sont incluses. Quant aux études menées sur les femmes, les critères d'inclusion concernent les revues systématiques, les essais cliniques randomisés, les cohortes ainsi que les études transversales. Toutes les études doivent provenir des deux bases de données PubMed et Cinahl. Elles doivent être écrites en anglais ou en français.

La population de notre première question de recherche inclut les femelles de toutes les espèces puisque les recherches dans le domaine de la nutriginomique sont encore

⁷³ « Le Medical Subject Headings (MeSH), thésaurus biomédical de référence, est un outil d'indexation, de catalogage et d'interrogation des bases de données de la National Library of Medicine, Bethesda, USA (NLM), notamment MEDLINE/PubMed » (160).

⁷⁴ Plateforme de recherche de termes médicaux en anglais et en français

⁷⁵ Les Cinahl Headings sont les termes utilisés pour assigner les titres des articles dans la base de données Cinahl

novatrices. Nous avons choisi d'étudier la période périconceptionnelle pour les deux questions de recherche puisque les recommandations nutritionnelles de supplémentation en certains micronutriments donneurs de groupements méthyles tels que la vitamine B9 sont en vigueur durant cette période (163). De plus, l'intervention menée au sein des études de la première question de recherche se doit d'être soit une supplémentation, soit un déficit afin de pouvoir comparer et étudier les résultats dans les deux cas. Les résultats étudiés doivent concerner soit les modifications épigénétiques des descendants, soit le développement du syndrome métabolique à l'âge adulte ou encore ces deux outcomes réunis.

Notre deuxième question de recherche concerne les femmes adultes âgées de 18 ans jusqu'à la fin de leur fertilité se traduisant par la ménopause. Nous avons décidé de ne pas inclure les femmes mineures car les recommandations nutritionnelles les concernant diffèrent de celles des femmes adultes (164). Notre intérêt s'est concentré sur les femmes européennes car les habitudes alimentaires sont relativement différentes d'un continent à l'autre (165). La population est alors comparable entre les études, ce qui nous permet d'éviter les biais de sélection. L'exposition doit concerner la supplémentation en micronutriments donneurs de groupements méthyles. Il n'est évidemment pas éthique de rendre déficitaire les femmes en période périconceptionnelle en ces micronutriments. Finalement, les résultats doivent concerner les modifications épigénétiques du nouveau-né. Les critères d'exclusion s'apparentent ainsi à tout ce qui est en marge des critères d'inclusion.

5.3. Sélection des études

Les recherches menées sur PubMed et Cinahl nous ont amenées à retenir les études s'intéressant globalement au thème de notre travail de Bachelor. Nous avons ensuite sélectionné les études individuellement afin de limiter les biais de subjectivité. Nous avons organisé des mises en commun pour discuter de l'inclusion et de l'exclusion définitives des études à chaque étape sur la base des critères présentés ci-dessus. Les justifications de l'exclusion de chaque étude ont été répertoriées dans les annexes VI et VII.

5.3.1. Sélection des études par titre

De toutes les études retenues au départ, une sélection a été effectuée par leur titre selon nos critères. Une justification a été formulée pour toutes les études exclues. Le document recensant l'inclusion et l'exclusion des études par leur titre est répertorié à l'annexe VI.

5.3.2. Sélection des études par abstract

Nous avons procédé de manière identique pour la sélection des études par leur abstract. Le document recensant l'inclusion et la justification de l'exclusion des études est répertorié à l'annexe VII.

5.3.3. Sélection des études par le texte en entier

Les études ont été incluses de manière définitive après la lecture de leur texte en entier selon nos critères. Les études exclues ont tout de même apporté des informations complémentaires à nos recherches. Le document concernant la justification de l'exclusion des dernières études est également répertorié à l'annexe VII.

5.4. Evaluation de la qualité des études

Les neuf études ont été lues et analysées individuellement grâce à la grille de lecture descriptive de la Haute Ecole de Santé de Genève, filière Nutrition et diététique (annexe II).

Nous avons ensuite déterminé de la qualité de chacune des études pour pouvoir comparer et analyser leurs résultats avec un regard critique. Pour ce faire, nous avons utilisé la Quality Criteria Checklist de l'Academy of Nutrition and Dietetics (AND) version 2014 (annexe I). L'évaluation de la qualité des études a également été réalisée individuellement afin de limiter la subjectivité. Nous avons ensuite comparé et argumenté chacun de nos résultats afin de trouver un consensus.

5.5. Extraction des données et variables

L'extraction des données se présente sous la forme de deux tableaux à double entrée (annexes VIII et IX). Le premier tableau réunit les études expérimentales menées chez les animaux. Le deuxième comporte les études menées chez les femmes. Les variables à recueillir ont été déterminées par les deux questions de recherche, les facteurs de confusion propres à chacune d'elles et par les variables se trouvant dans la grille d'analyse de la filière.

Les variables concernant les études expérimentales menées chez les animaux sont présentées à l'annexe VIII. Les variables relatives aux études menées chez les femmes sont présentées à l'annexe IX.

5.6. Synthèse et analyse des données

Les tableaux de variables synthétisent les différentes études. Ces tableaux nous permettent d'avoir une vision d'ensemble des études concernant la même question de recherche et facilite ainsi leurs analyses et comparaisons. Grâce à l'analyse qualitative et aux tableaux récapitulatifs, nous pouvons alors tirer des conclusions probantes nous permettant de répondre à nos questions de recherche.

5.7. Planification

Afin de planifier au mieux la réalisation de ce travail de Bachelor, nous avons décidé d'utiliser le diagramme du programme « GanttProject » version 2.6.1 (annexe X). Ce

calendrier évolutif nous permet d'ordonner les différentes tâches à réaliser. Le calendrier commence à partir du 1^{er} septembre 2014 et se termine le 31 juillet 2015.

Le diagramme se divise en plusieurs jalons. Chaque jalon comprend la description des différentes tâches à effectuer, leur attribution ainsi que leurs délais. Nous avons opté pour un code couleur afin d'organiser notre travail. Le jalon jaune correspond aux périodes de stages. Le jalon bleu représente les périodes de vacances et de temps libre. Le jalon rouge correspond aux délais de remise de travaux et aux rendez-vous. Le jalon violet représente les périodes d'avancement de parties spécifiques du travail. Finalement, le jalon noir correspond aux périodes durant lesquelles il ne nous sera pas possible d'avancer notre travail de recherche (annexe X).

5.8. Ethique

La revue systématique de littérature ainsi que les entretiens directifs ne soulèvent pas de question éthique en particulier.

En effet, aucune mesure n'est faite directement sur la population de recherche. Toutes nos variables sont collectées au sein d'études déjà menées. De ce fait, nous n'avons pas eu à réaliser de questionnaire de consentement. Les trois principes de base de l'éthique, bienfaisance et non-malfaisance, justice et équité ainsi qu'autonomie sont également respectés (166).

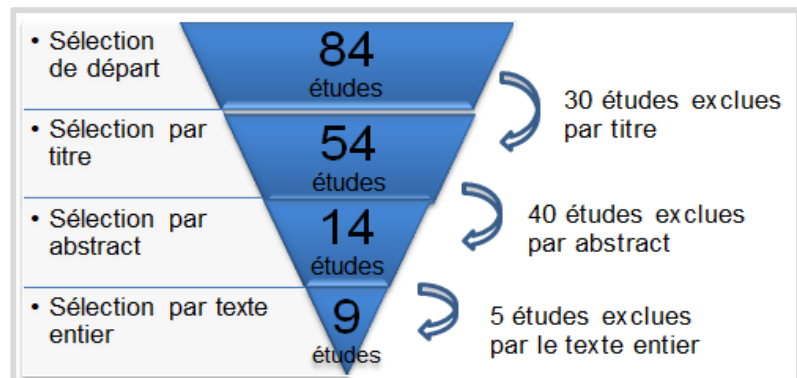
Ainsi, ce travail de Bachelor n'a pas besoin d'être soumis à une commission d'éthique. Nous déclarons n'avoir aucun lien d'intérêt avec les experts du domaine interviewés.

6. Résultats

6.1. Résultats de la revue systématique de littérature

Les recherches menées sur PubMed et Cinahl nous ont amenées à retenir 84 études s'intéressant globalement au thème de notre travail de Bachelor (figure 24). Des 84 études retenues au départ, 54 ont été sélectionnées par leur titre selon nos critères d'inclusion (cf. sous-chapitre 5.2.3.) (figure 24). Nous avons ensuite inclus 14 études par leurs abstracts pour la lecture des textes entiers (figure 24). Neuf des 14 études ont été incluses au final au sein de notre revue systématique de littérature (figure 24).

Figure 24 : Etapes de la sélection des études incluses dans la revue systématique de littérature.



Des neuf études incluses, quatre concernent des études expérimentales menées sur les animaux, deux sont des études menées sur les femmes et trois consistent en des revues de littérature⁷⁶ (figure 25). Les études expérimentales menées sur les animaux sont toutes des études cliniques randomisées (figure 25). Les études menées sur les femmes comprennent une étude transversale et une cohorte (figure 25). Des quatre études menées sur les animaux, trois sont de qualité positive et une est de qualité neutre. Les deux études menées sur les femmes sont de qualité neutre. Les trois revues de littérature n'ont pas pu être analysées selon la grille de qualité de l'AND (annexe I). Leur méthodologie n'est pas explicitée.

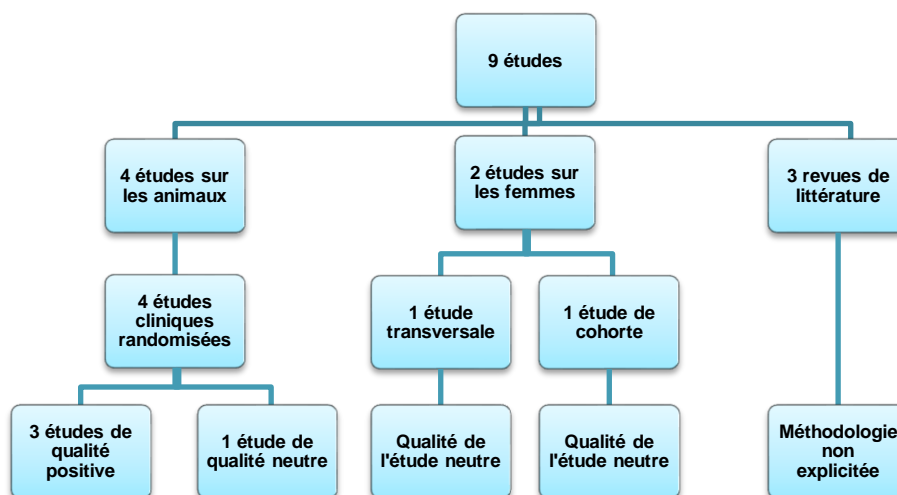


Figure 25 : Organigramme du design et de la qualité des études incluses dans la revue systématique de littérature.

⁷⁶ Synthèse des études menées sur les femmes et sur les animaux s'intéressant à la supplémentation ou au déficit en micronutriments en période périconceptionnelle.

6.2. Présentation des études menées sur les animaux

Tableau 1 : Présentation des études menées sur les animaux incluses dans la revue systématique de littérature.

Auteurs et année parution	Qualité	Espèces et races	Caractéristiques générales femelles	Génération étudiées (nb)	Expériences menées (nb)	Micronutriments	Intervention	Groupes	Durée intervention (semaines)	Quantité Micronutriments (mg/kg)	Gènes étudiés	Outcomes
G. Smith et coll. 2011 (119)	Positive	Rats Wistar	Age moyen (jours) : 110	1	2	Acide folique, choline et méthionine	Déficit	<p><u>Exp 1 :</u> GC⁷⁷= PreCON GI⁷⁸= PreMD</p> <p><u>Exp 2 :</u> Non liée à la question de recherche</p>	<p><u>Exp 1 :</u> 2 sem. avant accouplement + durant toute la gestation</p>	<p><u>GC :</u> Acide folique : 2 Choline : 2000 Méthionine : 6000</p> <p><u>GI :</u> Acide folique : 0.2 Choline : 200 Méthionine : 600</p>	∅ ⁷⁹	Glycémie
C. Maloney et coll. 2008 (167)	Neutre	Rats Hooded (à capuche)	Age (jours) : 56-70 Poids moyen (g) : 210	1	2	Acide folique, choline et méthionine	Déficit	<p><u>Exp 1 :</u> GC + GI : déficit en : acide folique (-F) acide folique et choline (-FLC) acide folique et méthionine (-FLM), acide folique, choline et méthionine (-FLMLC)</p> <p><u>Exp 2 :</u> GC + GI: (-F) et (-FLMLC)</p>	<p><u>Exp 1 :</u> 2 sem. avant accouplement + 3 sem. durant la gestation</p> <p><u>Exp 2 :</u> 2 sem. avant accouplement + durant toute la gestation</p>	<p><u>GC :</u> Acide folique : 2 choline : 2000 méthionine : 5600</p> <p><u>(-F) :</u> Acide folique : 0 Choline : 2000 Méthionine : 5600</p> <p><u>(-FLC) :</u> Acide folique : 0 Choline : 1000 Méthionine : 5600</p> <p><u>(-FLM) :</u> Acide folique : 0 Choline : 2000 Méthionine : 2300</p> <p><u>(-FLMLC) :</u> Acide folique : 0 choline : 1000 Méthionine : 2300</p>	ARNm des gènes codant pour Acétyl-CoA Carboxylase 1 (ACC1) et Carnitine palmitoyl transférase-1 (L-CPT1) ⁸⁰	<p>Masse grasse</p> <p>Tension artérielle</p> <p>Glycémie</p>

⁷⁷ Groupe contrôle

⁷⁸ Groupe intervention

⁷⁹ Non mesuré dans l'étude

⁸⁰ Régulateurs de la synthèse et de l'oxydation des lipides (90)(168)(169).

Auteurs et année parution	Qualité	Espèces et races	Caractéristiques générales femelles	Génération étudiées (nb)	Expériences menées (nb)	Micronutriments	Intervention	Groupes	Durée intervention (semaines)	Quantité micronutriments (mg/kg)	Gènes étudiés	Outcomes
K. Sinclair et coll. 2007 (170)	Positive	Brebis Scottish Blackface	Age (ans): 5 à 6	1	1	Acide folique, vitamine B12 et méthionine	Déficit	GC et GI	8 sem. avant accouplement + 6 jours après conception	<u>GC</u> : Sulfure ⁸¹ : 2000 Cobalt : 0.7 <u>GI</u> : Sulfure : 800 Cobalt : <0.05	Gènes promoteurs sur 1400 CpG islands	Masse grasse Tension artérielle Glycémie
R. Waterland et coll. 2008 (114)	Positive	Souris agouti	Age (jours) : 21 Obèses, hyper-insulinémiques, hyperphagiques, jaunes légèrement tachetées Génotype Avy/a ⁸² Plus sensibles aux cancers et durée de vie plus courte que les souris avec génotype a/a	3	1	Acide folique, vitamine B12, bétaïne et choline	Supplémentation	GC et GI	<u>Génération 1</u> 7 sem. avant accouplement + toute la gestation + 3 sem. jusqu'au sevrage des descendants <u>Génération 2 et 3</u> Idem	<u>GC</u> : Acide folique : 2 B12 : 0.06 Bétaïne : Ø Choline : 1890 <u>GI</u> : Acide folique : 5 B12 : 500 Bétaïne : 5000 Choline : 5760	Agouti	Masse grasse

⁸¹ Les carences en sulfure et en cobalt empêchent les microorganismes de synthétiser des acides aminés sulfurés (méthionine) et de la vitamine B12, ce qui induit une carence en ces deux micronutriments et en acide folique (170)(171).

⁸² « Avy » est l'allèle du gène agouti et est dominant (157).

6.3. Résultats de la première question de recherche

6.3.1. Résultats du premier outcome : modifications épigénétiques

6.3.1.1. Résultats du déficit en micronutriments

Le résultat principal est qu'un déficit en micronutriments donneurs de groupements méthyles durant au moins la période périconceptionnelle semble induire une hypométhylation des gènes étudiés.

Selon Sinclair et coll. (170), la majorité des gènes promoteurs associés aux 1400 CpG islands étudiées sont hypométhylés et déméthylés au sein du groupe déficitaire (tableau 2). Les gènes restant sont quant à eux hyperméthylés (tableau 2). Les mères déficitaires présentent une diminution de la SAM ($P < 0.05$) et du rapport SAM/SAH ($P < 0.05$) au sein des cellules granulosa⁸³ (tableau 2). Le taux d'homocystéine plasmatique ($P < 0.001$) et des cellules granulosa ($P < 0.05$) est augmenté au sein du groupe déficitaire (tableau 2). De nombreux loci⁸⁴ diffèrent entre les groupes déficitaire et contrôle, ce qui représente une différence de 4% des 1400 CpG islands ($P < 0.001$)⁸⁵ (tableau 2). Finalement, un peu plus de la moitié des loci altérés sont spécifiques aux mâles alors qu'une minorité sont spécifiques aux femelles ($P < 0.01$) (tableau 2).

Aucun gène spécifique n'est étudié au sein de l'étude de Smith et coll. (119). Toutefois, les auteurs supposent un processus d'hypométhylation par extrapolation des résultats suivants : les femelles déficitaires ($P < 0.05$), leurs fœtus ($P = 0.1$)⁸⁶ ainsi que leurs rats ($P = 0.06$) présentent une diminution des taux hépatiques de la SAM (tableau 2) (annexe XI) (119). Une augmentation du taux d'homocystéine sanguin est observée dans le groupe déficitaire à la conception et durant toute la gestation ($P = 0.02$) (tableau 2). Ce taux se normalise ensuite après l'instauration d'une alimentation « contrôle » au sein des deux groupes deux semaines après la mise bas (tableau 2) (annexe XI) (119).

La méthylation des gènes n'est pas étudiée au sein de l'étude de Maloney et coll. (167). Toutefois, il n'y a pas de différence significative entre l'expression des gènes ACC-1 et L-CPT1 au sein des groupes déficitaire et contrôle (figure 26)(167). La SAM et l'homocystéine n'ont pas été dosées.

Figure 26 extraite de l'étude Maloney et coll. : Expression relative des gènes ACC-1 et L-CPT dans le foie des descendantes femelles âgées de 24 semaines trois heures après l'administration de glucose (test de tolérance). L'expression relative de l'ARNm de ces gènes est exprimée en ratio. Il n'y a pas de différence significative analysée par ANOVA.

(Mean values with their standard errors)						
Diet...	Control (n 6)		- F (n 6)		- F LM LC (n 6)	
	Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM
ACC-1	0.967	0.061	1.045	0.114	0.983	0.116
L-CPT-1	0.775	0.119	0.815	0.234	0.898	0.086

- F, folate-deficient; LM, low-methionine; LC, low-choline.

⁸³ « Partie du follicule ovarien qui se transforme en corps jaune » (172).

⁸⁴ Sites sur les chromosomes (64)

⁸⁵ 1% des CpG islands diffèrent chez les humains lors du processus de vieillissement et moins de 3.4 % varient entre des tumeurs primaires et leurs tissus sains (170).

⁸⁶ Significatif selon les auteurs mais pas de valeur de p de référence (119).

Tableau 2 : Impact du déficit en micronutriments donneurs de groupements méthyles sur les modifications épigénétiques des descendants.

Auteurs	Gènes et sites étudiés	Impact sur méthylation	Impact sur loci et/ou gènes	SAM (mmol/g)	SAH (mmol/g)	SAM/SAH	Homocystéine (µmol/l)
K. Sinclair et coll. (170)	Gènes promoteurs sur 1400 CpG islands	Hypométhylation et déméthylation de 88% des loci étudiés Hyperméthylation des 12% restant des loci étudiés	71 loci différents entre GC et 1 animal du GI 57 loci différents entre GC et 2 ou plusieurs animaux du GI Total= 4% des 1400 CpG différent entre GC et GI (P <0.001) 53 % des loci altérés sont spécifiques aux mâles et 12% sont spécifiques aux femelles (P <0.01)	<u>Mère</u> GC : 99.4 ± 16.3 (pmol/l) (pour 10 ⁶ cellules pour 2 h). GI: 53.0 ± 5.0 (P <0.05)	<u>Mère</u> Mesuré mais non précisé	<u>Mère</u> GC : 14.6 ± 1.4 GI : 10.7 ± 0.7 (P <0.05)	<u>Mère</u> Plasma : GC : 9.6 ± 0.8 GI : 19.3 ± 1.7 (P <0.001) Cellules granulosa : GC : 0.54 ± 0.09 GI : 1.10 ± 0.20 (P <0.05)
G. Smith et coll. (119)	∅	Hypométhylation par extrapolation des résultats sanguins ⁸⁷	∅	<i>Estimations extraites de la figure 3 de l'article (annexe XI)</i> <u>Exp1</u> <u>Mère :</u> J15 (gestation) : GC : 100 (90 ; 110) GI : 40 (30 ; 50) (P <0.05) J20 (gestation) : GC : 70 (60 ; 80) GI : 30 (20 ; 50) (P <0.05) <u>Fœtus :</u> J20 GC : 230 (220 ; 240) GI : 160 (110 ; 200) (P= 0.1) <u>Rats nés :</u> GC : 140 (70 ; 250) GI : 100 (50 ; 140) (P= 0.06)	∅	∅	<i>Estimations extraites de la figure 3 de l'article (annexe XI)</i> <u>Exp1</u> <u>Mère</u> GC : 2 sem. avant conception : 5 Conception : 7 (6 ; 8) J15 : 7 (5 ; 9) J20 : 8 Naissance : 28 (15 ; 40) 2 sem postpartum : 6 (3 ; 7) GI : 2 sem. avant conception : 5 (P= NS) Conception : 12 (11 ; 12) (P= 0.02) J15 : 16 (11 ; 21) (P= 0.02) J20 : 13 (10 ; 17) (P= 0.02) Naissance : 28 (15 ; 40) (P= NS) 2 sem postpartum : 6 (3 ; 7) (P= NS)

⁸⁷ Selon les auteurs (119)

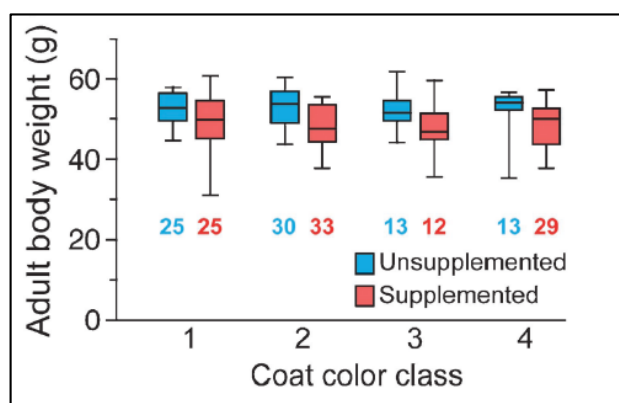
6.3.1.2. Résultats de la supplémentation en micronutriments

Le résultat principal est qu'une supplémentation en acide folique, en vitamine B12, en bêtaïne et en choline durant la période périconceptionnelle, la gestation et jusqu'au sevrage des descendants n'induit pas de mise sous silence du gène agouti.

Les méthylations du gène agouti n'ont pas été étudiées au sein de l'étude de Waterland et coll. (114). Ce gène est responsable de la couleur du pelage et du poids des souris (157). Cependant, les résultats de l'étude ne démontrent pas d'association entre les variations de poids (résultats présentés au sous-chapitre 6.3.2.) et la couleur du pelage (figure 27)(114). Le gène agouti n'est ainsi pas mis sous silence. Les auteurs en déduisent que ce gène n'est pas hyperméthylé et ils suggèrent l'implication de mécanismes épigénétiques sur d'autres loci (114).

Figure 27 extraite de l'étude de Waterland et coll. : Poids à J180 comparé à la couleur du pelage pour les souris Avy/a de la troisième génération. Le nombre de souris dans chaque classe est indiqué.

1 = jaune, 2 = légèrement marbrée,
3 = marbrée, 4 = fortement marbrée.



6.3.2. Résultats du deuxième outcome : syndrome métabolique à l'âge adulte

6.3.2.1. Résultats du déficit en micronutriments

Les résultats principaux sont que le déficit en micronutriments donneurs de groupements méthyles durant au moins la période périconceptionnelle induit une augmentation de la masse grasse chez les descendants moutons mâles. Sinclair et coll. démontrent une augmentation de la tension artérielle chez les mâles déficitaires alors que Maloney et coll. ne démontrent aucun résultat significatif. Sinclair et coll. démontrent une augmentation du pic insulinaire au sein des groupes déficitaires, Maloney et coll. observent le même effet uniquement pour les femelles déficitaires (-F) tandis que Smith et coll. n'observent pas de résultat significatif. La prise pondérale est controversée⁸⁸. Le déficit n'a pas d'impact sur la glycémie⁸⁹. La dyslipidémie n'est quant à elle pas étudiée.

Poids et masse grasse

Les résultats de l'étude de Sinclair et coll. (170) ne démontrent aucune différence significative sur le poids de naissance entre les groupes déficitaire et contrôle (tableau 3). Une prise de poids plus importante est observée chez les mâles du groupe déficitaire, ce qui

⁸⁸ Sinclair et coll. : poids plus important à l'âge adulte pour le groupe déficitaire, Maloney et coll. : pas de résultat significatif à l'âge adulte, Smith et coll. : poids plus faible à l'âge adulte pour le groupe déficitaire

⁸⁹ Dans toutes les études, les valeurs de glycémie ne diffèrent pas entre les groupes de traitement.

persiste à l'âge adulte⁹⁰ ($P < 0.01$) (tableau 3). Le poids des femelles à l'âge adulte n'est pas décrit mais il n'y a pas de différence significative entre les groupes (tableau 3). Les femelles sont plus grasses que les mâles à l'âge adulte⁹¹ ($P < 0.001$) (tableau 3). Il n'y a aucune différence significative concernant la masse grasse entre les groupes déficitaire et contrôle à 11 mois (tableau 3). Il en est de même pour les femelles à 22 mois (tableau 3). Par contre, les mâles du groupe déficitaire sont plus gras que les mâles du groupe contrôle ($P < 0.05$) (tableau 3).

Dans l'expérience 1 de l'étude de Maloney et coll. (167), les fœtus du groupe déficitaire (-F) ont un poids augmenté de 18% comparé aux fœtus du groupe contrôle à 21 jours de gestation ($P < 0.05$) (tableau 3). Cependant, le poids des fœtus des groupes déficitaires (-FLM) et (-FLMLC) sont plus faibles de 14% et de 9% respectivement ($P < 0.05$) (tableau 3). Le poids des fœtus du groupe (-FLC) est similaire à celui du groupe contrôle (tableau 3). Dans l'expérience 2, les résultats montrent une diminution significative du poids de naissance des descendants déficitaires (-FLMLC) ($P = 0.043$) comparé au groupe contrôle mais pas de différence sur le poids du groupe (-F) (tableau 3). A 28 jours, une diminution significative du poids des descendants mâles des groupes (-F) et (-FLMLC) comparés au groupe contrôle est observée ($P = 0.079$)⁹² (tableau 3). Toutefois, cette diminution du poids ne persiste pas après quatre semaines. Le poids des femelles entre les différents groupes est semblable à J28 (tableau 3). A J175, les résultats montrent une diminution significative du poids des femelles des groupes déficitaires (-F) et (-FLMLC) ($P = 0.026$) (tableau 3). Cependant, selon les auteurs (167), cette différence est liée à la sélection des descendants femelles pour la pesée et non pas à l'alimentation de leur mère durant la gestation. Finalement, il n'y a pas de différence d'adiposité entre les mâles et les femelles des deux groupes de traitement (tableau 3). En outre, aucune donnée ni aucun outil de mesure ne sont présentés concernant la composition corporelle des animaux.

L'étude de Smith et coll. (119) montre une diminution significative du poids de naissance des descendants du groupe déficitaire, mâles et femelles confondus ($P < 0.001$) (tableau 3). Dans l'expérience 1, cette différence de poids persiste à l'âge adulte ($P < 0.02$) (tableau 3). Les auteurs n'étudient pas la masse grasse des animaux.

⁹⁰ A l'âge de 22 mois

⁹¹ Aucun poids référencé par les auteurs

⁹² La valeur P est significative à ≤ 0.1 dans l'étude de Maloney (167).

Tableau 3 : Impact du déficit en micronutriments donneurs de groupements méthyles sur le poids et la masse grasse des descendants.

Auteurs	Poids fœtus (g)	Poids naissance (g)	Poids descendants postpartum (g)		Masse grasse (%)	
			11 mois	22 mois	11 mois	22 mois
K. Sinclair et coll. (170)	∅	Mâles : 6570 Femelles : 5540 SED ⁹³ : 0.36 (P <0.001) (P= NS entre GC et GI) ⁹⁴	Aucun poids référencé	Mâles : GC : 80400 GI : 85900 (P <0.01) Femelles : (P= NS entre GC et GI) ⁹⁵	11 mois GC : Mâles : 18.4 ± 1.1 Femelles : 23.1 ± 1.0 (P <0.001) GI : Mâles : 19.6 ± 1.2 Femelles : 22.8 ± 1.1 (P <0.001) (P= NS entre GC et GI)	22 mois GC : Mâles : 26.1 ± 0.4 Femelles : 38.7 ± 0.8 (P <0.001) GI : Mâles : 29.9 ± 0.9 Femelles : 37.3 ± 0.8 (P <0.001) (P <0.05 entre mâles GC et GI) (P= NS entre femelles GC et GI)
C. Maloney et coll. (167)	<u>Exp 1</u> J21 de gestation GC : 4.102 ± 0.031 GI : (-F)= 4.836 ± 0.074 (P <0.05) (-FLM)= 3.546 ± 0.045 (P <0.05) (-FLC)= 4.323 ± 0.072 (P= NS) (-FLMLC)= 3.714 ± 0.067 (P <0.05) <u>Exp 2</u> ∅	<u>Exp 1</u> : ∅ <u>Exp 2</u> GC : 5.6 ± 0.3 GI : (-F) : 5.5 ± 0.3 (P= NS) (-FLMLC)= 4.9 ± 0.2 (P= 0.043)	<u>Exp 1</u> : ∅ <u>Exp 2</u> J28 GC : Mâles : 83.0 ± 1.9 Femelles : 75.8 ± 2.1 GI : (-F) : Mâles : 74.4 ± 2.2 Femelles : 71.2 ± 1.7 (-FLMLC) : Mâles : 73.5 ± 1.1 Femelles : 72.8 ± 2.0 (P= 0.079 entre GC, (-F) et (-FLMLC) mâles) ⁹⁶ (P= NS entre GC et les GI femelles)	<u>Exp 2</u> J175 GC : Mâles : 494.4 ± 6.3 Femelles : 288.5 ± 6.2 GI : (-F) : Mâles : 484.9 ± 8.7 Femelles : 271.4 ± 4.3 (-FLMLC) : Mâles : 485.7 ± 13.8 Femelles : 268.2 ± 4.8 (P= 0.026 entre GC et les GI femelles) (P= NS entre GC et les GI mâles)	(P= NS entre GC et GI des mâles et des femelles) ⁹⁷	

⁹³ Standard error of mean difference

⁹⁴ Aucune valeur rapportée pour le GC ni pour le GI

⁹⁵ Aucun poids donné pour les femelles

⁹⁶ Valeur de p significative ≤ 0.1, pas de valeur de p séparée pour (-F) et (-FLMLC)

⁹⁷ Aucune donnée présentée au sein de l'étude

Auteurs	Poids fœtus (g)	Poids naissance (g)	Poids descendants postpartum (g)	Masse grasse (%)
G. Smith et coll. (119)	∅	GC : Mâles : 5.98 ± 0.14 Femelles : 5.67 ± 0.16 GI : Mâles : 4.69 ± 0.21 Femelles : 4.48 ± 0.16 (P <0.001 entre GC et GI chez les mâles et les femelles)	<i>Estimations extraites de la figure 2 de l'article (annexe XII)</i> <u>Exp 1</u> J 105 GC : 480 GI : 430 ⁹⁸ (P <0.02)	∅

⁹⁸ Pas de données séparées concernant les mâles et les femelles au sein de l'étude

Tension artérielle

L'étude de Sinclair et coll. (170) démontre qu'à 23 mois, les mâles du groupe déficitaire ont une augmentation significative de la tension artérielle comparé au groupe contrôle (P<0.02) (tableau 4). Les valeurs de tension artérielle ne diffèrent pas entre les femelles des deux groupes (tableau 4).

Les résultats concernant la tension artérielle des animaux de l'étude de Maloney et coll. (167) ne démontrent aucune différence significative entre les mâles et les femelles des différents groupes (tableau 4).

Tableau 4 : Impact du déficit en micronutriments donneurs de groupements méthyles sur la tension artérielle des descendants.

Auteurs	Tension artérielle (mmHg)	
K. Sinclair et coll. (170)	<i>Estimation des résultats selon la figure 2A (annexe XIII)</i> <u>23 mois</u> GC : Mâles : 116/86, moyenne : 100 Femelles : 128/92, moyenne : 107 GI : Mâles : 123/97, moyenne : 111 (P <0.02) Femelles : 127/90, moyenne : 105 (P= NS)	
C. Maloney et coll. (167)	<u>Exp 2⁹⁹</u> <u>10 semaines</u> GC Mâles Systolique : 160.3 ± 5.9 Moyenne ¹⁰⁰ : 142.9 ± 2.7 Femelles Systolique : 161.8 ± 3.1 Moyenne : 144.2 ± 6.1 GI : (-F) Mâles Systolique : 158.2 ± 2.4 Moyenne : 141.3 ± 2.7 Femelles Systolique : 163.3 ± 3.7 Moyenne : 140.7±2.7 GI : (-FLMLC) Mâles Systolique : 153.8 ± 4.1 Moyenne : 139.0 ± 6.1 Femelles Systolique : 158.3 ± 7.4 Moyenne : 137.3 ± 4.0 (P= NS entre GC et les GI)	<u>Exp 2</u> <u>20 semaines</u> GC Mâles Systolique : 153.8 ± 2.0 Moyenne : 140.0 ± 1.8 Femelles Systolique : 148.6 ± 4.5 Moyenne : 138.9 ± 3.6 GI : (-F) Mâles Systolique : 158.8 ± 2.7 Moyenne : 146.0 ± 2.9 Femelles Systolique : 155.0 ± 4.9 Moyenne : 143.3 ± 4.69 GI : (-FLMLC) Mâles Systolique : 158.6 ± 2.7 Moyenne : 143.5 ± 2.6 Femelles Systolique : 153.7±4.2 Moyenne : 141.5 ± 3.1 (P= NS entre GC et les GI)

⁹⁹ Rappel : les animaux de l'expérience 1 ont tous été tués avant la naissance.

¹⁰⁰ Aucune valeur diastolique reportée dans l'étude.

Glycémie et insuline

L'étude de Smith et coll. (119) démontre que les valeurs glycémiques à jeun mesurées à J107 ne diffèrent pas significativement entre le groupe déficitaire et le groupe contrôle (tableau 5). Il n'y a pas de différence significative entre les valeurs glycémiques post GTT¹⁰¹ pour les deux groupes (tableau 5). Les valeurs de l'insuline plasmatique entre le groupe contrôle et le groupe déficitaire ne sont pas significatives (tableau 5).

Dans l'étude de Sinclair et coll. (170), il n'y a aucune différence significative concernant les valeurs glycémiques mesurées à T5 post GTT entre les groupes de traitement et entre les genres (tableau 5). Il en est de même concernant l'aire sous la courbe des glycémies post GTT¹⁰² (tableau 5). Les valeurs de l'insuline plasmatique mesurées à T20 indiquent qu'il existe une différence significative entre les mâles et les femelles des deux groupes¹⁰³, les mâles étant plus insulino-résistants que les femelles ($P < 0.001$) (tableau 5). De plus, les mâles et les femelles du groupe déficitaire ont une augmentation significative de l'insuline plasmatique comparé aux animaux du groupe contrôle ($P = 0.01$) (tableau 5). En ce qui concerne l'insuline plasmatique, les mâles et les femelles du groupe déficitaire ont une aire sous la courbe augmentée de manière significative¹⁰⁴ comparé au groupe contrôle ($P < 0.001$) (tableau 5).

Maloney et coll. ne rapportent aucune différence significative¹⁰⁵ concernant la glycémie à jeun entre les deux groupes de traitement à 24 semaines (tableau 5). De plus, l'aire sous la courbe est également non significative lorsque l'on compare le groupe déficitaire avec le groupe contrôle¹⁰⁶ (tableau 5). Il y a une augmentation significative du pic insulinaire chez les femelles du groupe déficitaire (-F) par rapport au groupe contrôle ($P = 0.092$)¹⁰⁷ (tableau 5). L'aire sous la courbe de l'insuline plasmatique est également augmentée pour les femelles du groupe (-F) comparé au groupe contrôle ($P = 0.071$) (tableau 5). Le pic insulinaire ainsi que l'aire sous la courbe des femelles du groupe (-FLMLC) ne diffèrent pas de ceux du groupe contrôle (tableau 5). Les données concernant le pic insulinaire et l'aire sous la courbe pour les mâles des groupes déficitaires sont non significatives comparées à celles du groupe contrôle¹⁰⁸ (tableau 5).

¹⁰¹ Glucose Tolerance Test (GTT) = test de tolérance au glucose

¹⁰² Area Under the Curve représentant l'aire sous la courbe (en unités) des valeurs prises à T5, T10, T20, T30, T40, T60, T90 et T120 (170).

¹⁰³ Aucune valeur de p n'est rapportée concernant les GC et GI par sexe.

¹⁰⁴ Aucune valeur de p n'est rapportée concernant les GC et GI par sexe.

¹⁰⁵ Aucune donnée présentée au sein de l'étude

¹⁰⁶ Aucune donnée présentée au sein de l'étude

¹⁰⁷ Significatif selon les auteurs mais la valeur de P de référence n'est pas présentée dans l'étude.

¹⁰⁸ Aucune donnée présentée au sein de l'étude

Tableau 5 : Impact du déficit en micronutriments donneurs de groupements méthyles sur la glycémie et l'insuline plasmatique des descendants.

Auteurs	Glycémie à jeun (mmol/l)	Glycémie post GTT (mmol/l)	Insuline plasmatique post GTT (mmol/l)
G. Smith et coll. (119)	Estimation des résultats selon figure 6 extraite de l'étude (annexe XIV) J107 GC : 3.7 GI : 3.5 (P= NS)	Estimation des résultats selon figure 6 extraite de l'étude (annexe XIV) Exp1 : J107 GC : T15 : 7 GI : T15 : 8 T30 : 6.5 T30 : 7 T60 : 5.5 T60 : 6 T120 : 4 T120 : 5 (P= NS)	Estimation des résultats selon figure 6 extraite de l'étude (annexe XIV) Exp1 : J107 GC : T0 : 0.4 GI : T0 : 0.4 T15 : 1.4 T15 : 1.5 T30 : 1.3 T30 : 1.3 T60 : 1 T60 : 1 T120 : 0.8 T120 : 0.8 (P= NS)
K. Sinclair et coll. (170)	∅	22 mois GC : Mâles : T5 : 19.2 ± 0.6 GI : Mâles : T5 : 19.4 ± 0.5 AUC : 509 ± 46 AUC : 531 ± 42 Femelles : T5 : 20.8 ± 0.4 GI : Femelles : T5 : 22.2 ± 0.4 AUC : 631 ± 35 AUC : 692 ± 36 (P= NS entre genres) ¹⁰⁹ (P= NS entre GC et GI)	22 mois GC : Mâles : T20 : 77.6 ± 6.6 GI : Mâles : T20 : 117.1 ± 7.5 (μU/ml) Femelles : T20 : 66.6 ± 5.9 GI : Femelles : T20 : 72.1 ± 6.2 (P <0.001 entre les genres) (P= 0.01 entre les GC et GI) ¹¹⁰ Mâles : AUC : 3362 ± 490 GI : Mâles : AUC : 6057 ± 588 Femelles : AUC : 3446 ± 459 GI : Femelles : AUC : 4316 ± 484 (P <0.001 entre les GC et GI) ¹¹¹ (P <0.1 entre les genres et les GC et GI)
C. Maloney et coll. (167)	24 semaines (P= NS entre GC et GI) ¹¹²	24 semaines (P= NS pour AUC entre GC et GI) ¹¹³	24 semaines GC Femelles : Pic insulinique: 29.72 ± 4.92 GI : (-F) Mâles : (P= NS) ¹¹⁴ (μU/ml) AUC : 2186 ± 220 Femelles : Pic insulinique : 37.56 ± 3.77 (P= 0.092) ¹¹⁵ AUC : 2572 ± 239 (P= 0.071) GI : (FLMLC) Femelles : Pic insulinique non rapporté (P= NS) AUC : 2246 ± 145 (P= NS)

¹⁰⁹ Après ajustement par rapport à la masse grasse (170).

