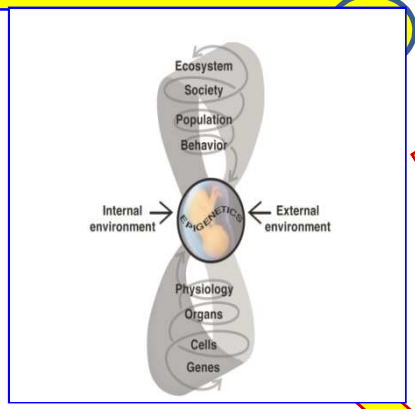
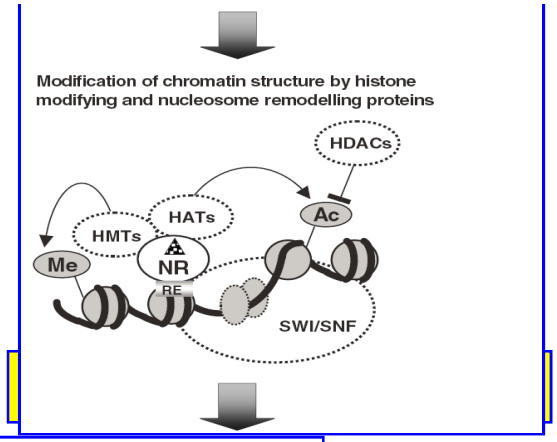
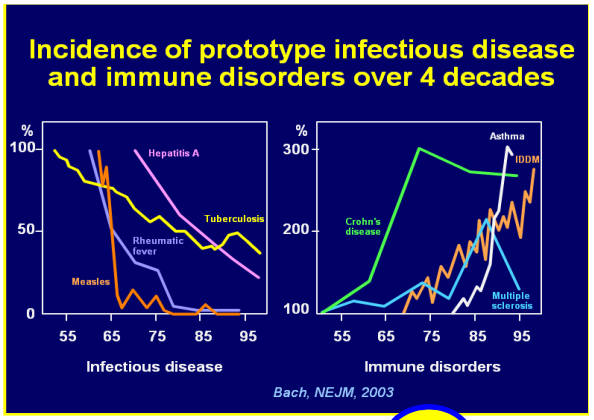
Fetal programming