¹¹⁰ Aucune valeur de p n'est rapportée concernant les GC et GI par sexe.

¹¹¹ Idem que remarque précédente

¹¹² Aucune donnée présentée au sein de l'étude

¹¹³ Idem que remarque précédente

¹¹⁴ Aucune donnée présentée pour les mâles au sein de l'étude

¹¹⁵ Significatif, valeur de p de référence non présentée dans l'étude

Marqueurs de la dyslipidémie (HDL-C et TG)

Aucune étude n'a mesuré les taux de HDL-C et de TG sanguins auprès des descendants adultes.

6.3.2.2. Résultats de la supplémentation en micronutriments

Le résultat principal est qu'une supplémentation en acide folique, en vitamine B12, en bêtaïne et en choline durant la période périconceptionnelle, la gestation et jusqu'au sevrage des descendants diminue l'obésité¹¹⁶ au fil des générations.

Poids et masse grasse

Les résultats de l'étude de Waterland et coll. (114) concluent à l'absence de différence significative au fil des 3 générations entre les groupes supplémenté et contrôle concernant le poids au sevrage des descendants de génotype *a/a*¹¹⁷ (annexe XV)(114). Le poids au sevrage des descendants de génotype *Avy/a* du groupe contrôle augmente au fil des générations ($P= 0.007$) (tableau 6). Le poids des descendants *Avy/a* du groupe supplémenté reste stable (tableau 6). Les résultats démontrent une diminution du pourcentage de souris pesant plus de 50g¹¹⁸ à l'âge adulte chez les descendants nés de mères supplémentées au sein de la 3^{ème} génération comparés au groupe contrôle ($P= 0.000006$) (tableau 6). Le poids des souris *Avy/a* adultes des générations F2 ($P= 0.01$) et F3 ($P= 0.0007$) est corrélé positivement au poids de leur mère au sein du groupe contrôle, ce qui n'est pas le cas dans le groupe supplémenté (tableau 6). La supplémentation altère ainsi l'association entre le poids maternel et le poids des descendants (114).

Le poids des souris est corrélé à la masse grasse (figure 28) (tableau 6)(114). Les variations de poids entre les individus sont donc attribuables à des variations d'adiposité (114). Les effets transgénérationnels du poids reflètent ainsi l'augmentation de la masse grasse (114).

Waterland et coll. n'ont pas étudié l'impact de la supplémentation sur la glycémie, la tension artérielle, le HDL-C et les TG chez les descendants à l'âge adulte.



Figure 28 : Femelles *Avy/a* adultes se différenciant par leur poids.

¹¹⁶ Diminution du poids et de la masse grasse

¹¹⁷ L'allèle *Avy* confère une susceptibilité aux effets obésogènes transgénérationnels, ce qui n'est pas le cas du génotype *a/a* (114).

¹¹⁸ Valeur de référence arbitraire définie par les auteurs au sein de l'étude (114).

Tableau 6 : Impact de la supplémentation en micronutriments donneurs de groupements méthyles sur le poids et la masse grasse des descendants.

Auteurs	Poids naissance (g)	Poids descendants sevrage (g)	Descendants avec poids >50g (%)	Relation poids mères et poids descendants	Relation poids et masse grasse
R. Waterland et coll. (114)	∅	<p><i>Estimations des résultats selon graphique b de l'étude (annexe XV)</i></p> <p><u>J21</u></p> <p>GC : F1¹¹⁹ = 9.7 (8.5 ; 11) F2 = 9.7 (8.2 ; 11.5) F3 = 11.5 (10 ; 12.5) (P= 0.007 entre les 3 F)</p> <p>GI : F1= 11 (9.8 ; 12) F2= 11.2 (9.9 ; 12.2) F3= 11.5 (9.9 ; 12.5)</p> <p>(P= NS entre les 3 F)¹²⁰</p>	<p><u>J180</u></p> <p>GC : F1= 48 F2= 54 F3= 72</p> <p>GI : F1= 45 (P= NS) F2= 52 (P= NS) F3= 44 (P= 0.000006)</p>	<p><i>Résultats selon figure 2 de l'étude (annexe XVI)</i></p> <p>Poids mères et poids descendants adultes J180</p> <p>GC : F1 : P= NS F2 : P= 0.01 F3 : P= 0.0007 (corrélation positive)</p> <p>GI : F1 : P= NS F2 : P= NS F3 : P= NS</p>	<p>Mâles : R² = 0.85¹²¹</p> <p>Femelles : R² = 0.80</p>

¹¹⁹ F = génération

¹²⁰ Valeur de p entre GC et GI non rapportée

¹²¹ Coefficient de détermination dont la valeur est comprise entre 0 et 1. Plus la valeur est élevée et meilleur sera l'ajustement entre les variables étudiées (173).

6.4. Présentation des études menées sur les femmes

Tableau 7 : Présentation des études incluses dans la revue systématique de littérature menées sur les femmes.

Auteurs et année de parution	Design étude	Caractéristiques générales femmes	Intervention	Micronutriment	Quantité micronutriment ($\mu\text{g}/\text{j}$)	Durée intervention (semaines)	Gènes étudiés chez enfants
P. Haggarty et coll. 2013 (174)	Cohorte	Age accouchement (ans) : 30.5 (30.2, 30.9 : 95% IC) Taille ¹²² (cm) : 164 (164,165 : 95% IC)	Supplémentation	Acide folique	400	<u>3 groupes</u> Période périconceptionnelle ¹²³ , jusqu'à 12 sem. de grossesse ¹²⁴ et après 12 sem. de grossesse ¹²⁵ .	- IGF2 - PEG3 ¹²⁶ - SNRPN ¹²⁷ - LINE-1 ¹²⁸
R. Steegers-Theunissen et coll. 2009 (175)	Transversale (à 17 mois postpartum)	Age GC ¹²⁹ (ans) : 32.6 \pm 0.8 Age GE ¹³⁰ (ans) : 32.2 \pm 0.4	Supplémentation	Acide folique	400	4 sem. avant début de grossesse et les 8 premières sem. de grossesse	IGF2 DMR ¹³¹

¹²² Poids et BMI récoltés avant la grossesse mais aucune valeur donnée

¹²³ Selon les auteurs, elle débute avant la conception et dure quelques semaines pendant la grossesse. La durée de la supplémentation avant la conception et le moment de l'arrêt pendant le début de grossesse ne sont pas précisés (174).

¹²⁴ Selon les auteurs, elle commence avant la conception et dure jusqu'aux 12 premières semaines de grossesse (174).

¹²⁵ Selon les auteurs, la dernière période débute aussi avant la conception mais continue après 12 semaines de grossesse. Le moment de l'arrêt de la supplémentation n'est pas explicité (174).

¹²⁶ PEG3 est un gène régulateur des réponses TNF et est impliqué dans le développement de tumeurs (174).

¹²⁷ SNRPN est un gène codant pour deux polypeptides et est associé au syndrome de Prader-Willi (174).

¹²⁸ LINE-1 est une séquence non codante appelée rétrotransposon (90). Les LINE sont constitués de longs éléments nucléaires intercalés (174).

¹²⁹ GC= Groupe contrôle

¹³⁰ GE= Groupe exposé

¹³¹ DMR est une séquence différentiellement méthylée du gène IGF2 (175)(176).

6.5. Résultats de la deuxième question de recherche

Le résultat principal démontre une hyperméthylation du gène IGF2 chez l'enfant lors de la supplémentation de la femme enceinte en acide folique.

Selon l'étude d'Haggarty et coll. (174), il n'y a pas de résultat significatif concernant la supplémentation en acide folique durant la période périconceptionnelle et jusqu'à 12 semaines de grossesse sur la méthylation de LINE-1 et des gènes IGF2, PEG3 et SNRPN (tableau 8). Toutefois, une supplémentation après 12 semaines de grossesse est associée à un niveau plus élevé de méthylation d'IGF2 ($P= 0.044$) et à une réduction de la méthylation de PEG3 ($P= 0.018$) et de LINE-1 ($P= 0.029$) (tableau 8). La méthylation totale de PEG3, SNRPN et IGF2 est proche du niveau maximal de 50 % vu que ce sont des gènes soumis à empreinte (tableau 8)(174). La méthylation est alors presque totale sur un des allèles parentaux et absente sur l'autre (174). LINE-1 est quant à lui hautement méthylé (tableau 8). Aucun des cinq polymorphismes du cycle du folate¹³² chez l'enfant et chez la mère n'est corrélé à la méthylation d'IGF2, de PEG3 ou de LINE-1 (tableau 8). Ceux-ci n'ont ainsi pas d'effet sur la méthylation.

Selon l'étude de Steegers-Theunissen et coll. (175), une augmentation de la méthylation absolue d'IGF2 DMR¹³³ est observée chez les enfants¹³⁴ exposés à l'acide folique en période périconceptionnelle¹³⁵ comparés aux enfants non exposés ($P= 0.014$) (tableau 8). Lorsque la supplémentation en acide folique est étudiée en tant que facteur indépendant influençant la méthylation d'IGF2 DMR, on observe une augmentation significative de la méthylation de 4,5% chez l'enfant ($P= 0.014$) (figure 29)(175). Des niveaux plus élevés de méthylation concernant les CpG 4 sont également observés chez les mères supplémentées en acide folique ($P= 0.023$) (tableau 8). De plus, une concentration plus élevée de la SAM dans le sang de la mère est associée à une méthylation d'IGF2 DMR plus élevée chez l'enfant de 1.7% ($P= 0,037$) (figure 29)(175). Finalement, la supplémentation périconceptionnelle en acide folique n'affecte pas les taux sanguins moyens de la SAM et de la SAH mesurés chez l'enfant et chez la mère (tableau 8).

Figure 29 extraite de l'étude de Steegers-Theunissen et coll. :

Méthylation d'IGF2 DMR chez l'enfant et facteurs indépendants de la mère et de l'enfant.

Factors	Mother	P-value	Child	P-value
Folic acid use	+4.5% (1.8)	0.014	-	-
Female sex	-	-	+2.0% (1.6)	0.232
Age	-0.4% (0.8)	0.585	-0.7% (1.0)	0.478
Birth weight	-	-	-1.7% (0.8)	0.034
Gestational age	-	-	-0.9% (0.8)	0.276
Biochemistry				
SAM, $\mu\text{mol/L}$	+1.7% (0.8)	0.037	+1.2% (0.8)	0.129
SAH, $\mu\text{mol/L}$	+0.8% (0.8)	0.331	+0.1% (0.8)	0.882
SAM/SAH	+0.0% (0.8)	0.985	+0.3% (0.8)	0.717

¹³² MTHFR C6777T, MTHFR A1298C, MTR A2756G, TCN2 C776G, MTRR A66G

¹³³ DMR est une séquence différentiellement méthylée du gène IGF2 (175)(176).

¹³⁴ Mesures réalisées à 17 mois

¹³⁵ Selon les auteurs, la période périconceptionnelle débute à la conception et se termine à la fin du troisième mois de grossesse (175).

Tableau 8 : Impact de la supplémentation en acide folique sur les modifications épigénétiques du nouveau-né.

Auteurs	Gènes et sites étudiés	Impact sur méthylation	Niveau de méthylation gènes enfants (%)			Corrélation polymorphismes et méthylation	SAM (µmol/l)	SAH (µmol/l)	Rapport SAM/SAH	Homocystéine (µmol/l)
P. Haggarty et coll. (174)	4 CpG d'IGF2 7 CpG de PEG3 4 CpG de SNRPN 4 CpG de LINE-1	Hyper-méthylation	IGF2 : 49.3 (49.0, 49.6 IC 95%) SNRPN : 43 (42.8, 43.3 IC 95%) PEG3 : 45 (44.8, 45.1 IC 95%) LINE-1 : 83 (82.8, 83.1 IC 95%)			MTHFR C6777T (P= NS) MTHFR A1298C (P= NS) MTR A2756G (P= NS) TCN2 C776G (P= NS) MTRR A66G (P= NS)	∅	∅	∅	∅
			<u>Périconception</u> GE comparé au GC (IC ¹³⁶ 95%) IGF2: +0.31 (-0.35, 0.96) LINE-1: +0.05 (-0.25, 0.35) PEG3: -0.02 (-0.40, 0.37) SNRPN: -0.22 (-0.36, 0.81) (P= NS, pour tous les résultats)	<u>→12 sem de grossesse</u> GE comparé au GC (IC 95%) IGF2 : -0.10 (-0.95, 0.76) LINE-1: +0.16 (-0.23, 0.55) PEG3: -0.12 (-0.62, 0.38) SNRPN: +0.39 (-0.37, 1.15) (P= NS, pour tous les résultats)	<u>Après 12 sem de grossesse</u> GE comparé au GC (IC 95%) IGF2 : +0.68 (0.02, 1.35) (P = 0.044) LINE-1 : -0.34 (-0.6, -0.04) (P= 0.029) PEG3 : -0.47 (-0.86, -0.08) (P= 0.018) SNRPN : -0.01 (-0.60, 0.58) (P= NS)					
R. Steegers-Theunissen et coll. (175)	<u>CpG d'IGF2 DMR</u> CpG1 : position 41 CpG 2 et 3 : position 57 et 60 CpG 4 : position 202 CpG 5 : position 251	Hyper-méthylation	<u>GC</u> IGF2 DMR complet : 47.4 ± 0.7 CpG 1 : 47.3 ± 0.9 CpG 2 et 3 : 33.4 ± 0.6 CpG 4 : 59.0 ± 1.6 CpG 5 : 51.1 ± 1.1	<u>GE</u> IGF2 DMR complet : 49.5 ± 0.4 (P=0.014) CpG 1 : 48.4 ± 0.5 (P=NS) CpG 2 et 3 : 34.8 ± 0.4 (P=NS) CpG 4 : 63.2 ± 1.0 (P= 0.023) CpG 5 : 51.6 (8.0) (P=NS)	∅	(17 mois postpartum) <u>Mères</u> GC : 79.9 ± 2.5 GE : 80.2 ± 1.3 (P= NS) <u>Descendants</u> GC : 102.7 ± 3.3 GE : 106.4 ± 2.1 (P= NS)	(17 mois postpartum) <u>Mères</u> GC : 15.0 ± 0.6 GE : 14.5 ± 0.3 (P= NS) <u>Descendants</u> GC : 18.5 ± 1.0 GE : 17.3 ± 0.5 (P= NS)	(17 mois postpartum) <u>Mères</u> GC : 5.5 ± 0.2 GE : 5.7 ± 0.1 (P= NS) <u>Descendants</u> GC : 6.1 ± 0.4 GE : 6.6 ± 0.2 (P= NS)	∅	

¹³⁶ Intervalle de confiance

7. Discussion

7.1. Résultats saillants

Les micronutriments donneurs de groupements méthyles consommés par les femmes et les femelles induisent des modifications épigénétiques chez leurs descendants, se traduisant par une hyperméthylation des gènes lors d'une supplémentation et probablement par une hypométhylation des gènes lors d'un déficit.

Les micronutriments donneurs de groupements méthyles consommés par les femelles pendant au moins la période périconceptionnelle entraînent les impacts suivants sur les composants du syndrome métabolique de leurs descendants à l'âge adulte :

- Une augmentation de la masse grasse des mâles en cas de déficit et une diminution de la masse grasse des descendants au fil des générations en cas de supplémentation ;
- Une diminution du poids des descendants au fil des générations en cas de supplémentation.

En cas de déficit, une étude démontre une augmentation de la tension artérielle chez les mâles déficitaires alors que l'autre ne démontre aucun résultat significatif. Concernant l'insulino-résistance, une première étude démontre l'augmentation du pic insulinique au sein des groupes déficitaires, une deuxième observe le même effet uniquement sur les femelles déficitaires¹³⁷ tandis qu'une troisième n'observe pas de résultat significatif. L'impact sur la prise pondérale est controversé et la glycémie n'est pas altérée.

7.2. Interprétation des résultats

7.2.1. Biais, facteurs de confusion et limites des études

Dans l'étude de Smith et coll. (119), les apports alimentaires des différents groupes ne sont pas recueillis. Nous n'avons pas de précision sur la quantité totale de micronutriments consommés par jour. Nous savons uniquement que les groupes contrôle et intervention mangent tous « ad libitum¹³⁸ » et que leur alimentation apporte 3.87 kilocalories (kcal) par gramme de nourriture. Selon les auteurs, le groupe intervention a mangé 35% de moins que le groupe contrôle les quatre premiers jours. Ceci serait lié au fait que l'alimentation déficitaire à 90%¹³⁹ ait un goût altéré. Cependant, la méthode de calcul des apports alimentaires n'est pas explicitée. Nous n'avons en outre aucune précision quant aux apports alimentaires concernant la suite de la gestation. Au final, le poids de naissance des descendants du groupe déficitaire est inférieur à celui du groupe contrôle. Est-ce dû au déficit de l'alimentation de leurs mères en micronutriments donneurs de groupements méthyles ou au fait qu'elles aient moins mangé pendant la gestation ? Nous ne sommes ainsi pas certaines que les auteurs aient tenu compte des apports caloriques des femelles durant toute leur gestation. De plus, aucune analyse multivariée n'a pris en compte ce facteur de confusion.

¹³⁷ Groupe (-F)

¹³⁸ A volonté

¹³⁹ Comparé à la teneur en micronutriments normale

Smith et coll. (119) n'ont également pas tenu compte de la masse grasse ni de la dyslipidémie au sein de leurs résultats. Ceci est d'ailleurs clairement explicité par les auteurs lors de la discussion de l'étude. Ces deux variables représentent donc des facteurs de confusion influençant l'insulino-résistance.

Maloney et coll. (167) ne présentent aucune limite ni biais au sein de la discussion de leur étude. Voici toutefois les biais, les facteurs de confusion et les limites que nous jugeons important de mentionner.

Premièrement, le suivi des animaux n'est pas suffisamment décrit. Seule une partie des animaux inclus dans l'échantillon de départ sont pris en compte dans l'analyse des résultats¹⁴⁰. Il y a ainsi des perdus de vue. Les résultats ne sont de ce fait pas analysés en « intention to treat » (177). Il en est de même en ce qui concerne les descendants âgés de quatre semaines. Aucune information n'est donnée quant au devenir des rats ne continuant pas l'étude. La puissance statistique de cette étude nous semble également plutôt faible au vu de la taille de l'échantillon final étudié¹⁴¹ (177). De plus, aucune analyse multivariée ni d'ajustement concernant les probables facteurs de confusion ne sont réalisés.

Ensuite, les auteurs expliquent que les groupes intervention ont significativement moins mangé les 14 premiers jours de gestation durant l'expérience 1. Toutefois, ils ne donnent aucune précision quant à la méthode de mesure de l'apport alimentaire. Au final, le poids de naissance des descendants des groupes intervention diffère significativement¹⁴² de celui du groupe contrôle. Dans l'expérience 2, toutes les femelles mangent ad libitum. La taille des portées des mères du groupe (-FLMLC) est plus petite et le poids des descendants est significativement plus faible qu'au sein du groupe contrôle. Cependant, les apports caloriques journaliers n'ont pas été mesurés pour les deux expériences, ce qui représente un facteur de confusion. Les résultats sont-ils dus au déficit en micronutriments donneurs de groupements méthyles ou au fait que les femelles portantes aient moins mangé durant la gestation ? De plus, les auteurs ne tiennent pas compte de la mortalité in utero et postpartum. La mortalité des descendants est-elle ainsi liée à une alimentation déficitaire ? Ceci représente par conséquent une limite de cette étude.

Finalement, les auteurs affirment au sein de leur discussion que la masse grasse des descendants des groupes déficitaires de l'expérience 2 est similaire à celle du groupe contrôle. Cependant, nous n'avons aucune information concernant la méthode de mesure utilisée. Les auteurs ne présentent également aucun résultat chiffré. Il nous est ainsi difficile d'évaluer la fiabilité de cette affirmation. C'est pourquoi ce résultat pour la masse grasse influence peu le résultat global présenté au point 7.1.

Dans l'étude de Sinclair et coll. (170), le suivi des animaux n'est pas suffisamment décrit. En effet, sur les 310 brebis achetées, seules 300 sont réparties en trois groupes¹⁴³. Il en est de même concernant les brebis receveuses d'embryons. Seules 203 brebis sont répertoriées au final alors que le nombre de départ est de 220. Il y a ainsi des animaux perdus de vue

¹⁴⁰ Au départ, 40 femelles sont distribuées en 5 groupes. Au final, les animaux ne sont que 32 (24 dans le groupe intervention : (-F) = 6, (-FLM) = 5, (-FLC) = 6, (-FLMLC) = 7 et 8 dans le groupe contrôle). Dans l'expérience 2, 30 rattes sont distribuées en 3 groupes mais seulement 21 sont étudiées (14 dans le groupe intervention : (-F) = 7, (-FLMLC) = 7 et 7 dans le groupe contrôle).

¹⁴¹ Entre 5 et 8 animaux par groupe étudié

¹⁴² Les descendants des groupes (-F) et (-FLC) sont plus lourds et ceux des groupes (-FLM) et (-FLMLC) sont plus légers.

¹⁴³ Donneuses d'embryons = 50 brebis. Receveuses d'embryons = 220 brebis. Analyses métaboliques = 30 brebis.

pouvant biaiser les résultats de l'étude. Nous ne savons pas si les résultats ont été analysés en intention to treat (177). Finalement, bien que la taille de l'échantillon de départ nous semble suffisamment grande, celle de l'échantillon final nous semble plutôt faible¹⁴⁴. Nous pensons alors que ceci peut affecter la validité externe de cette étude (178).

Waterland et coll. (114) n'ont pas mesuré les apports caloriques des souris. Les résultats démontrant une diminution de l'obésité transgénérationnelle, les souris supplémentées mangent-elles ainsi moins que celles du groupe contrôle ? Ont-elles un métabolisme de base augmenté par rapport au groupe contrôle ? Ceci représente une limite à cette étude.

Dans l'étude d'Haggarty et coll. (174), la taille de l'échantillon de départ n'est pas indiquée. Seul le nombre de femmes étudiées au final¹⁴⁵ nous est donné. Nous ne connaissons ainsi pas le taux de participation, ni les motifs d'exclusion ou d'arrêt de l'étude. Ce manque de transparence implique une remise en question de la validité externe de cette étude influencée par un taux de participation inconnu pouvant peut-être refléter un biais de sélection (178). Les auteurs ont ensuite inclus 539 femmes (59 %) dans le groupe contrôle et 374 femmes (41 %) dans le groupe supplémenté. La taille des groupes n'est pas réellement comparable puisqu'il y a 18 % de femmes en plus dans le groupe contrôle.

Les auteurs comparent le groupe exposé à l'acide folique après les 12 premières semaines de grossesse (103 femmes) au groupe contrôle. Il y a environ cinq fois moins de femmes dans le groupe exposé que dans le groupe contrôle. Toutefois, des résultats significatifs démontrent une augmentation des méthylations au sein du groupe intervention. Les auteurs expliquent que ces résultats ont une magnitude faible. Nous émettons cependant l'hypothèse que les résultats auraient pu être d'une plus grande magnitude si la taille des groupes avait été comparable.

Le terme de « périconception » n'est également pas clairement défini au sein des différents moments d'exposition de l'étude. La durée de la supplémentation avant la conception et le moment de l'arrêt dans les premières semaines de grossesse ne sont pas précisés. De plus, le moment de l'arrêt de la supplémentation après les 12 premières semaines de grossesse n'est pas explicité. Il est alors difficile de mettre en lien les résultats obtenus et les périodes précises d'exposition.

Ensuite, un Food Frequency Questionnaire (FFQ) auto-administré développé pour la population écossaise a été distribué aux participantes au début de l'étude. Malheureusement, nous n'y avons pas eu accès. De plus, nous n'avons aucune information concernant la période durant la grossesse à laquelle les femmes ont rempli ce questionnaire. Les apports alimentaires peuvent fluctuer entre les premiers et derniers mois de grossesse, liés par exemple aux nausées et vomissements ou inversement aux fringales (163). Les auteurs ont finalement calculé une approximation des apports alimentaires en folates selon l'apport calorique. Toutefois, aucune information n'est présentée au sujet de l'apport énergétique journalier des participantes. Enfin, les auteurs ne donnent aucune explication quant à l'extrapolation des apports en folates à partir des apports caloriques. C'est pourquoi il nous est difficile de juger de la fiabilité de la méthode utilisée dans l'estimation de l'apport en folates, ce qui peut biaiser les résultats.

L'étude de Steegers-Theunissen et coll. (175) est transversale. Il n'est de ce fait pas possible d'établir de relation de cause à effet (179). De plus, les études transversales ont un niveau

¹⁴⁴ 37 descendants étudiés (19 dans le groupe contrôle et 18 dans le groupe intervention).

¹⁴⁵ 913 femmes

de recommandation C¹⁴⁶ ainsi qu'un niveau de preuve 4¹⁴⁷ (180). C'est pourquoi le design de cette étude représente une limite.

Steegers-Theunissen et coll. mentionnent ensuite que la taille de l'échantillon étudié est relativement faible¹⁴⁸. De plus, nous estimons que la répartition des femmes au sein des groupes n'est pas comparable. En effet, il y a plus du double de femmes dans le groupe exposé que dans le groupe contrôle¹⁴⁹. Ceci peut ainsi potentialiser les résultats que les chercheurs souhaiteraient démontrer et induit un biais de sélection remettant en cause la validité externe de l'étude (178). Enfin, les auteurs ne mesurent pas les apports alimentaires des femmes. Ceci représente un facteur de confusion puisque seul l'apport de la supplémentation en acide folique est pris en compte au sein des résultats.

7.2.2. Hétérogénéité des variables

Les variables recueillies au sein des études incluses dans notre revue systématique de littérature sont le plus souvent hétérogènes.

Premièrement, les études expérimentales sont menées sur des rats (Smith et coll., Maloney et coll.), des souris (Waterland et coll.) ou encore des brebis (Sinclair et coll.). Les études de Smith et Maloney étudient également des races différentes de rats. De plus, notre revue systématique de littérature recense des études menées sur les femmes (Haggarty et coll., Steegers-Theunissen et coll.). Nous détenons ainsi une grande hétérogénéité concernant les populations des études incluses. Ceci rend leur comparaison difficile. Cependant, des tendances générales concernant l'impact sur les modifications épigénétiques des descendants semblent ressortir de ces études. On pourrait alors supposer que les mécanismes épigénétiques induits chez les descendants par le déficit ou la supplémentation de leur mère¹⁵⁰ en micronutriments pourraient être comparables d'une espèce à l'autre.

Deuxièmement, les micronutriments étudiés diffèrent entre la plupart des études. Chez les animaux, seules les études menées sur les rats (Smith et coll., Maloney et coll.) se sont intéressées aux mêmes micronutriments (acide folique, choline et méthionine). Toutefois, leurs quantités sont différentes. Quant aux études chez les femmes, toutes deux ont étudié les mêmes quantités supplémentées d'acide folique (400 µg/j), ce qui correspond aux recommandations de consommation pour les femmes enceintes (125). A l'heure actuelle, on ne connaît pas la part de responsabilité de chaque micronutriment ni leurs effets synergiques sur les modifications épigénétiques¹⁵¹ (6). C'est pourquoi il ne nous est pas possible de citer précisément lesquels sont responsables des modifications épigénétiques au sein des résultats saillants.

Les périodes d'intervention/exposition sont également différentes au sein des études. Cependant, la période périconceptionnelle est à chaque fois étudiée, d'où la formulation de notre résultat saillant concernant les composants du syndrome métabolique. Toutefois, les

¹⁴⁶ Niveau de recommandations : A à C, C étant le plus faible niveau de recommandation (180).

¹⁴⁷ Niveau de preuve : 1 à 4, 4 étant le plus faible niveau de preuve (180).

¹⁴⁸ 120 paires mères-enfants

¹⁴⁹ 34 femmes dans le groupe contrôle (40%) et 86 femmes supplémentées (60%)

¹⁵⁰ Femelles et femmes confondues

¹⁵¹ Entretien du 5 janvier 2015 avec le Professeur Wahli et Mme Constantin

durées d'intervention/exposition au sein de la période périconceptionnelle ne sont pas identiques entre les études. L'étude d'Haggarty et coll. manque de précisions à ce sujet et les résultats sont significatifs uniquement après les 12 premières semaines de grossesse. C'est pourquoi il ne nous est pas possible d'indiquer de notion temporelle au sein du résultat saillant concernant les modifications épigénétiques. Il est ainsi difficile de comparer des études dont les périodes d'intervention/exposition et leur durée respective diffèrent. Les périodes de déficit ou de supplémentation en micronutriments et leurs impacts ne sont pas encore connus et restent à déterminer¹⁵² (5).

Ensuite, les études incluses ne s'intéressent pas aux mêmes gènes. Seules les études menées sur les femmes étudient toutes deux le gène IGF2. Ceci permet de déduire que la supplémentation en acide folique peut probablement induire la mise sous silence de ce gène par un procédé d'hyperméthylation. D'une manière générale, il n'est donc pas possible de préciser l'impact des modifications épigénétiques sur un gène en particulier au sein des résultats saillants. De plus, nous ne savons pas si d'autres gènes que ceux étudiés ont été épigénétiquement modifiés. Waterland et coll. illustrent ce propos en supposant que la supplémentation de la mère engendre des modifications épigénétiques sur d'autres loci que sur le gène agouti (114)(55). Nous ne savons également pas si le déficit ou la supplémentation en certains micronutriments induit des modifications épigénétiques ciblées sur certains gènes. En outre, seule l'étude de Sinclair et coll. a réellement étudié l'impact d'un déficit sur les modifications épigénétiques des descendants.

L'étude de Smith et coll. suppose une hypométhylation par extrapolation des résultats de la SAM et de l'homocystéine, ce qui nous semble également cohérent. Comme expliqué au sein du chapitre 2.8., une diminution des apports en micronutriments donneurs de groupements méthyles induit des mécanismes compensatoires au sein du métabolisme C1 (167)(5). Ces mécanismes se caractérisent entre autre par une augmentation de l'homocystéine et une diminution des taux de la SAM (167)(5), ce qui est observé au sein de cette étude. Dans l'étude de Maloney et coll., l'expression des gènes est inchangée. Cependant, les auteurs n'ont mesuré ni la SAM, ni la SAH ni l'homocystéine. Nous pouvons alors supposer qu'il n'y a pas d'hypométhylation des gènes étudiés mais il nous est impossible de l'affirmer. D'après les résultats de ces différentes études découlant d'un déficit en micronutriments, ce déficit induirait plausiblement une hypométhylation des gènes, c'est pourquoi nous le décrivons ainsi dans nos résultats saillants au chapitre 7.1.

Finalement, les études menées sur les animaux ont étudié des composants différents du syndrome métabolique. Seules les études de Sinclair et coll. et de Maloney et coll. ont étudié les mêmes composants (masse grasse, tension artérielle et glycémie). Au final, trois études se sont intéressées à la masse grasse (Sinclair et coll., Maloney et coll., Waterland et coll.), trois à la glycémie (Smith et coll., Maloney et coll., Sinclair et coll.) et seulement deux à la tension artérielle (Sinclair et coll., Maloney et coll.). Il est alors difficile d'en extraire des résultats suffisamment précis pour chaque composant. Les résultats « saillants » ne sont de ce fait pas assez probants au vu du nombre d'études s'y étant intéressées. C'est pourquoi une meilleure homogénéité au sein des composants du syndrome métabolique étudiés aurait permis d'obtenir des résultats plus précis.

En résumé, l'hétérogénéité des populations, des micronutriments et de leurs quantités, des périodes d'intervention/exposition et des outcomes étudiés au sein des études incluses dans

¹⁵² Entretien du 5 janvier 2015 avec le Professeur Wahli et Mme Constantin

notre revue systématique de littérature participe certainement aux résultats controversés concernant les différents composants du syndrome métabolique.

7.2.3. Liens entre modifications épigénétiques et composants du syndrome métabolique

Selon l'étude de Sinclair et coll. (170), une hypométhylation et une déméthylation sont principalement observées sur les différents loci étudiés au sein du groupe déficitaire. Ceci pourrait probablement induire l'expression de ces gènes. La majorité des loci altérés sont spécifiques aux mâles (170). Dès lors, les résultats démontrent que seuls les mâles du groupe déficitaire présentent un poids augmenté à l'âge adulte, une altération de leur composition corporelle¹⁵³ ainsi qu'une augmentation de leur tension artérielle (170). Comme il est aisé de contrôler l'environnement des animaux¹⁵⁴, les auteurs supposent que les gènes hypométhylés exprimés pourraient être responsables de l'altération des paramètres métaboliques cités (170), ce qui nous semble également logique.

Selon Waterland et coll. (55), la diminution du poids et de la masse grasse des descendants au fil des générations n'est pas liée à l'altération du gène *agouti* pour les raisons expliquées au chapitre précédent. L'auteur émet l'hypothèse que la supplémentation en micronutriments induit des modifications épigénétiques sur des sites affectant la régulation des prises alimentaires (55). Ceux-ci se situeraient dans l'hypothalamus (55). Cette hypothèse nous semble cohérente car l'hypothalamus régule les prises alimentaires par l'intermédiaire d'hormones telles que la leptine et la ghréline (64). Toutefois, l'évaluation des apports caloriques des descendants aurait permis d'objectiver si une différence existe entre la quantité de nourriture ingérée par le groupe supplémenté et celle ingérée par le groupe contrôle. Ceci aurait soutenu l'hypothèse que le centre de régulation des apports alimentaires aurait pu être épigénétiquement modifié.

Smith et coll. (119) suggèrent qu'un procédé d'hypométhylation est présent au sein du groupe déficitaire au vu de leurs résultats sanguins. Toutefois, aucun gène n'est étudié spécifiquement, d'où l'impossibilité d'émettre d'hypothèse quant aux éventuels loci hypométhylés. Le groupe déficitaire présente par la suite un poids de naissance significativement plus faible, ce qui persiste à l'âge adulte (119). L'impact sur le poids des descendants au sein de cette étude est alors en contradiction avec l'étude de Sinclair et coll. (170). Dans le sous-chapitre 7.2.1., nous nous interrogeons sur le fait que la diminution du poids de naissance des descendants déficitaires soit liée ou non au déficit en micronutriments ou à un apport énergétique inférieur durant la gestation. Toutefois, la diminution du poids des descendants déficitaires persiste à l'âge adulte malgré une alimentation de composition identique au groupe contrôle après leur naissance. Si l'on écarte d'éventuels biais liés à la non prise en compte des apports alimentaires, nous pourrions alors supposer que le déficit en micronutriments ait pu avoir un impact sur le poids des descendants. Ceci pourrait s'expliquer par un procédé de mise sous silence de certains gènes. Cependant, la composition corporelle n'étant pas étudiée, nous ne pouvons pas affirmer que les rats de poids plus faibles détiennent une masse grasse inférieure aux rats

¹⁵³ Se traduisant par une augmentation de la masse grasse

¹⁵⁴ Mail du Dr. Dupertuis, 29 juin 2015

ayant un poids plus élevé. Nous ne pouvons alors pas établir de lien entre une éventuelle hypométhylation de gènes et une amélioration de la composition corporelle des rats déficitaires.

Maloney et coll. (167) ne démontrent aucune différence entre les groupes quant à l'expression des gènes ACC-1 et LCPT-1. Toutefois, une augmentation significative de l'insulino-résistance est observée chez les femelles mais aucune association n'apparaît entre l'expression des gènes étudiés et l'altération de l'insulinémie chez les femelles. Nous pourrions supposer que d'autres gènes non étudiés spécifiques aux femelles aient pu être hypométhylés. Ceci pourrait alors expliquer cette différence entre les genres.

En définitive, aucun auteur n'énonce de lien de cause à effet entre les modifications épigénétiques étudiées et les impacts sur les différents composants du syndrome métabolique. Toutefois, certains émettent des hypothèses afin d'orienter de futures recherches à entreprendre permettant de mieux comprendre les mécanismes épigénétiques et leurs impacts métaboliques. A l'inverse, d'autres ne donnent aucune piste ni interprétation de leurs résultats, d'où la formulation de nos différentes hypothèses. Comme expliqué précédemment, les impacts sur les composants du syndrome métabolique diffèrent considérablement entre les études. Il nous est donc difficile de formuler des hypothèses solides au vu de l'hétérogénéité des résultats.

7.2.4. Liens entre composants du syndrome métabolique et syndrome métabolique

Les résultats de l'étude de Sinclair et coll. (170) démontrent une augmentation de la masse grasse et une prise de poids plus importante à l'âge adulte chez les moutons mâles déficitaires en micronutriments donneurs de groupements méthyles. Une surcharge pondérale et une accumulation de graisse viscérale sont des facteurs de risque importants dans l'étiologie du syndrome métabolique (21)(181)(182). En effet, ces facteurs induisent une inflammation des tissus, ce qui favorise la résistance périphérique à l'insuline et prédispose au développement de l'hyperinsulinémie, de l'hyperglycémie ainsi que de la dyslipidémie (21)(58)(181). L'augmentation du poids corporel et de l'adiposité chez les moutons déficitaires sont donc probablement les causes de l'insulino-résistance observée. De plus, ces deux facteurs contribuant également à l'apparition de l'hypertension (21)(181), ceci peut alors expliquer les valeurs de tension artérielle augmentées chez les moutons mâles déficitaires.

Finalement, il a été démontré que l'augmentation du poids corporel est linéairement associée à la présence de composants du syndrome métabolique (181)(182)(183). Les perturbations métaboliques observées chez les moutons mâles adultes n'induisent pas de syndrome métabolique mais en augmentent toutefois le risque.

L'étude de Maloney et coll. (167) démontre uniquement une résistance à l'insuline chez les femelles déficitaires du groupe (-F). Les autres composants du syndrome métabolique ne sont pas altérés entre les différents groupes de traitement (167). L'insulino-résistance pourrait alors prédisposer les rattes à développer ultérieurement une hyperglycémie (20). Toutefois, le risque pour les rattes de développer un syndrome métabolique semble moindre par rapport au nombre de composants altérés.

Waterland et coll. (114) démontrent qu'une supplémentation de la souris agouti en micronutriments provoque une diminution du poids corporel et de la masse grasse des descendants au fil des générations. Cette supplémentation diminue donc l'incidence de l'obésité (114). Or, une diminution du poids corporel et de l'adiposité provoque également une réduction du risque de syndrome métabolique (183). Ceci diminue l'état pro-inflammatoire, l'insulino-résistance, la tension artérielle et la dyslipidémie (13). La supplémentation des souris agouti a ainsi un effet bénéfique sur la santé des descendants en diminuant leurs perturbations métaboliques ainsi que leur risque de développer un syndrome métabolique.

L'étude de Smith et coll. (119) démontre une diminution significative du poids de naissance des descendants du groupe déficitaire, mâles et femelles confondus. Le déficit en micronutriments donneurs de groupements méthyles crée ici un retard de croissance intra-utérin (IUGR) (119). L'IUGR est associé à un risque de développer ultérieurement une insulino-résistance périphérique conduisant à une hyperglycémie (184). Toutefois, les glycémies mesurées à l'âge adulte chez les deux groupes de traitement ne diffèrent pas significativement (119). D'après ces résultats, les descendants déficitaires n'apparaissent pas à risque de développer un syndrome métabolique.

Nous pouvons en déduire qu'un déficit en micronutriments donneurs de groupements méthyles durant au moins la période périconceptionnelle n'induit pas de syndrome métabolique chez les descendants. En effet, bien qu'aucune étude ne mesure chaque composant du syndrome métabolique, les résultats saillants démontrent uniquement une altération de la masse grasse chez les descendants. La dyslipidémie n'étant pas étudiée, il est toutefois nécessaire que trois composants sur quatre soient altérés pour diagnostiquer la présence d'un syndrome métabolique (18). Ceci n'est pas le cas au sein des différents résultats.

Le déficit en micronutriments semble augmenter le risque pour les descendants de développer un syndrome métabolique au vu de l'altération des différents paramètres métaboliques. Cependant, il ne nous est pas possible de définir précisément ce risque vu l'hétérogénéité des résultats.

Dans le cas d'une supplémentation, l'impact des micronutriments diminue le risque d'un syndrome métabolique par le biais d'une réduction de l'adiposité et du poids corporel des descendants. Il aurait été intéressant d'étudier l'impact de cette supplémentation sur la tension artérielle, la glycémie, les TG et le HDL-C afin d'obtenir une vision globale de la diminution du risque du syndrome métabolique.

7.2.5. Corrélations entre les études menées sur les animaux et celles menées sur les femmes

L'un des buts de notre travail de Bachelor est de mettre en évidence d'éventuelles corrélations entre les modifications épigénétiques observées chez les animaux et celles observées chez les nouveau-nés. Malheureusement, les études menées sur les animaux n'étudient pas les mêmes gènes que celles menées chez les humains. C'est pourquoi il ne nous est pas possible d'établir de corrélations entre les modifications épigénétiques étudiées.

Les deux études menées chez les nouveau-nés s'intéressent au gène IGF2. Toutes deux mettent en évidence une augmentation de la méthylation de ce gène dans le cas d'une supplémentation en acide folique. Cependant, l'impact d'une augmentation de la méthylation de ce gène sur le risque pour l'enfant de développer un syndrome métabolique n'est pas connu. Il serait alors intéressant de mener une étude similaire chez les animaux. En plus d'étudier le niveau de méthylation du gène IGF2, l'étude pourrait s'intéresser aux différents composants du syndrome métabolique à l'âge adulte des descendants. Dans le cas de résultats probants, cette recherche pourrait permettre d'orienter de futures études auprès de femmes enceintes et de leurs nouveau-nés afin d'évaluer les effets à long terme de la supplémentation en acide folique sur la santé de l'enfant.

7.3. Mise en perspectives et comparaisons

7.3.1. Composants du syndrome métabolique chez les animaux

Plusieurs études se sont intéressées à l'altération du métabolisme du glucose chez les animaux à l'âge adulte (119)(185)(186)(187). Smith et coll. (119) comparent leurs résultats avec des études exposant les rattes à la sous-nutrition¹⁵⁵ durant leur gestation (185)(186)(187). Les descendants des rattes sous-nourries démontrent une augmentation de la glycémie et de la sécrétion d'insuline ainsi qu'une diminution de la tolérance au glucose comparé au groupe contrôle (185)(186)(187). Les résultats de l'étude de Smith et coll. sont contradictoires (119). C'est pourquoi les auteurs concluent que l'acide folique, la choline et la méthionine ne sont probablement pas les composants principaux causant une intolérance au glucose et une augmentation de la sécrétion d'insuline dans le cas d'une alimentation déficitaire en protéines et en énergie (119). Ceci nous semble cohérent. Toutefois, les rattes sont exposées à la sous-alimentation au moment de la conception alors que l'étude de Smith et coll. donne une alimentation déficitaire aux rattes deux semaines avant la conception. Au vu du manque de données concernant les implications de la période d'intervention (5)(6), cette différence participe peut-être à l'hétérogénéité des résultats.

L'insulino-résistance a également été étudiée auprès de rattes ayant reçu une alimentation carencée en protéines durant la gestation (167)(188)(189)(190). Leurs résultats démontrent qu'une carence en protéines provoque une insulino-résistance chez les descendants femelles à l'âge adulte (188)(189)(190). Maloney et coll. comparent leurs résultats à ces études. Ceux-ci sont similaires en ce qui concerne l'insulino-résistance des femelles (167). Les auteurs en déduisent que cet effet est spécifique au sexe et que l'augmentation de l'insulino-résistance chez les femelles n'est pas liée aux gènes étudiés (167). Ceci nous semble également cohérent. La similitude entre ces résultats participe ainsi au renforcement de notre hypothèse précédente stipulant que d'autres gènes non étudiés spécifiques aux femelles auraient pu être hypométhylés.

Finalement, les mêmes études carencant les rattes en protéines se sont également intéressées à l'impact sur la tension artérielle des descendants (167)(188)(189)(190). Leurs résultats démontrent une élévation de la tension artérielle chez les deux genres des groupes déficients (188)(189)(190). Les résultats de l'étude de Maloney et coll. (167) diffèrent de ces derniers. Nous émettons alors l'hypothèse qu'une carence en acide folique, en

¹⁵⁵ Les rattes ont une alimentation hypoprotéinée et hypocalorique (119).

méthionine et en choline durant la gestation chez les rattes n'est pas suffisante pour induire le même effet qu'une carence en protéines sur la tension artérielle des descendants à l'âge adulte.

En résumé, il est fréquent que les auteurs comparent les résultats de leur recherche avec ceux d'études menées antérieurement. Toutefois, nous ne savons pas si les mécanismes sous-jacents à une sous-alimentation ou encore à une carence protéique sont comparables à ceux d'un déficit en micronutriments donneurs de groupements méthyles.

Le poids et la masse grasse ont surtout été étudiés par Wolff et coll. en 1998 (157). Ces auteurs réalisent la première étude s'intéressant aux impacts épigénétiques de la supplémentation en micronutriments sur le poids et la couleur du pelage des descendants des souris agouti (157). Pour rappel, les souris agouti sont obèses, hyperinsulinémiques, hyperphagiques et jaunes légèrement tachetées (114)(157). Des femelles souris non-agouti¹⁵⁶ ont ainsi été accouplées avec des mâles portant le gène agouti¹⁵⁷ (157). Les femelles ont été randomisées en quatre groupes : un groupe contrôle et trois groupes supplémentés en acide folique, vitamine B12, choline et bêtaïne (HS, MS, 3SZM)¹⁵⁸ (157). Les femelles ont reçu la supplémentation deux semaines avant l'accouplement et durant toute la gestation (157). Les principaux résultats démontrent qu'un nombre plus élevé de descendants du groupe MS a présenté un phénotype pseudo agouti¹⁵⁹ comparé au groupe contrôle (157). Les souris pseudo agouti sont fines, normo-insulinémiques et brunes (157). En parallèle, les descendants du groupe 3SZM ont présenté un nouveau phénotype dénommé « almost pseudo agouti » traduit littéralement « presque pseudo agouti ». Ces souris ne sont pas entièrement brunes et sont un peu plus grosses que les souris pseudo agouti (157). Les auteurs supposent alors qu'un ou plusieurs composants de l'alimentation des 3SZM tel que le zinc pourrait limiter les méthylations sur le gène agouti (157). Ceci expliquerait alors l'apparition de ce nouveau phénotype (157). Les auteurs en concluent que le phénotype de la mère joue un rôle prépondérant dans l'héritabilité des phénotypes des descendants (157). Dès lors, l'allèle Avy dérivé du mâle induit préférentiellement des phénotypes pseudo agouti chez les descendants comparé à l'allèle Avy dérivé de la mère (157). Ceci explique ainsi pourquoi Waterland et coll. s'intéressent, quelques années plus tard, à l'étude de souris femelles agouti accouplées à des mâles non-agouti (114).

En résumé, les impacts des micronutriments donneurs de groupements méthyles sur le poids et la masse grasse des descendants ont surtout été étudiés chez la souris agouti (55)(114)(157). Les résultats principaux démontrent qu'une supplémentation de la mère a des effets bénéfiques sur la santé des descendants en diminuant notamment leur poids et leur masse grasse dans le cas de souris génétiquement programmées à être obèses (55)(114)(157). A l'inverse, il serait intéressant de mener des études induisant un déficit en micronutriments auprès d'une population d'animaux sains afin d'étudier les impacts sur le poids et la masse grasse des descendants. A notre connaissance, seule l'étude de Sinclair et coll. s'y est intéressée (170).

¹⁵⁶Génotype a/a

¹⁵⁷ Génotype Avy/a

¹⁵⁸ HS : 2.5 mg acide folique, 0.25 mg vitamine B12, 2.5 mg choline et 2.5 mg bêtaïne

MS : 5 mg acide folique, 0.5 mg vitamine B12, 5 mg choline et 5 mg bêtaïne

3SZM : 15 mg acide folique, 1.5 mg vitamine B12, 15 mg choline, 15 mg bêtaïne, 7.5 g méthionine, 150 mg de zinc (157).

¹⁵⁹ Génotype Avy/a mais l'allèle Avy est mis sous silence par des mécanismes épigénétiques (157).

7.3.2. Risque pour l'enfant de développer un syndrome métabolique

Steegers-Theunissen et coll. (175) comparent leurs résultats aux études réalisées sur les femmes pendant la famine hollandaise durant la Deuxième Guerre Mondiale¹⁶⁰ (40)(145)(191)(192). Ces femmes ont été privées non seulement d'acide folique mais également de macronutriments et de micronutriments donneurs de groupements méthyles (145). Elles ont ainsi été exposées à un déficit énergétique (145). Une exposition périconceptionnelle de la femme enceinte à la famine a dès lors été associée à des changements persistants dans l'épigénome des nouveau-nés (145)(192). Les résultats démontrent une réduction de la méthylation d'IGF2 de 5,2 % chez les enfants nés de mères exposées à la famine en période périconceptionnelle (145).

De plus, les enfants nés de mères exposées à la famine présentent une augmentation de l'IMC, du taux de cholestérol ainsi que de la résistance à l'insuline (145). Comme expliqué au chapitre 2.10., les enfants ayant été exposés à un déficit nutritionnel au cours de leur vie intra-utérine présentent un risque augmenté de développer à l'âge adulte un diabète de type 2, une obésité, une hypertension artérielle et des maladies cardiovasculaires (145)(182). Dans ce cas-ci, ils présentent également un risque augmenté de développer un syndrome métabolique. Ce risque pourrait aussi être la conséquence d'une combinaison de plusieurs changements de la méthylation sur de nombreux gènes (5)(193).

« The Pune Maternal Nutrition Study » est une étude publiée en 2007 et réalisée en Inde (à Pune) auprès de 700 femmes enceintes (194). Les nouveau-nés sont ensuite suivis jusqu'à l'âge de six ans (194). Cette cohorte investigate la relation entre l'alimentation maternelle et le risque pour l'enfant de développer des maladies cardiovasculaires et un diabète de type 2 (194). D'une manière générale, les nouveau-nés indiens pèsent environ 700 grammes de moins à la naissance que les européens et présentent une adiposité sous-cutanée et intra-abdominale plus importante (6). L'étude indienne démontre que la combinaison d'un déficit en vitamine B12 avec une supplémentation en acide folique en début de grossesse est associée à une augmentation de l'adiposité et de l'insulino-résistance des enfants indiens à l'âge de six ans (4)(194). Comme expliqué dans le sous-chapitre 7.2.4., ces deux facteurs augmentent le risque pour l'enfant de développer un syndrome métabolique à l'âge adulte (21)(181)(182).

En définitive, on remarque que la supplémentation en acide folique induit une hyperméthylation du gène IGF2 chez le nouveau-né (174)(175). D'autre part, un déficit en macro- et micronutriments¹⁶¹ induit une hypométhylation du gène IGF2 ainsi qu'une augmentation du risque de développer un syndrome métabolique chez l'enfant (145)(191)(192). En outre, une supplémentation en acide folique associée à un déficit en vitamine B12 chez les femmes indiennes induisent également une augmentation du risque de développer un syndrome métabolique chez l'enfant (194).

Il est actuellement recommandé de supplémenter les femmes enceintes en acide folique (125). Compte tenu de cette exposition, il serait alors important de connaître les effets à long terme de la méthylation d'IGF2 et l'impact d'une supplémentation ou d'un déficit en acide folique sur la santé des enfants européens (175). A l'heure actuelle, il manque encore des données concernant les interactions entre la supplémentation ou le déficit en

¹⁶⁰ Plus connue sous le terme anglais « Dutch Famine » (40).

¹⁶¹ Dont l'acide folique

micronutriments et la sur- ou la sous-alimentation sur les modifications épigénétiques de l'ADN (175).

7.4. Points forts, limites et facteurs de confusion de la revue systématique de littérature

Les points forts de notre travail de Bachelor sont déterminés par la mise à jour de nos connaissances concernant le domaine de la nutriginomique avant d'entreprendre notre revue systématique de littérature. Ceci nous a permis de poser un regard critique sur les critères d'inclusion à définir avant de débiter nos recherches. Dans ce but, nous avons étoffé notre cadre théorique par des entretiens réalisés auprès d'experts du domaine. Nous avons également approfondi nos connaissances par la lecture de nombreux articles et de deux livres rédigés également par des experts de la nutriginomique. Nous avons ensuite mené nos recherches sur deux bases de données¹⁶² où sont rassemblées la plupart des études traitant de la nutriginomique. Ceci nous a permis de sélectionner un nombre important d'études au départ afin d'inclure, par la suite, celles répondant à nos deux questions de recherche. Les différentes étapes concernant la sélection, l'inclusion et la détermination de la qualité des études ont été réalisées séparément afin de limiter la subjectivité. De plus, la bibliothèque en ligne « My NCBI » recensant continuellement les dernières études publiées nous a permis d'inclure la revue de littérature parue en avril 2015 alors que le choix de celles-ci était terminé. En outre, la majorité des études incluses appartiennent au niveau de recommandation A. Leur qualité varie également entre positive et neutre. Finalement, notre revue systématique de littérature comprend trois revues de littérature dont deux ont été publiées durant les trois dernières années. Les éléments théoriques explicités au sein de ce travail sont ainsi récents.

Nous avons inclus uniquement des études menées auprès de femmes européennes afin d'avoir un regard critique sur leur alimentation. Toutefois, au vu de l'avancée des études dans ce domaine, nous pensons désormais que cela représente une limite. Il aurait été intéressant d'inclure, par exemple, les études réalisées en Inde afin de recueillir les premiers résultats de cohortes menées auprès des femmes. Nous avons ensuite décidé de n'étudier que les modifications épigénétiques des nouveau-nés au sein des études menées chez les femmes. Il aurait été cependant intéressant de recueillir le poids de naissance des nouveau-nés, celui-ci pouvant être prédictif d'un risque augmenté de surpoids ou d'altérations métaboliques ultérieures (195)(196). De plus, peu d'études répondent à nos deux questions de recherche au sein de la même étude. Nous sommes aussi conscientes que le nombre d'études est faible pour pouvoir en tirer des résultats probants. L'hétérogénéité et la multitude de variables recueillies au sein des études (cf. chapitre 7.2.2.) représentent également une limite afin d'établir des résultats globaux saillants.

Au final, nous n'avons pas recueilli de données sur la mortalité (in utero et postpartum) ni la taille des portées au sein des résultats des études menées chez les animaux. Bien que nous en ayons tenu compte au sein de la discussion, ces variables représentent des facteurs de confusion pouvant être liées aux impacts des micronutriments donneurs de groupements méthyles.

¹⁶² PubMed et Cinahl

8. Perspectives de la nutriginomique

L'étude des mécanismes épigénétiques représente un tremplin pour les futures approches thérapeutiques (7). Les recherches améliorent sans cesse la compréhension quant à l'influence de la nutrition précoce sur l'expression des gènes et l'étiologie des maladies à l'âge adulte (6)(38). Le Pr. F. Pralong explique que « le plus fort impact de l'environnement sur nos gènes, c'est la nutrition » (24). La nutriginomique laisse ainsi présager de nombreuses perspectives (7)(37)(197).

8.1. Prévention primaire

Les outils utilisés par la nutriginomique visent à améliorer la prévention primaire à travers l'identification de marqueurs biologiques spécifiques (1). Ces marqueurs indiqueront les prémices d'une maladie avant même l'apparition de ses symptômes (1). Ils démontreront d'infimes changements dans l'homéostasie¹⁶³ qui pourront être corrélés avec la pathologie correspondante (1). A l'heure actuelle, ces marqueurs ne sont qu'à l'état théorique (1). De plus, ils diffèrent selon l'âge, le sexe et l'activité physique des individus ainsi que durant la journée (1). De surcroît, il est primordial d'identifier ce qu'est « un état métaboliquement sain » qui peut d'ailleurs différer entre les sous-populations (1).

La nutriginomique se verra alors actrice dans la prévention primaire en s'intéressant aux liens entre les micronutriments donneurs de groupements méthyles et ces marqueurs biologiques (1). Le but est de donner des conseils précis aux individus afin qu'ils modifient leurs habitudes de vie pour retrouver et/ou maintenir leur état de santé (7)(34).

8.2. Nutrition personnalisée

« Le médecin de l'avenir ne traitera plus le corps humain avec des médicaments mais plutôt, le guérira et préviendra la maladie par la nutrition » (35). Le concept de la nutrition personnalisée prend alors tout son sens. Un aliment peut fournir des bénéfices au-delà de son contenu nutritif (35). De plus, les individus ne sont pas égaux quant à leur capacité à en tirer des bénéfices (35). Les gènes d'un individu ne varient que très peu au fil de sa vie et requièrent des apports alimentaires spécifiques (1). Les variations génétiques de chacun peuvent également contribuer au développement de maladies métaboliques dans un certain contexte environnemental (142). Ces variations génétiques requièrent des différences d'apports plus subtiles en micronutriments (142). Grâce au séquençage génomique, les recommandations de consommation pourront être personnalisées afin d'optimiser les prises en charge nutritionnelles en termes de prévention et de traitement de pathologies chroniques (1).

Le concept de la nutrition personnalisée prend de plus en plus d'ampleur dans notre société (37)(199). Des entreprises commercialisent déjà différents tests génétiques sur Internet à prix abordable (37)(200)(201). Il suffit de « faire parvenir un échantillon de salive pour

¹⁶³« Processus de régulation par lequel l'organisme maintient les différentes constantes du milieu intérieur (ensemble des liquides de l'organisme) entre les limites des valeurs normales » (198).

recevoir un profil de risque personnalisé contre paiement » (201). Ces tests sont toutefois surnommés d'« horoscopes génétiques » de par leur manque de rigueur scientifique (1)(30). Les différentes problématiques liées à ces tests en ligne sont soulevées au chapitre 10.

En définitive, le but de la nutrition personnalisée est de proposer des conseils nutritionnels selon « le génome, l'âge, le sexe, l'activité physique et l'activité professionnelle de chacun » (1). Il sera toutefois nécessaire d'acquérir une meilleure connaissance de l'impact des micronutriments sur les modifications épigénétiques et leurs réponses métaboliques pour établir des recommandations nutritionnelles personnalisées (1)(199). De plus, il sera indispensable de connaître les différentes variations génétiques associées à un risque augmenté de développer une maladie chronique (1).

8.3. Santé publique

La nutrition personnalisée se veut également populationnelle (1)(30). Il est alors possible de classer les individus par sous-groupes présentant des caractéristiques communes (1). La complexité réside toutefois dans l'identification de ces sous-groupes dans la population générale (1). Dans une vision idéaliste, « la nutriginomique devrait contribuer à l'amélioration de la qualité de vie en général, du bien-être, des aptitudes physiques et psychiques ainsi que de la prévention des maladies liées à l'alimentation et aux habitudes de vie » (1).

L'un des buts de la santé publique est de parvenir à gommer les inégalités entre les individus (1). Il convient donc que les connaissances apportées par la nutriginomique soient également accessibles aux pays en voie de développement (1).

Selon la revue de littérature parue en 2015 (6), les recherches démontrent aujourd'hui qu'améliorer l'environnement auquel le fœtus est exposé pendant la période périconceptionnelle et durant la grossesse apparaît aussi important que les autres efforts de santé publique mis en place pour prévenir l'apparition de maladies chroniques à l'âge adulte.

8.4. « Aliments nutriginomiques » et « épimédicaments »

Les aliments s'apparentent à des médicaments agissant sur le génome humain (1)(30)(202). C'est pourquoi les industries agroalimentaires désirent s'atteler au concept de la nutrition personnalisée (37)(202)(203). Des « aliments nutriginomiques » pourraient alors voir le jour dans les étagères de nos commerces (37)(204). Ils se retrouveraient sous la même forme que les aliments actuellement enrichis comme les eaux minérales, les margarines, les yaourts et les boissons lactées (1). Ces aliments seraient propres à certaines empreintes génétiques en prévention ou en traitement des maladies chroniques (1). De plus, des aliments « nutraceutiques », c'est-à-dire des aliments enrichis par leurs propres nutriments, pourraient être vendus sous forme essentiellement de poudre ou de comprimés (1).

La commercialisation à court terme de ces aliments ne paraît pas envisageable (1). En effet, il existe encore de nombreuses interactions encore non élucidées (6)(24). De plus, les procédés industriels et les techniques culinaires ont un impact sur la manière dont les

nutriments sont métabolisés (1). Pour finir, les aliments nutriginomiques nécessiteront un contrôle constant de leur composition (1).

Les sciences « omiques » permettent d'étudier les relations entre les gènes d'un individu et leurs réponses aux médicaments (81). Ces derniers agissant sur les mécanismes épigénétiques sont appelés « épimédicaments » (153). A l'heure actuelle, les épimédicaments induisent des effets secondaires et sont en cours de développement (153). Les chercheurs suggèrent qu'en associant un épimédicament avec, par exemple, des conseils hygiéno-diététiques, il serait possible d'en limiter la prise (153). Il reste encore à découvrir comment induire des changements épigénétiques sur un gène en particulier et quel est le meilleur profil épigénétique (1).

8.5. Implications pour les diététicien(ne)s

Les avancées de la génomique nutritionnelle exigent l'acquisition de compétences spécifiques (1)(23)(30). La formation des diététicien(ne)s devra alors proposer des cours dans les domaines de la biologie moléculaire et de la génomique (1)(30). De plus, l'interprétation des tests ADN nécessitent des connaissances en génétique (1)(30). C'est pourquoi la connaissance de ces différents domaines de compétences est indispensable aux diététicien(ne)s afin de donner les conseils nutritionnels adéquats à chaque individu (1).

Pour répondre à ces exigences, la mise à jour de la formation des professionnels de santé a déjà débuté en Amérique, en Europe, au Canada et en Suisse (1)(30)(205). Par exemple, l'institut des sciences alimentaires et de la nutrition humaine de l'Ecole Polytechnique Fédérale de Zurich (EPFZ) propose un cours sur la nutriginomique (205). L'Université de Lausanne (UNIL) a également introduit des cours de génomique nutritionnelle dans une formation Master et la Haute Ecole de Santé (HEdS) de Genève, filière Nutrition et diététique organise une journée d'introduction durant la formation Bachelor (206).

En conclusion, l'application de la nutriginomique pour la prévention et le traitement des maladies chroniques n'est à l'heure actuelle pas encore réalisable dans la pratique courante des diététicien(ne)s (23). Les avis des experts interrogés divergent également quant à la rapidité de la mise en application des différentes perspectives citées. Le Pr. W. Wahli et Mme N. Constantin ont une vision à court et moyen terme de la mise en pratique de la nutriginomique¹⁶⁴. Le Pr. F. Pralong expose quant à lui une vision à plus long terme, ce qu'il explique par la multitude de gènes et la complexité des composants de l'alimentation encore à étudier (24).

¹⁶⁴ Entretien du 5 janvier 2015 avec le Pr. W. Wahli et Mme N. Constantin

9. Questions éthiques

Les perspectives de la nutriginomique soulèvent de nombreuses questions éthiques qui découlent de sujets économiques, sociaux et comportementaux.

9.1. Intérêts économiques

La nutriginomique est un domaine offrant de nombreuses possibilités aux industries agroalimentaires et pharmaceutiques, aux entreprises privées dans le domaine de la génétique et à l'ingénierie (27)(37)(207). La pharmacogénétique a d'ailleurs démontré des résultats convaincants en commercialisant certains médicaments anti-VIH par exemple (24). Les intérêts économiques semblent alors prépondérants (27).

Comme expliqué dans le chapitre précédent, la promotion et la vente de tests génétiques en ligne deviennent de plus en plus fréquents (200)(207). De nombreuses entreprises s'attellent également au concept de la nutrition personnalisée et prévoient, voire proposent déjà, la mise en vente de compléments alimentaires « personnalisés » (207). La pression économique est alors forte (27). Pourtant, l'établissement de recommandations nutritionnelles propres à chacun n'est pas encore d'actualité (1)(37).

La nutriginomique est une science qui se développe rapidement (1). Les raisons de son avancée s'expliquent par les éventuels bénéfices en termes de santé individuelle et populationnelle (34)(205). Ce domaine se développe également grâce à sa rentabilité économique semblant au cœur des préoccupations (27)(37).

9.2. Enjeux de la nutrition personnalisée

Le concept de nutrition personnalisée soulève de nombreuses questions éthiques (30).

Pour commencer, il n'existe pas encore de tests génétiques fiables et uniformes permettant de définir des conseils diététiques personnalisés dans le but de prévenir l'apparition d'une maladie (1)(30)(201). Des entreprises proposent tout de même des tests sur Internet mais ne prennent pas en compte l'influence de l'environnement ni les antécédents médicaux et familiaux des individus (1)(30)(201). Ensuite, de nombreuses variations génétiques restent encore méconnues¹⁶⁵ et leurs interactions pourraient modifier la probabilité pour un individu de développer une maladie (1). Finalement, les résultats de ces tests en ligne ne sont pas interprétés par des professionnels du domaine (1)(30). La position de la Commission d'Experts pour l'Analyse Génétique Humaine (CEAGH) est claire : sans formation reconnue, les professionnels ne peuvent pas donner de conseils véridiques basés sur un test génétique (199). De plus, « la Fédération des Médecins suisses (FMH), la Société suisse des Pharmaciens (PharmaSuisse), la Commission Nationale d'Ethique pour la médecine humaine (CNE), la Société Suisse de Génétique Médicale (SSGM), l'Union Suisse de Médecine de Laboratoire (USML) et la santé publique suisse soutiennent la position de la CEAGH » (199).

¹⁶⁵ Celles-ci sont estimées à une centaine environ (1).

En outre, les tests génétiques en ligne ne sont pas soumis à la Loi fédérale suisse sur l'Analyse Génétique Humaine (LAGH) (201). De plus, les différentes lois étrangères n'ont pas le pouvoir d'interdire ces tests (199). A l'avenir, il sera nécessaire de les standardiser dans le but d'obtenir des résultats valides et fiables se distinguant des tests à but purement lucratif (1). Cependant, est-il éthique de dépister des maladies pour lesquelles aucun traitement n'est encore disponible (1) ? Quel est l'impact sur la qualité de vie et le comportement d'une personne connaissant sa probabilité de développer un cancer ou une autre maladie ultérieurement (27) ?

Les notions de confidentialité et de protection des données relèvent également de questionnements éthiques (1)(30)(208). Il sera nécessaire d'instaurer un cadre législatif clair afin d'éviter toute discrimination, notamment dans les domaines de l'emploi, des soins et des assurances sociales (208). Ce cadre aura également pour but de diminuer la pression sociale pouvant être instaurée sur l'alimentation des individus (1). « Une assurance maladie pourrait refuser la prise en charge d'un traitement médical pour raison de non-respect d'habitudes alimentaires cliniquement prouvées » (1). Ce cadre législatif prendra du temps à être mis en place (208). Il existe toutefois déjà la loi Genetic Information Nondiscrimination Act (GINA) aux Etats-Unis ainsi que le protocole additionnel à la convention des droits de l'homme et de la biomédecine concernant les tests génétiques définis par le conseil de l'Europe en 2008 (1)(30)(208).

La notion de transparence envers les patients est également au centre des préoccupations éthiques (30)(208). Comment doivent être traitées les informations génétiques (1) ? Peut-on prédire les événements de santé d'un individu (1) ? Les professionnels découvrant un variant génétique chez un patient le prédisposant à une maladie doivent-ils avertir les proches pouvant également être atteints alors que le patient y est opposé (1) ?

Finalement, la question du consentement libre et éclairé ouvre le débat (27)(30). Le patient détient-il un consentement éclairé lorsqu'un médecin lui propose d'analyser ses gènes (27) ? Toutes ces questions sont complexes et devront être traitées au sein du futur cadre législatif (1).

9.3. Impacts émotionnels et comportementaux

Les informations extraites des tests génétiques auront des répercussions sur la santé et l'alimentation des individus (1). D'autre part, ces informations entraîneront des perturbations émotionnelles et des modifications comportementales (1).

Dans le cas de l'annonce d'un diagnostic défavorable établi par un test génétique et montrant que l'individu présente des facteurs de risque nutritionnels, deux cas de figure semblent se présenter (1). Le premier est que le patient se sente acteur au sein de sa prise en charge et ressente une plus grande motivation à entreprendre des changements alimentaires (1). Le second est que le patient ait un sentiment d'impuissance face à ce diagnostic et qu'il n'accorde ensuite plus aucune importance à son hygiène de vie (1). A l'inverse, un test génétique démontrant un diagnostic favorable pourrait induire chez l'individu un sentiment de protection et une baisse d'attention vis-à-vis de son hygiène de vie (1).

Le tableau 9 résume les différentes réactions émotionnelles et comportementales que pourrait engendrer l'annonce d'un diagnostic établi par test génétique (1).

Tableau 9 extrait du livre « La nutriginomique dans votre assiette » (1) : Réactions émotionnelles et comportementales qui peuvent découler de la divulgation d'informations génétiques.

Réactions positives	Réactions négatives
<ul style="list-style-type: none"> - Meilleure observance des recommandations alimentaires et comportementales - Satisfaction de pouvoir activement participer à la prévention - Possibilité d'orienter une surveillance médicale - Prise de conscience et prise en charge personnelle - Motivation à bien manger tout en y alliant plaisir et partage 	<ul style="list-style-type: none"> - Sentiment de fatalité et négligence de la qualité de l'alimentation - Sentiment d'intouchabilité et comportement alimentaire irresponsable - Déplacement de la responsabilité de la maladie de la société vers l'individu - Appréhension des possibles discriminations et jugements sociaux - Culpabilité et préoccupation constantes de rectitude alimentaire (orthorexie)

Le projet « Food4Me » s'intéresse à la nutrition personnalisée et aux impacts des différents conseils sur la modification des habitudes alimentaires de la population (37). Les résultats démontrent que les participants recevant des conseils hygiéno-diététiques personnalisés mangent plus sainement que ceux recevant des conseils généraux (37). Ces résultats sont toutefois indépendants des conseils personnalisés basés sur le génotype ou non¹⁶⁶ (37). Cela indique que l'information génomique n'apporte pas de plus-value à la personnalisation des conseils alimentaires au sein de ce projet (37).

Notre avis est que d'autres études seront alors nécessaires afin d'objectiver les impacts émotionnels et comportementaux des conseils nutritionnels basés sur l'analyse du génome des individus.

9.4. Recommandations destinées aux femmes en période périconceptionnelle

De nombreuses recommandations et conseils de prévention sont donnés actuellement aux femmes en période périconceptionnelle au sujet de la prise de poids, des vaccinations, de l'alimentation, de la supplémentation, de l'activité physique, des traitements médicamenteux, de l'alcool, du tabac, etc. (209). Les femmes doivent alors mettre en place de multiples changements afin de préserver la santé de leur enfant (209). Selon la Haute Autorité de Santé (HAS) (209), très peu d'études avec un niveau de preuve élevé se sont intéressées à l'observance de ces recommandations par les femmes.

¹⁶⁶ Aucune information n'est indiquée quant à la nature des conseils alimentaires basés sur le génome donnés.

Cependant, selon la revue de littérature parue en 2015 (6), la prise de conscience des femmes enceintes concernant l'apport en nutriments adéquat pendant la grossesse n'est actuellement pas satisfaisante. Il apparaît alors important de définir des recommandations de consommation alimentaires basées sur des résultats scientifiques ayant un niveau de preuve élevé (174).

A notre avis, les recommandations nutritionnelles devront être priorisées selon l'état de santé de chaque femme. Par exemple, une femme enceinte souffrant d'un diabète gestationnel suivra prioritairement d'autres recommandations nutritionnelles qu'une femme enceinte n'ayant pas de pathologie associée (210). Dès lors, quelle place occuperont les recommandations nutritionnelles élaborées par la nutriginomique par rapport à celles déjà existantes ? Comment les professionnels de santé pourront-ils intégrer ces nouvelles recommandations à leur pratique sans engendrer de culpabilité auprès des femmes n'arrivant pas à les atteindre ?

Par conséquent, tout professionnel amené à donner des conseils nutritionnels personnalisés basés sur le génome devra être conscient des différentes questions éthiques qui en découlent (211).

10. Conclusion

Les maladies chroniques non transmissibles constituent de nos jours le « cheval de guerre », c'est-à-dire un des défis majeurs de la santé publique (10). Le risque de développer un diabète de type 2 ainsi que des maladies cardiovasculaires est fortement corrélé avec la présence d'un syndrome métabolique (15). Les causes de ce syndrome sont multifactorielles (60). Nous avons ainsi décidé d'étudier deux de ses facteurs de risque : la génétique et l'alimentation.

La nutriginomique, science en plein essor depuis le début du 21^{ème} siècle, vise à expliquer et à démontrer l'impact de l'alimentation sur l'expression génique des individus ainsi que sur le risque de développer des maladies en particulier le syndrome métabolique (30)(211). Les recherches en nutriginomique suggèrent que l'alimentation maternelle en période périconceptionnelle prédisposerait le fœtus à des altérations métaboliques conduisant aux maladies chroniques à l'âge adulte (5)(6). La période périconceptionnelle joue donc un rôle clé dans le développement de l'individu (20)(30).

Parmi les constituants alimentaires du régime maternel, les micronutriments donneurs de groupements méthyles ont la capacité d'influencer directement l'expression génique du fœtus par des modifications épigénétiques (5)(114)(174). Ces modifications pourraient avoir un impact favorable ou défavorable sur le risque pour le fœtus de développer des maladies chroniques ultérieurement (6)(9)(174). Toutefois, les modifications épigénétiques et leurs impacts sur la santé du fœtus à long terme ne sont pas encore clairement définis (5).

Le présent travail de Bachelor établit une synthèse des études menées sur les animaux et les femmes enceintes. Ces études s'intéressent au déficit ou à la supplémentation des femmes ou des femelles en micronutriments donneurs de groupements méthyles durant la période périconceptionnelle. Elles s'intéressent également aux impacts des micronutriments sur les modifications épigénétiques du fœtus et à son risque de développer, à l'âge adulte, un syndrome métabolique. Le deuxième but de ce travail est de mettre en évidence les éventuelles corrélations entre les modifications épigénétiques observées chez les animaux induisant un syndrome métabolique et celles observées chez les nouveau-nés.

Les résultats saillants de notre revue systématique de littérature démontrent que les modifications épigénétiques induites par les micronutriments donneurs de groupements méthyles se traduisent par une hyperméthylation des gènes des descendants lors d'une supplémentation de la femme ou de la femelle. Lors d'un déficit, ces modifications se traduisent probablement par une hypométhylation des gènes. De plus, un déficit en micronutriments de la femme ou de la femelle semble augmenter le risque pour les descendants de développer un syndrome métabolique au vu de l'altération des différents paramètres métaboliques étudiés. Dans le cas d'une supplémentation, l'impact des micronutriments diminue le risque d'un syndrome métabolique par le biais d'une réduction du poids corporel et de l'adiposité des descendants.

A l'heure actuelle, aucune étude expérimentale menée sur les animaux ne s'est intéressée à chaque composant du syndrome métabolique. L'hétérogénéité des études incluses dans notre revue systématique de littérature rend également leur comparaison difficile. C'est pourquoi il serait nécessaire de mener plusieurs études sur les animaux s'intéressant à tous les composants du syndrome métabolique. De plus, les variables suivantes devraient être comparables au sein des études : l'espèce, le moment d'intervention, le type de

micronutriments étudiés et leurs quantités (5)(6)(43). Cette standardisation permettrait d'obtenir des résultats globaux plus consistants afin d'orienter de futures recherches auprès des femmes. Il serait d'ailleurs intéressant de supplémenter des animaux en acide folique et d'étudier les impacts sur le gène IGF2 ainsi que sur les composants du syndrome métabolique. Ceci permettrait de démontrer la présence d'éventuelles corrélations avec les études menées sur les femmes.

Les recherches actuelles tentent de définir les gènes épigénétiquement modifiés par le régime alimentaire des femmes et de comprendre les implications des différents épigénomes sur la santé des enfants (20). Un nouveau champ de recherche de l'épigénétique nutritionnelle pourrait alors orienter la santé publique vers un renforcement des messages de prévention destinés aux femmes en période périconceptionnelle (6)(43). Toutefois, la complexité des interactions entre les micronutriments, les gènes, l'environnement, le comportement, etc. entraîne d'importantes difficultés à établir à court terme des recommandations nutritionnelles avérées (24)(107).

En définitive, dans le cadre de l'épidémie de maladies chroniques du 21^{ème} siècle, améliorer la compréhension des mécanismes épigénétiques donne l'espoir de développer de nouvelles stratégies de prévention et de détection précoces des maladies métaboliques (5)(6)(9). Hippocrate¹⁶⁷ avait déjà compris il y a 2500 ans que « l'alimentation est notre première médecine » (212). L'avenir de la diététique est incontestablement lié à la génomique nutritionnelle ayant potentiellement le pouvoir de changer notre manière d'aborder la nutrition (38)(205).

¹⁶⁷ Hippocrate était « considéré comme le père de la médecine » (212).

11. Remerciements

Nous tenons à remercier tous ceux qui nous ont aidé et soutenu pour l'élaboration de ce travail de Bachelor.

Merci à nos directrices de travail de Bachelor, **Mme Vernay Laurence** et **Mme Orsat Evelyne** ainsi qu'à la responsable du module « Méthodologie de Recherche 3 », **Mme Kruseman Maaïke** pour le soutien, les démarches entreprises, les précieux conseils et les relectures.

De plus, nous tenons à remercier vivement les experts que nous avons eu la chance de rencontrer et qui nous ont permis d'enrichir et d'apporter un point de vue pratique à ce travail. Merci à notre membre du jury le **Docteur Brun Thierry**, au **Professeur Pralong François**, au **Professeur Wahli Walter** et à **Madame Constantin Nathalie** pour les connaissances qu'ils nous ont transmises. Merci également au **Docteur Dupertuis Yves** qui nous a apporté son expertise à propos des études expérimentales menées sur les animaux.

Merci également à la bibliothécaire du Centre de Documentation des Caroubiers, **Mme Benoist Morgane**, pour l'aide indispensable concernant les recherches au sein des bases de données et pour l'utilisation du programme Zotéro.

Un grand merci également à **Mme Franel Catherine** et à **Mlle Bovet Julie** pour la relecture de ce travail, à **Mr. Perler Vincent** pour la mise en page de nos annexes et à **Mr. Pahud José et Mme Bovet Corinne** pour l'impression des différents dossiers.

Enfin, merci à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à ce travail.

12. Liste de références bibliographiques

1. Wahli W, Constantin N. La nutriginomique dans votre assiette ; les gènes ont aussi leur part du gâteau. Bruxelles : De Boeck ; 2011.
2. Santé 2025. Génétique, génotypage, épigénétique [En ligne]. 2015 [consulté le 25 mai 2015]. Disponible : http://www.sante-2025.org/?page_id=114.
3. Génome Québec. Génomique 101 [En ligne]. GénomeQuébec inc. ; 2015 [consulté le 9 juin 2015]. Disponible : <http://www.genomequebec.com/genomique-101.html>.
4. Rush EC, Katre P, Yajnik CS. Vitamin B12: one carbon metabolism, fetal growth and programming for chronic disease. Eur J Clin Nutr. janv 2014;68(1):2-7.
5. Dominguez-Salas P, Cox SE, Prentice AM, Hennig BJ, Moore SE. Maternal nutritional status, C(1) metabolism and offspring DNA methylation: a review of current evidence in human subjects. Proc Nutr Soc. févr 2012;71(1):154-65.
6. Chango A, Pogribny IP. Considering Maternal Dietary Modulators for Epigenetic Regulation and Programming of the Fetal Epigenome. Nutrients. 2015;7(4):2748-70.
7. Wahli W, Constantin N. Les secrets du tissu adipeux. Bruxelles : De Boeck ; 2014.
8. Dictionnaire de français Larousse. Définition : Phénotype [En ligne]. Le site des éditions Larousse ; 2015 [consulté le 9 juin 2015]. Disponible : <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/ph%C3%A9notype/60212?q=ph%C3%A9notype#59839>.
9. Desai M, Jellyman JK, Ross MG. Epigenomics, gestational programming and risk of metabolic syndrome. Int J Obes. avr 2015;39(4):633-41.
10. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Maladies chroniques [En ligne]. 2014. [consulté le 14 décembre 2014]. Disponible : http://www.who.int/topics/chronic_diseases/fr/.
11. Office fédéral de la santé publique (OFSP). Maladies non transmissibles [En ligne]. Confédération suisse; 2015 [consulté le 13 juin 2015]. Disponible : <http://www.bag.admin.ch/themen/medizin/00683/index.html?lang=fr>.
12. Verloo H. Transformation démographique et croissance des maladies chroniques: Sommes-nous prêts [En ligne] ? Séminaire européen du SIDIIEF ; 2013 [consulté le 11 juin 2015]. Disponible : <http://www.sidiief.org/wp-content/uploads/France-2013-Verloo-H-transformation-d%C3%A9mographique.pdf>.
13. Florez H, Palacio A, Tamariz L. Syndrome métabolique, diabète et maladies cardiovasculaires : un lien avéré [En ligne]. 2008. [consulté le 15 décembre 2014].