4

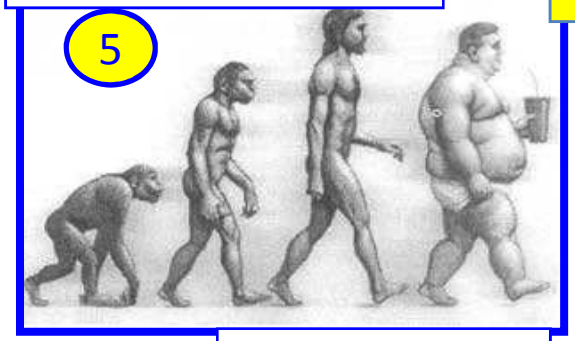




7

Evolutionary Medicine

5



Phylogenèse *

Devo → Evo

6

Mismatch/DOHA

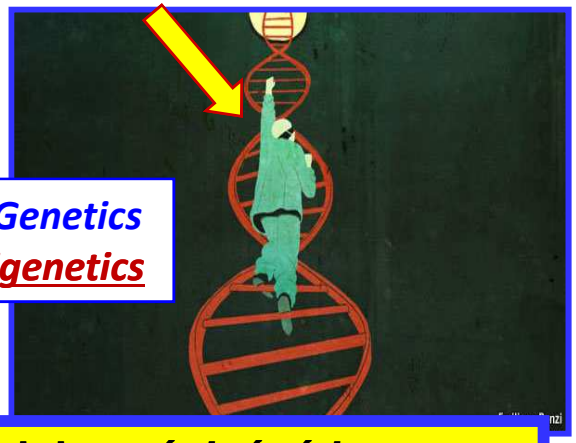
XX Century Epidemiologic Transition

2

Environnement

1

From Genetics to Epigenetics



Les origines *épigénétiques* vs *génétiques* des maladies: les *7 mots-clés*

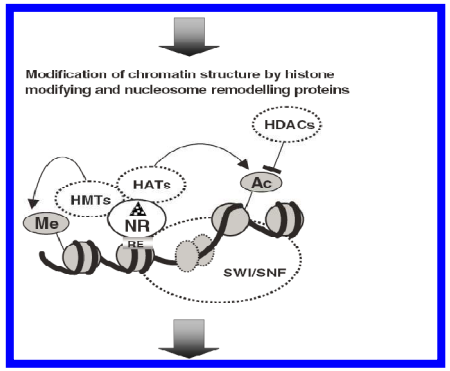
Vulnérabilité *épigénétique* du fœtus
et conséquences sur la santé

ERNESTO BURGIO
ECERI - European Cancer and Environment Research Institute
ISDE Scientific Committee

Nous nous trouvons actuellement face
à une véritable **révolution conceptuelle** en biomédecine

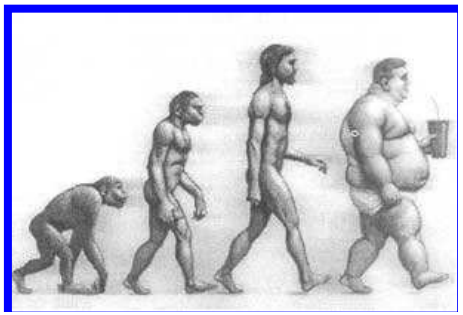
Depuis 50 ans il est convenu de considérer l'**ADN comme le code/projet** fondamental de la construction de notre **phénotype.**

Depuis une dizaine d'années et surtout dès l'apparition des **premières études d'épigénétique moléculaire,** on a commencé à comprendre que la construction du phénotype est le **résultat de l'interaction** des informations provenant de l'**environnement** sur les informations contenues dans l'**ADN** grâce a un véritable **réseau moléculaire** qui entoure l'ADN et qui constitue l'**épigénome**



En conséquence on pourrait affirmer qu'il n y a **aucun changement stable de notre phénotype** (aussi bien physiologique que pathologique) qui ne soit à la fois

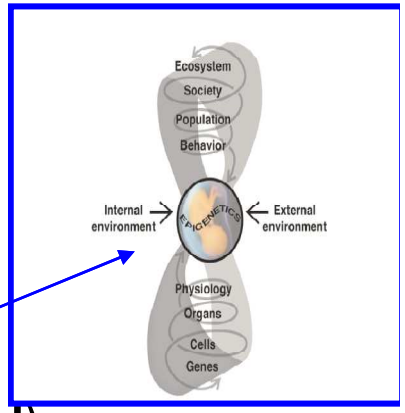
- **induit** par l'environnement
- **modulé** par l'épigénome
- **conditionné** par l'ADN



Les **autres concepts-clés** (par ailleurs **interdépendants**) sont :

- celui de plasticité développementale (***developmental plasticity***)
- celui de programmation fœtale (***fetal programming***)

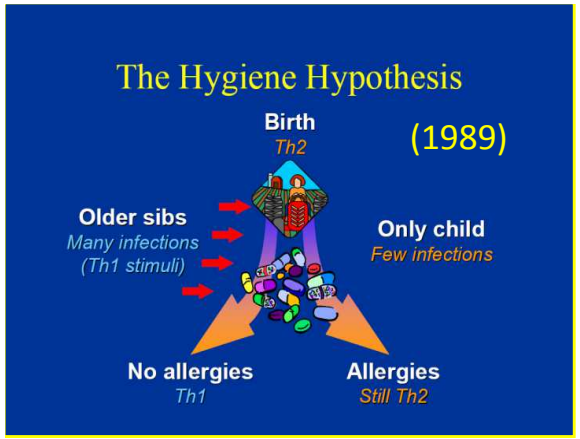
qui nous permettent de comprendre comment dans cette période **le fœtus programme épigénétiquement (pour la vie) toutes ses cellules d'une façon prédictive et adaptative en réponse aux informations** qui lui arrivent de l'environnement (par le **biais maternel**)



Il est important de souligner que dans cette période **des informations incorrectes (*polluants, perturbateurs endocriniens*..)** et/ou des **discordances (*mismatch*)** entre l'information que l'enfant reçoit avant et après la naissance peuvent **induire une mauvaise programmation des cellules (y compris les gamètes)** et, par là,

provoquer des maladies chroniques à l'âge adulte ou même chez les générations suivantes

Cette théorie des ***origines développementales*** de la santé et des maladies chroniques (***DOHaD pour Developmental Origins of Health and Diseases***) peut nous aider à expliquer la ***transition épidémiologique actuelle*** ..

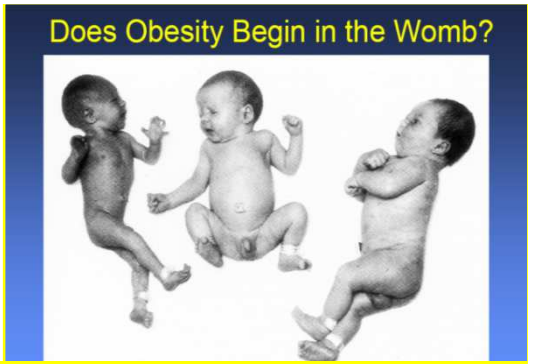


b

Commençons par le <u>septième</u> mot clé

Let's start by the <u>seventh</u> key word

a



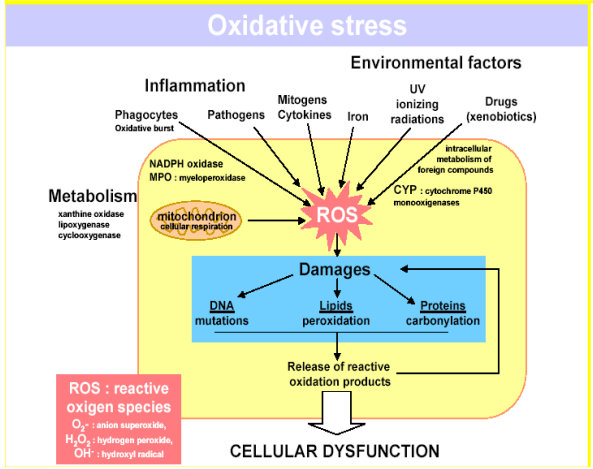
Barker Hypothesis (1989) → **<u>DOHaD</u>**

La *transition épidémiologique* du XX siècle

The XXth Century Epidemiological transition

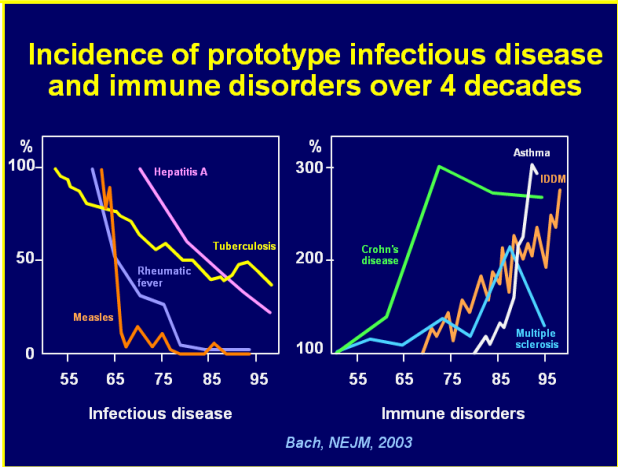
.. consistante d'un <u>changement épidémiologique majeur:</u> d'une prévalence des ***maladies aiguës*** dues à des facteurs exogènes (infectieux et parasitaires) à une **<u>prévalence de maladies chroniques dues à des facteurs endogènes</u> (inflammatoires/immunologiques, (neuro)-dégénératifs, endocriniens et métaboliques, néoplasiques)..**

Il est possible que bon nombre de ces maladies soient le **<u>résultat tardif, chez les adultes, d'un processus de développement qui a mal tourné</u>**, profondément enraciné **<u>dans les premiers stades du développement embryonnaire et fœtal…</u>**