Disponible :

https://www.idf.org/sites/default/files/attachments/Syndrome_metabolique_diabete_et_maladies_cardiovasculaires__un_lien_aveure.pdf.

14. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-52.
15. Revue Médicale Suisse. Apports de la médecine nucléaire en cardiologie préventive : l'exemple du syndrome métabolique [En ligne]. 2008. [consulté le 30 novembre 2014]. Disponible : <http://revue.medhyg.ch/article.php3?sid=32990>.
16. Revue Médicale Suisse. Edito: Attitude, Attitude... [En ligne]. 2005. [consulté le 15 décembre 2014]. Disponible : <http://revue.medhyg.ch/print.php3?sid=30413>.
17. National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI, NIH). Final report ; NCEP ATP III [En ligne]. 2002. [consulté le 14 novembre 2014]. Disponible : <https://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/current/cholesterol-guidelines/final-report.htm>.
18. National Cholesterol Education Program. ATP III Guidelines At-A-Glance Quick Desk Reference [en ligne]. 2001. [consulté le 23 novembre 2014]. Disponible : <https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/atglance.pdf>.
19. Revue Médicale Suisse. Syndrome métabolique : l'obésité protectrice [En ligne]. 2010. [consulté le 30 novembre 2014]. Disponible : <http://rms.medhyg.ch/numero-241-page-644a.htm>.
20. Junien C, Gallou-Kabani C, Vigé A, Gross M-S. Épigénomique nutritionnelle du syndrome métabolique. *M/S : médecine sciences*. 2005;21(4):396-404.
21. Junquero D, Yves Rival Y. Syndrome métabolique : quelle définition pour quel(s) traitement(s) [En ligne]? *Médecine/sciences*; 2005 [consulté le 13 juin 2015]. Disponible : http://www.inserm.fr/content/download/10270/76541/version/1/file/syndrome_metabolique.pdf.
22. Procopiou M, Philippe J. The metabolic syndrome and type 2 diabetes: epidemiological figures and country specificities. *Cerebrovasc Dis*. 2005;20 Suppl 1:2-8.
23. Vernay M, Salanave B, de Peretti C, Druet C, Malon A, Deschamps V, et al. Metabolic syndrome and socioeconomic status in France : the French Nutrition and Health Survey (ENNS, 2006-2007) 2013. 855-64 p. Disponible : http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=11677.

24. Pralong F. Entretien directif. Lausanne: Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV); 6 janvier 2015.
25. Orho-Melander M. Le syndrome métabolique: génétique, style de vie et origine ethnique [En ligne]. Diabetes Voice ; 2006. [consulté le 19 novembre 2014]. Disponible : https://www.idf.org/sites/default/files/attachments/article_412_fr.pdf.
26. Cordero P, Ashley E-A. Whole-genome sequencing in personalized therapeutics. Clin Pharmacol Ther. 2012;91(6):1001-1009.
27. Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV). CHUV magazine : Ensemble pour percer les secrets de notre ADN [En ligne]. 2013 [consulté le 5 juin 2015]. Disponible : <http://www.chuv.ch/biobanque/bil-chuvmag-ete2013-3.pdf>.
28. Ozdemir V, Suarez-Kurtz G, Stenne R, Somogyi A-A, Kayaalp S-O, Kolker E. Risk assessment and communication tools for genotype associations with multifactorial phenotypes: the concept of 'edge effect' and cultivating an ethical bridge between omics innovations and society [En ligne]. OMICS: Journal of Integrative Biology; 2009. [consulté le 5 décembre 2014]. Disponible : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19290811>.
29. National Human Genome Research Institute. What was the Human Genome Project ? [En ligne]. 2012 [consulté le 11 juin 2015]. Disponible : <http://www.genome.gov/12011238>.
30. Camp KM, Trujillo E. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Nutritional Genomics. J Acad Nutr Diet. févr 2014;114(2):299-312.
31. ARTE Future. L'ADN décrypté: et maintenant? [En ligne]. 2014. [consulté le 13 décembre 2014]. Disponible : <http://future.arte.tv/fr/sujet/ladn-decrypte-et-maintenant>.
32. Groupe de recherche Omics-Ethics. Que sont les sciences « omiques » [En ligne]? Université de Montréal, faculté de médecine; 2015 [consulté le 9 juin 2015]. Disponible : <http://www.omics-ethics.org/fr/definition-sciences-omiques>.
33. Rimbach G, Minihane AM. Nutrigenetics and personalised nutrition: how far have we progressed and are we likely to get there? Proc Nutr Soc. mai 2009;68(2):162-72.
34. Kauwell G. The Promise of Nutritional Genomics: Implications for Research, Practice and Policy [Polycopié non publié]. University of Florida, Food Science and Human Nutrition ; 2009.
35. Isaak CK, Siow YL. The evolution of nutrition research. Can J Physiol Pharmacol. avr 2013;91(4):257-67.

36. W. Wahli. Présentation pour les Nutridays, congrès annuel ASDD. Lausanne, mars 2012.
37. Food4Me Project. Personalised Nutrition: paving a way to better population health [En ligne]. European Food Information Council, Belgium ; 2015 [consulté le 9 juin 2015]. Disponible : <http://www.food4me.org/>.
38. DeBusk RM, Fogarty CP, Ordovas JM, Kornman KS. Nutritional genomics in practice: where do we begin? *J Am Diet Assoc.* 2005 Apr;105(4):589–98.
39. Favier M, Hininger-Favier I. *Traité d'obstétrique ; Nutrition de la femme enceinte. Médecine-Sciences* Flammarion, Paris ; 2003.
40. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(44):17046-17049.
41. Morse NL. Benefits of docosahexaenoic acid, folic acid, vitamin D and iodine on foetal and infant brain development and function following maternal supplementation during pregnancy and lactation. *Nutrients.* juill 2012;4(7):799-840.
42. Steegers-Theunissen RPM, Twigt J, Pestinger V, Sinclair KD. The periconceptional period, reproduction and long-term health of offspring: the importance of one-carbon metabolism. *Hum Reprod Update.* 11 janv 2013;19(6):640-55.
43. Cetin I, Berti C, Calabrese S. Role of micronutrients in the periconceptional period. *Hum Reprod Update.* févr 2010;16(1):80-95.
44. Stover PJ, Caudill MA. Genetic and epigenetic contributions to human nutrition and health: managing genome-diet interactions. *J Am Diet Assoc.* 2008 Sep;108(9):1480-7.
45. Dictionnaire de français Larousse. Définitions : méthionine [En ligne]. 2014 [consulté le 16 décembre 2014]. Disponible : <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/m%C3%A9thionine/50964>.
46. Dictionnaire de français Larousse. Définitions : choline [En ligne]. 2014. [consulté le 16 décembre 2014]. Disponible : <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/choline/15618>.
47. Zeisel SH, da Costa K-A. Choline: An Essential Nutrient for Public Health. *Nutr Rev.* nov 2009;67(11):615-23.
48. Ho E, Beaver LM, Williams D-E, Dashwood RH. Dietary factors and epigenetic regulation for prostate cancer prevention. *Adv Nutr.* 2011;2(6):497-510.
49. Fenech M. Dietary reference values of individual micronutrients and nutriomes for genome damage prevention: current status and a road map to the future. *Am J Clin*

50. Barker DJP, Osmond C, Kajantie E, Eriksson JG. Growth and chronic disease: findings in the Helsinki Birth Cohort. *Ann Hum Biol.* oct 2009;36(5):445-58.
51. Ozanne SE, Constância M. Mechanisms of disease: the developmental origins of disease and the role of the epigenotype. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* juill 2007;3(7):539-46.
52. Fleury H. *Virologie humaine*. 3e éd. Paris: Elsevier Masson; 2000.
53. Agence Régionale de Santé (ARS). Personnes atteintes de maladie chronique [En ligne]. ARS; 2015 [consulté le 11 juin 2015]. Disponible : <http://www.ars.centre.sante.fr/Personnes-atteintes-de-maladie.79717.0.html>.
54. Portail Santé Montréal, Québec. Maladies chroniques [En ligne]. Ministère de la Santé et des Services sociaux et Organisation mondiale de la santé; 2010 [consulté le 11 juin 2015]. Disponible : <http://www.santemontreal.qc.ca/maladies-chroniques/>.
55. Waterland RA. Is epigenetics an important link between early life events and adult disease? *Horm Res.* janv 2009;71 Suppl 1:13-6.
56. Simopoulos AP. Nutrigenetics/Nutrigenomics. *Annu Rev Public Health.* 2010;31:53-68.
57. Statistique suisse. Etat de santé et maladies : Survol maladies chroniques [En ligne] Confédération suisse, Enquête suisse sur la santé (ESS), OFS; 2012 [consulté le 11 juin 2015]. Disponible : <http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/fr/index/themen/14/02/01/key/02/01.html>.
58. Tison E. Syndrome métabolique : diagnostic, conséquences cardiaques et vasculaires. *EMC - Cardiol-Angéiologie.* nov 2005;2(4):423-30.
59. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Obésité et surpoids [En ligne]. 2015 [consulté le 15 juin 2015]. Disponible : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/fr/>.
60. Gallou-Kabani C, Junien C. Nutritional epigenomics of metabolic syndrome: new perspective against the epidemic. *Diabetes.* juill 2005;54(7):1899-906.
61. Lawson HA, Cheverud JM. Metabolic syndrome components in murine models. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* mars 2010;10(1):25-40.
62. Fall CHD. Fetal programming and the risk of noncommunicable disease. *Indian J Pediatr.* mars 2013;80 Suppl 1:S13-20.

63. Barker DJP. The developmental origins of adult disease. *J Am Coll Nutr.* déc 2004;23(6 Suppl):588S - 595S.
64. Marieb EN, Hoehn K. Anatomie et physiologie humaines. 8e ed. Québec : Pearson Education ; 2010.
65. Weill P. Tous gros demain ? 40 ans de mensonges 10 kilos de surpoids. Vern-sur-Seiche : Plon ; 2007.
66. Dictionnaire de français Larousse. Génome [En ligne]. 2015 [consulté le 13 juin 2015]. Disponible : <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/g%C3%A9nome/36594>.
67. Dictionnaire de français Larousse. Lois de Mendel [En ligne]. 2015 [consulté le 13 juin 2015]. Disponible : http://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/lois_de_Mendel/69256.
68. Université en ligne. Théorie chromosomique de l'hérédité [En ligne]. 2003 [consulté le 13 juin 2015]. Disponible : http://uel.unisciel.fr/biologie/analgen/analgen_ch01/co/apprendre_ch1_02_01.html.
69. Agence de la biomédecine. L'histoire de la génétique : une avancée spectaculaire des connaissances médicales [En ligne]. 2015 [consulté le 11 juin 2015]. Disponible : <http://www.genetique-medicale.fr/en-chiffres-et-en-images/article/l-histoire-de-la-genetique>.
70. Centre national de séquençage Génoscope. La naissance de la biologie moléculaire [En ligne]. 1996 [consulté le 11 juin 2015]. Disponible : <http://www.genoscope.cns.fr/externe/HistoireBM/>.
71. Encyclopédie Larousse. Chromosome [En ligne]. 2015 [consulté le 14 juin 2015]. Disponible : <http://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/chromosome/33827>.
72. Centre national de séquençage Génoscope. Le projet génome humain [En ligne]. 2008 [consulté le 11 juin 2015]. Disponible : <http://www.genoscope.cns.fr/spip/Le-projet-Genome-humain.html?artsuite=7#FAQ8>.
73. Human Epigenome Project. The human epigenome project [En ligne]. 2015 [consulté le 14 juin 2015]. Disponible : <http://www.ucl.ac.uk/cancer/medical-genomics/humepiprjct>.
74. University College of London (UCL). Human epigenome project [En ligne]. 2015 [consulté le 14 juin 2015]. Disponible : <http://www.ucl.ac.uk/cancer/medical-genomics/humepiprjct>.
75. Centre national de génotypage. Influence de l'épigénome sur la régulation génique [En ligne]. 2013 [consulté le 14 juin 2015]. Disponible : https://colloque4.inra.fr/var/epgv/storage/fckeditor/file/2013_colloque/Presentations_Diffusion/10_S_Chantalat.pdf.

76. Dictionnaire de français Larousse. Définition : Génome [En ligne]. Le site des éditions Larousse ; 2015 [consulté le 9 juin 2015]. Disponible : <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/g%C3%A9nome/36594>.
77. Dictionnaire de français Larousse. Définition : Bio-informatique [En ligne]. Le site des éditions Larousse ; 2015 [consulté le 9 juin 2015]. Disponible : <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/bio-informatique/10909892?q=bio+informatique#800958>.
78. Nicholson JK, Lindon JC. Systems biology: Metabonomics. Nature. 23 oct 2008;455(7216):1054-6.
79. Descombes P. Les microarrays : technologie pour interroger le génome [En ligne]. NCCR Frontiers in Genetics, Université de Genève ; 2006 [consulté le 9 juin 2015]. Disponible : <http://tecfa.unige.ch/perso/lombardf/bist/ressources/genomique-descombes-24Xi06.pdf>.
80. Dictionnaire de français Larousse. Définition : Protéomique [En ligne]. Le site des éditions Larousse ; 2015 [consulté le 9 juin 2015]. Disponible : <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/prot%C3%A9omique/10909917>.
81. Gea M. Génomique, transcriptomique, protéomique, métabolomique... À quoi servent les « omiques » [En ligne] ? 100 questions que l'on nous pose ; 2012 [consulté le 9 juin 2015]. Disponible : http://www.leem.org/sites/default/files/100questions_Leem_Fiche-49.pdf.
82. Taylor S. Advances in Food and Nutrition Research. Academic Press; 2011. 364 p.
83. Futura-Sciences. Illustrations [En ligne]. 2015 [consulté le 9 juin 2015]. Disponible : http://fr.cdn.v5.futura-sciences.com/builds/images/rte/RTEmagicC_11295_nutrischema2_txdam35175_9dd4e4.jpg.
84. Dinh Luong L. Epigenetics as a way to control gene expression [En ligne]. 2015 [consulté le 27 mai 2015]. Disponible : http://cnx.org/contents/41c4c77e-a44c-431f-bbc0-32eb72726630@1/Basic_Principles_of_Genetics.
85. Dictionnaire Education. Désoxyribose [En ligne]. 2015 [consulté le 5 juin 2015]. Disponible : <http://dictionnaire.education/fr/desoxyribose>.
86. Genetics Generation. Nucléotides [En ligne]. 2013 [consulté le 5 juin 2015]. Disponible : <http://knowgenetics.org/nucleotides-and-bases/>.
87. Université Pierre et Marie Curie. Structure de l'ADN [En ligne]. 2013 [consulté le 5 juin 2015]. Disponible : http://www.edu.upmc.fr/sdv/masselot_05001/introduction/structure_adn.html.

88. Dictionnaire de français Larousse. Acide ribonucléique (ARN) [En ligne]. 2013 [consulté le 7 juin 2015]. Disponible : http://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/acide_ribonucl%C3%A9ique_ARN/88477.
89. OpenStax CNX Library. The nucleus and DNA replication [En ligne]. 2010 [consulté le 7 juin 2015]. Disponible : http://cnx.org/contents/f53c4738-3dce-4a11-8560-526c87ab0938@4/The_Nucleus_and_DNA_Replicatio.
90. Brun T. Entretien directif. Genève : Centre Médical Universitaire (CMU) ; 6 mai 2015.
91. Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS). La cellule [En ligne]. 2008 [consulté le 8 juin 2015]. Disponible : <http://www.cnrs.fr/cnrs-images/sciencesdelavieaulyceecellule/adn.htm>.
92. Consortium IHGS. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. Nature. 21 oct 2004;431(7011):931-45.
93. National Human Genome Research Institute. Whole genome association studies [En ligne]. 2011 [consulté le 11 juin 2015]. Disponible : <https://www.genome.gov/17516714>.
94. The Human Genome. Gene structure [En ligne]. 2003 [consulté le 9 juin 2015]. Disponible : http://genome.wellcome.ac.uk/doc_wtd020755.html.
95. Studyblue. Gene to protein [En ligne]. 2014 [consulté le 9 juin 2015]. Disponible : <https://www.studyblue.com/notes/note/n/ch-16-17-gene-to-protein/deck/215486>.
96. Futura-Sciences. Traduction [En ligne]. 2009 [consulté le 9 juin 2015]. Disponible : <http://www.futura-sciences.com/magazines/sante/infos/dico/d/biologie-traduction-270/>.
97. Dictionnaire de français Larousse. Polypeptide [En ligne]. 2010 [consulté le 8 juin 2015]. Disponible : <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/polypeptide/62378>.
98. Dictionnaire de français Larousse. Génotype [En ligne]. 2015 [consulté le 11 juin 2015]. Disponible : <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/g%C3%A9notype/36598>.
99. Académie de Grenoble. Exercices de génétique : étude de croisement correction [En ligne]. 2012 [consulté le 11 juin 2015]. Disponible : http://www.ac-grenoble.fr/lycee/elie.cartan/spip/IMG/pdf_exo_genetique-2.pdf.
100. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM). Epigénétique et développement : l’empreinte parentale [En ligne]. 2005 [consulté le 10 juin 2015]. Disponible : www.google.ch/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=9&ved=0CEMQFjAlahUKEwiKxtqP6oTGAhXLF9sKHfBYAPY&url=http%3A%2F%2Fwww.inserm.fr%2Fcontent%2Fdownload%2F10112%2F75598%2Fversion%2F1%2Ffile%2Fepigenetique_empreinte_parentale.pdf&ei=gAV4VYqGKcuv7AbwsYGwDw&usg=AFQjCNFdab3bqcpaMzRbCNX1q-7-oGvPmA.

101. Genetics Home Reference. IGF2 [En ligne]. 2015 [consulté le 10 juin 2015]. Disponible : <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/IGF2>.
102. Association Prader-Willi France. Le syndrome [En ligne]. 2015 [consulté le 10 juin 2015]. Disponible : <http://www.prader-willi.fr/le-syndrome/>.
103. Dictionnaire Le Robert. Dictionnaire des éléments de formation [En ligne]. 2015 [consulté le 25 mai 2015]. Disponible : <http://www.lerobert.com/le-robot-illustre/pdf/dictionnaire-des-elements-de-formation.pdf>.
104. Sigma-Aldrich. Introduction in DNA methylation [En ligne]. 2012 [consulté le 25 mai 2015]. Disponible : <http://www.sigmaaldrich.com/technical-documents/articles/biofiles/introduction-to-dna-methylation.html>.
105. Lillycrop KA, Burdge GC. Epigenetic mechanisms linking early nutrition to long term health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* oct 2012;26(5):667-76.
106. European Society of Cardiology. Epigenetic histone acetylation modifiers in vascular remodelling: new targets for therapy in cardiovascular disease [En ligne]. 2009 [consulté le 27 mai 2015]. Disponible : <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2009/01/15/eurheartj.ehn603>.
107. National Institute of Health (NIH). A Scientific Illustration of How Epigenetic Mechanisms Can Affect Health [En ligne]. 2013 [mis à jour le 20 décembre 2013 ; consulté le 27 mai 2015]. Disponible : <http://commonfund.nih.gov/epigenomics/figure>.
108. Roussel A-M. De l'épigénétique à la régulation de l'homocystéinémie : Quelle place pour la complémentation [En ligne]? Institut Européen de Physionutrition et de Phytothérapie ; 2015 [consulté le 25 mai 2015]. Disponible : http://www.iepp-eu.com/images/stories/ok_Lettre_IEPP_n21_ok.pdf.
109. Martínez JA, Milagro FI, Claycombe KJ, Schalinske KL. Epigenetics in Adipose Tissue, Obesity, Weight Loss, and Diabetes. *Adv Nutr Int Rev J.* 1 janv 2014;5(1):71-81.
110. Dictionnaire de français Larousse. Définitions : méthionine [En ligne]. 2014 [consulté le 16 décembre 2014]. Disponible : <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/m%C3%A9thionine/50964>.
111. Dictionnaire de français Larousse. Définitions : bêtaïne [En ligne]. 2014. [consulté le 16 décembre 2014]. Disponible : <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/b%C3%A9ta%C3%AFne/8935>.
112. De Groot H. Une sagesse ancienne remise au boût du jour [En ligne]. Tabula [En ligne]. Société Suisse de Nutrition (SSN). 1998, 3 août [consulté le 28 mai 2015]. Disponible : http://www.sge-ssn.ch/media/medialibrary/pdf/100-ernaehrungsthemen/40-lebensmittel/2-gemuese_fruechte/TABULA-Artikel/Les_substances_vegetales_secondaires.pdf.

113. Medical dictionnary. Equol [En ligne]. 2007 [consulté le 28 mai 2015]. Disponible : <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/equol>.
114. Waterland RA, Travisano M, Tahiliani KG, Rached MT, Mirza S. Methyl donor supplementation prevents transgenerational amplification of obesity. *Int J Obes* 2005. sept 2008;32(9):1373-9.
115. Health Encyclopedia. Homocysteine [En ligne]. 2015 [consulté le 2 juin 2015]. Disponible : <http://www.healthcentral.com/encyclopedia/408/382.html>.
116. University of Maryland. Cysteine [En ligne]. Medical Reference Guide; 2013 [consulté le 30 mai 2015]. Disponible : <http://umm.edu/health/medical/altmed/supplement/cysteine>.
117. Medical Dictionnary. Tetrahydrofolate [En ligne]. 2007 [consulté le 2 juin 2015]. Disponible : <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/tetrahydrofolate>.
118. Medical Dictionnary. 5-Methyltetrahydrofolate [En ligne]. 2007 [consulté le 3 juin 2015]. Disponible : <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/5-methyltetrahydrofolate>.
119. Smith GC, Konycheva G, Dziadek MA, Ravelich SR, Patel S, Reddy S, et al. Pre- and postnatal methyl deficiency in the rat differentially alters glucose homeostasis. *J Nutr* 2011;4(4):175-91.
120. Niculescu MD, Zeisel SH. Diet, Methyl Donors and DNA Methylation: Interactions between Dietary Folate, Methionine and Choline. *J Nutr*. 8 janv 2002;132(8):2333S - 2335S.
121. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). Vitamine B9 ou acide folique [En ligne]. ANSES ; 2014 [consulté le 25 mai 2015]. Disponible : <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-b9-ou-acide-folique>.
123. Apports nutritionnels conseillés pour la population française. 3ème édition (En ligne) - Ambroise Martin, Collectif. [consulté le 11 mai 2015]. Disponible sur: <http://www.decitre.fr/livres/apports-nutritionnels-conseilles-pour-la-population-francaise-9782743004224.html>line
123. Guéant J-L, Daval J-L, Vert P, Nicolas J-P. [Folates and fetal programming: role of epigenetics and epigenomics]. *Bull Académie Natl Médecine*. déc 2012;196(9):1829-42.
124. Souci S, Fachmann W, Kraut H. Food composition & nutrition tables/ Composition des aliments, tableaux des valeurs nutritives. 7e éd. Paris : Lavoisier ; 2008.
125. Société Suisse de Nutrition (SSN). L'alimentation de la femme enceinte [En ligne]. Berne : Société Suisse de Nutrition ; date [consulté le 15 novembre 2014]. Disponible : http://www.sge-ssn.ch/media/medialibrary/2012/06/feuille_d_info_alimentation_de_la_femme_enceinte

_2011.pdf.

126. Rees WD, Wilson FA, Maloney CA. Sulfur amino acid metabolism in pregnancy: the impact of methionine in the maternal diet. *J Nutr.* juin 2006;136(6 Suppl):1701S - 1705S.
127. Garlick PJ. Toxicity of Methionine in Humans. *J Nutr.* 6 janv 2006;136(6):1722S - 1725S.
128. Kauwell GPA. Epigenetics: what it is and how it can affect dietetics practice. *J Am Diet Assoc.* 2008 Jun;108(6):1056–9.
129. Zeisel SH, Mar M-H, Howe JC, Holden JM. Concentrations of choline-containing compounds and betaine in common foods. *J Nutr.* mai 2003;133(5):1302-7.
130. A Dictionary of Biology. Osmolyte [En ligne]. Encyclopedia.com ; 2004 [consulté le 30 mai 2015]. Disponible : <http://www.encyclopedia.com/doc/1O6-osmolyte.html>.
131. Société Suisse de Nutrition (SSN). Vitamine B12 [En ligne]. Berne : Société Suisse de Nutrition [consulté le 15 novembre 2014]. Disponible : http://www.sge-ssn.ch/media/medialibrary/pdf/100-ernaehrungsthemen/50-inhaltsstoffe/Serie_de_transparents_vitamine_b12.pdf.
132. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). Que sont les vitamines ? [En ligne]. ANSES ; 2013 [consulté le 27 mai 2015]. Disponible : <https://www.anses.fr/fr/lexique/vitamines>.
133. Société Suisse de Nutrition (SSN). Les valeurs de référence DACH [En ligne]. Berne : Société Suisse de Nutrition ; 2015 [consulté le 27 mai 2015]. Disponible : <http://www.sge-ssn.ch/fr/science-et-recherche/Denrees-alimentaires-et-nutriments/recommandations-nutritionnelles/valeurs-de-reference-dach/>.
134. Junod Perron N. Vitamine B12: quand rechercher le déficit et quand substituer [En ligne]? 2013 [consulté le 27 mai 2015]. Disponible : http://www.hug-gge.ch/sites/interhug/files/atelier_mpr/vitb12_vitd2013_intranet.pdf.
135. Rufenacht P, Iten A, Mach-Pascual S. Hypovitaminose B12 : challenge diagnostique et thérapeutique [En ligne]. *Rev Med Suisse* ; 2008 [consulté le 27 mai 2015]. Disponible : <http://www.revmed.ch/rms/2008/RMS-175/Hypovitaminose-B12-challenge-diagnostique-et-therapeutique>.
136. Dictionnaire de français Larousse Médical. Définition : Myéline [En ligne]. 2015. [consulté le 30 mai 2015]. Disponible : <http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/my%C3%A9line/14673>.
137. Société Suisse de Nutrition (SSN). Vitamine B2 [En ligne]. Berne : Société Suisse de Nutrition [consulté le 15 novembre 2014]. Disponible : http://www.sge-ssn.ch/media/medialibrary/pdf/100-ernaehrungsthemen/50-inhaltsstoffe/Serie_de_transparents_vitamine_b12.pdf.

ssn.ch/media/medialibrary/pdf/100-ernaehrungsthemen/50-inhaltsstoffe/Serie_de_transparents_vitamine_b2.pdf.

138. Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW. Current Medical Diagnosis & Treatment 2015. 54th Revised edition. McGraw-Hill Professional; 2014. 1920 p.
139. Ditisheim A, Pechère-Bertschi A. La pré-éclampsie [En ligne]. Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG); 2014 [consulté le 30 mai 2015]. Disponible : http://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/documents/pre_eclampsie.pdf.
140. Société Suisse de Nutrition (SSN). Vitamine B6 [En ligne]. Berne : Société Suisse de Nutrition [consulté le 28 mai 2015]. Disponible : http://www.sge-ssn.ch/media/medialibrary/pdf/100-ernaehrungsthemen/50-inhaltsstoffe/Serie_de_transparents_vitamine_b6.pdf.
141. EM Consulte, Cacoub P. Hyperhomocystéinémie [En ligne]. EMC Cardiologie ; 1999 [consulté le 30 mai 2015]. Disponible : <http://www.em-consulte.com/article/3788/hyperhomocysteinemie>.
142. McMillen I, Robinson J. Developmental origins of the metabolic syndrome: Prediction, plasticity, and programming. *Physiol Rev.* 2005;85:571-633.
143. Simar D, Versteyhe S, Donkin I, Liu J, Hesson L, Nylander V, et al. DNA methylation is altered in B and NK lymphocytes in obese and type 2 diabetic human. *Metabolism.* sept 2014;63(9):1188-97.
144. Dictionnaire de français Larousse Médical. Définition : Blastocyte [En ligne]. 2014. [consulté le 8 juin 2015]. Disponible : <http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/blastocyste/11584>.
145. Roseboom T, De Rooij S, Painter R. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. *Early Hum Dev.* 2006 Aug;82(8):485-91.
146. Dictionnaire de français Larousse Médical. Définition : Embryon [En ligne]. 2015. [consulté le 8 juin 2015]. Disponible : <http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/embryon/12744>.
147. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). Nutrition et cancer, rapport d'expertise collective [En ligne]. ANSES ; 2011 [consulté le 26 mai 2015]. Disponible : <http://www.cancer-environnement.fr/LinkClick.aspx?fileticket=NeIZMcSQAHQ%3D&tabid=178&mid=891>.
148. Burdige GC, Lillycrop KA. Bridging the gap between epigenetics research and nutritional public health interventions. *Genome Med.* 5 nov 2010;2(11):80.
149. Radulescu L, Munteanu O, Popa F, Cirstoiu M. The implications and consequences of maternal obesity on fetal intrauterine growth restriction. *J Med Life.* 15 sept

2013;6(3):292-8.

150. Segen's Medical dictionary. Macrosomia [En ligne]. Farlex, Inc ; 2012 [consulté le 5 juin 2015]. Disponible : <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/macrosomia>.
151. Surkan PJ, Hsieh C-C, Johansson ALV, Dickman PW, Cnattingius S. Reasons for increasing trends in large for gestational age births. *Obstet Gynecol.* oct 2004;104(4):720-6.
152. Dictionnaire de français Larousse Médical. Définition : Zygote [En ligne]. 2015. [consulté le 8 juin 2015]. Disponible : <http://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/zygote/102995>.
153. Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM). Epigénétique [En ligne]. Déborah Bourc'his ; 2015. [consulté le 5 juin 2015]. Disponible : <http://www.inserm.fr/thematiques/genetique-genomique-et-bioinformatique/dossiers-d-information/epigenetique>.
154. Navin Elango BGH. DNA methylation is widespread and associated with differential gene expression in castes of the honeybee, *Apis mellifera*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(27):11206-11.
155. Hunt BG, Brisson JA, Yi SV, Goodisman MAD. Functional conservation of DNA methylation in the pea aphid and the honeybee. *Genome Biol Evol.* 2010;2:719-28.
156. Waterland RA, Dolinoy DC, Lin J-R, Smith CA, Shi X, Tahiliani KG. Maternal methyl supplements increase offspring DNA methylation at *Axin Fused*. *Genes N Y N* 2000. sept 2006;44(9):401-6.
157. Wolff GL, Kodell RL, Moore SR, Cooney CA. Maternal epigenetics and methyl supplements affect agouti gene expression in *Avy/a* mice. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* août 1998;12(11):949-57.
158. Université de Genève. Thierry Brun [En ligne]. Academia ; 2015 [consulté le 25 mai 2015]. Disponible : <http://unige.academia.edu/ThierryBRUN>.
159. Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG). Endocrinologie, diabétologie, hypertension et nutrition [En ligne]. 2015 [consulté le 25 mai 2015]. Disponible : <http://www.hug-ge.ch/endocrinologie-diabetologie-hypertension-et/lequipe>.
160. Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM). Le MeSH bilingue anglais – français [En ligne]. 2014. [consulté le 22 novembre 2014]. Disponible : <http://mesh.inserm.fr/mesh/>.
161. Fondation La Santé sur internet. HONselect [En ligne]. 2014. [consulté le 22 novembre 2014]. Disponible : http://services.hon.ch/cgi-bin/HONselect_f?search.

162. EBSCO HOST. Cinahl Headings [En ligne]. 2015 [consulté le 22 novembre 2014]. Disponible : <http://web.b.ebscohost.com/ehost/mesh?sid=91702b5e-973f-45dc-945c-c5b56cbc442c%40sessionmgr111&vid=2&hid=105>.
163. Programme National Nutrition Santé. Le guide nutrition pendant et après la grossesse [En ligne]. 2007 [consulté le 25 mai 2015]. Disponible : <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1059.pdf>.
164. Société Suisse de Nutrition (SSN). L'alimentation des adolescents [En ligne]. Berne : Société Suisse de Nutrition ; 2011 [consulté le 12 mai 2015]. Disponible : http://www.sge-ssn.ch/media/medialibrary/2012/06/feuille_d_info_alimentation_des_adolescents_2011_1.pdf.
165. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). Les facteurs socio-culturels en nutrition [En ligne]. 2002 [consulté le 22 novembre 2015]. Disponible : <http://www.fao.org/docrep/004/w0073f/w0073f05.htm>.
166. Bucher Della Torre S. Ethique [Polycopié non publié]. Genève : Haute Ecole de Santé de Genève, filière Nutrition et diététique ; 2014.
167. Maloney C, Hay S, Rees W. The effects of feeding rats diets deficient in folic acid and related methyl donors on the blood pressure and glucose tolerance of the offspring. *Br J Nutr.* 14 mai 2009;101(9):1333-40.
168. National Center for Biotechnology Information (NCBI). ACACA acetyl-CoA carboxylase alpha [En ligne]. 2015 [consulté le 21 juin 2015]. Disponible : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/31>.
169. Genetics Home Reference. CPT1A [En ligne]. 2010 [consulté le 21 juin 2015]. Disponible : <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/CPT1A>.
170. Sinclair KD, Allegrucci C, Singh R, Gardner DS, Sebastian S, Bispham J, et al. DNA methylation, insulin resistance, and blood pressure in offspring determined by maternal periconceptional B vitamin and methionine status. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 4 déc 2007;104(49):19351-6.
171. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort. Les maladies métaboliques chez les ovins [En ligne]. 2002 [consulté le 22 juin 2015]. Disponible : <http://theses.vet-alfort.fr/telecharger.php?id=317>.
172. Dictionnaire de français Larousse. Granulosa [En ligne]. 2015 [consulté le 24 juin 2015]. Disponible : <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/granulosa/37908?q=granulosa#37849>.
173. Business dictionary. Coefficient of determination (R2) [En ligne]. 2015 [consulté le 23 juin 2015]. Disponible : <http://www.businessdictionary.com/definition/coefficient-of->

determination-r2.html.

174. Haggarty P, Hoad G, Campbell D M, Horgan G W, Piyathilake C, McNeill G. Folate in pregnancy and imprinted gene and repeat element methylation in the offspring. *Am J Clin Nutr.* 2013;97(1):94-9.
175. Steegers-Theunissen RP, Obermann-Borst SA, Kremer D, Lindemans J, Siebel C, Steegers EA, et al. Periconceptional maternal folic acid use of 400 microg per day is related to increased methylation of the IGF2 gene in the very young child. *PloS One.* 2009;4(11):e7845.
176. Gebert C, Wrenzycki C, Herrmann D, Gröger D, Thiel J, Reinhardt R, et al. DNA methylation in the IGF2 intragenic DMR is re-established in a sex-specific manner in bovine blastocysts after somatic cloning. *Genomics.* juill 2009;94(1):63-9.
177. Jotterand C. Essais cliniques randomisés [polycopié non publié]. Genève : Haute Ecole de Santé filière Nutrition et diététique ; 2013.
178. Jotterand C. Synthèse validité d'une étude [polycopié non publié]. Genève : Haute Ecole de Santé filière Nutrition et diététique ; 2013.
179. Jotterand C. Etudes descriptives [polycopié non publié]. Genève : Haute Ecole de Santé filière Nutrition et diététique ; 2013.
180. Jotterand Chaparro C. Introduction [polycopié]. Genève : Haute Ecole de Santé filière Nutrition et diététique ; 2013.
181. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA.* 27 oct 1999;282(16):1523-9.
182. Pataky Z, Golay A, Laville M, Disse E, Mitrakou A, Guidone C, et al. Fasting insulin at baseline influences the number of cardiometabolic risk factors and R-R interval at 3years in a healthy population: the RISC Study. *Diabetes Metab.* sept 2013;39(4):330-6.
183. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation.* 7 sept 2004;110(10):1245-50.
184. Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull.* 2001;60:5-20.
185. Thompson NM, Norman AM, Donkin SS, Shankar RR, Vickers MH, Miles JL, et al. Prenatal and postnatal pathways to obesity: different underlying mechanisms, different metabolic outcomes. *Endocrinology.* mai 2007;148(5):2345-54.
186. Woodall SM, Breier BH, Johnston BM, Gluckman PD. A model of intrauterine growth retardation caused by chronic maternal undernutrition in the rat: effects on the

- somatotrophic axis and postnatal growth. *J Endocrinol.* août 1996;150(2):231-42.
187. Hoet JJ, Ozanne S, Reusens B. Influences of pre- and postnatal nutritional exposures on vascular/endocrine systems in animals. *Environ Health Perspect.* juin 2000;108(Suppl 3):563-8.
188. Rees WD, Hay SM, Buchan V, Antipatis C, Palmer RM. The effects of maternal protein restriction on the growth of the rat fetus and its amino acid supply. *Br J Nutr.* mars 1999;81(3):243-50.
189. Lillycrop KA, Phillips ES, Jackson AA, Hanson MA, Burdge GC. Dietary protein restriction of pregnant rats induces and folic acid supplementation prevents epigenetic modification of hepatic gene expression in the offspring. *J Nutr.* juin 2005;135(6):1382-6.
190. Rees WD, Hay SM, Cruickshank M, Reusens B, Remacle C, Antipatis C, et al. Maternal protein intake in the pregnant rat programs the insulin axis and body composition in the offspring. *Metabolism.* mai 2006;55(5):642-9.
191. Lumey LH, Stein AD, Kahn HS, van der Pal-de Bruin KM, Blauw GJ, Zybert PA, et al. Cohort profile: the Dutch Hunger Winter families study. *Int J Epidemiol.* déc 2007;36(6):1196-204.
192. Friso S, Choi S-W. Gene-nutrient interactions and DNA methylation. *J Nutr.* août 2002;132(8 Suppl):2382S - 2387S.
193. Heijmans BT, Tobi EW, Lumey LH, Slagboom PE. The epigenome: archive of the prenatal environment. *Epigenetics Off J DNA Methylation Soc.* 16 nov 2009;4(8):526-31.
194. Yajnik CS, Deshpande SS, Jackson AA, Refsum H, Rao S, Fisher DJ, et al. Vitamin B12 and folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in the offspring: the Pune Maternal Nutrition Study. *Diabetologia.* janv 2008;51(1):29-38.
195. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Facteurs de risque [En ligne]. 2009 [consulté le 11 juillet 2015]. Disponible : http://www.who.int/whosis/whostat/FR_WHS09_Table5.pdf.
196. Polak M. Conséquences à long terme de la macrosomie fœtale. *Journal de gynécologie obstétrique et de biologie de la reproduction.* 2000 ; 29(1) : 36-37. Doi : JGYN-01-2000-29-S1-0368-2315-101019-ART7.
197. Kang J X. Future directions in nutrition research. *J Nutr Nutr.* juill 2013;6(4-5):I - iii.
198. Dictionnaire de français Larousse. Homéostasie [En ligne]. 2015 [consulté le 16 juillet 2015]. Disponible :

<http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/hom%C3%A9ostase/40213>.

199. Office fédéral de la santé publique (OFSP). Commission d'experts pour l'analyse génétique humaine (CEAGH); Actualités: Tests génétiques sur Internet [En ligne]. OFSP; 2015 [consulté le 13 juillet 2015]. Disponible : <http://www.bag.admin.ch/themen/medizin/00683/02724/04638/index.html?lang=fr>.
200. Coulon A. Tests génétiques sur le Net: fiables et utiles [En ligne] ? Le Temps, sciences et environnement; 2012 [consulté le 13 juillet 2015]. Disponible : http://www.letemps.ch/Page/Uuid/2b4b0a7a-aaf6-11e4-8a14-18075d406251/Tests_g%C3%A9n%C3%A9tiques_sur_le_Net_fiables_et_utiles.
201. Office fédéral de la santé publique (OFSP). Campagne d'information: Tests génétiques sur Internet [En ligne]. OFSP; 2009 [consulté le 13 juillet 2015]. Disponible : <http://www.bag.admin.ch/themen/medizin/00683/02724/04638/07332/index.html?lang=fr>.
202. Afman L, Müller M. Nutrigenomics: from molecular nutrition to prevention of disease. *J Am Diet Assoc.* 2006 Apr;106(4):569–76.
203. Ueberschlag L. Les promesses de la nutriginomique [En ligne]. Bilan, la référence suisse de l'économie; 2013 [consulté le 8 juillet 2015]. Disponible : <http://www.bilan.ch/techno-les-plus-de-la-redaction/les-promesses-de-la-nutrigenomique>.
204. Joost HG, et al. Personalised nutrition: status and perspectives. *Br J Nutr.* 2007;98(1):26–31.
205. Vergères G, Sagaya F. Nutriginomique: science ou fiction? Informations scientifiques et techniques [En ligne]. Station de recherche Agroscope Liebefeld-Posieux (ALP); 2007 [consulté le 10 juillet 2015]. Disponible : http://www.agroscope.admin.ch/publikationen/einzelpublikation/index.html?pubdownload=NHZLpZeg7t,lnp6l0NTU042l2Z6ln1ae2lZn4Z2rZpnG3s2Rodeln6h1dYF_fIKNn,aknp6V2tTljKbXoKimjZubmZuqiKfo.
206. Université de Lausanne (UNIL). Master of Science in Molecular Life Sciences [En ligne]. UNIL; 2015 [consulté le 10 juillet 2015]. Disponible : <http://www.unil.ch/ecoledebiologie/fr/home/menust/masters/molecular-life-sciences.html>.
207. Groupe de recherche Omics-Ethics. Les promesses de la nutriginomique pour les pays en voie de développement: au-delà de l'exploitation commerciale et du battage médiatique [En ligne]. 2009 [consulté le 13 juillet 2015]. Disponible : http://www.omics-ethics.org/docs/documents/Nutri_Obs-DEF.pdf.
208. European Food Information Council (EUFIC). Nutrition and the genome: a new chapter in health and disease [En ligne] 2003. [consulté le 23 novembre 2014]. Disponible :

<http://www.eufic.org/article/en/nutrition/nutrigenomics/expid/review-nutrition-genome/>.

209. Haute Autorité de Santé (HAS). Projet de grossesse : informations, messages de prévention, examens à proposer [En ligne]. 2009 [consulté le 13 juillet 2015]. Disponible : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/projet_de_grossesse_informations_messages_de_prevention_examens_a_proposer_-_fiche_de_synthese.pdf.
210. Revue Médicale Suisse. Prise en charge du diabète gestationnel: nouvelles connaissances et perspectives futures [En ligne]. 2011 [consulté le 16 juillet 2015]. Disponible : <http://www.revmed.ch/rms/2011/RMS-298/Prise-en-charge-du-diabete-gestationnel-nouvelles-connaissances-et-perspectives-futures>.
211. Wahli W., Constantin N. La nutriginomique ou la voie royale vers la nutrition préventive [En ligne]. 2013 [consulté le 13 juillet 2015]. Disponible : http://www.actigenomics.com/wp-content/uploads/2013/12/Constantin_Wahl_SVDE-ASDD-Info-62013-F.pdf.
212. Question Santé asbl, Service Education permanente. Santé et alimentation : un duo déjà ancien et toujours d'actualité [En ligne]. Fédération Wallonie-Bruxelles; 2007 [consulté le 9 juin 2015]. Disponible : <http://www.questionsante.be/outils/alimentation.pdf>.

13. Liste bibliographique

Bossak B. Nutrigenomics: Can “Superfoods” or Dietary Supplements Prevent or Cure Diseases ? [En ligne]. 2014 [consulté le 8 février 2015]. Disponible : <http://www.fgcu.edu/CHPSW/HS/Files/Newsletter-InauguralIssue-January2014.pdf>

Brown L, Van der Ouderaa F. Nutritional genomics : food industry applications from farm to fork. *British Journal of Nutrition*. 2007 ; 97(1) : 1027-1035. doi : 10.1017/S0007114507691983

Constantin N, Wahli W. Nutrigenomics food what will we be eating tomorrow? *Nutrafoods*. 2013 ; 12(1) : 3-12. doi : 10.1007/s13749-013-0014-x

Kanherkar RR, Bhatia-Dey N, Csoka AB. Epigenetics across the human lifespan. *Front Cell Dev Biol*. 2014 [consulté le 20 juillet 2015]. Disponible : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4207041/>

Kauwell GPA. Emerging concepts in nutrigenomics: a preview of what is to come. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr*. 2005 Feb;20(1):75–87.

Kusmann M, Van Bladeren PJ. The Extended Nutrigenomics - Understanding the Interplay between the Genomes of Food, Gut Microbes, and Human Host. *Front Genet*. 2011; 2:21. doi :10.3389/fgene.2011.00021

Moore JH. A global view of epistasis. *Nat Genet*. 2005 ; 37(1):13-4. Disponible : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15624016>

Wahli W, Constantin N. La nutriginomique : nouvelle alliée de la santé. *Forum Med Suisse*. 2009; 9(11): 224-227.

14. Annexes

- Annexe I : Grille de l'analyse qualité AND
- Annexe II : Grille de lecture descriptive de la filière Nutrition et diététique
- Annexe III : Protocole
- Annexe IV : Journal de bord
- Annexe V : Mesh Terms et Headings
- Annexe VI : Sélection des articles par titre
- Annexe VII : Sélection des articles par abstract
- Annexe VIII : Tableaux de variables pour les études menées sur les animaux
- Annexe IX : Tableaux de variables pour les études menées sur les femmes
- Annexe X : Diagramme de Gantt
- Annexe XI : Taux d'homocystéine et de la SAM
- Annexe XII : Poids des descendants des groupes preCON et preMD
- Annexe XIII : Tension artérielle
- Annexe XIV : Glycémie et insuline plasmatiques des groupes preCON et preMD
- Annexe XV : Poids des souris a/a et Avy/a
- Annexe XVI : Association entre le poids maternel et le poids des descendants

Annexe I. Grille de l'analyse qualité AND

Liste à cocher des critères de qualité: Recherche – Academy of Nutrition and Dietetics (traduction française)

Symboles utilisés	Explication
+	Positif – Indique que le papier a abordé clairement les questions d'inclusion/exclusion, biais, généralisabilité, récolte et analyse des données
--	Négatif - Indique que ces questions n'ont pas été abordées de manière adéquate
∅	Neutre - Indique que le papier n'est ni exceptionnellement fort ni exceptionnellement faible

Questions de validité	
<p>1. Est-ce que la <u>question de recherche</u> a été clairement posée ?</p> <p>a. Est-ce que la-les intervention-s spécifique-s ou la procédure (variable-s indépendante-s) a/ont été identifiée-s ?</p> <p>b. Est-ce que les résultats attendus (variables dépendantes) ont été clairement indiqués?</p> <p>Est-ce que la population cible et le cadre de l'étude ont été spécifiés ?</p>	<p>o oui o non</p> <p>o peu de précisions</p>
<p>2. Est-ce que la <u>sélection des sujets de l'étude/patients</u> était exempte de biais ?</p> <p>a. Est-ce que les critères d'inclusion/exclusion étaient spécifiés (par ex. : risque, état de progression de la maladie, diagnostic ou critères pronostiques) et avec suffisamment de détails, sans omettre ceux essentiels pour l'étude ?</p> <p>b. Est-ce que les critères ont été appliqués de manière égale dans tous les groupes étudiés?</p> <p>c. Est-ce que les caractéristiques de santé, les caractéristiques sociodémographiques et les autres caractéristiques des sujets ont été décrites?</p> <p>d. Est-ce que les sujets/patients étaient un échantillon représentatif de la population cible?</p>	<p>o oui o non</p> <p>o peu de précisions</p>
<p>3. Est-ce que les <u>groupes de l'étude</u> étaient comparables?</p> <p>a. Est-ce que la méthode de répartition des sujets/patients entre les groupes était décrite et non biaisée ? (<i>La méthode de randomisation identifiée si ERC</i>)</p> <p>b. Est-ce que la distribution de l'état de la maladie, des facteurs pronostiques ou d'autres facteurs (par exemple sociodémographiques) étaient similaires entre les groupes de l'étude en ligne de base ?</p> <p>c. Est-ce que des sujets/groupes contrôles ont été comparés parallèlement ? (<i>Suivi en parallèle préféré au suivi rétrospectif</i>)</p> <p>d. S'il s'agit d'une étude de cohorte ou transversale, est-ce que les groupes étaient comparables sur le plan des facteurs de confusion importants et/ou les différences préexistantes étaient-elles prises en compte par des ajustements appropriés dans les analyses statistiques?</p> <p>e. S'il s'agit d'une étude de type cas-témoin, est-ce que les facteurs de confusion potentiels étaient comparables pour les cas et les témoins? (</p> <p>f. Si c'est une étude de cas ou une étude avec des sujets qui servent de contrôle pour eux-mêmes, ce critère n'est pas applicable. Le critère peut ne pas être applicable dans certaines études transversales.</p> <p>g. S'il s'agit d'un test pour évaluer un diagnostic, est-ce qu'il y avait une comparaison indépendante faite à l'aveugle avec un standard de référence</p>	<p>o oui o non</p> <p>o peu de précisions</p>

(« Gold standard ») ?	
<p>4. Est-ce que la manière de gérer les sujets pour lesquels l'étude a été interrompue a été décrite ?</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Est-ce que les méthodes de suivi ont été décrites et étaient –elles les mêmes pour tous les groupes ? b. Est-ce que le nombre et les motifs d'interruption (c.-à-d. abandons, perdus de vue, taux d'abandon) et/ou le taux de réponse (études transversales) ont été décrits pour chaque groupe ? (<i>Le taux de suivi pour une étude robuste est de 80%.</i>) c. Est-ce que tous les sujets/patients inclus (dans l'échantillon de départ) ont été pris en compte dans l'analyse? d. Est-ce que les raisons de retrait étaient similaires dans tous les groupes ? e. En cas de test pour évaluer un diagnostic : est-ce que la décision d'effectuer le test de référence (gold standard) ne dépendait pas des résultats du test étudié (nouveau test)? 	<p>o oui o non o peu de précisions</p>
<p>5. Est-ce que <u>des méthodes « à l'aveugle »</u> ont-été utilisées pour empêcher les biais ?</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Dans une étude d'intervention, est-ce que les cliniciens/praticiens et investigateurs étaient aveugles concernant le groupe de traitement comme requis? b. Est-ce que les personnes chargées de récolter les données étaient aveugles en ce qui concerne l'évaluation des variables de résultat? (<i>Si la variable de résultat est mesurée en utilisant un test objectif, tel qu'une valeur de laboratoire, ce critère doit être respecté.</i>) c. Dans une étude de cohorte ou une étude transversale, est-ce que les mesures des variables de résultat et des facteurs de risque des sujets ont été effectuées à l'aveugle? d. Dans une étude cas-témoins, est-ce que la définition du cas était explicite et l'attribution du cas non-influencée par son état d'exposition ? e. Dans une étude de diagnostic, est ce que les résultats du test étaient traités de manière aveugle relativement à l'histoire du patient et aux résultats d'autres tests? 	<p>o oui o non o peu de précisions</p> <p>N/A</p>
<p>6. Est-ce que <u>l'intervention</u> / les plans de traitement / les facteurs d'exposition ou la procédure et les comparaisons ont été décrites en détail? <i>Est-ce que les facteurs intermédiaires ont-été décrits ?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> a. Dans un essai randomisé contrôlé ou une autre étude d'intervention, est-ce que les protocoles étaient décrits pour chacun des plans de traitement étudiés ? b. Dans une étude d'observation, est-ce que les interventions, le cadre de l'étude et les cliniciens/pourvoyeurs de soins étaient décrits? c. Est-ce que l'intensité et la durée de l'intervention ou du facteur d'exposition était suffisante pour produire un effet significatif? d. Est-ce que l'ampleur de l'exposition et le cas échéant, la compliance du sujet/patient, était mesurée? e. Est-ce que les co-interventions (par exemple : les traitements auxiliaires, les autres thérapies) étaient décrites? f. Est-ce que les traitements supplémentaires ou non planifiés étaient décrits? g. Est-ce que les informations pour les questions, 6.4, 6.5, et 6.6 étaient évaluées de la même manière pour tous les groupes ? h. Dans une étude de diagnostic, est-ce que les détails de l'administration des tests et de leur réplcation étaient suffisamment décrits ? 	<p>o oui o non o peu de précisions</p>

<p>7. Est-ce que les <u>variables de résultat</u> ont été clairement définies et les <u>mesures valides et fiables</u>?</p> <p>a. Est-ce que les critères d'évaluation primaires et secondaires étaient décrits et pertinents pour répondre à la question?</p> <p>b. Est-ce que les mesures nutritionnelles étaient appropriées pour étudier la question et les résultats qui nous intéressent?</p> <p>c. Est-ce que la période de suivi était suffisamment longue pour que le-les résultat-s se produise-nt ?</p> <p>d. Est-ce que les observations et les mesures étaient basées sur des instruments/tests/procédures de récolte de données standards, valides et fiables?</p> <p>e. Est-ce que la mesure de l'effet était d'un niveau de précision approprié ?</p> <p>f. Est-ce que d'autres facteurs pouvant influencer les résultats étaient pris en compte?</p> <p>g. Est-ce que les mesures étaient conduites de façon systématique dans chacun des groupes?</p>	<p>o oui o non o peu de précisions</p>
<p>8. Est-ce que les <u>analyses statistiques</u> étaient appropriées pour le design d'étude et pour le type de variables de résultat?</p> <p>a. Est-ce que les analyses statistiques étaient suffisamment décrites et les résultats rapportés de manière adéquate ?</p> <p>b. Est-ce que les tests statistiques corrects étaient utilisés et les hypothèses des tests respectées?</p> <p>c. Est-ce que les résultats statistiques étaient rapportés avec les niveaux de significativité et/ou les intervalles de confiance?</p> <p>d. Est-ce que les analyses des résultats étaient effectuées sur la population en «intention de traiter» ? (<i>le cas échéant, y avait-il une analyse des résultats pour les personnes les plus exposées ou une analyse dose-effet</i>)?</p> <p>e. Est-ce que des ajustements pour les facteurs de confusion qui pourraient avoir une incidence sur les résultats étaient faits de manière adéquate ? (<i>par ex. : les analyses multi-variées</i>)?</p> <p>f. Est-ce que la signification clinique ainsi que la signification statistique étaient mentionnées?</p> <p>Si les résultats étaient négatifs, est-ce qu'un calcul de puissance était rapporté à propos d'une erreur de type II ?</p>	<p>o oui o non o peu de précisions</p>
<p>9. Est-ce que les <u>conclusions étayées par les résultats</u> tenaient compte des biais et des limites ?</p> <p>a. Est-ce qu'il y a une discussion des résultats?</p> <p>Est-ce que les biais et les limites de l'étude sont identifiés et discutés?</p>	<p>o oui o non o peu de précisions</p>
<p>10. Est-ce qu'un biais dû au <u>financement ou au sponsoring</u> de l'étude est peu probable ?</p> <p>a. Est-ce que les sources de financement et les affiliations des investigateurs étaient mentionnées ?</p> <p>Est-ce qu'il n'y avait pas de conflit d'intérêt apparent?</p>	<p>o oui o non o peu de précisions</p>
<p>MINUS/NEGATIF (-) <i>Si la plupart (6 ou plus) des réponses au sujet des questions de validité ci-dessus sont « Non », le papier devrait être désigné d'un symbole moins (-) sur la grille d'analyse.</i></p>	
<p>NEUTRE (∅) <i>Si les réponses aux questions de validité 2, 3, 6 et 7 n'indiquent pas que l'étude est exceptionnellement robuste, le papier devrait être désigné par un symbole neutre (∅) sur la grille d'analyse.</i></p>	
<p>PLUS/POSITIF (+) <i>Si la majorité des réponses aux questions de validité ci-dessus sont « Oui » (inclus les critères 2,3,6 et 7 ainsi qu'au moins une réponse « Oui » à une autre question), le papier devrait être désigné d'un symbole plus(+) sur la grille d'analyse.</i></p>	

Annexe II. Grille de lecture descriptive de la filière Nutrition et diététique

Grille de lecture descriptive

1. Quelle est la question de recherche ? (PICO)
2. Est-elle bien argumentée et justifiée ? (expliquez brièvement)
3. Une hypothèse est-elle formulée explicitement? Quelle est-elle ?
4. Quel est le design de l'étude ?
5. La récolte de données était-elle longitudinale, transversale? Rétrospective ou prospective ?
6. Y a-t-il eu une comparaison entre groupes ? Si oui, lesquels ?
7. De quelle population les sujets sont-ils issus ?
8. Quels sont les principaux critères d'inclusion et d'exclusion ?
9. Comment les sujets ont-ils été sélectionnés?
10. Y a-t-il un risque de biais de sélection ?
11. Quelles sont les variables étudiées ? Les outils de mesure sont-ils valides, fiables ?
12. Quelles sont les principales analyses statistiques effectuées ?
13. Quels sont les principaux résultats ? Et que signifient-ils concrètement?
14. Répondent-ils aux objectifs ?
15. Les tableaux et graphiques sont-ils pertinents, clairement légendés ?
16. Quels sont les éléments importants de la discussion ?
17. Les auteurs présentent-ils les limites et les biais ? En manque-il ??
18. La revue de littérature est-elle pertinente ?
19. La conclusion est-elle logique ? Découle-t-elle des résultats de l'étude ?
20. Selon vous, les résultats sont-ils plausibles ? En lien avec ce que vous connaissez ?
21. Que pensez-vous de cette étude ? Appliqueriez-vous les résultats ?

Protocole du travail de Bachelor

Nutrigénomique : impact de l'alimentation de la femme enceinte sur l'expression génique du fœtus en lien avec le développement du syndrome métabolique à l'âge adulte

Travail réalisé par : Blanc Stéphanie et Bovet Marie

Directrices du travail de Bachelor :

Orsat Evelyne

Vernay Laurence

19 décembre 2014

Résumé

Les maladies chroniques non transmissibles représentent une problématique centrale au sein de notre société vieillissante du 21^{ème} siècle. Le risque de développer un diabète de type II ainsi que des maladies cardiovasculaires est étroitement lié à la survenue du syndrome métabolique. Le présent travail de Bachelor s'intéresse à la nutriginomique, science qui réunit deux facteurs de risque impliqués dans le développement du syndrome métabolique qui sont la génétique et l'alimentation. Cette science permet d'expliquer comment certains nutriments induisent des modifications de l'expression des gènes qui peuvent augmenter le risque pour l'individu de développer des maladies ultérieurement. Une des périodes durant laquelle l'individu est sensible à ces modifications est la période embryo-fœtale.

C'est pourquoi, la question de recherche de ce travail est la suivante : « Du point de vue de la nutriginomique, quel est l'impact de la consommation par la femme enceinte de vitamine B9 (acide folique), de vitamine B12 (cobalamine), de choline, de vitamine B2 (riboflavine) et de méthionine sur le développement, à l'âge adulte, d'un syndrome métabolique pour le fœtus ? ». Le but est d'évaluer l'impact de la consommation de ces différents micronutriments par la femme enceinte sur l'expression génique du fœtus en lien avec son risque de développer, à l'âge adulte, un syndrome métabolique.

La méthodologie de ce travail consiste en une revue systématique de littérature réalisée au sein des bases de données PubMed et Cinahl. Les études incluses concernent des méta-analyses, des revues systématiques, des études cliniques randomisées, des cohortes ou encore des études expérimentales sur les animaux. De plus, des entretiens directifs ou semi-directifs seront réalisés avec des experts du domaine.

Les résultats et les variables recueillies au sein des études incluses seront ensuite comparés entre eux.

Finalement, ce travail soulèvera les questions éthiques et les perspectives de la nutriginomique en lien avec la pratique professionnelle des diététicien(ne)s.

En définitive, ce travail de Bachelor permettra de faire le point sur les connaissances actuelles liées à notre question de recherche. De plus, il permettra de mettre en évidence les éléments manquants permettant d'extrapoler les résultats des études à la pratique professionnelle des diététicien(ne)s.

1. Introduction

A l'heure actuelle, les maladies chroniques non transmissibles représentent la première cause de mortalité dans le monde selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (1). Parmi ces maladies, on retrouve entre autre le diabète de type II et les maladies cardiovasculaires (2). Le syndrome métabolique se caractérise par une accumulation de facteurs de risques en lien avec l'apparition de ces deux maladies chroniques non transmissibles. C'est pourquoi, nous avons décidé de focaliser notre travail de recherches sur le syndrome métabolique.

Celui-ci a été identifié pour la première fois en 1923 (3). Le National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III 2001) a établi la définition la plus utilisée actuellement (4 ; 5). Un individu adulte souffre du syndrome métabolique lorsqu'il présente au moins trois des facteurs de risque suivants : une hypertension artérielle ($\geq 130/85$ mmHg), une dyslipidémie (TG ≥ 1.5 g/l, HDL-C < 0.4 g/l (H) et < 0.5 g/l (F)), une obésité viscérale ou centrale (tour de taille > 102 cm (H) et > 88 cm (F)) ou une glycémie à jeun ≥ 1.1 g/l (4 ; 5). Le risque de syndrome métabolique augmente considérablement avec l'âge, quelle que soit la définition utilisée (6). De nos jours, il est qualifié de « véritable cauchemar épidémiologique » (7). Sa prévalence en Suisse n'est pas référencée (8). D'après l'Étude Nationale Nutrition Santé (ENNS), la prévalence du syndrome métabolique en France en 2007 variait entre 14,1% et 21,1%¹⁶⁸ (6). En 2005, elle était de 24% chez les adultes de plus de 30 ans aux Etats-Unis (8). Il est estimé que le nombre de personnes atteintes du syndrome métabolique va doubler dans le monde d'ici les trente prochaines années (9).

Comme expliqué auparavant, la présence du syndrome métabolique est associée à une augmentation importante du risque de maladies cardiovasculaires et de diabète de type II (9). En effet, l'individu souffrant de ce syndrome a environ trois fois plus de risque de développer des maladies coronariennes, deux fois plus de risque d'être atteint d'un accident vasculaire cérébral et neuf fois plus de risque de développer un diabète de type II (9). La survenue du syndrome métabolique est d'origine multifactorielle. Cela implique de nombreuses interactions entre les gènes de l'individu, son métabolisme, son hygiène de vie et l'environnement dans lequel il évolue (10 ; 11 ; 12). Nous avons ainsi décidé de nous intéresser à deux de ces facteurs de risque qui sont la génétique et les habitudes alimentaires des individus.

Dans les années 1990, le projet international « Génome Humain » a placé la génétique au centre de l'intérêt scientifique (13). Ce projet a été réalisé au sein de nombreux centres de séquençage et avait pour but de parvenir à séquencer entièrement le génome humain (13). Grâce à ce projet, de nouvelles sciences dites « sciences en -omiques » ont fait leur apparition (13). Il s'agit de la transcriptomique¹⁶⁹, de la protéomique¹⁷⁰, de la métabolomique¹⁷¹ et de la génomique (11). La génomique regroupe les techniques permettant d'analyser l'ensemble des gènes présent dans le matériel génétique d'un organisme (11). En 2003, ce projet a abouti au séquençage du génome humain à grande échelle ainsi qu'à son décryptage complet (13 ; 14 ; 15). Le projet « Génome Humain » a également permis une avancée technologique rapide de la génomique nutritionnelle. Cette science étudie l'interaction bidirectionnelle entre les nutriments et les gènes ainsi que

¹⁶⁸ Selon la définition du NCEP ATP III, la prévalence est de 14,1%, selon la définition de l'International Diabete Fondation (IDF), la prévalence est de 20,3% et selon le Joint Interim Statement, la prévalence est de 21,1% (6).

¹⁶⁹ Technique d'analyse de la totalité des ARN messagers présents dans un échantillon (tissus, organes, cellules) (11)

¹⁷⁰ Technique d'analyse de la totalité des protéines présentes dans un échantillon (tissus, organes, cellules) visant à obtenir un profil complet de leur identité, de leur activité et de leur localisation (11).

¹⁷¹ Technique d'analyse de la totalité des métabolites présents dans un échantillon (tissus, organes, cellules) visant à obtenir un profil détaillé de leur identité, de leur état, de leur activité et de leur localisation (11).

l'expression de ces derniers et leur impact sur le risque de maladies (11 ; 14). La génomique nutritionnelle est le terme général qui englobe la nutriginétique et la nutriginomique (14).

La nutriginétique, apparue dans la littérature à partir des années 1970, vise à déterminer les gènes responsables des différentes réponses individuelles liées à l'exposition à certains nutriments (16). Cette variation prédispose également des individus à développer certaines maladies (11).

Le présent travail porte sur la nutriginomique, science en plein essor, qui se retrouve dans la littérature à partir de 2002 (11 ; 14). La nutriginomique étudie en particulier les nutriments qui affectent la modulation de l'expression des gènes, ce qui se traduit par des changements métaboliques ayant un impact sur la santé (11). En d'autres termes, cette science a permis de découvrir que ce que nous mangeons influence directement l'expression de nos gènes (17). La nutriginomique tend vers le concept de la nutrition personnalisée (11). Grâce au séquençage génomique, il sera possible d'adapter et d'individualiser les conseils nutritionnels dans le but de prévenir et de traiter certaines pathologies de manière efficiente (11). Cette approche est alors en corrélation avec l'émergence des prises en charge centrées sur le patient. De plus, des « aliments nutriginomiques » pourraient être développés et commercialisés (18 ; 19). Ils contiendraient certains nutriments influençant l'expression des gènes du consommateur. Ils se présenteraient sous la même forme que des aliments actuellement enrichis tels que les eaux minérales, les margarines, les yaourts ou les boissons lactées (11). Finalement, des comprimés enrichis pourraient également être commercialisés (11).

Comme décrit précédemment, certains nutriments induisent des modifications de l'expression du génome sans altérer le code génétique (14). Ces modifications se nomment « modifications épigénétiques » (11). Elles permettent l'expression ou la mise sous silence des gènes (11). Elles se caractérisent par des méthylations¹⁷² et des acétylations¹⁷³ de l'acide désoxyribonucléique (ADN) (11).

Ces modifications épigénétiques sont particulièrement présentes lors du développement embryo-fœtal (11). L'alimentation durant la grossesse joue un rôle clé sur la santé du futur bébé (14 ; 20 ; 21 ; 22 ; 19 ; 23 ; 24). En effet, les gènes de l'embryon sont sensibles aux modifications épigénétiques induites par certains micronutriments consommés par la femme enceinte (25). Ce phénomène se nomme la programmation métabolique (Annexe I) (25). Les micronutriments responsables des modifications épigénétiques de l'ADN du fœtus sont les folates (acide folique), la choline¹⁷⁴, la méthionine¹⁷⁵, les vitamines B12 (cobalamine), B2 (riboflavine) et B6 (pyridoxine), le zinc et la bêtaïne¹⁷⁶ (11 ; 14 ; 24 ; 26 ; 27 ; 28 ; 29 ; 30). Des apports inadéquats en ces micronutriments peuvent contribuer à la prédisposition du fœtus aux maladies métaboliques à l'âge adulte (25 ; 31). Il a ainsi été mis en évidence que la génétique est un facteur de risque associé au développement du syndrome métabolique (10).

Dans la littérature, il manque un consensus permettant de faire le point au sujet des effets de ces micronutriments sur l'expression génique du fœtus et de son risque de développer, à l'âge adulte, un syndrome métabolique. A l'heure actuelle, les recherches effectuées à ce

¹⁷² Ajout d'un groupe méthyle (CH₃) à une molécule (11).

¹⁷³ Ajout d'un groupe acétyle (COCH₃) sur une molécule (11).

¹⁷⁴ Définition selon le Dictionnaire Larousse (26) : Aminoalcool présent dans l'organisme humain en faible quantité à l'état libre, en forte quantité sous forme d'esters (lécithines, sphingomyélines). La choline est un nutriment essentiel (27).

¹⁷⁵ Définition selon le Dictionnaire Larousse (28) Acide aminé soufré indispensable à la croissance et à l'équilibre de l'organisme, présent dans les protéines.

¹⁷⁶ Définition selon le Dictionnaire Larousse (29) : Composé ionique bipolaire, dérivé triméthylé du glyco-colle, qui se rencontre notamment dans la betterave.

sujet n'aboutissent à aucune recommandation de consommation pour la femme enceinte quant à la prévention du syndrome métabolique. De plus, il n'existe que des pistes concernant les implications pratiques pour la profession de diététicien(ne).

Le présent travail de Bachelor permet de réunir et de faire une synthèse des études concernant les micronutriments influençant l'expression des gènes du fœtus et leurs impacts sur le risque de développer à l'âge adulte un syndrome métabolique. Ce travail permet de faire le point sur les connaissances actuelles dans ce domaine. De plus, nous aimerions mettre en évidence les éléments manquants qui permettraient d'extrapoler les résultats des études à la pratique professionnelle.

Voici ainsi comment s'articule notre question de recherche.

La population concerne les femmes enceintes adultes âgées de dix-huit ans jusqu'à la ménopause. Nous avons décidé de nous intéresser aux femmes enceintes caucasiennes car les habitudes alimentaires de ces femmes sont relativement différentes de celles résidant sur les autres continents. De plus, notre population concerne uniquement les femmes qui sont tombées enceintes par reproduction sexuée.

Nous avons ensuite décidé d'orienter notre question de recherche vers certains micronutriments influençant l'expression des gènes du fœtus. Parmi les micronutriments cités précédemment, nous en avons sélectionnés cinq qui sont la vitamine B9 (acide folique), la vitamine B12 (cobalamine), la choline, la vitamine B2 (riboflavine) et la méthionine.

Finalement, nous avons décidé d'étudier l'impact de la consommation de ces différents micronutriments sur le développement, à l'âge adulte, d'un syndrome métabolique pour le fœtus.

En définitive, notre question de recherche est la suivante :

Du point de vue de la nutriginomique, quel est l'impact de la consommation par la femme enceinte de vitamine B9 (acide folique), de vitamine B12 (cobalamine), de choline, de vitamine B2 (riboflavine) et de méthionine sur le développement, à l'âge adulte, d'un syndrome métabolique pour le fœtus ?

2. Question de recherche

Voici comment s'articule notre question de recherche sous la forme Population-Intervention / Exposition-Comparaison-Outcome (PICO) :

Population : Elle concerne les femmes enceintes adultes âgées de dix-huit ans jusqu'à la fin de leur fertilité se traduisant par la ménopause. Les femmes sont caucasiennes et sont tombées enceintes de manière « naturelle » par reproduction sexuée.

Exposition : Elle se traduit par la consommation et/ou la supplémentation en vitamine B9 (acide folique), en vitamine B12 (cobalamine), en choline, en vitamine B2 (riboflavine) et en méthionine.

Comparaison : Elle est caractérisée par une consommation insuffisante ou excessive des micronutriments cités ci-dessus.

Outcome : Il concerne le développement, à l'âge adulte, d'un syndrome métabolique pour le fœtus.

Du point de vue de la nutriginomique, quel est l'impact de la consommation par la femme enceinte de vitamine B9 (acide folique), de vitamine B12 (cobalamine), de choline, de vitamine B2 (riboflavine) et de méthionine sur le développement, à l'âge adulte, d'un syndrome métabolique pour le fœtus ?

3. Buts et objectifs

3.1 But

Le but de notre travail de recherche est d'évaluer, du point de vue de la nutriginomique, l'impact durant la grossesse de la consommation de vitamine B9 (acide folique), de vitamine B12 (cobalamine), de choline, de vitamine B2 (riboflavine) et de méthionine sur le risque pour le fœtus de développer, à l'âge adulte, un syndrome métabolique.

3.2 Objectifs

- 1) Sélectionner, au sein de la littérature scientifique, entre 40 et 60 articles traitant de notre question de recherche grâce aux bases de données Cinahl et PubMed.
- 2) Après l'inclusion des études selon nos critères et l'analyse qualité réalisée grâce à la grille d'analyse critique de l'Academy of Nutrition and Dietetics (AND), inclure au final entre 10 et 15 articles scientifiques dans notre revue systématique de littérature.
- 3) Réaliser un ou plusieurs entretiens semi-directifs ou directifs d'une durée d'une heure à une heure et demie avec un ou des spécialistes de la nutriginomique et de la période embryo-fœtale afin de compléter les apports théoriques et d'amener un point de vue pratique à notre travail de recherches.
- 4) Lire les livres « La nutriginomique dans votre assiette » (11) et « Les secrets du tissu adipeux » (18) écrits par le Professeur Walter Wahli, spécialiste en endocrinologie moléculaire et Madame Nathalie Constantin, responsable de la recherche au centre intégratif de génomique de l'Université de Lausanne afin d'acquérir les connaissances théoriques sur la nutriginomique.
- 5) Expliquer les mécanismes d'interactions épigénétiques entre chacun des micronutriments cités ci-dessus et les gènes du fœtus.
- 6) Décrire les enjeux éthiques impliqués dans les prises en charge nutritionnelles basées sur le génome des individus.
- 7) Exposer les perspectives que peut engendrer la nutriginomique en rapport avec la pratique des diététicien(ne)s.

4. Méthodologie

4.1 Description du projet de recherche

Nous avons décidé de mener notre travail de recherche en effectuant une revue systématique de littérature. Nous trouvons pertinent de faire le point sur l'avancée actuelle des recherches scientifiques concernant la nutriginomique. De plus, il est nécessaire de mettre en évidence les données manquantes qui permettraient de pouvoir établir des recommandations de consommation alimentaires ou des prises en charge nutritionnelles.

Afin d'étoffer nos connaissances, nous avons décidé de réaliser un ou plusieurs entretiens semi-directifs ou directifs avec des experts du milieu. Notre objectif est d'apporter un point de vue pratique à ce travail et de faire le point sur les projets qui se dessinent grâce à l'avancée de la nutriginomique. Nous souhaitons aussi réfléchir aux rôles des diététicien(ne)s en lien avec la nutriginomique et nous aimerions apporter des éléments concrets pour la profession.

Finalement, ce travail soulèvera des questions éthiques engendrées par le développement de la nutriginomique. Il présentera également les perspectives des prises en charges

nutritionnelles individualisées basées sur le génome et de la commercialisation de nouveaux « aliments nutriginomiques ». Pour ce faire, les informations seront récoltées au sein des deux livres cités ci-dessus, au sein de la littérature scientifique et lors des entretiens avec les experts.

4.2 Critères d'inclusion et d'exclusion

Voici les critères d'inclusion concernant la revue systématique :

Types d'études : Comme ce domaine est novateur, nous avons décidé d'élargir au maximum notre recherche. C'est pourquoi, les études sélectionnées doivent correspondre à des méta-analyses, des revues systématiques, des études cliniques randomisées, des cohortes ou encore à des études expérimentales sur les animaux.

Population : La population concerne les femmes enceintes adultes âgées de dix-huit ans jusqu'à la ménopause. Ces femmes doivent être caucasiennes et être tombées enceintes par reproduction sexuée.

Type d'intervention : L'intervention doit concerner la consommation et/ou la supplémentation des femmes enceintes en vitamine B9 (acide folique), en vitamine B12 (cobalamine), en choline, en vitamines B2 (riboflavine) et en méthionine.

Type d'outcome : L'outcome doit concerner le risque de développer, à l'âge adulte, un syndrome métabolique pour le fœtus.

Date : Aucune limite de date de parution des études n'est fixée puisque le domaine de la nutriginomique est relativement récent¹⁷⁷ (11).

Langues : Les articles doivent être écrits en anglais, en français ou en allemand.

Bases de données : Les bases de données sélectionnées pour la revue systématique sont PubMed et Cinahl.

Les critères d'exclusion s'apparentent à tout ce qui est en marge des critères d'inclusion.

4.3 Variables et outils de mesures

Nous allons premièrement collecter les données s'apparentant à la population. Ces variables sont l'âge des femmes, leur nationalité et la manière dont elles sont tombées enceintes. Nous allons également prendre en compte des études réalisées sur des animaux et les classer selon l'espèce étudiée.

Ensuite, nous allons recueillir les différents micronutriments consommés, sachant que l'interaction de plusieurs micronutriments peut être un facteur de confusion quant à l'effet d'un micronutriment consommé de manière isolée. La quantité et la fréquence de consommation de chaque micronutriment sera également relevée. De plus, la méthode de récolte des données alimentaires sera prise en compte.

Finalement, nous allons recueillir les données concernant la probabilité pour le fœtus de développer à l'âge adulte un syndrome métabolique. Les résultats concernant la tension artérielle, les triglycérides, le HDL-C, la glycémie et le tour de taille seront recueillis.

Nous n'utiliserons pas d'outil de mesure au sein de notre travail de recherche puisque nous n'avons pas besoin de mesurer de variables. Toutefois, nous utiliserons la grille de lecture descriptive de la Haute Ecole de Santé de Genève, filière Nutrition et diététique (Annexe II) pour analyser les articles scientifiques. La qualité des études sera déterminée par la grille d'analyse critique de l'AND. Les articles qui correspondront le mieux à notre question de recherche seront inclus dans notre revue systématique. C'est pourquoi, nous inclurons des articles présentant un résultat qualitatif positif et neutre.

¹⁷⁷ Premières parution en 2002 (11)

4.4 Déroutement

Pour débiter, nous avons décortiqué notre question de recherche en différents concepts. Chacun de ces concepts a ensuite été traduit en « Mesh Terms¹⁷⁸»(32) grâce à la plateforme HONselect¹⁷⁹ (33), dans le but de faire nos recherches sur la base de données PubMed (Annexe III). Nous avons aussi utilisé les « Mesh Terms » pour la recherche sur la base de données Cinahl. Toutefois, certains termes ont été traduits en « Headings » sur Cinahl afin d'affiner les recherches. Parallèlement, nous avons créé un journal de bord dans lequel nous archivons toutes les recherches d'articles effectuées (Annexe IV). La date, les Mesh Terms utilisés, le nombre d'articles trouvés et le nombre d'articles sélectionnés y sont indiqués pour chaque recherche fructueuse. De plus, concernant la base de données de PubMed, chaque recherche est enregistrée sur un compte en ligne appelé « My NCBI », nous permettant de garder l'historique de nos recherches et d'avoir accès aux nouveaux articles mis en ligne dernièrement. Aucune limitation n'est utilisée lors des recherches sur les bases de données. Les Mesh Terms et les Headings sont catégorisés dans le champ de recherche « All Fields ». Finalement, chaque article sélectionné est enregistré dans une bibliothèque commune en ligne créée sur Zotero.

Notre méthodologie de travail est la suivante. Tout d'abord, nous avons inclus les articles scientifiques ayant attiré à notre question de recherche en les sélectionnant par leur titre. A ce stade, nous en avons sélectionnés 49.

Ensuite, les abstracts de chacun des articles sont lus et inclus de la revue systématique selon les critères d'inclusion. La justification de l'exclusion des articles est ensuite répertoriée dans le journal de bord. Finalement, les articles sélectionnés sont lus entièrement et leur qualité est analysée. Leur inclusion définitive est déterminée par les critères d'inclusion et par le résultat de l'analyse qualitative précisé ci-dessus. La justification de l'exclusion des études est également répertoriée dans le journal de bord. Le nombre final d'articles inclus dans la revue systématique doit se situer entre 10 et 15 articles.

En ce qui concerne la prise de contact avec des experts du domaine, celle-ci s'effectue par email. Nous avons premièrement décidé de contacter le Prof. Wahli et Mme Constantin. A l'heure actuelle, nous sommes toujours en attente de leur réponse. Ensuite, nous avons contacté le centre de recherche de Nestlé. Des experts sont prêts à nous recevoir sous condition de mener les entretiens en anglais. En vue de la complexité du sujet, nous leur avons proposé de correspondre par email en leur faisant parvenir deux à trois questions précises. Nous sommes également en attente de leur réponse. Finalement, nous avons contacté le centre de recherche de l'Université de Lausanne. Le Professeur François Pralong, chef du service d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme et vice-doyen de la faculté de biologie et médecine au CHUV a accepté de nous rencontrer au mois de janvier. Tous les emails sont archivés et conservés dans un dossier afin de garantir une traçabilité. Les questions posées au sein des entretiens seront encore affinées et seront complémentaires aux apports théoriques apportés par les livres et lors de la recherche de littérature.

Finalement, une fiche de lecture a été réalisée pour les livres « La nutriginomique dans votre assiette » (11) et « Les secrets du tissu adipeux » (18) afin de relever les éléments importants devant figurer dans notre travail.

¹⁷⁸ Le MeSH (Medical Subject Headings), thésaurus biomédical de référence, est un outil d'indexation, de catalogage et d'interrogation des bases de données de la NLM (National Library of Medicine, Bethesda, USA), notamment MEDLINE/PubMed (32)

¹⁷⁹ Plateforme de recherche de termes médicaux en anglais et en français : http://services.hon.ch/cgi-bin/HONselect_f?search (33)

4.5 Analyse des résultats

L'analyse des résultats se présentera par la synthèse des différentes variables recueillies dans les articles et décrites au point 4.3. Cette synthèse s'illustrera par un tableau. Ceci permettra d'avoir une vue d'ensemble des données extraites des études, de comparer les résultats et de pouvoir, le cas échéant, en tirer des conclusions probantes nous permettant de répondre à notre question de recherche. Deux tableaux seront réalisés : le premier comportant les études menées sur des femmes enceintes et le deuxième comportant les études expérimentales menées sur des animaux.

Quant aux informations collectées auprès des experts de la nutrigenomique et dans les livres, nous les incluons dans le travail pour apporter des connaissances supplémentaires à nos recherches et pour les comparer avec les résultats des articles de la revue systématique.

5. Ethique

La revue systématique de littérature ainsi que les entretiens semi-directifs ne soulèvent pas de question éthique en particulier.

En effet, aucune mesure n'est faite directement dans la population de recherche. Toutes nos variables sont collectées au sein d'études déjà menées. De ce fait, nous n'avons pas de questionnaire de consentement à réaliser. Les trois principes de base de l'éthique, bienfaisance et non malfaisance, justice et équité ainsi qu'autonomie sont également respectés (34). Ainsi, ce protocole n'a pas besoin d'être soumis en commission d'éthique.

En ce qui concerne les entretiens semi-directifs ou directifs réalisés avec des experts du domaine, nous n'avons aucun lien d'intérêt avec les personnes que nous avons déjà contactées.

6. Calendrier

Afin de planifier au mieux la réalisation de ce travail de Bachelor, nous avons décidé d'utiliser le diagramme du programme GanttProject version 2.6.1 (Annexe V). Ce calendrier évolutif nous permet d'ordonner les différentes tâches à réaliser s'étendant sur la période du 1^{er} septembre 2014 au 31 juillet 2015.

Le diagramme se divise en plusieurs jalons. Chaque jalon comprend la description des différentes tâches à effectuer, leur attribution ainsi que leurs délais. De plus, nous avons opté pour un code couleur afin d'organiser au mieux notre travail. Le jalon jaune correspond aux périodes de stages. Le jalon bleu représente les périodes de vacances et de temps libre. Le jalon rouge correspond aux délais de remise de travaux et aux rendez-vous. Le jalon violet représente les périodes d'avancement de parties spécifiques du travail. Finalement, le jalon noir correspond aux périodes durant lesquelles il ne nous sera pas possible d'avancer notre travail de recherche.

En définitive, nous sommes toutes deux responsables de la mise à jour régulière de ce diagramme.

7. Budget et ressources

Ce travail de recherche nécessite un budget restreint. En effet, les frais concernent essentiellement l'impression finale et le reliage de notre travail de Bachelor. Des dépenses supplémentaires sont à envisager pour les déplacements en transports publics nous permettant de nous rendre aux entretiens avec des experts du domaine. Finalement, nous prévoyons de remercier les personnes interviewées par une attention. En définitive, le budget s'élève approximativement à cent cinquante francs (CHF).

Les institutions constituant les ressources nécessaires à la réalisation de ce travail sont tout d'abord la Haute Ecole de Santé (HEdS) de Genève filière Nutrition et diététique, le centre de documentation de la HEdS ainsi que les bibliothèques universitaires. Les recherches effectuées sur Internet et plus précisément sur les bases de données de PubMed et de Cinahl, le compte en ligne « My NCBI », Zotero et les livres « La nutriginomique dans votre assiette » (11) et « Les secrets du tissu adipeux » (18) constituent également des ressources indispensables à ce travail.

Quant aux personnes ressources, celles-ci sont premièrement nos directrices de travail de Bachelor Mme Orsat Evelyne et Mme Vernay Laurence ainsi que la responsable du module de « Méthodologie de Recherche 3 », Mme Maaïke Kruseman. La bibliothécaire, Mme Benoist Morgane, représente également une aide indispensable pour les recherches au sein des bases de données et pour l'utilisation de Zotero. De plus, les experts que nous aurons la chance de rencontrer constitueront également des personnes ressources nous permettant d'enrichir et d'apporter un point de vue pratique à ce travail. A l'heure actuelle, nous pouvons ainsi citer le Professeur Pralong François que nous rencontrerons au mois de janvier 2015.

8. Perspectives

Nous attendons de ce travail de Bachelor qu'il reflète au mieux les connaissances actuelles au sujet de l'impact de la nutriginomique durant la période embryo-foetale et de la prédisposition du fœtus à développer un syndrome métabolique à l'âge adulte. Nous souhaiterions, grâce à nos recherches et aux entretiens réalisés, apporter des connaissances sur ce thème aux diététicien(ne)s du terrain.

A l'heure actuelle, du point de vue de la nutriginomique, il n'existe aucune recommandation destinée aux femmes enceintes concernant les nutriments que nous avons sélectionnés. En effet, l'état d'avancée des recherches en ce qui concerne notre sujet reste encore très théorique. La nutriginomique et les sciences en « -omiques » laissent envisager de nombreuses perspectives en termes de santé publique. Elles interviendraient autant dans la prévention que dans le traitement de pathologies chroniques grâce à la nutrition personnalisée basée sur le génome de chaque individu ou de sous-groupes populationnels (11). Pour ce faire, l'analyse du séquençage génomique est requise (11). Toutefois, ce modèle théorique doit encore faire face à plusieurs obstacles tels que la prise en compte de variations génétiques encore méconnues, les effets favorables que peuvent engendrer certains polymorphismes¹⁸⁰ en plus de leurs effets délétères et finalement la part de responsabilité des gènes dans le risque associé à une pathologie (11 ; 35).

Notre travail pourrait ainsi permettre de préciser les recherches qu'il reste à effectuer afin de pouvoir extrapoler ces aspects théoriques à la pratique. C'est pourquoi, nous pourrions peut-

¹⁸⁰ Définition de polymorphisme génétique selon Encyclopædia Universalis : Version différente d'un déterminant génétique donné (35).

être aboutir à certaines hypothèses quant aux aspects pratiques pour notre profession. De plus, nous pourrions voir se dessiner certaines recommandations en lien avec les nutriments étudiés dans le but de diminuer le risque pour le fœtus de développer un syndrome métabolique à l'âge adulte. Nous aimerions ainsi découvrir au fil de nos recherches si le lien entre les études menées et la pratique est possible.

9. Conclusion

En définitive, les maladies chroniques non transmissibles constituent de nos jours le cheval de guerre de la santé publique (1). Le risque de développer un diabète de type II ainsi que des maladies cardiovasculaires est fortement corrélé avec la présence d'un syndrome métabolique (9). Les causes de ce syndrome sont d'origine multifactorielle. Nous avons ainsi décidé d'étudier deux de ces facteurs de risque qui sont la génétique et l'alimentation.

Notre travail de Bachelor traite de la nutriginomique, une science en plein essor depuis le début du 21^{ème} siècle (11). Cette science vise à expliquer et à démontrer l'impact de l'alimentation sur l'expression génique des individus et le développement de maladies (11).

A l'heure où de nombreuses ressources sont déployées dans le but de prévenir l'apparition de maladies chroniques non transmissibles, nous avons décidé d'axer nos recherches sur la période embryo-fœtale, période clé dans le développement d'un individu et sur son risque de développer, à l'âge adulte, un syndrome métabolique (14). Le terme de prévention primaire prend alors tout son sens.

Certains micronutriments influencent directement l'expression génique du fœtus (11). C'est pourquoi, nous avons choisi d'étudier plus précisément la consommation et/ou supplémentation de la femme enceinte en vitamine B9 (acide folique), en vitamine B12 (cobalamine), en choline, en vitamine B2 (riboflavine) et en méthionine.

Le présent travail de Bachelor permet de réunir et de faire une synthèse des études concernant les micronutriments cités ci-dessus et leurs impacts sur le risque pour le fœtus de développer, à l'âge adulte, un syndrome métabolique. Dans un premier temps, nous pourrions, grâce à ce travail, faire le point sur les connaissances actuelles à ce sujet. Dans un deuxième temps, nous aimerions mettre en évidence les éléments manquants qui permettraient d'extrapoler les résultats des études à la pratique des diététicien(ne)s.

10. Liste de références bibliographiques

- (1) Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Maladies chroniques [en ligne]. 2014. [consulté le 14 décembre 2014]. Disponible : http://www.who.int/topics/chronic_diseases/fr/
- (2) Florez H, Palacio A, Tamariz L. Syndrome métabolique, diabète et maladies cardiovasculaires : un lien avéré [en ligne]. 2008. [consulté le 15 décembre 2014]. Disponible : https://www.idf.org/sites/default/files/attachments/Syndrome_metabolique_diabete_et_maladies_cardiovasculaires_un_lien_avere.pdf
- (3) Revue Médicale Suisse. Editio: Attitude, Attitude... [en ligne]. 2005. [consulté le 15 décembre 2014]. Disponible : <http://revue.medhyg.ch/print.php3?sid=30413>
- (4) National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI, NIH). Final report ; NCEP ATP III [en ligne]. 2002. [consulté le 14 novembre 2014]. Disponible : <https://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/current/cholesterol-guidelines/final-report.htm>
- (5) National Cholesterol Education Program. ATP III Guidelines At-A-Glance Quick Desk Reference [en ligne]. 2001. [consulté le 23 novembre 2014]. Disponible : <https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/atglance.pdf>
- (6) Vernay M, Salanave B, de Peretti C, Druet C, Malon A, Deschamps V, et al. Metabolic syndrome and socioeconomic status in France : the French Nutrition and Health Survey (ENNS, 2006-2007) 2013. 855-64 p. Disponible : http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=11677
- (7) Nau J-Y. Syndrome métabolique : l'obésité protectrice [en ligne]. Revue Médicale Suisse ; 2010. [consulté le 30 novembre 2014]. Disponible : <http://rms.medhyg.ch/numero-241-page-644a.htm>
- (8) Procopiou M, Philippe J. The metabolic syndrome and type 2 diabetes: epidemiological figures and country specificities. Cerebrovasc Dis. 2005;20 Suppl 1:2-8.
- (9) Prior G, Allenbach J-C, Masson R. Apports de la médecine nucléaire en cardiologie préventive : l'exemple du syndrome métabolique [en ligne]. Revue Médicale Suisse ; 2008. [consulté le 30 novembre 2014]. Disponible : <http://revue.medhyg.ch/article.php3?sid=32990>
- (10) Orho-Melander M. Le syndrome métabolique : génétique, style de vie et origine ethnique [en ligne]. Diabetes Voice ; 2006. [consulté le 19 novembre 2014]. Disponible : https://www.idf.org/sites/default/files/attachments/article_412_fr.pdf
- (11) Wahli W, Constantin N. La nutriginomique dans votre assiette ; les gènes ont aussi leur part du gâteau. Bruxelles : De Boeck ; 2011.
- (12) Cordero P, Ashley E-A. Whole-genome sequencing in personalized therapeutics. Clin Pharmacol Ther. 2012;91(6):1001-1009.
- (13) Ozdemir V, Suarez-Kurtz G, Stenne R, Somogyi A-A, Kayaalp S-O, Kolker E. Risk assessment and communication tools for genotype associations with multifactorial phenotypes: the concept of 'edge effect' and cultivating an ethical bridge between omics innovations and society [en ligne]. OMICS: Journal of Integrative Biology ; 2009. [consulté le 5 décembre 2014]. Disponible : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19290811>
- (14) Camp KM, Trujillo E. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: nutritional genomics. J Acad Nutr Diet. 2014 Feb;114(2):299-312.
- (15) ARTE Future. L'ADN décrypté : et maintenant ? [en ligne]. 2014. [consulté le 13 décembre 2014]. Disponible : <http://future.arte.tv/fr/sujet/ladn-decrypte-et-maintenant>
- (16) Rimbach G, Minihane A-M. Nutrigenetics and personalised nutrition: How far have we progressed and are we likely to get there? Proc Nutr Soc. 2009;68(2): 162-172.
- (17) Panagiotou G, Nielsen J. Nutritional systems biology : Definitions and approaches. Annu Rev Nutr. 2009;29:329-339.
- (18) Wahli W, Constantin N. Les secrets du tissu adipeux. Bruxelles : De Boeck ; 2014.
- (19) DeBusk RM, Fogarty CP, Ordovas JM, Kornman KS. Nutritional genomics in practice: where do we begin? J Am Diet Assoc. 2005 Apr;105(4):589-98.
- (20) Favier M, Hininger-Favier I. Traité d'obstétrique ; Nutrition de la femme enceinte. Médecine-Sciences Flammarion, Paris ; 2003.
- (21) Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, et al. Persistent epigenetic differences associated with

- prenatal exposure to famine in humans. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105(44):17046-17049.
- (22) Dupont C, Faure C, Sermondade N, Leveillé P, Chavatte-Palmer P, Hercberg S, et al. Nutrition et grossesse : du marché au bébé. La Revue Sage-Femme. févr 2012;11(1):22-8.
 - (23) Morse NL. Benefits of docosahexaenoic acid, folic acid, vitamin D and iodine on foetal and infant brain development and function following maternal supplementation during pregnancy and lactation. Nutrients. juill 2012;4(7):799-840.
 - (24) Junien C, Gallou-Kabani C, Vigé A, Gross M-S. Épigénomique nutritionnelle du syndrome métabolique. M/S : médecine sciences. 2005;21(4):396-404.
 - (25) Stover PJ, Caudill MA. Genetic and epigenetic contributions to human nutrition and health: managing genome-diet interactions. J Am Diet Assoc. 2008 Sep;108(9):1480-7.
 - (26) Dictionnaire de français Larousse. Définitions : choline [en ligne]. 2014. [consulté le 16 décembre 2014]. Disponible : <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/choline/15618>
 - (27) Zeisel SH, da Costa K-A. Choline: An Essential Nutrient for Public Health. Nutr Rev. nov 2009;67(11):615-23.
 - (28) Dictionnaire de français Larousse. Définitions : méthionine [en ligne]. 2014 [consulté le 16 décembre 2014]. Disponible : <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/m%C3%A9thionine/50964>
 - (29) Dictionnaire de français Larousse. Définitions : bétaïne [en ligne]. 2014. [consulté le 16 décembre 2014]. Disponible : <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/b%C3%A9ta%C3%AFne/8935>
 - (30) Ho E, Beaver LM, Williams D-E, Dashwood RH. Dietary factors and epigenetic regulation for prostate cancer prevention. Adv Nutr. 2011;2(6):497-510.
 - (31) Ozanne SE, Fernandez-Twinn D, Hales CN. Fetal growth and adult diseases. Semin Perinatol. 2004; 28: 81-7.
 - (32) Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM). Le MeSH bilingue anglais – français [En ligne]. 2014. [consulté le 22 novembre 2014]. Disponible : <http://mesh.inserm.fr/mesh/>
 - (33) Fondation La Santé sur internet. HONselect [en ligne]. 2014. [consulté le 22 novembre 2014]. Disponible : http://services.hon.ch/cgi-bin/HONselect_f?search
 - (34) Bucher Della Torre S. Ethique [Polycopié non publié]. Genève : Haute Ecole de Santé de Genève, filière Nutrition et diététique ; 2014.
 - (35) L'Héritier P, Lamotte M, Patin E, Quintana-Murci L. POLYMORPHISME, biologie [En ligne]. Encyclopædia Universalis ; 2014. [consulté le 22 novembre 2014]. Disponible : <http://www.universalis.fr/encyclopedie/polymorphisme-biologie/6-polymorphisme-genetique-humain/>

11. Liste bibliographique

- Afman L, Müller M. Nutrigenomics: from molecular nutrition to prevention of disease. J Am Organisation mondiale de la Santé. Les maladies chroniques et leurs facteurs de risque communs. [en ligne]. 2008. [consulté le 23 novembre 2014]. Disponible : http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/media/information/factsheets_FR_web.pdf
- Ghosh D, Skinner MA, Laing WA. Pharmacogenomics and nutrigenomics: synergies and differences. Eur J Clin Nutr. 2007;61(5):567–74.
- Gordon E. Nouveau régime très tendance : la nutriginomique [en ligne]. 2011. [consulté le 23 novembre 2014]. Disponible : http://www.hebdo.ch/nouveau_regime_tres_tendance_la_nutriginomique_102813.html
- Joost HG, et al. Personalised nutrition: status and perspectives. Br J Nutr. 2007;98(1):26–31.
- Junien C, Gallou-Kabani C, Vigé A, Gross M-S. Épiginomique nutritionnelle du syndrome métabolique. M/S : médecine sciences. 2005;21(4):396-404.
- Kauwell G. Epigenetics: what it is and how it can affect dietetics practice. J Am Diet Assoc. 2008 Jun;108(6):1056–9.
- Kauwell G. The Promise of Nutritional Genomics: Implications for Research, Practice and Policy [Polycopié non publié]. University of Florida, Food Science and Human Nutrition ; 2009
- Kruseman M. Cade et Organisation. Méthodologie de recherche et Epidémiologie nutritionnelle [Polycopié non publié]. Genève : Haute Ecole de Santé de Genève, filière Nutrition et diététique ; 2014.
- Kruseman M. Protocole. Méthodologie de recherche et Epidémiologie nutritionnelle [Polycopié non publié]. Genève : Haute Ecole de Santé de Genève, filière Nutrition et diététique ; 2014.
- McMillen I, Robinson J. Developmental origins of the metabolic syndrome: Prediction, plasticity, and programming. Physiol Rev. 2005;85:571-633.
- Ruiz J, Egli M. Syndrome métabolique, diabète sucré et vulnérabilité : une approche «syndémique» de la maladie chronique [en ligne]. Revue Médicale Suisse ; 2010. [consulté le 30 novembre 2014]. Disponible : <http://rms.medhyg.ch/numero-271-page-2205.htm>
- Subbiah MT. Nutrigenetics and nutraceuticals: the next wave riding on personalized medicine. Transl Res. 2007; 149(2):55–61.

Annexe IV. Journal de bord

PubMed

- **Recherches du 14.11.2014**

Recherches en All fields, sans aucune limite

1) Mesh terms :

((Pregnancy) AND epigenesis, genetic) AND folic acid) OR choline) OR vitamin B12) OR riboflavin) OR vitamin B6) OR methionine)) AND chronic disease)) AND fetus

Nombre articles trouvés : 11

Articles sélectionnés : 1

-Epigenetic mechanisms for nutrition determinants of later health outcomes

2) Mesh terms :

((((Pregnancy) AND folic acid) AND chronic disease) AND epigenesis, genetic

Nombre articles trouvés : 3

Articles sélectionnés : 1

-Nutriepigenetic regulation by folate-homocysteine-methionine axis: a review.

3) Mesh terms :

((Pregnancy) AND Methionine) AND epigenesis,genetic

Nombre articles trouvés : 17

Articles sélectionnés : 7

-[Folates and fetal programming: role of epigenetics and epigenomics]

-Fetal programming: maternal nutrition and role of one-carbon metabolism.

-Maternal nutritional status, C(1) metabolism and offspring DNA methylation: a review of current evidence in human subjects.

-Nutrition, epigenetics, and metabolic syndrome.

-Fetal programming: link between early nutrition, DNA methylation, and complex diseases.

-DNA methylation, insulin resistance, and blood pressure in offspring determined by maternal periconceptional B vitamin and methionine status.

-Maternal epigenetics and methyl supplements affect agouti gene expression in Avy/a mice.

4) Mesh terms :

(((((Pregnancy) AND Gene expression) AND (Embryonic and Fetal Development))) AND chronic disease

Nombre article trouvé : 41

Articles sélectionnés : 4

-Vitamin B12: one carbon metabolism, fetal growth and programming for chronic disease.

-Fetal programming and the risk of noncommunicable disease.

-Mechanisms of disease: the developmental origins of disease and the role of the epigenotype

-Maternal nutrition and fetal development

5) Mesh terms :

(((((Pregnancy) AND epigenesis, genetic) AND Embryonic development)) AND chronic disease

Nombre article trouvé : 12

Articles sélectionnés : 3

-Is epigenetics an important link between early life events and adult disease?

-Maternal nutrition, intrauterine programming and consequential risks in the offspring.

-Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases

6) Mesh terms :

((Pregnancy) AND epigenesis, genetic) AND metabolic syndrome X

Nombre articles trouvés : 27

Articles sélectionnés : 3

- Nutrition and reproduction: links to epigenetics and metabolic syndrome in offspring.
- [Developmental origins of health and disease in adults: role of maternal environment].
- Mechanisms of early life programming: current knowledge and future directions.
- Developmental origins of adult disease : Brief History of the Approach and Current Focus on Epigenetic Mechanisms

7) Mesh terms :

((pregnancy) AND nutrigenomics) AND chronic disease

Nombre articles trouvés : 5

Articles sélectionnés : 1

- Diet, nutrition and modulation of genomic expression in fetal origins of adult disease

8) Mesh terms :

((genomic imprinting) AND folic acid)

Nombres articles trouvés : 25

Articles sélectionnés : 2

- DNA methylation, an epigenetic mechanism connecting folate to healthy embryonic development and aging
- Epigenetic control of fetal gene expression.

9) Mesh terms :

(nutrigenomics) AND Prenatal Exposure Delayed Effects

Nombre articles trouvés : 8

Articles sélectionnés : 2

- The effect of nutrition during early life on the epigenetic regulation of transcription and implications for human diseases
- Pre- and postnatal methyl deficiency in the rat differentially alters glucose homeostasis

10) Mesh terms :

Prenatal Exposure Delayed Effects AND Epigenesis, genetic AND pregnancy AND chronic disease

Nombre articles trouvés : 38

Articles sélectionnés : 4

- Early-life prevention of non-communicable diseases.
- In utero life and epigenetic predisposition for disease.
- Epigenetic basis for fetal origins of age-related disease
- Animal models for the study of the developmental origins of health and disease.

11) Mesh terms :

Embryonic development AND nutrigenomics AND micronutrients

Nombre articles trouvés : 2

Articles sélectionnés : 1

- Diet induced epigenetic changes and their implications for health.

12) Mesh terms :

Embryonic development AND epigenesis, genetic AND choline

Nombre articles trouvés : 9

Articles sélectionnés : 1

- Maternal methyl supplements increase offspring DNA methylation at Axin Fused.

13) Mesh terms :

Fetal development AND epigenesis, genetic AND metabolic syndrome X

Nombre articles trouvés : 19

Articles sélectionnés : 1

- [Nutritional epigenomics of metabolic syndrome].

- **Recherches du 10.01.15**

1) Mesh terms :

epigenesis, genetic AND animal nutrition sciences AND pregnancy, animal

Nombre articles trouvés : 24

Nombre articles sélectionnés :3

- Common phenotypes and the developmental origins of disease.
- Epigenetic mechanisms linking early nutrition to long term health.
- The early programming of metabolic health: is epigenetic setting the missing link?

2) Mesh terms :

epigenesis, genetic AND pregnancy AND methionine

Nombre articles trouvés : 18

Nombre articles sélectionnés : 1

- Periconceptional maternal folic acid use of 400 microg per day is related to increased methylation of the IGF2 gene in the very young child.

4) Mesh terms :

genomic imprinting AND pregnancy, animal AND rats OR mice AND metabolic syndrome X AND epigenesis, genetic

Nombre articles trouvés : 11

Nombre articles sélectionnés : 1

- Metabolic syndrome components in murine models.

5) Mesh terms :

Metabolic syndrome X AND Rats OR Mice AND folic acid AND epigenesis, genetic

Nombre articles trouvés : 48

Nombre article sélectionné : 1

- Genetic and epigenomic footprints of folate

Cinahl

Catalogue EBSCO HOST, avec Cinahl Headings

- **Recherches du 15.11.14**

1) Pregnancy, genetics, chronic disease

Nombre articles trouvés : 17

Articles sélectionnés : 4

- Nutrition, Epigenetics, and Developmental Plasticity: Implications for Understanding Human Disease.
- Prenatal programming of adult disease.
- Effect of maternal diet on the epigenome: implications for human metabolic disease.
- Nutrition and developmental biology--implications for public health.

2) Pregnancy, genetics, metabolic syndrome X

Nombre articles trouvés : 4

Articles sélectionnés : 2

- Maternal diet, bioactive molecules, and exercising as reprogramming tools of metabolic programming
- Nutrition in early life, and risk of cancer and metabolic disease: alternative endings in an epigenetic tale?

3) Genetics, micronutrients pregnancy

Nombre articles trouvés : 6

Articles sélectionnés : 2

- Maternal diet, bioactive molecules, and exercising as reprogramming tools of metabolic programming.
- The association between first trimester micronutrient intake, MTHFR genotypes, and global DNA methylation in pregnant women

4) Nutrigenomics, pregnancy, choline

Nombre articles trouvés : 2

Articles sélectionnés : 2

- Nutritional genomics: defining the dietary requirement and effects of choline.
- Maternal one-carbon nutrient intake and cancer risk in offspring.

5) Pregnancy, fetus development, methionine

Nombre articles trouvés : 7

Articles sélectionnés : 2

- Perinatal choline influences brain structure and function.
- Maternal methylenetetrahydrofolate reductase deficiency and low dietary folate lead to adverse reproductive outcomes and congenital heart defects in mice.

6) Nutrigenomics, future research

Nombre articles trouvés : 15

Articles sélectionnés : 4

- Future directions in nutrition research.
- Predictors of obesity: the "power" of the omics.
- Dietary reference values of individual micronutrients and nutriomes for genome damage prevention: current status and a road map to the future.
- Nutrigenomics and metabolomics will change clinical nutrition and public health practice: insights from studies on dietary requirements for choline.

7) Metabolic syndrome X, Fetus or Embryo, Early Nutrition

Nombre articles trouvés : 6

Articles sélectionnés : 1

- Interplay of early-life nutritional programming on obesity, inflammation and epigenetic outcomes.

8) Pregnancy nutrition, Fetal development, Metabolic syndrome X

Nombre articles trouvés : 5

Articles sélectionnés : 1

- Nutrigenomics: where are we with genetic and epigenetic markers for disposition and susceptibility?

9) Riboflavin, chronic disease

Nombre articles trouvés : 19

Articles sélectionnés : 1

- Nutrigenomics: the potential to optimize chronic disease with SNP-based dietary recommendations.

• Recherches du 07.01.2015

1) Pregnancy, fetal development, methionine

Nombre articles trouvés : 12

Articles sélectionnés : 1

- The effects of feeding rats diets deficient in folic acid and related methyl donors on the blood pressure and glucose tolerance of the offspring.

2) Metabolic syndrome X, Fetus or Embryo, Early intervention

Nombre articles trouvés : 44

Articles sélectionnés : 1

- Nutritional developmental epigenomics: immediate and long-lasting effects.

- **Recherches du 10.01.15**

1) Gene expression AND animals AND metabolic syndrome X

Nombre articles trouvés : 12

Nombre articles sélectionnés : 1

- Nutritional epigenomics of metabolic syndrome: new perspective against the epidemic.

2) Gene expression AND animals AND methionine

Nombre articles trouvés : 8

Nombre articles sélectionnés : 1

- Choline's role in maintaining liver function: new evidence for epigenetic mechanisms.

3) Gene expression AND animals AND folic acid

Nombre articles trouvés : 9

Nombre articles sélectionnés : 1

- Effects of folate on notch signaling and cell proliferation in neural stem cells of neonatal rats in vitro

4) DNA Footprinting

Nombre articles trouvés : 8

Nombre articles sélectionnés : 1

- The fetal footprint.

5) Fetal development AND nutrigenomics

Nombre articles trouvés : 15

Nombre articles sélectionnés : 5

- The epigenome as a potential mediator of cancer and disease prevention in prenatal development.

- The agouti mouse model: an epigenetic biosensor for nutritional and environmental alterations on the fetal epigenome.

- Metabolic imprinting, programming and epigenetics -- a review of present priorities and future opportunities.

- Gene-nutrient interactions: importance of folic acid and vitamin B12 during early embryogenesis.

- Choline: clinical nutrigenetic/nutrigenomic approaches for identification of functions and dietary requirements.

6) Nutrigenomics AND Fetus

Nombre articles trouvés : 14

Nombre articles sélectionnés : 2

- Single-nucleotide polymorphisms and DNA methylation markers associated with central obesity and regulation of body weight.

- Folate in pregnancy and imprinted gene and repeat element methylation in the offspring.

7) Méthylation DNA AND early nutrition

Nombre articles trouvés : 20

Nombre articles sélectionnés : 1

- DNA methylation, ageing and the influence of early life nutrition.

8) Folic acid AND prenatal nutrition AND rats

Nombre articles trouvés : 2

Nombre articles sélectionnés : 1

- Folic acid supplementation during the juvenile-pubertal period in rats modifies the phenotype and epigenotype induced by prenatal nutrition.

9) Prenatal AND fetus AND environnemental exposures AND disease

Nombre articles trouvés : 24

Nombre articles sélectionnés : 1

- Predicting Later-Life Outcomes of Early-Life Exposures.

10) Methylation AND pregnant AND rats OR mice OR rodents

Nombre articles trouvés : 12

Nombre articles sélectionnés : 1

- Dietary protein restriction of pregnant rats in the F0 generation induces altered methylation of hepatic gene promoters in the adult male offspring in the F1 and F2 generations.

11) Methyl donor AND disease

Nombre articles trouvés : 14

Nombre articles sélectionnés : 1

- Methyl donor supplementation prevents transgenerational amplification of obesity.

12) Reproduction AND methyl donors

Nombre articles trouvés : 1

Nombre articles sélectionnés : 1

- Importance of methyl donors during reproduction.

13) Choline AND requirements AND polymorphism

Nombre articles trouvés : 11

Nombre articles sélectionnés : 2

- Choline intake and genetic polymorphisms influence choline metabolite concentrations in human breast milk and plasma.

- Dietary choline requirements of women: effects of estrogen and genetic variation.

14) Choline AND DNA AND deficiency

Nombre articles trouvés : 9

Nombre articles sélectionnés : 2

- Choline deficiency increases lymphocyte apoptosis and DNA damage in humans.

- Choline and/or Folic Acid Deficiency is Associated with Genomic Damage and Cell Death in Human Lymphocytes In Vitro.

15) Mother diet AND pregnancy AND supplementation AND infant development

Nombre articles trouvés : 11

Nombre articles sélectionnés : 1

- Is maternal diet supplementation beneficial? Optimal development of infant depends on mother's diet.

Recherches sur PubMed du 01.03.2015 et du 22.04.15. Articles ajoutés par la suite à nos recherches grâce au moteur de recherche automatique de MyNCBI

Article du 01.03.2015

Epigenesis, genetic AND animal nutrition sciences AND pregnancy, animal

- DNA methylation: the pivotal interaction between early-life nutrition and glucose metabolism in later life.

Article du 22.04.15

Epigenesis, genetic AND pregnancy AND methionine

- Considering Maternal Dietary Modulators for Epigenetic Regulation and Programming of the Fetal Epigenome.

Annexe V. Mesh Terms et Headings

Français	Mesh Terms
Femmes enceintes Grossesse Gestation animale Souris Rats Science de la nutrition chez l'animal	Pregnant women Pregnancy Pregnancy, animal Mice Rats Animal Nutrition Sciences
Adultes	Adult
Population d'origine européenne	European Continental Ancestry Group
Reproduction Fécondation	Reproduction Fertilization
Nutrigénomique Expression génique Gènes Génomique Empruntes génomiques Epigénétique Méthylation Acétylation	Nutrigenomics Gene Expression Genes Genomics Genomic imprinting Epigenesis, genetic DNA Methylation Acetylation
Risque Incidence	Risk Incidence
Effets différés de l'exposition prénatale aux facteurs de risque	Prenatal Exposure Delayed Effects
Phénomènes physiologiques nutritionnels prénatals (alim.) Consommation Micronutriments Folate (acide folique) Choline Carence en choline Vitamine B12 Vitamine B2 Vitamine B6	Prenatal Nutritional Physiological Phenomena Eating Micronutrients Folic acid Choline Choline Deficiency Vitamin B12 Riboflavin Vitamin B6
Méthionine	Methionine
Prévision (futur) Pronostic	Forecasting Prognosis
Développement embryonnaire et fœtal Développement fœtal (+Programmation fœtale) Structures embryonnaires Fœtus Développement embryonnaire Embryon de mammifère	Embryonic and Fetal Development Fetal development Embryonic Structures Fetus Embryonic development Embryo, mammalian
Carence protéique	Protein Deficiency
Maladie chronique	Chronic Disease
Maladies cardio-vasculaires Cardiopathies	Cardiovascular Diseases Heart Diseases
Syndrome métabolique Diabète de type II, dyslipidémie, hypertension, hyperglycémie, adiposité abdominale,	Metabolic Syndrome X Type II Diabetes Mellitus, dyslipidemia, hypertension, hyperglycemia abdominal fat,

résistance à l'insuline	insulin resistance
Cancer Tumeurs Obésité	Carcinoma (Adenosquamous ; Medullary...) Neoplasms Obesity

Français	Headings
Grossesse	Pregnancy
Nutrigénomique	Nutrigenomics
Génétique	Genetics
Maladies chroniques	Chronic disease
Syndrome métabolique	Metabolic syndrome X
Micronutriments	Micronutrients
Choline	Choline
Acide folique	Folic acid
Développement foetal	Fetal development
Méthionine	Methionine
Recherches	Forecasting (research)
Fœtus	Fetus
Embryon	Embryo
Intervention précoce	Early intervention
Riboflavine	Riboflavin
Mammifères	Mammals
Rats	Rats
Souris	Mice
Régime restreint	Restricted Diet
Marqueurs génétiques	Genetic Markers
Expression génique	Gene Expression
Empreinte ADN	DNA Footprinting
Nutrition	Nutrition

Annexe VI. Sélection des articles par titre

Synthèse de la sélection des articles par leur titre

Articles inclus

1. Nutriepigenetic regulation by folate-homocysteine-methionine axis: a review
2. Nutrition in early life, and risk of cancer and metabolic disease: alternative endings in an epigenetic tale?
3. Nutrition, Epigenetics, and Developmental Plasticity: Implications for Understanding Human Disease.
4. Developmental origins of health and disease in adults: role of maternal environment
5. Nutrition and reproduction: links to epigenetics and metabolic syndrome in offspring.
6. Fetal programming and the risk of noncommunicable disease
7. Gene-nutrient interactions: importance of folic acid and vitamin B12 during early embryogenesis.
8. Nutritional epigenomics of metabolic syndrome: new perspective against the epidemic.
9. Folate in pregnancy and imprinted gene and repeat element methylation in the offspring
10. Diet, nutrition and modulation of genomic expression in fetal origins of adult disease
11. Nutritional epigenomics of metabolic syndrome
12. Metabolic syndrome components in murine models.
13. The effect of nutrition during early life on the epigenetic regulation of transcription and implications for human diseases
14. Epigenetic mechanisms linking early nutrition to long term health
15. DNA methylation, ageing and the influence of early life nutrition
16. Effect of maternal diet on the epigenome: implications for human metabolic disease
17. The effects of feeding rats diets deficient in folic acid and related methyl donors on the blood pressure and glucose tolerance of the offspring
18. Interplay of early-life nutritional programming on obesity, inflammation and epigenetic outcomes
19. Diet induced epigenetic changes and their implications for health
20. Animal models for the study of the developmental origins of health and disease
21. Epigenetic control of fetal gene expression
22. Vitamin B12: one carbon metabolism, fetal growth and programming for chronic disease
23. Genetic and epigenomic footprints of folate
24. The early programming of metabolic health: is epigenetic setting the missing link?
25. DNA methylation, insulin resistance, and blood pressure in offspring determined by maternal periconceptional B vitamin and methionine status
26. Pre- and postnatal methyl deficiency in the rat differentially alters glucose homeostasis
27. Mechanisms of early life programming: current knowledge and future directions
28. In utero life and epigenetic predisposition for disease
29. Methyl donor supplementation prevents transgenerational amplification of obesity.
30. Maternal methyl supplements increase offspring DNA methylation at Axin Fused
31. Is epigenetics an important link between early life events and adult disease ?
32. Importance of methyl donors during reproduction
33. Is maternal diet supplementation beneficial? Optimal development of infant depends on mother's diet.
34. Epigenetic mechanisms for nutrition determinants of later health outcomes
35. Prenatal programming of adult disease

36. The epigenome as a potential mediator of cancer and disease prevention in prenatal development.
37. Maternal nutritional status, C(1) metabolism and offspring DNA methylation: a review of current evidence in human subjects.
38. [Folates and fetal programming: role of epigenetics and epigenomics].
39. Metabolic imprinting, programming and epigenetics – a review of present priorities and future opportunities.
40. The association between first trimester micronutrient intake, MTHFR genotypes, and global DNA methylation in pregnant women.
41. Periconceptional Maternal Folic Acid Use of 400 µg per Day Is Related to Increased Methylation of the IGF2 Gene in the Very Young Child.
42. Nutritional Genomics: Defining the Dietary Requirement and Effects of Choline
43. Single-nucleotide polymorphisms and DNA methylation markers associated with central obesity and regulation of body weight
44. Mechanisms of disease: the developmental origins of disease and the role of the epigenotype
45. Nutrition, epigenetics, and metabolic syndrome
46. Maternal nutrition, intrauterine programming and consequential risks in the offspring
47. Fetal programming: Maternal nutrition and role of one-carbon metabolism
48. Maternal diet, bioactive molecules, and exercising as reprogramming tools of metabolic programming
49. Maternal epigenetics and methyl supplements affect agouti gene expression in Avy/a mice.
50. The agouti mouse model: an epigenetic biosensor for nutritional and environmental alterations on the fetal epigenome.
51. Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases.
52. Fetal programming : link between early nutrition, Dna methylation, and complex diseases
53. DNA methylation: the pivotal interaction between early-life nutrition and glucose metabolism in later life
54. Considering Maternal Dietary Modulators for Epigenetic Regulation and Programming of the Fetal Epigenome.

Articles à garder pour le cadre de référence

1. Early-life prevention of non-communicable diseases
2. Choline : An Essential Nutrient for Public Health.
3. Dietary reference values of individual micronutrients and nutriomes for genome damage prevention : current status and a road map to the future.
4. La nutriginomique ou la voie royale vers la nutrition préventive
5. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Nutritional Genomics

Articles exclus

1. Choline deficiency increases lymphocyte apoptosis and DNA damage in humans → ne s'intéresse pas à la période embryo-fœtale.
2. Choline intake and genetic polymorphisms influence choline metabolite concentrations in human breast milk and plasma → s'intéresse à la composition du lait maternel et non à la période embryo-fœtale.

3. Maternal methylenetetrahydrofolate reductase deficiency and low dietary folate lead to adverse reproductive outcomes and congenital heart defects in mice → outcome : capacité reproductrices et les malformations cardiaques congénitales
4. Epigenetic Basis for Fetal Origins of Age-Related Disease → car le SM n'est pas une maladie liée à l'âge
5. Folic acid supplementation during the juvenile-pubertal period in rats modifies the phenotype and epigenotype induced by prenatal nutrition → Intéressant dans le cadre mais pas pour la question de recherche comme s'intéresse à l'adolescence et enfance.
6. Dietary protein restriction of pregnant rats in the F0 generation induces altered methylation of hepatic gene promoters in the adult male offspring in the F1 and F2 generations → parle des protéines et en plus ne parle pas du SM
7. The fetal footprint → trop général
8. Future Directions in Nutrition Research → Trop vaste et général
9. Choline: clinical nutrigenetic/nutrigenomic approaches for identification of functions and dietary requirements → parle de la choline en général sans se focaliser sur la période embryo-foétale.
10. Maternal one-carbon nutrient intake and cancer risk in offspring. → outcome : cancer
11. Perinatal choline influences brain structure and function. → ne parle pas du SM mais des fonctions cérébrales
12. Choline's role in maintaining liver function: new evidence for epigenetic mechanisms → n'a rien à voir avec le SM
13. Predicting Later-Life Outcomes of Early-Life Exposures. → trop général
14. Dietary choline requirements of women : effects of estrogen and genetic variation → s'intéresse aux recommandations en choline pour les femmes et non pour le fœtus
15. Predictors of obesity: the "power" of the omics → trop vaste et non centré sur la période embryo-foétale.
16. Effects of folate on notch signaling and cell proliferation in neural stem cells of neonatal rats in vitro → trop général
17. Nutritional developmental epigenomics: immediate and long-lasting effects → trop général, pas spécifique à notre question de recherche.
18. DNA methylation, an epigenetic mechanism connecting folate to healthy embryonic development and aging → parle du processus de vieillissement, hors sujet
19. Developmental origins of adult disease : Brief History of the Approach and Current Focus on Epigenetic Mechanisms → trop vaste
20. Common phenotypes and the developmental origins of disease → trop général
21. Nutrigenomics and metabolomics will change clinical nutrition and public health practice: insights from studies on dietary requirements for choline → Trop général, ne se focalise pas sur la femme enceinte et sa supplémentation en choline.
22. Nutrigenomics: where are we with genetic and epigenetic markers for disposition and susceptibility? → Trop général et non centré sur la femme enceinte.
23. Nutrigenomics: the potential to optimize chronic disease with SNP-based dietary recommendations → pas centré sur la période embryo-foétale mais sur les recommandations de consommation en cas de SNP.
24. Maternal nutrition and fetal development. → Pas assez précis + pas de méthylations
25. Choline and/or Folic Acid Deficiency is Associated with Genomic Damage and Cell Death in Human Lymphocytes In Vitro. → pas assez précis et pas de lymphocytes.

Annexe VII. Sélection des articles par abstract

Sélection des articles par abstract et par lecture complète

Articles inclus par leur abstract et par la lecture complète

1. The effects of feeding rats diets deficient in folic acid and related methyl donors on the blood pressure and glucose tolerance of the offspring.
2. DNA methylation, insulin resistance, and blood pressure in offspring determined by maternal periconceptional B vitamin and methionine status.
3. Pre- and postnatal methyl deficiency in the rat differentially alters glucose homeostasis.
4. Methyl donor supplementation prevents transgenerational amplification of obesity
5. Is epigenetics an important link between early life events and adult disease?
6. Maternal nutritional status, C(1) metabolism and offspring DNA methylation: a review of current evidence in human subjects.
7. Periconceptional Maternal Folic Acid Use of 400 µg per Day Is Related to Increased Methylation of the IGF2 Gene in the Very Young Child.
8. Folate in pregnancy and imprinted gene and repeat element methylation in the offspring.
9. Considering Maternal Dietary Modulators for Epigenetic Regulation and Programming of the Fetal Epigenome.

Articles inclus par leur abstract mais exclus après lecture complète

1. Gene-nutrient interactions: importance of folic acid and vitamin B12 during early embryogenesis. → Les interventions concernent l'interaction gène-nutriment sur les SNP et les outcomes concernent la spina bifida, les malformations cardiaques et les fentes palatines
2. Nutrition and reproduction: links to epigenetics and metabolic syndrome in offspring → Les interventions concernent la sous et sur nutrition (E+) et se penche sur les macronutriments.
3. Epigenetic mechanisms linking early nutrition to long term health. → Article trop général car s'intéresse autant aux macronutriments qu'aux micronutriments.
4. Vitamin B12: one carbon metabolism, fetal growth and programming for chronic disease. → Article centré surtout sur métabolisme monocarboné
5. Maternal epigenetics and methyl supplements affect agouti gene expression in Avy/a mice. → Première étude menée sur souris agouti (1998) → pris en compte dans le cadre de référence et analyses des résultats mais inclusion de l'étude la plus récente sur les souris Agouti.

Articles exclus par leur abstract

- 1) Nutriepigenetic regulation by folate-homocysteine-methionine axis: a review → parle des conséquences générales liées aux déficiences en folates telles que musculaires, syndrome de progéria et crises d'épilepsies.
- 2) Nutrition in early life, and risk of cancer and metabolic disease: alternative endings in an epigenetic tale ? → parle de l'impact sur le développement des leucémies, des cancers tels que les cancers du sein.
- 3) Nutrition, epigenetics, and developmental plasticity: implications for understanding human disease → Au sujet des maladies chroniques non transmissibles en général et l'intervention est durant la gestation et après le sevrage de l'enfant.
- 4) Developmental origins of health and disease in adults: role of maternal environment → le but est de mieux définir les effets de l'environnement intra-utérin sur le phénotype adulte et les marqueurs épigénétiques

- 5) [Nutritional epigenomics of metabolic syndrome]. → parle également du rythme de vie post partum)
- 6) Nutritional epigenomics of metabolic syndrome: new perspective against the epidemic. → cible le Syndrome Métabolique mais reste très général
- 7) The effect of nutrition during early life on the epigenetic regulation of transcription and implications for human diseases → parle de l'impact de l'alimentation durant la période de gestation au sens large sans savoir si il s'agit de l'excès d'alimentation ou de la supplémentation en vitamines et minéraux.
- 8) DNA methylation, ageing and the influence of early life nutrition → cette revue se concentre sur les changements de méthylation de l'ADN durant le processus de vieillissement et comment ceci influence la longévité de l'individu.
- 9) Effect of maternal diet on the epigenome: implications for human metabolic disease. → parle de la sur- et sous-nutrition durant la grossesse.
- 10) Interplay of early-life nutritional programming on obesity, inflammation and epigenetic outcomes. → concerne l'apport énergétique, protéique et lipidique sur l'épigénome.
- 11) Diet induced epigenetic changes and their implications for health. → Ne s'intéresse pas à la femme enceinte.
- 12) Epigenetic control of fetal gene expression. → trop vaste car parle des facteurs de risque nutritionnel et environnementaux et des impacts pour la mère et pour le fœtus.
- 13) Genetic and epigenomic footprints of folate. → trop général : ne se focalise pas sur la période de la grossesse.
- 14) Mechanisms of early life programming: current knowledge and future directions → trop vaste, cellule B du pancréas, épigénétique et processus de vieillissement.
- 15) In utero life and epigenetic predisposition for disease. → outcome étudié sont les cancers
- 16) Importance of methyl donors during reproduction. → outcome étudié sont les impacts de la déficience en choline et B9 sur le système nerveux et la formation du tube neuronal.
- 17) Is maternal diet supplementation beneficial? Optimal development of infant depends on mother's diet. → alimentation au sens large (en outre l'iode et acides gras) durant la grossesse et la lactation et les effets de la supplémentation de la mère et de l'enfant.
- 18) Epigenetic mechanisms for nutrition determinants of later health outcomes → parle des effets globaux de la supplémentation en acide folique, choline et méthionine dont entre autre le syndrome de Rett.
- 19) Prenatal programming of adult disease → parle surtout du stress et de son impact sur le fœtus durant la grossesse.
- 20) The epigenome as a potential mediator of cancer and disease prevention in prenatal development. → l'outcome étudié se réfère aux cancers et plus précisément aux cancers pédiatriques.
- 21) [Folates and fetal programming: role of epigenetics and epigenomics]. → bien que parle des modifications épigénétiques du folates, les outcomes sont vaste et concernent les problèmes cardiaques, hépatiques et cognitifs.
- 22) Metabolic imprinting, programming and epigenetics - a review of present priorities and future opportunities. → très vaste en termes d'implications pour le futur et se concentre essentiellement sur les biomarkers, ne se concentre pas ainsi spécifiquement sur notre problématique.
- 23) The association between first trimester micronutrient intake, MTHFR genotypes, and global DNA methylation in pregnant women. → La population concerne les femmes vivant au Mexique et ayant le gène MTHFR.
- 24) Nutritional Genomics: Defining the Dietary Requirement and Effects of Choline → se focalise sur les SNPs et le besoin en choline en fonction de certains SNPs.

- 25) Single-nucleotide polymorphisms and DNA methylation markers associated with central obesity and regulation of body weight → Revue au sujet des SNPs et leur implication dans l'obésité centrale + ne se focalise pas sur la période de la grossesse.
- 26) Mechanisms of disease: the developmental origins of disease and the role of the epigenotype. → Revue au sujet du rôle de l'épigénome dans l'apparition de maladies chroniques à l'âge adulte.
- 27) Nutrition, epigenetics, and metabolic syndrome. → Se focalise sur le malnutrition protéino-énergétique durant la grossesse.
- 28) Maternal nutrition, intrauterine programming and consequential risks in the offspring → se focalise sur la sur- et la sous-nutrition durant la grossesse + parle des enfants nés de femmes indiennes.
- 29) Fetal programming: maternal nutrition and role of one-carbon metabolism. → étude faite sur femmes indiennes et s'intéresse aux conséquences de la malnutrition et dénutrition durant la grossesse.
- 30) Maternal diet, bioactive molecules, and exercising as reprogramming tools of metabolic programming → parle des effets de l'alimentation en général tels que sur-nutrition, protéines, acides gras, vitamines et acide folique
- 31) Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases. → se focalise sur les méthylations de la cytosine
- 32) Fetal programming: link between early nutrition, DNA methylation, and complex diseases. → parle de la sur- et sous-nutrition et son impact sur la méthylation de l'ADN.
- 33) The agouti mouse model: an epigenetic biosensor for nutritional and environmental alterations on the fetal epigenome. → au sujet de la supplémentation des souris en phyto-oestrogènes.
- 34) Diet, nutrition and modulation of genomic expression in fetal origins of adult disease → l'outcome étudié s'apparente aux cancers.
- 35) DNA methylation: the pivotal interaction between early-life nutrition and glucose metabolism in later life. → trop vaste car étudie comment la nutrition en général durant la grossesse peut avoir un impact sur le métabolisme du glucose.
- 36) Fetal programming and the risk of noncommunicable disease → ! Outcome insulino-résistance+ profil vasculaire, introduction très vaste !
- 37) Metabolic syndrome components in murine models. → ne se focalise pas uniquement sur l'interaction aliments-génome durant la grossesse mais également sur l'impact environnemental et le contexte dépendant.
- 38) Animal models for the study of the developmental origins of health and disease → Revue parle des modèles en général sans savoir si se focalise sur apport énergétique ou micronutriments
- 39) Maternal methyl supplements increase offspring DNA methylation at Axin Fused. → outcome non centré sur le SM !
- 40) The early programming of metabolic health: is epigenetic setting the missing link? → parle de l'alimentation en général : supplémentation ou E+ ?

Annexe VIII. Tableaux de variables pour les études menées sur les animaux

	Design étude	Lieu étude	Année parution	Noms des auteurs	Espèce	Race femelles	Race mâles
Etude 1¹⁸¹ groupe contrôle	Etude clinique randomisée	Texas Houston	2008	R. Waterland et coll.	Souris	Agouti	« non-agouti »
Etude 1 groupe intervention							
Etude 2 groupe contrôle	Etude clinique randomisée	Nouvelle Zélande, Auckland	2011	G. Smith et coll.	Rats	Wistar	Exp 1 ¹⁸² : Lewis Exp2 : Wistar
Etude 2 groupe intervention							
Etude 3 groupe contrôle	Etude clinique randomisée	Angleterre	2007	K. Sinclair et coll.	Brebis	Scottish Blackface (irlandaises à tête noire)	Suffolk
Etude 3 groupe intervention							
Etude 4 groupe contrôle	Etude clinique randomisée	Ecosse	2008	C. Maloney et coll.	Rats	Hooded « à capuche »	Hooded « à capuche »
Etude 4 groupe intervention							

¹⁸¹ Etude 1 = Waterland et coll. Etude 2= Smith et coll. Etude 3 : Sinclair et coll. Etude 4= Maloney et coll.

¹⁸² Deux expériences ont été menées dans cette étude

	Critères inclusion	Origine animaux	Age femelles (jours)	Taille échantillon départ (nb)	Reproduction (s ¹⁸³ /a ¹⁸⁴)	Poids femelles avant reproduction (g)
Etude 1* groupe contrôle	Souris femelles légèrement jaunes tachetées qui sont Avy/a nées de mères a/a et pères Avy/a , descendants d'une centaine de générations de Avy/a mâles et a/a sœurs Mâles : a/a	Colonie du National Center for Toxicological Research	F ¹⁸⁵ 0 : 21	11 (femelles)	s	Ø ¹⁸⁶ mais obèses
Etude 1* groupe intervention						
Etude 2** groupe contrôle	Exp 1 : Femelles : Wistar vierges, moy 110j accouplées avec mâles : Lewis vierges, moy 100 j Exp 2 : Mâles : Wistar 24j	? ¹⁸⁷	Exp 1 F0 : 110 ± 5 Exp 2 : 24	Exp 1 F0: 32 (F) Exp 2 : 12 (M)	s	?
Etude 2** groupe intervention						

¹⁸³ s=sexuée

¹⁸⁴ a= assistée

¹⁸⁵ F= générations

¹⁸⁶ Ø= non étudié

¹⁸⁷ ?= mesuré mais non précisé dans l'étude

	Critères inclusion	Origine animaux	Age femelles (jours)	Taille échantillon départ (nb)	Reproduction (s ¹⁸⁸ /a ¹⁸⁹)	Poids femelles avant reproduction (g)
Etude 3*** groupe contrôle	Brebis : race Scottish Blackface de la même ferme, âgées entre 5 et 6 ans	University of Nottingham Farm, Angleterre	5-6 (ans)	310	a	∅
Etude 3*** groupe intervention				Donneuses embryons : 50 Receveuses embryons : 220 Analyses métaboliques : 30 →10 ?		
Etude 4**** groupe contrôle	Race hooded, femelles âgées entre 8-10 semaines	Rowett Research Institute, Aberdeen Ecosse	56-70	Exp 1 : 40	s	Exp 1 : moy 208
Etude 4**** groupe intervention				Exp 2 : 30		Exp 2 : moy 216

¹⁸⁸ s=sexuée

¹⁸⁹ a= assistée

	Génotype femelles avant reproduction	Génotype mâles avant reproduction	Allèle dominant	Phénotype femelles avant reproduction	Phénotype mâles avant reproduction	Comorbidités femelles avant reproduction
Etude 1* groupe contrôle	Avy/a	a/a	Avy	Légèrement tacheté, jaune, plus grande taille, obèse, hyperinsulinémique, plus sensible aux cancers et durée de vie plus courte que les a/a.	Noir et mince	Hyperinsulinémie, obésité, hyperphagie
Etude 1* groupe intervention						
Etude 2** groupe contrôle	∅	∅	∅	∅	∅	∅
Etude 2** groupe intervention						
Etude 3*** groupe contrôle	∅	∅	∅	∅	∅	∅
Etude 3*** groupe intervention						
Etude 4**** groupe contrôle	∅	∅	∅	∅	∅	∅
Etude 4**** groupe intervention						

	Taille groupes étudiés (nb)		Tailles portées (nb)	Taille groupes fin étude (nb)	Durée gestation (jours)	Proportions femelles nées (%)
Etude 1* groupe contrôle	F0= 6 (femelles Avy)		F0= 8 portées de 7.1 ±2.9 BB F1= 11 portées de 6.9 ± 2.1 BB F2= 23 portées de 7.0±2.1 BB	F1= 29 Avy offspring dont 11 femelles F2= 36, dont 21 F F3= 88, dont 44 F	?	F1= 38 F2= 58 F3= 50
Etude 1* groupe intervention	F0=5		F0=8 portées de 7.8±1.5 BB F1= 20 portées de 6.9±2.0 BB F2= 34 portées de 6.2±1.9 BB	F1=33, 14 F2= 62, 28 F3=114, 55		F1= 42 F2= 45 F3= 48
Etude 2** groupe contrôle	Exp 1 F0	12	Exp1 : 12.25 ± 1.14	Exp 1 F0 (mères) : 8 Exp 1 F1 : 98	22.6 ± 0.5	F1=56
	Exp 2	6				
Etude 2** groupe intervention	Exp 1 F0	20	Exp 1 : 7.9 ± 1.14 P < 0.005	Exp 1 F0 (mères): 14 Exp 1 F1 : 111	23.6 ± 0.9 P < 0.05	F1=50
	Exp 2	6				

	Taille groupes étudiés (nb)	Tailles portées (nb)	Taille groupes fin étude (nb)	Durée gestation (jours)	Proportions femelles nées (%)
Etude 3*** groupe contrôle	50 donneuses en tout, groupe contrôle (n= ?), groupe MD (n= ?) →203 brebis receveuses : n= ? portantes	1	19 Bébés (8 M et 11F) →À l'âge adulte	146	57.89
Etude 3*** groupe intervention			18 Bébés (8 M et 10 F)		55.55
Etude 4**** groupe contrôle	Exp 1 : 8 Exp 2 : 7	Exp 1 : 14.5 ± 0.5 Exp 2 : 14.6 ± 0.6	Exp 1 : 115 Exp 2 : ?--> gardé 8/portées à j1 post nat. → 4 sem : 39 (22M et 17 F). A 4 sem : 14 (7M et 7F)→25 sem	Exp 1 : tuées 21j gestation Exp 2 : -	Exp 1 : - (foetus) Exp 2 : -
Etude 4**** groupe intervention	Exp 1 : (-F) ¹⁹⁰ :6 (-FLM) : 5 (-FLC) : 6 (-FLMLC) : 7 ≠nb départ Exp2 : (-F)= 7 (-FLMLC)=7 ≠nb départ	Exp1 : (-F) :13.7 ± 0.4 (-FLM)=13.6±1.9 (-FLC)=12.3± 1.7 (-FLMLC)= 13.1±0.9 P=NS Exp 2 : (-F)= 14.7±0.7 (-FLMLC)=9.4±1.2 P<0.001	Exp 1 : (-F)=82 (-FLM)=68 (-FLC)=74 (-FLMLC)=92 Exp 2 : ?--> gardé 8/portées à j1 post nat. (-F) :→ 4 sem : 41 (20M et 21F). A 4 sem : 14 (7M et 7F)→25 sem (-FLMLC)→4 sem : 34 (19M et 15 F)→A 4 sem : 14 (7M et 7F) →25 sem		

¹⁹⁰ (-F)= déficit acide folique, (-FLM)= déficit acide folique et peu de méthionine, (-FLC) : déficit acide folique et peu de choline, (FLMLC)= déficit acide folique peu de méthionine et choline

	Poids naissance descendants (g)	Age descendants ¹⁹¹ (jours)		Poids descendants ⁵ (g)		Prise pondérale (g/j)	
Etude 1* groupe contrôle	∅	21	180	F1 = 9.7 (8.5 ; 11) F2 = 9.6 (8 ; 11.5) F3 = 11.5 (10; 12.5) P= 0.007 ■ ¹⁹²	F1= 48% >50g F2= 54% >50g F3= 72% >50g P= 0.000006	∅	
Etude 1* groupe intervention				F1= 11 (9.8 ; 12) F2 = 11.2 (9.9 ; 12.2) F3= 11.5 (9.9 ; 12.5) P= NS ■	F1= 45%>50 F2= 52%>50 F3= 44%>50 P= NS		
Etude 2** groupe contrôle	M : 5.98 ± 0.14 F : 5.67 ± 0.16	Exp 1 : 105	Exp 2 : 80	480 ■	360 ■	5.12 ■	5.44 ■
Etude 2** groupe intervention	M : 4.69 ± 0.21 P<0.001 F : 4.48 ± 0.16 P<0.001	De 22 à 105 (poids → 2j)	De 24 à 80 (poids →2j ?)	430 P= <0.02 ■	300 P= <0.02 ■	4.57 ■	4.37 ■

¹⁹¹ Aux différents moments de la récolte de données de l'étude

¹⁹² ■ Approximation des résultats selon graphiques

	Poids naissance descendants (g)	Age descendants ¹⁹³ (jours)		Poids descendants ⁵ (g)			Prise pondérale (g/j)
Etude 3*** groupe contrôle	Mâles : 6570 Femelles : 5540 Différence : 103±36	84 (3mois)	616 (22 mois)	?		80400	295 (0-3 mois)
Etude 3*** groupe intervention	P<0.001 P=NS entre ttt			?		85900 Différence : 550 ±229 P<0.01	338 Différence : 43±17.1 P<0.05
Etude 4**** groupe contrôle	Exp 1 : j21 : 4.102±0.031 Exp 2 : j1 : 5.6 ± 0.3	Exp 1 : 21 gestation Exp 2 : 28 et 175	Exp 1 : -	28j	175 j	(mères) Exp 1 : 4.98± 0.3 (poids à j20 : 355.2±5.8)	
			Exp2	M : 83.0±1.9 F : 75.8 ± 2.1	M : 494.4 ± 6.3 F : 288.5 ± 6.2	Exp2 : 263.1±5.5 (poids accoupl), 375 (poids fin gestation)■	
Etude 4**** groupe intervention	Exp1 : (-F)= 4.836 ± 0.074 (-FLM)= 3.546 ± 0.045 (-FLC)= 4.323 ± 0.072 (-FLMLC)= 3.714 ±0.067 P<0.001 Exp2 : (-F) : 5.5±0.3 (FLMLC)= 4.9 ± 0.2 P=0.043		Exp1 :-	28j	175j	Exp1 : (-F) :4.77±0.29 (339.5±10.3) (-FLM) : 2.65±0.27 (290.6±8.3) (-FLC) : 4.57±0.32 (347.9±9.7) (FLMLC) :3.33±0.10 (305.2±9,8) P<0.001 Exp2 : (pas de g/j) (-F) : 261.2± 4.8, 370■ (FLMLC) : 256.3±5.9, 335■ -10%■ de prise de poids pour mères FLMLC P<0.05	
			Exp2 : (-F) (FLMLC)	M : 74.4± 2.2 F : 71.2 ± 1.7	M : 484.9±8.7 F : 271.4±4.3	M : 485.7±13.8 P=NS F : 268.2±4.8 P=0.026	

¹⁹³ Aux différents moments de la récolte de données de l'étude

	Proportion génotypes descendants (%)	Proportion phénotypes descendants (%)			Comorbidités descendants	Mortalité durant gestation (%)	Mortalité dès naissance (%)	Micro-nutriments étudié(s)
			F1	F2				
Etude 1* groupe contrôle	F1= 50.9 (Avy/a) F2= 47.3 F3= 54.6 ■		F1	F2	F3	∅	∅	Acide folique, vitamine B12, bétaine et choline
		Jaune	13	34	30			
		Légèrement tacheté	67	50	43			
		Tacheté	10	8	13			
		Fortement marbré	10	8	14			
		Pseudoagouti	0	0	0			
Etude 1* groupe intervention	F1=53.2 (Avy/a) F2= 44.9 F3= 54.0 ■		F1	F2	F3	∅	∅	Acide folique, vitamine B12, bétaine et choline
		Jaune	21	20	25			
		Légèrement tacheté	42	40	34			
		Tacheté	12	13	11			
		Fortement marbré	25	25	30			
		Pseudoagouti	0	2	0 ■P<0.01			
Etude 2** groupe contrôle	∅	∅	∅	∅	∅	J15 : 2 (nb F0) J20 : 2 (nb F0) Tués pour analyses	1 (1/98) (à 2j) Exp 1 : limitation des portées à 8 BB -->8 tués pour analyses	Acide folique, choline et méthionine
Etude 2** groupe intervention								

	Proportion génotypes descendants (%)	Proportion phénotypes descendants (%)	Comorbidités descendants	Mortalité durant gestation (%)	Mortalité dès naissance (%)	Micro-nutriment(s) étudié(s)
Etude 3*** groupe contrôle	∅	∅	∅	J90 : 18 embryons → Tués pour analyses méthylation	0	Acide folique, vitamine B12 et méthionine
Etude 3*** groupe intervention				J90 : 16 embryons (6 F, 10M)		
Etude 4**** groupe contrôle	∅	∅	∅	Exp 1 : ∅ au départ puis toutes tuées à J21 Exp 2 : -	Exp 1 : - Exp2 : ∅ au départ mais garde 8 BB/portée à j1 post nat, A sem 4 : 42 (14 /groupe) tués→analyses insuline +folate hépatique ?) puis garde 1M et 1F/portée → 25 sem.	Acide folique, choline et méthionine
Etude 4**** groupe intervention						

	Type d'intervention avec micronutriments étudiés	Durée intervention avant accouplement (semaines)	Durée intervention durant la gestation (semaines)	Durée intervention jusqu'au sevrage (semaines)	Durée intervention post sevrage (semaines)	Quantité micronutriments dans alimentation (mg /kg)	
Etude 1* groupe contrôle						Acide folique : 2 B12 : 0.06 Bétaine : Ø Choline : 1890	
Etude 1* groupe intervention	Supplémentation	F0, F1, F2 7	F0, F1, F2 ? (toute la gestation)	F0, F1, F2, F3 3	F1, F2, 7 F3 :-	Acide folique : 5 B12 : 500 Bétaine : 5000 Choline : 5760	
Etude 2** groupe contrôle		preCON	preCON	AD	Exp1 : AD Exp2 : postCON	pre/post CON : Acide folique : 2 Choline : 2000 Méthionine : 6000	AD : Acide folique : 4 Choline : 1200 Méthionine : 4000
Etude 2** groupe intervention	Déficit	Exp 1 : preMD 2	Exp 1 : preMD 3.37 ± 0.12		Exp1 : AD Exp 2 : postMD 8 (j24-j80)	preMD Exp 1 : déficit à 90% Folate : 0.2 Choline : 200 Méthionine : 600 postMD Exp 2 : déficit à 80% Folate : 0.4 Choline : 400 Méthionine : 1200	

	Type d'intervention avec micronutriments étudiés	Durée intervention avant accouplement (semaines)	Durée intervention durant la gestation (semaines)	Durée intervention jusqu'au sevrage (semaines)	Durée intervention post sevrage (semaines)	Quantité micronutriments dans alimentation (mg /kg)	
Etude 3*** groupe contrôle						Sulfure : 2000 Cobalt : 0.7	
Etude 3*** groupe intervention	Déficit	8	0.85 (6j) (après conception)	Tous ont la même alimentation « normale » ?	Tous ont la même alimentation « normale » ?	Sulfure : 800 Cobalt : <0.05 →empêche microorganismes de synthétiser AA sulfuré (méthionine) et B12 qui induit carence en acide folique	
Etude 4**** groupe contrôle						Contrôle Acide folique : 2 choline : 2000 méthionine : 5600	Stock diet Acide folique : 4.3 choline : 899.561 méthionine : 2800
Etude 4**** groupe intervention	Déficit Exp 1 : (-F) (-FLC), (FLM), (FLMLC) Exp2 : -(F), (FLMLC)	Exp 1 et 2 : 2	Exp 1 : 3 Exp2 : ? toute la gestation	Exp 1 :- Exp 2 : Tous même alimentation « stock diet »	Exp 2 : Tous même alimentation « stock diet »	F Acide folique : 0 Choline : 2000 Méthionine : 5600	FLC Acide folique : 0 Choline : 1000 Méthionine : 5600
						FLM Acide folique : 0 Choline : 2000 Méthionine : 2300	FLMLC Acide folique : 0 choline : 1000 Méthionine : 2300

	Quantité de nourriture consommée (g/g/j)	Quantité micronutriments totale (.../j)	Apports caloriques journaliers (kcal/j)
Etude 1* groupe contrôle	Ad libitum ∅	∅	∅
Etude 1* groupe intervention			
Etude 2** groupe contrôle	Exp 1 : Ad libitum, femelles preMD mangeait 35% de moins → donné mêmes quantités aux 2 groupes après 4 jours Exp 2 : même quantité entre les deux groupes... ?	∅	∅ DE diets pre/postMD et pre/postCON : 3.87 kcal/g poids sec AD : 3.4 kcal/g E métabolisable ? → 3.1 kcal/g poids sec
Etude 2** groupe intervention			

	Quantité de nourriture consommée (g/g/j)				Quantité micronutriments totale (mg/j)					Apports caloriques journaliers (kcal/j)	
Etude 3*** groupe contrôle	Selon besoins E+ et protéiques définis par Agricultural Research Council ?				?					?	
Etude 3*** groupe intervention											
Etude 4**** groupe contrôle	Exp 1 :	g/j				Exp.1■	Moy intervention				∅
	Avant accoupl	18.6 ±0.5				Acide folique	?				
	1-7j gest	19.1±0.9				choline	37.3				
	8-14j	19.3±0.9				Méthionine	104.44				
	15-20j	17.6±1.0				Exp 2 : ∅					
	Exp 2 : ad libitum ∅										
Etude 4**** groupe intervention	Exp1	-F	FLM	FLC	FLMLC	Exp 1■	-F	FLM	FLC	FLMLC	∅
	Avant accoupl	17.1±0.6	17.5±0.4	17.6±0.8	17.0±0.5 P: NS	Acide folique	0	0	0	0	
	1-7j gest	16.7±0.6	13.9±0.8	16.6±0.7	15.7±0.5 P<0.001	choline	33.8	31.6	16.8	16.2	
	8-14j	17.5±0.5	16.3±1.5	16.9±0.7	16.0±0.3 P=0.048	Méthionine	94.6	36.3	94.2	37.1	
	15-20j	16.3±1.3	15.5±2.0	16.2±0.6	16.0±0.5 (P =NS)	Exp 2 : ∅					
Exp2 : ad libitum ∅											

	Taux sanguins micronutriments mère (...mol/l)	Taux sanguins micronutriments descendants (...mol/l)	Analyses pour étude gènes chez descendants	Gènes étudiés
Etude 1* groupe contrôle	∅	∅	?	Agouti
Etude 1* groupe intervention				
Etude 2** groupe contrôle	∅	∅	∅	∅
Etude 2** groupe intervention				

	Taux sanguins micronutriments mère (...mol/l)	Taux sanguins micronutriments descendants (...mol/l)	Analyses pour étude gènes chez descendants	Gènes étudiés
Etude 3*** groupe contrôle	Acide folique : 6.9±0.72 nmol B12 : 1000.5± 72.7 pmol Méthionine : 39.1 ± 3.0 µmol			
Etude 3*** groupe intervention	Acide folique : 4.42 ± 0.43 nmol P<0.01 B12 : 198.2± 68.2 pmol P<0.001 Méthionine : 30.8±1.7 µmol P<0.05	∅	Tissu hépatique des fœtus à j90	Gènes promoteurs dispersés sur tout le génome et associés aux CpG islands
Etude 4**** groupe contrôle		Concentrations hépatique en acide folique Exp 1 : ∅ Exp 2 : -j1 (-F)(n=6) : -28% de folate vs contrôle (P<0.001) (-FLMLC)(n=2) : -40% vs contrôle (P = ?) -4 semaines : plus du tout de différence significative entre groupes intervention et contrôle : (n= ? est-ce ceux manquant dans le tableau à 4 semaines ??) pas de valeurs données	Exp2 : Tissu hépatique des descendants femelles à 24 semaines 3h après administ. Glucose GTT. Groupe control (n=6), (F)(n=6), FLMLC(n=6) (comparaison avec étude antérieure menée sur descendants des femelles recevant une diét pauvre en protéines) TRIZol reagent (Sigma Poole, Dorset, UK) Transcription inverse : TaqMan Reverse Transcription Reagents Kit	ARNm de Acetyl-Coa Carboxylase 1 (ACC1) Carnitine palmitoyl transférase-1 (L-CPT1) (régulateurs synthèse et oxydation des lipides)
Etude 4**** groupe intervention	∅			

	Sites gènes étudiés	Outils mesure méthylations des gènes chez descendants	Résultats sur méthylations des gènes (hyperméthylation /hypométhylation)	Niveau de méthylations des gènes (%)	Analyses pour taux SAM et SAH chez mère et descendants	Taux du SAM ¹⁹⁴ mère (µmol/l)		Taux du SAH ¹⁹⁵ mère (µmol/l)
Etude 1* groupe contrôle	∅	∅		∅	∅	∅		∅
Etude 1* groupe intervention			Supposition : hyperméthylation sur d'autres gènes					
Etude 2** groupe contrôle	∅	∅	Hypométhylation par extrapolation des résultats	∅	Exp1 : SAM hépatique : dissection foie	J15 gest	100 (90 ;110) Mmol/g	∅
						J20	70 (60 ; 80)	
Etude 2** groupe intervention	J15	40(30 ; 50)						
	J20	30 (20 ;50)■ P<0.05						

¹⁹⁴ SAM= S-adenosylméthionine

¹⁹⁵ SAH=S-adenosylhomocystéine

	Sites gènes étudiés	Outils mesure méthylations des gènes chez descendants	Résultats sur méthylations des gènes (hyperméthylation /hypométhylation)	Niveau de méthylations des gènes (%)	Analyses pour taux SAM et SAH chez mère et descendants	Taux du SAM ¹⁹⁶ mère (µmol/l)	Taux du SAH ¹⁹⁷ mère (µmol/l)
Etude 3*** groupe contrôle	1400 CpG	RLGS (restriction landmark genome scanning) Enzyme NotI (sites non méthylés digérés par enzyme)		88 des loci étudiés (hypo/déméthylés) (12%= hyperméthylés)	Cellules granulosa (fluide folliculaire ovarien) avant insémination	99.4 ± 16.3 pmol (pour 10 ⁶ cellules pour 2 h)	?
Etude 3*** groupe intervention			-Hypométhylation et déméthylation -71 loci <u>différents</u> entre contrôle et 1 MD -57 loci différents entre contrôle et 2 ou plus MD = 4% des loci des 1400 CpG P<0.001			P<0.05	
Etude 4**** groupe contrôle	∅	∅	∅	∅ Exp 2 : Ratio expression gènes : Pas de différence significative entre groupes et contrôle P<0.05	∅	∅	∅
Etude 4**** groupe intervention							

¹⁹⁶ SAM= S-adenosylméthionine

¹⁹⁷ SAH=S-adenosylhomocystéine

	Rapport SAM : SAH mère	Taux du SAM descendants (µmol/l)		Taux du SAH descendants (µmol/l)	Rapport SAM : SAH descendants	Comparaison Taux SAM et SAH mères et descendants	Analyses pour taux homocystéine mères descendants	Taux homocystéine descendants (µmol/l)
Etude 1* groupe contrôle	∅	∅		∅	∅	∅	∅	∅
Etude 1* groupe intervention								
Etude 2** groupe contrôle	∅	Fig 3b. Foetus	230 (220 ;240) mmol/g	∅	∅	Taux SAM + élevé chez foetus et NN P<0.005	Exp 1 et 2 : Sang (Décapitation/ Récolte échantillon par la queue)	∅
		NN	140 (70 ; 250)					
Etude 2** groupe intervention		Foetus P=0.1	160 (110 ; 200)			Taux SAM + élevé chez foetus et NN P<0.0005		
		NN P=0.06	100 (50 ; 140) ■					

	Rapport SAM : SAH mère	Taux du SAM descendants (µmol/l)	Taux du SAH descendants (µmol/l)	Rapport SAM : SAH descendants	Comparaison Taux SAM et SAH mères et descendants	Analyses pour taux homocystéine mères descendants	Taux homocystéine descendants (µmol/l)
Etude 3*** groupe contrôle	14.6 ± 1.4	∅	∅	∅	∅	Plasma Et Cellules granulosa (fluide folliculaire ovarien) avant insémination	∅
Etude 3*** groupe intervention	10.7 ± 0.7 P<0.05						
Etude 4**** groupe contrôle	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅
Etude 4**** groupe intervention							

	Taux homocystéine mère (μmol/l)		Analyses pour tension artérielle chez descendants	Tension artérielle (mmHg)	Glycémies plasmatiques à jeun chez descendants (mmol/l)	Analyse pour tolérance au glucose/insuline chez descendants	Quantité injectée de glucose (mg/g poids)	Glycémies post GTT ¹⁹⁸ (mmol/l)	
Etude 1*groupe contrôle	∅		∅	∅	∅	∅	∅	∅	
Etude 1*groupe intervention									
Etude 2** groupe contrôle	Exp 1Pré ttt	5	∅	∅	Exp1 (J107 comparaison preAD/UN) : 3.7	Glucose oral test (GTT), prise de sang par la queue avec Accu-check pour glucose et Mercodia ELISA pour insuline.	1	Exp 1 T15	7
	Conception	7(6 ;8)						T30	6.5
	J15	7(5 ;9)						T60	5.5
	J20	8						T120	4
	Naissance	28(15 ;40)						Exp 2 T15	8.5
	2 sem postp	6 (3 ;7)■						T30	7
	Exp 2 Sev j24	7						T60	5.5
	80j	15 (5 ;18)						T120	4.5■
Etude 2** groupe intervention	Exp 1Pré ttt	5	∅	∅	Exp 1 : 3.5 P= NS	Glucose oral test (GTT), prise de sang par la queue avec Accu-check pour glucose et Mercodia ELISA pour insuline.	1	Exp 1 T15	8
	Conception	12(11 ;12)						T30	7
	J15 P=0.02	16(11 ;21)						T60	6
	J20 P=0.02	13(10 ;17)						T120 P : NS	5
	Naissance	28(15 ;40)						Exp 2 : T15	6.5
	2 sem post p	6 (3 ;7)■						T30	6
	Exp 2 Sev j24	7						T60	5
	80j P<0.005	36(30 ;56)						T120 P=0.001	4

¹⁹⁸ GTT=glucose tolerance test

	Taux homocystéine mère (μmol/l)	Analyses pour tension artérielle chez descendants	Tension artérielle (mmHg)	Glycémies plasmatiques à jeun chez descendants (mmol/l)	Analyse pour tolérance au glucose/insuline chez descendants	Quantité injectée de glucose (mg/g poids)	Glycémies post GTT ¹⁹⁹ (mmol/l)		
								M	F
Etude 3*** groupe contrôle	Plasma : 9.6 ± 0.8 Granulosa : 0.54 ± 0.09	À 23 mois Cathéter jugulaires et carotides → 2j repos → mesures moyenne TA (SensorNor 840, S4925 : Horten)	M : 116/86 Moy : 100 F : 128/92 Moy : 107	4.00	A 22 mois Pose d'un cathéter jugulaire GTT T5, T10, T20, T30, T40, T60, T90, T120			M	F
							T5	19.2 ± 0.6	20.8 ± 0.4
							AUC ²⁰⁰	509 ± 46	631 ± 35 P < 0.001 (entre genres NS +MG)
Etude 3*** groupe intervention	Plasma : 19.3 ± 1.7 P < 0.001 Granulosa : 1.10 ± 0.20 P < 0.05		M : 123/97 Moy : 111 P < 0.02 F : 127/90 Moy : 105 P : NS → +11 chez MD M■	3.73 Différence : 0.27 ± 0.11 P < 0.05		0.4		M	F
							T5	19.4 ± 0.5	22.2 ± 0.4
							AUC	531 ± 42 P : NS	692 ± 36 P : NS

¹⁹⁹ GTT=glucose tolerance test

²⁰⁰ AUC : area under the curve

	Taux homocystéine mère ($\mu\text{mol/l}$)	Analyses pour tension artérielle chez descendants	Tension artérielle (mmHg)		Glycémies plasmatiques à jeun chez descendants (mmol/l)	
Etude 4**** groupe contrôle		10 et 20 semaines (3 x/chaque sem) : plesynthomographie veineuse queue + légèrement maîtrisées C (n =14) (-F)(n=14) (FLMLC) (n=14)	Exp 2	C		
			M Moy 10	142.9 \pm 2.7		
			Moy 20	140.0 \pm 1.8		
			Sys 10	160.3 \pm 5.9		
			Sys20	153.8 \pm 2.0		
			F Moy 10	144.2 \pm 6.1		
			Moy 20	138.9 \pm 3.6		
			Sys 10	161.8 \pm 3.1		
			Sys 20	148.6 \pm 4.5		
			Etude 4 **** groupe intervention	∅		
M Moy 10	141.3 \pm 2.7	139.0 \pm 6.1				
Moy 20	146.0 \pm 2.9	143.5 \pm 2.6				
Sys 10	158.2 \pm 2.4	153.8 \pm 4.1				
Sys20	158.8 \pm 2.7	158.6 \pm 2.7				
F Moy 10	140.7 \pm 2.7	137.3 \pm 4.0				
Moy 20	143.3 \pm 4.6	141.5 \pm 3.1				
Sys 10	163.3 \pm 3.7	158.3 \pm 7.4				
Sys 20 P : NS	155.0 \pm 4.9	153.7 \pm 4.2				

	Analyse pour tolérance au glucose/insuline chez descendants	Quantité injectée de glucose (mg/g poids)	Glycémies post GTT²⁰¹ (mmol/l)
Etude 4**** groupe contrôle	Exp 2 : 24 semaines animaux à jeun la nuit GTT Solution à 30 % de glucose (200mg/g de poids donnés)	0.6	? AUC P : NS
Etude 4 **** groupe intervention	Récolte d'échantillon de sang pour mesure du glucose plasmatique et de l'insuline.		

²⁰¹ GTT=glucose tolerance test

	Insuline plasmatique post GTT (mmol/l)		Outil évaluation masse grasse descendants	Masse grasse (%)	Taux sanguins lipoprotéines HDL –C chez descendants (g/l)	Taux sanguins TG chez descendants (g/l)
Etude 1* groupe contrôle	∅		Absorptiometrie X-ray dual energy DEXA (j180)	M : n=28 F : n= 24 + poids augmente + % MG augmente R ² femelles : 0.8 R ² mâles : 0.85	∅	∅
Etude 1* groupe intervention						
Etude 2** groupe contrôle	Exp1 T0	0.4	∅	∅	∅	∅
	T15	1.4				
	T30	1.3				
	T60	1				
	T120	0.8				
	Exp 2 T0	1.4				
	T15	1.3				
	T30	0.8				
	T60	0.7				
	T120	0.5				
Etude 2** groupe intervention	Exp1 T0	0.4	∅	∅	∅	∅
	T15	1.5				
	T30	1.3				
	T60	1				
	T120	0.8 P= NS				
	Exp 2 T0	0.4				
	T15	0.6				
	T30	0.5				
	T60	0.4				
	T120	0.3 P=0.01				

	Insuline plasmatique post GTT (mmol/l)			Outil évaluation masse grasse descendants	Masse grasse (%)		Taux sanguins lipoprotéines HDL-C chez descendants (mmol/l)	Taux sanguins TG chez descendants (mmol/l)
Etude 3*** groupe contrôle		M	F	11 et 22 mois Tomographie (scanner Siemens Esprit) reconstruction 3D Images analysées par STAR version 0.6 SAC-BiosS	11 mois	22 mois	∅	∅
	T20	77.6±6.6 μU/ml	66.6±5.9 P<0.001		M : 18.4 ±1.1 F : 23.1± 1.0 P genre : <0.001	M : 26.1 ± 0.4 F : 38.7 ± 0.8 P genre : <0.001		
Etude 3*** groupe intervention		M	F	Images analysées par STAR version 0.6 SAC-BiosS	M : 19.6 ± 1.2 P : NS F : 22.8 ±1.1 P genre : <0.001 P : NS	M : 29.9 ±0.9 P<0.05 F : 37.3±0.8 P genre : <0.001 P : NS	∅	∅
	T20	117.1±7.5	72.1±6.2					
	AUC	3362±490	3446±459					
	AUC	6057 ± 588 P<0.001	4316± 484 P<0.001					
Etude 4**** groupe contrôle	M : pic insulin. : ? AUC : ? F : pic insulin : 29.72± 4.92 μU/ml AUC : 2186±220			∅	∅	∅	∅	∅
Etude 4 **** Intervention	M : ? P =NS F : (-F) : pic : 37.56± 3. 77 μU/ml P=0.092 , AUC : 2572±239 (FLMLC) : pic : 24■ AUC : 2246±145 P =0.071 (S)							

	Résultats significatifs étude	Comparaisons avec autres études	Résultats comparaisons entre études
Etude 1*	<p>Groupe supplémenté a moins de souris obèses à F3 !</p> <p>Pas d'association entre poids et couleur du pelage → effets transgénérationnel de l'obésité et hyperméthylation sur d'autres sites que le gène agouti → hypothalamus ?</p>	<p><i>Maternal epigenetics and methyl supplements affect agouti gene expression in Avy/a mice. L. George et coll.1998.</i></p>	<p>Pas de corrélation entre couleur et poids car dans étude antérieure, mise en évidence que seule pseudo-agouti était protégée de l'obésité : peu de pseudo-agouti dans cette étude</p>
Etude 2**	<p>preMD réduit la taille portée, augmente risque décès fœtal et post natal, diminue la croissance IUGR, ce qui persiste à l'âge adulte.</p> <p>preMD et postMD ont réduit la partie endocrine du pancréas et la taille des îlots.</p> <p>preMD pas d'effets sur l'augmentation de la glycémie, ni de l'insuline, seulement effet modéré sur métabolisme du glucose.</p> <p>postMD ont un taux homocystéine plus élevé, ce qui aurait pu induire stéatose hépatique ou dépôts de graisse.</p> <p>postMD tend à réduire la glycémie et à augmenter la tolérance au glucose.</p>	<p>Exp 1 : A model of IUG retardation caused by chronic maternal undernutrition in the rat : effects on the somatotrophic axis and postnatal growth (UN)</p> <p>Exp 2 : A low protein diet alters gene expression in rat pancreatic islets. (AD)</p>	<p>Exp 1 : même relation entre les petits poids de naissance entre groupe contrôle et intervention (78% plus légers), déficit en méthyl n'est pas la cause principale dans l'étude UN causant une intolérance au glucose.</p> <p>Exp 2 : effets similaires de l'augmentation de la tolérance au glucose se manifestant par une réponse adaptative des îlots en diminuant leur capacité sécrétoire ainsi que le nombre des cellules β. (- masse pancréatique endocrine).</p>

	Résultats significatifs étude	Comparaisons avec autres études	Résultats comparaisons entre études
Etude 3***	<p>Moins de MD durant la période de la périconception → impact sur une augmentation de l'adiposité, de l'insulino résistance, altère la fonction immunitaire et augmente la tension artérielle surtout chez les mâles (plus de 50% des sites touchés spécifiques aux mâles).</p> <p>4% des 1400 CpG islands différent entre les deux groupes.</p> <p>57 loci différents entre groupe contrôle et MD.</p> <p>88% des loci sont hypo/déméthylés.</p> <p>53 % des loci altérés étaient spécifiques aux mâles alors que 12% sont spécifiques aux femelles (P<0.01)</p> <p>Mâles MD plus gras que contrôles, plus insulino résistant que contrôle.</p>	∅	∅

	Résultats significatifs étude	Comparaisons avec autres études	Résultats comparaisons entre études
Etude 4****	<p>Poids de naissance plus bas chez le groupe FLMLC : cette différence ne persiste pas après 4 semaines post-natal.</p> <p>Concentration en folates hépatique : plus basse chez les (-F) et (-FLMLC) à la naissance, ne persiste pas à 4 semaines post-natal.</p> <p>Pas de différence d'adiposité entre les mâles et les femelles des différents groupes.</p> <p>TA : pas de différence significative Contenu insulinique des (F) et (FLMLC) sont de 20% plus haut que le groupe contrôle → contenu insulinique est 23% plus élevé chez les (F) à 4 semaines post-natal.</p> <p>Le pic insulinique chez les femelles a tendance à être plus élevé chez les descendants de (-F) comparé au contrôle et au (-FLMLC).</p> <p>Pas de différence pour expression des gènes.</p>	<p><i>Folate deficiency during pregnancy impacts on methyl metabolism without affecting global DNA methylation in the rat fetus. C.A Maloney et coll. 2007</i></p>	<p>Diet (-FLM) diminue le poids de la mère et du fœtus qui est comparable à une alimentation pauvre protéines (9%).</p> <p>Diet pauvre en prot : augmentation TA → la notre= pas d'impact sur TA</p> <p>Augmentation du pic insulinique chez femelles identique entre les deux études : auteurs pensent que lié au sexe.</p>

Annexe IX. Tableaux de variables pour les études menées sur les femmes

	Design étude	Durée étude (années)	Année parution	Noms des auteurs	Critères exclusion	Lieu de recrutement
Etude 1²⁰² groupe contrôle	Cohorte	6 (2000 à 2006)	2013	P. Haggarty et coll.	Femmes diabétiques, grossesses multiples, reproduction assistée	Maternity Hospital à Aberdeen, Ecosse
Etude 1 groupe exposé						
Etude 2 groupe contrôle	Transversale	∅	2009	R. Steegers- Theunissen et coll.	Malformations congénitales et déficience chromosomale chez enfants	Centres publiques de santé à Rotterdam, Pays-Bas
Etude 2 groupe exposé						

²⁰² Etude 1 = Haggarty et coll. Etude 2 = Steegers-Theunissen et coll.

	Mode de sélection de la population	Taille échantillon départ (nb)	Age femmes enceintes (années)	Reproduction (s^{203}/a^{204})	Poids avant grossesse (kg)	Taille (cm)	BMI avant grossesse (kg/m ²)
Etude 1* groupe contrôle	Dans l'ordre d'arrivée à la maternité	?	30.5 (30.2, 30.9 : 95% IC) (à l'accouchement)	s	?	164 (164,165 : 95% IC)	?
Etude 1* groupe exposé							
Etude 2** groupe contrôle	Mères-enfants enrôlés lors du check-up standardisé pour tous les nouveau-nés	186 paires mères-enfants	32.6 (0.8 standard error SE)	∅	∅	∅	∅
Etude 2** groupe exposé			32.2 (0.4 SE) P=0.624				

²⁰³ S=sexuée

²⁰⁴ A= assistée

	Comorbidités femmes enceintes	Taille groupes départ étudiés (nb)	Critères exclusion analyses résultats	Taille groupes fin étude (nb)	Age gestationnel (SA)	Poids naissance enfants (g)	Taille enfants naissance (cm)
Etude 1* groupe contrôle	Prise en compte alcool et fumée	?	Génotypes incompatibles, avortements spontanés et mort-nés	539 (59%)	39.5 (39.4, 39.6 : 95% IC) ²⁰⁵	3514 (3480,3547 : 95% IC) ³	∅
Etude 1* groupe exposé		?		374 (41%)			∅
Etude 2** groupe contrôle	∅	40	Informations non-complètes (n=6)	34	39.4 (0.3 SE)	3363 (98 SE)	∅
Etude 2** groupe exposé		146	Utilisation partielle acide folique (n=48) puis pour raisons techniques (n=12 randomisés)	86	39.7 (0.2 SE) P=0.496	3490 (64 SE) P=0.287 (NS)	∅

²⁰⁵ Résultats pour les deux groupes confondus

	Sexe enfants (% F, %G)	Age enfants ²⁰⁶ (mois)	Poids enfants ⁴ (g)	Taille enfants ⁴ (cm)	Comorbidités enfants	Mortalité durant la grossesse (%)	Mortalité post partum (%)	Micronutriment(s) étudié(s)
Etude 1* groupe contrôle	46 F	0 = à terme	3514 (3480,3547 : 95% IC) ³	∅	∅	?	?	Acide folique
Etude 1* groupe exposé	54 G							
Etude 2** groupe contrôle	41 F 59 G	17.1 (0.5 SE)	∅	∅	∅	∅	∅	Acide folique
Etude 2** groupe exposé	42 F 58 G P=0.945	17.3 (0.2 SE) P=0.709						

²⁰⁶ Au moment de la récolte de données de l'étude

	Outils mesure apports alimentaires	Outils mesure micronutriments supplémentés	Période mesure alimentation (mois)	Période supplémentation (sem)	Répartition sujets exposés période supplémentation (nb)	Quantité micronutriments dans alimentation (µg/j)
Etude 1* groupe contrôle	Food Frequency Questionnaire (FFQ) auto-administré	FFQ	2-3 derniers mois, à partir de quand durant la grossesse ?			350 (345,355 IC 95%)
Etude 1* groupe exposé				combien de sem avant gestation ?, jusqu'à 12 sem de gestation et après 12 sem de gestation	374 (41%) périconception ; 310 (83% des 41%) : jusqu'à 12 sem ; 118 (38% des 83%) : après 12 semaines	
Etude 2** groupe contrôle	∅	Questionnaire mais non détaillé	∅			∅
Etude 2** groupe exposé				4 semaines avant début de grossesse et 8 semaines après (selon recommandations Hollandaises)	Tous	

	Quantités micronutriments par supplémentation (µg/j)	Quantité micronutriments totale (µg/j)	Apports caloriques journaliers (kcal/j)	Taux sanguins micronutriments femmes enceintes (nmol/l)	Taux sanguins micronutriments enfants (nmol/l)	Gènes étudiés chez enfants
Etude 1* groupe contrôle		350	?			
Etude 1* groupe exposé	400 →325 femmes périsconception (87% des 41%), 276 femmes 12èmes sem (89% des 83%), 103 après 12 sem (87% des 38%)	750	?	456 (442,471 : IC 95%) (19 semaines de gestation)	657 (632, 684 : IC 95%) (à terme dans le sang du cordon)	PEG3, IGF 2, SNRPN, (+ LINE-1 : rétrotransposon)
Etude 2** groupe contrôle		∅	∅	Sérum : 15.3 (0.9 SE) Sang : 687 (70 SE) (à 17 mois)	Sérum : 31.5 (2.5 SE) Sang : 973 (72 SE) (à 17 mois)	
Etude 2** groupe exposé	400	∅	∅	Sérum : 17.8 (1.2 SE) (P=0.189) Sang : 720 (30 SE) (P=0.589)	Sérum : 32.1 (1.6 SE) P=0.748 Sang : 1064 (41 SE) P=0.245	IGF2 DMR

	Sites gènes étudiés	Sites étudiés (nb)	Analyses pour étude gènes	Outils mesure méthylations des gènes	Résultats sur méthylations des gènes (hyperméthylés /hypométhylés)	Niveau de méthylation des gènes enfants (%)
Etude 1* groupe contrôle	CpG	19 7 : PEG3 4 : SNRPN 4 : IGF2 4 : LINE-1	Sang de cordon	Pyrosequencing (PyroMark MD system)		PEG3 : 45 (44.8, 45.1 IC 95%) SNRPN : 43 (42.8, 43.3 IC 95%)
Etude 1* groupe exposé				Epitect Bisulfite Kit Kit commercialisé (Qiagen)	Hyperméthylation	IGF2 : 49.3 (49.0, 49.6 IC 95%) LINE-1 : 83 (82.8, 83.1 IC 95%)
Etude 2** groupe contrôle	CpG	4 CpG1 : position 41 CpG 2 et 3 : position 57 et 60 CpG 4 : position 202 CpG 5 : position 251	Sang (globules rouges et plasma)	Traitement bisulphite EZ 96-DNA methylation kit (zymo research)		Complete IGF2 DMR : 47.4 (0.7) CpG 1 : 47.3 (0.9) CpG 2 et 3 : 33.4 (0.6) CpG 4 : 59.0 (1.6) CpG 5 : 51.1 (1.1)
Etude 2** groupe exposé				Spectrometrie (Epityper Sequenom) pour méthylation IGF2	Hyperméthylation	Complete IGF2 DMR : 49.5 (0.4) P=0.014 CpG 1 : 48.4 (0.5) P=0.292 CpG 2 et 3 : 34.8 (0.4) P= 0.059 CpG 4 : 63.2 (1.0) P= 0.023 CpG 5 : 51.6 (8.0) P=0.602

	Analyses taux SAM²⁰⁷ et SAH mère et enfant	Taux du SAM mère (µmol/l)	Taux du SAM enfant (µmol/l)	Taux du SAH²⁰⁸ mère (µmol/l)	Taux du SAH enfant (µmol/l)	Rapport SAM / SAH mère	Rapport SAM / SAH enfant
Etude 1* groupe contrôle	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅
Etude 1* groupe exposé							
Etude 2** groupe contrôle	Sang (globule rouge et plasma)	79.9 (2.5 SE)	102.7 (3.3 SE)	15.0 (0.6 SE)	18.5 (1.0 SE)	5.5 (0.2 SE)	6.1 (0.4)
Etude 2** groupe exposé		80.2 (1.3 SE) P=0.897	106.4 (2.1 SE) P=0.363	14.5 (0.3 SE) P=0.438	17.3 (0.5) P= 0.278	5.7 (0.1 SE) P=0.375	6.6 (0.2) P=0.267

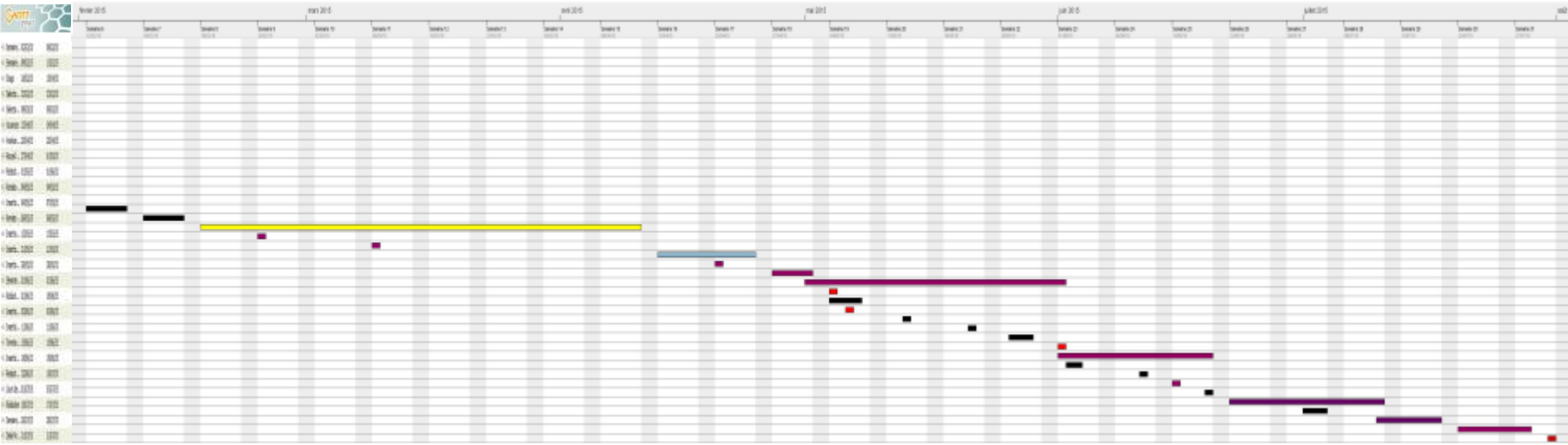
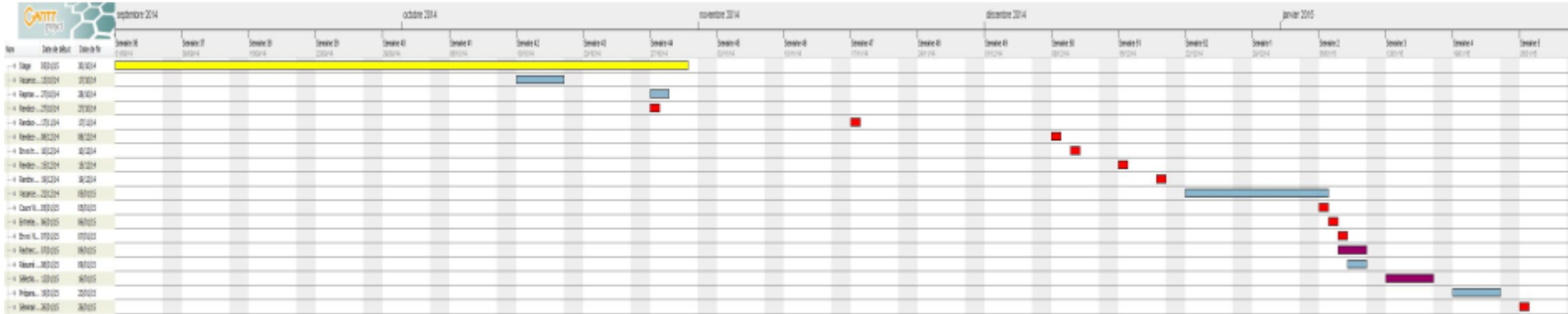
²⁰⁷ SAM= S-adénosylméthionine

²⁰⁸ SAH=S-adénosylhomocystéine

	Analyses taux homocystéine chez enfant et mère	Taux homocystéine mère (µmol/l)	Taux homocystéine enfant (µmol/l)	Génotypes influençant méthylations
Etude 1* groupe contrôle	∅	∅	∅	MTHFR (C677T) MTHFR (A1298C) MTR (A2756G) MTRR (A66G) TCN2 (C776G)
Etude 1* groupe exposé				
Etude 2** groupe contrôle	∅	∅	∅	∅
Etude 2** groupe exposé				∅

	Résultats significatifs étude	Comparaison autre étude	Résultats comparaisons entre études
Etude 1*	Supplémentation après 12 semaines de grossesse : associée avec niveau plus élevé de méthylations IGF2 (+0.7%, 0.02 ; 1.4) et réduit les méthylations de PEG3 (-0.5%, -0.9 :-0.1) et de LINE-1 (-0.3%, -0.6 :-0.04) (IC 95%).	Comparaison avec étude de Steegers-Theunissen	Pas les mêmes résultats concernant le timing et les méthylations d'IGF2. Ces différentes conclusions au sujet du timing de la prise du supplément d'acide folique est important car l'implication des méthylations d'IGF2 peut avoir des conséquences inattendues sur la santé.
Etude 2**	Méthylation relative d'IGF 2 DMR 4.5% plus élevée chez enfants exposés acide folique. Association entre méthylation IGF2 et poids naissance (méthyl supérieur de 1.7% chez enfant associée à diminution SD poids de naissance de 584 g)	Dutch Famine (1944)	La différence de la méthylation de l'ADN liée à l'exposition à l'acide folique (augmentation de 4.5%) est presque similaire à l'observation d'une méthylation d'IGF2 réduite de 5,2% après une exposition périconceptionnelle à la famine (24). La direction opposée des associations démontre qu'une supplémentation ou un déficit en donneurs de groupements méthyles durant la période périconceptionnelle affecte la méthylation d'IGF2 (10).

Annexe X. Diagramme de Gantt



Stage
 Vacances
 Rendez-vous et délais
 Avancement parties spécifiques
 Examens et cours

Tasks

Nom	Date de début	Date de fin
Stage	01/09/14	30/10/14
Vacances Stéphanie	13/10/14	17/10/14
Avancée des tâches à réaliser pour le 27 octobre.		
Reprise semaine Tbach	27/10/14	28/10/14
Etat de l'avancée du travail :		
<p>Marie :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Avancer la recherche de littérature en sélectionnant des articles pertinents sur le sujet, critères valides pour notre sujet.ok -Analyser certains articles avec la grille des critères si temps. -Commencer à rédiger le protocole - Intégrer au protocole les références bibliographiques avec Vancouver ok 		
<p>Stéphanie :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Avoir trouvé d'autres contacts pour l'interview (EN ATTENTE DE REPONSES) -Avoir lu une bonne partie du livre la nutriginomique dans votre assiette (FINI) -Continuer la recherche de littérature avec la grille des critères -Commencer à rédiger le protocole -Avoir fait la planification de Gantt (OK) 		
<p>Toutes les deux:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Protocole -Trouver plusieurs idées de questions de recherches et pour le titre du travail de Bachelor ok 		
Rendez-vous Laurence et Evelyne	27/10/14	27/10/14

Tasks

Nom	Date de début	Date de fin
<p>Rendez-vous Laurence et Evelyne</p> <p>Toutes, les deux: Avancée du protocole: -Titre ok -Questions de recherches : cibler les nutriments. ok -Définir précisément les outcomes Commencer la rédaction ok</p> <p>Marie: -Contacts: Nestlé et UNIL. ok -Fixer rendez-vous avec le Prof. Pralong en janvier pour entretien semi-directif, ok Attente de réponse du Prof Wahli et Mme Constantin. -Avancée du livre les secrets du tissu adipeux ok -Rédaction protocole</p> <p>Stéphanie: -Mis à jour du Gantt ok -Terminer les Mesh terms ok -Finir recherche sur les nutriments ok -Commencer la revue de littérature en mettant à jour le journal de bord ok - Rédaction protocole Commencer revue littérature selon grille d'analyse et base de donnée</p>	17/11/14	17/11/14
<p>Rendez-vous Laurence et Evelyne</p> <p>Marie: - Terminer la recherche de littérature dans Cinahl en traduisant les mesh terms en headings.</p> <p>Marie et Stéphanie: - Avancer de la rédaction du protocole -Si temps, préparation de l'entretien avec le Prof. Pralong.</p> <p>(revue de littérature en attente au profit de la rédaction du protocole, déjà 42 articles inclus par screening des titres).</p>	08/12/14	08/12/14
<p>Envoi trame entretien Prof. Pralong</p> <p>Marie et Stéphanie : - Faire trame entretien Prof. Pralong et envoi de la trame à Mme Vemay et Mme Orsat</p>	10/12/14	10/12/14
<p>Rendez-vous Laurence et Evelyne</p> <p>Marie et Stéphanie: -Avoir presque terminé la rédaction du protocole</p>	15/12/14	15/12/14
<p>Rendre Protocole</p>	19/12/14	19/12/14

Tasks

Nom	Date de début	Date de fin
Vacances de Noël Marie: Finir lire le livre : les secrets du tissu adipeux	22/12/14	05/01/15
Cours Wahli et Constantin Cours avec le Pr. Walter Wahli et Nathalie Constantin: -Envoyer résumé du travail de Bachelor la veille. -Avoir trame entretien le jour-même	05/01/15	05/01/15
Entretien Pr. Pralong Entretien avec Prof. Pralong: - Envoyer résumé du protocole la veille - rendez-vous à 10h au CHUV BH10-563 -Avoir trame entretien	06/01/15	06/01/15
Envoi Nestlé -Envoi des questions aux experts de Nestlé	07/01/15	07/01/15
Recherche expérimentale sur les animaux Marie et Stéphanie : Avoir recensé toutes les études expérimentales sur les animaux à propos de notre sujet.	07/01/15	09/01/15
Résumé entretien Pralong Marie: Faire résumé de l'entretien avec le Pr.Pralong	08/01/15	09/01/15
Sélection articles abstracts Marie et Stéphanie: Finir sélection articles abstracts	12/01/15	16/01/15
Préparation séminaire Préparation séminaire: -Envoi du résumé du travail de Bachelor -Préparation des diapositives	19/01/15	23/01/15
Séminaire présentation Protocole Horaire de passage : 11h-12h	26/01/15	26/01/15
Semaine de révision examens	02/02/15	06/02/15
Semaine examens	09/02/15	13/02/15
Stage	16/02/15	10/04/15

Tasks

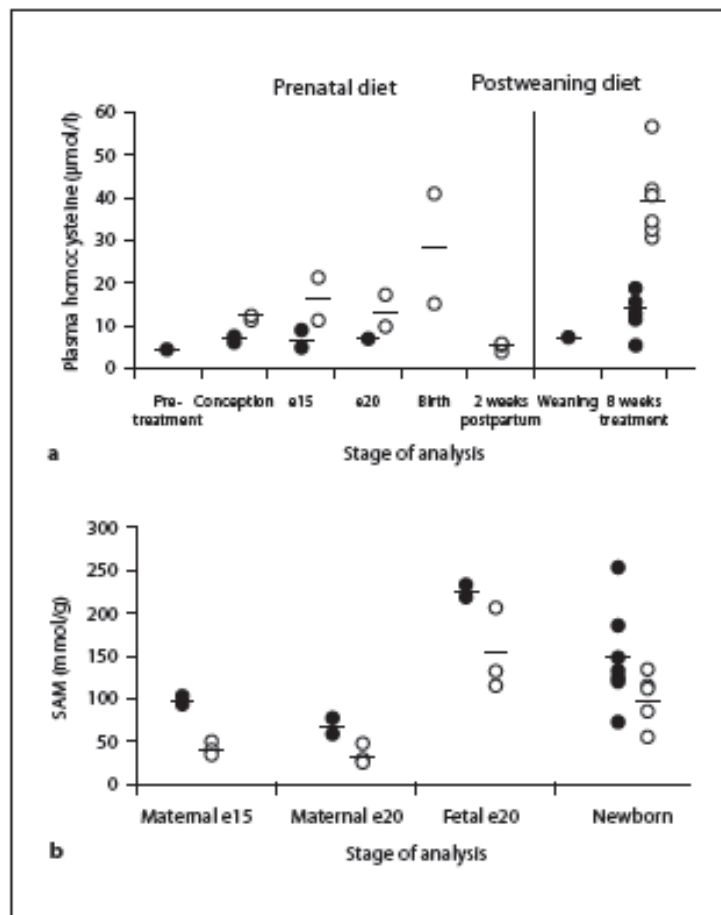
Nom	Date de début	Date de fin
Insertion professionnelle 22 mai: travail en groupes	21/05/15	21/05/15
Insertion professionnelle 28 mai: congé	26/05/15	28/05/15
Séminaire résultats Séminaire de présentation des résultats du travail de Bachelor	01/06/15	01/06/15
Rédaction cadre de références Marie et Stéphanie: Rédaction du cadre de référence et de l'introduction + commencer les chapitres résultats et discussion	01/06/15	19/06/15
Insertion professionnelle	02/06/15	03/06/15
Insertion professionnelle	11/06/15	11/06/15
Terminer cadre de référence Marie et Stéphanie: -Avoir terminé le cadre de référence et l'envoyer au Dr. Brun pour les corrections	15/06/15	15/06/15
Insertion professionnelle 20 mai : congé	19/06/15	19/06/15
Rédaction résultats et discussion Marie et Stéphanie: -Rédaction des parties résultats et discussion	22/06/15	10/07/15
Jours de révisions et examen	01/07/15	03/07/15
Rédaction Marie : Rédaction partie perspectives Stéphanie : Rédaction partie Ethique Marie et Stéphanie : Rédaction partie conclusion et remerciements	10/07/15	17/07/15
Semaines libres Relecture	20/07/15	28/07/15
Délai Final TBSc Envoyer travail de Bachelor	31/07/15	31/07/15

13 mai: congé après-midi
14 mai: congé

Annexe XI. Taux d'homocystéine et de la SAM

Graphique extrait de l'étude de Smith et coll.

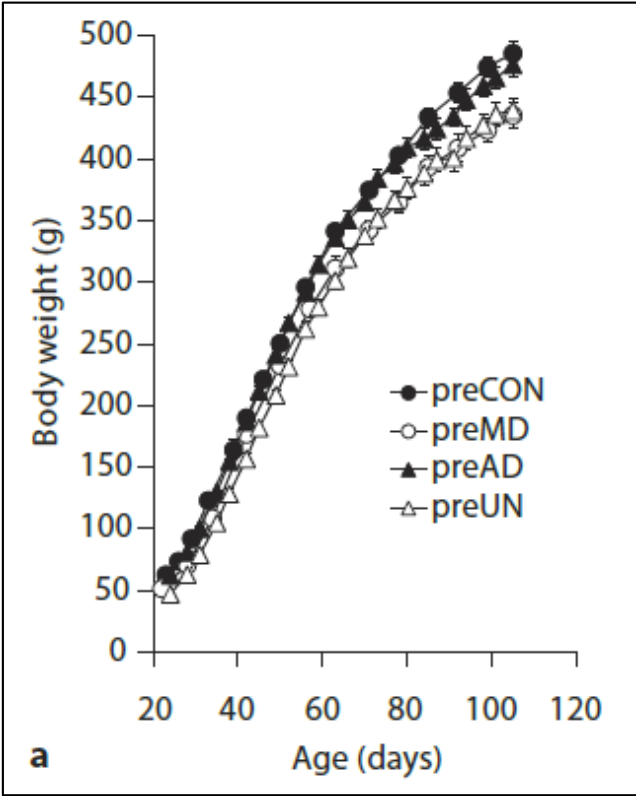
Fig. 3. a Effects of preCON (●) and preMD (○) diets on maternal plasma homocysteine levels before treatment, at conception, e15 and e20 of pregnancy, at birth, and 2 weeks after birth, and postCON (●) and postMD (○) diets on plasma homocysteine levels in young adult male rats before treatment (weaning) and after 8 weeks. $p = 0.02$ preCON vs. preMD at e15 plus e20; $p < 0.005$ for postCON vs. postMD. **b** Effects of preCON (●) and preMD (○) diets on maternal (e15 and e20 of pregnancy) and fetal (e20 and newborn) hepatic SAM levels. $p < 0.05$ for maternal preCON vs. preMD at e15 plus e20; $p = 0.1$ for preCON vs. preMD at e20; $p = 0.06$ for preCON vs. preMD at birth.



NB: Les groupes postCON et postMD ne sont pas abordés au sein de ce travail de Bachelor.

Annexe XII. Poids des descendants des groupes preCON et preMD

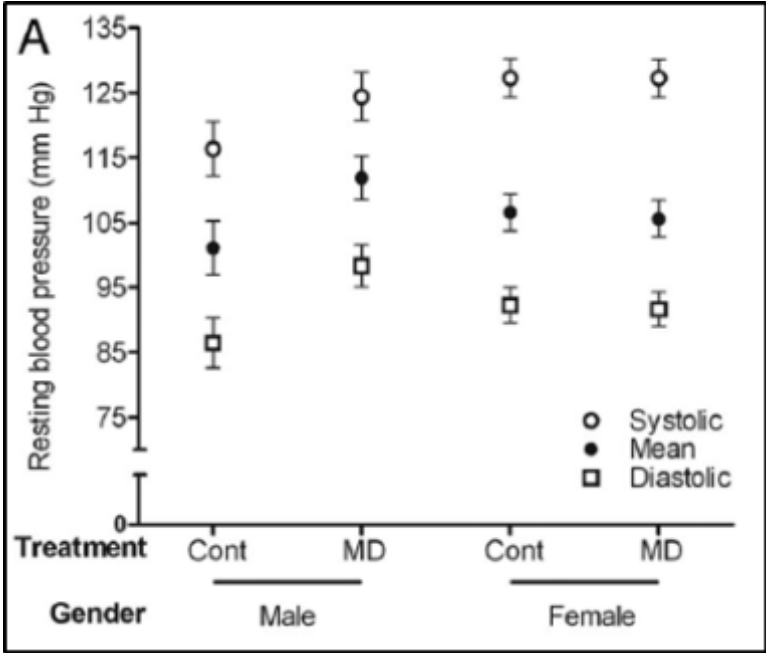
Graphique extrait de l'étude de Smith et coll.



Postweaning growth profiles of male rats exposed to preCON or preMD and preAD or preUN maternal diets.

Annexe XIII. Tension artérielle

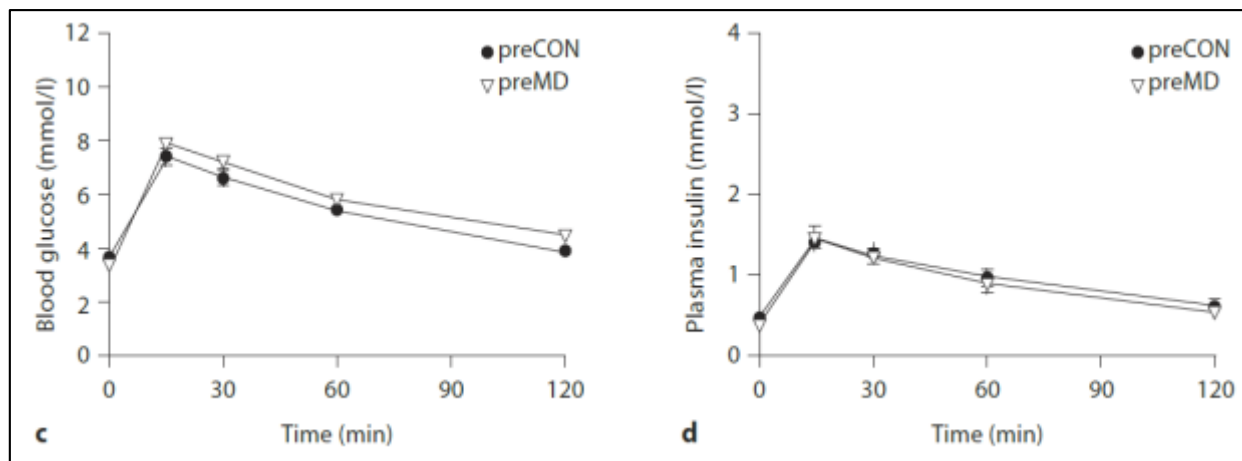
Graphique extrait de l'étude de Sinclair et coll.



Cardiovascular function in offspring, derived from the embryos of ewes offered either a control or MD diet, at 23 months of age. (A) Resting, body-fat-adjusted systolic, diastolic, and mean arterial blood pressure.

Annexe XIV. Glycémie et insuline plasmatiques des groupes preCON et preMD

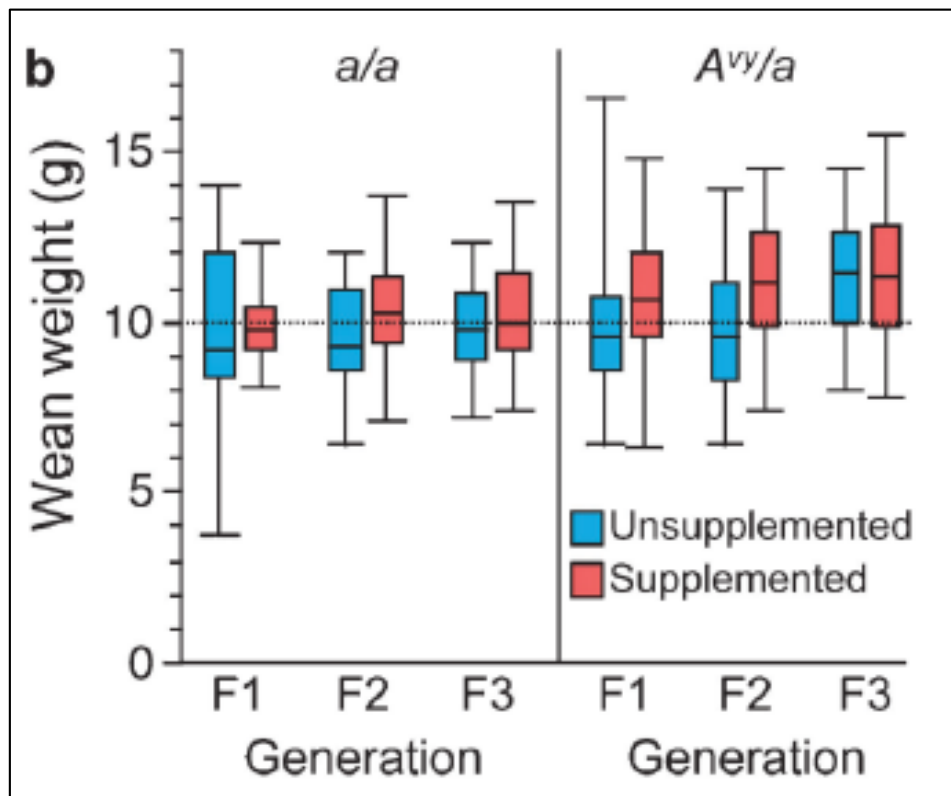
Graphique extrait de l'étude de Smith et coll.



Blood glucose (c) and plasma insulin levels (d) during a GTT of 107-day male offspring born under preCON and preMD maternal diets (c, d).

Annexe XV. Poids des souris *a/a* et *Avy/a*

Graphique extrait de l'étude de Waterland et coll.



(b) Body weight at weaning (P21) in *a/a* and *Avy/a* offspring born to *Avy/a* females (n total= 119 (F1), 214 (F2) and 379 (F3)). Box plots indicate median, 25th–75th percentiles (box), and 5th–95th percentiles (whiskers). In unsupplemented *Avy/a* offspring only, P21 weight increases with successive generations ($P= 0.007$).

Annexe XVI. Association entre le poids maternel et le poids des descendants

Graphique extrait de l'étude de Waterland et coll.