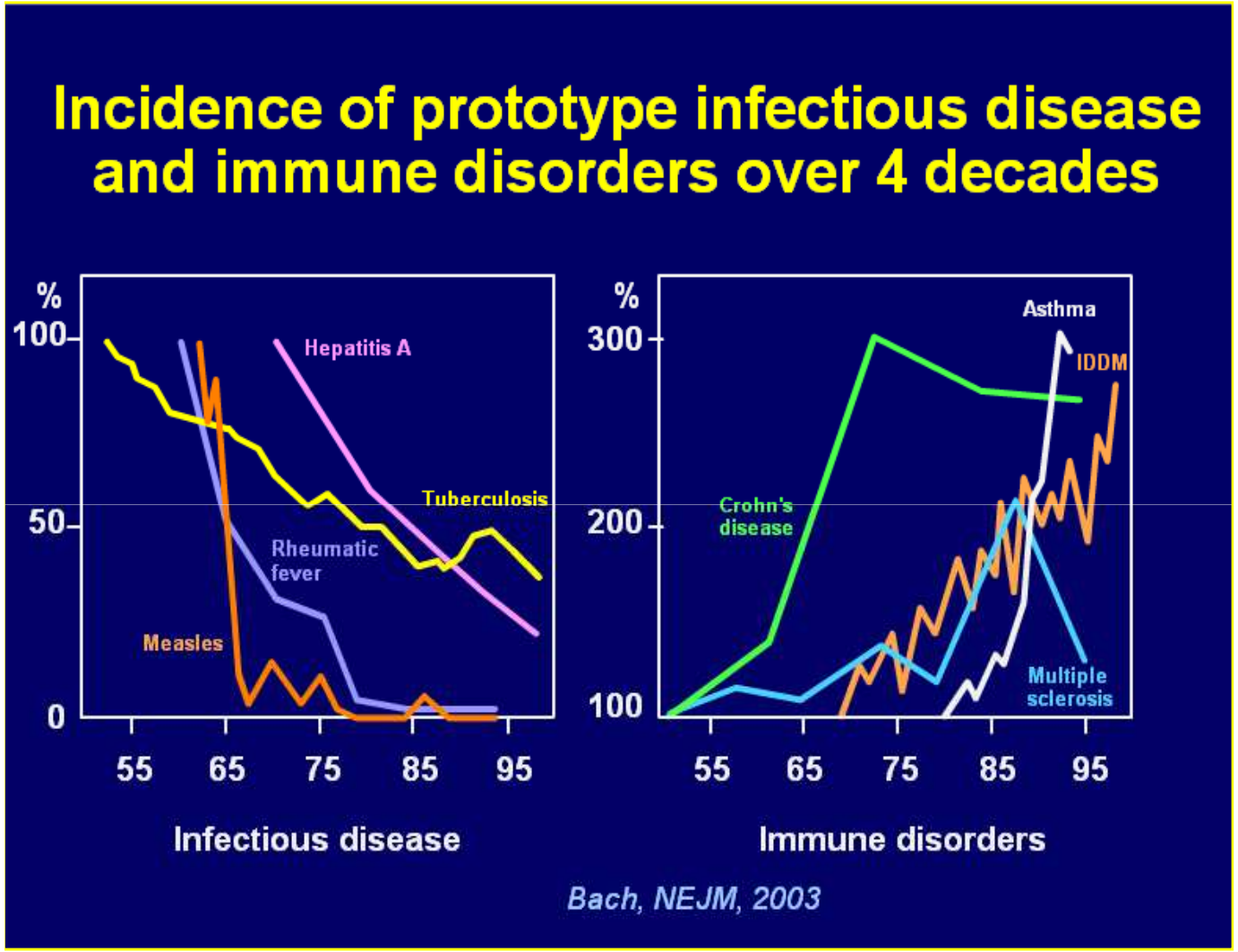


c

Fetal programming
Mismatch/DOHA



Le septième mot clé: La ***transition épidémiologique*** du XX siècle



~~Pandemie d'obésité~~, **syndrome métabolique**
diabète II

Allergies
maladies
auto-immunes
(diabète de type I,
maladie coeliaque),

<u>Troubles du</u>
<u>neurodéveloppement</u>
<u>neurodegeneratives</u>

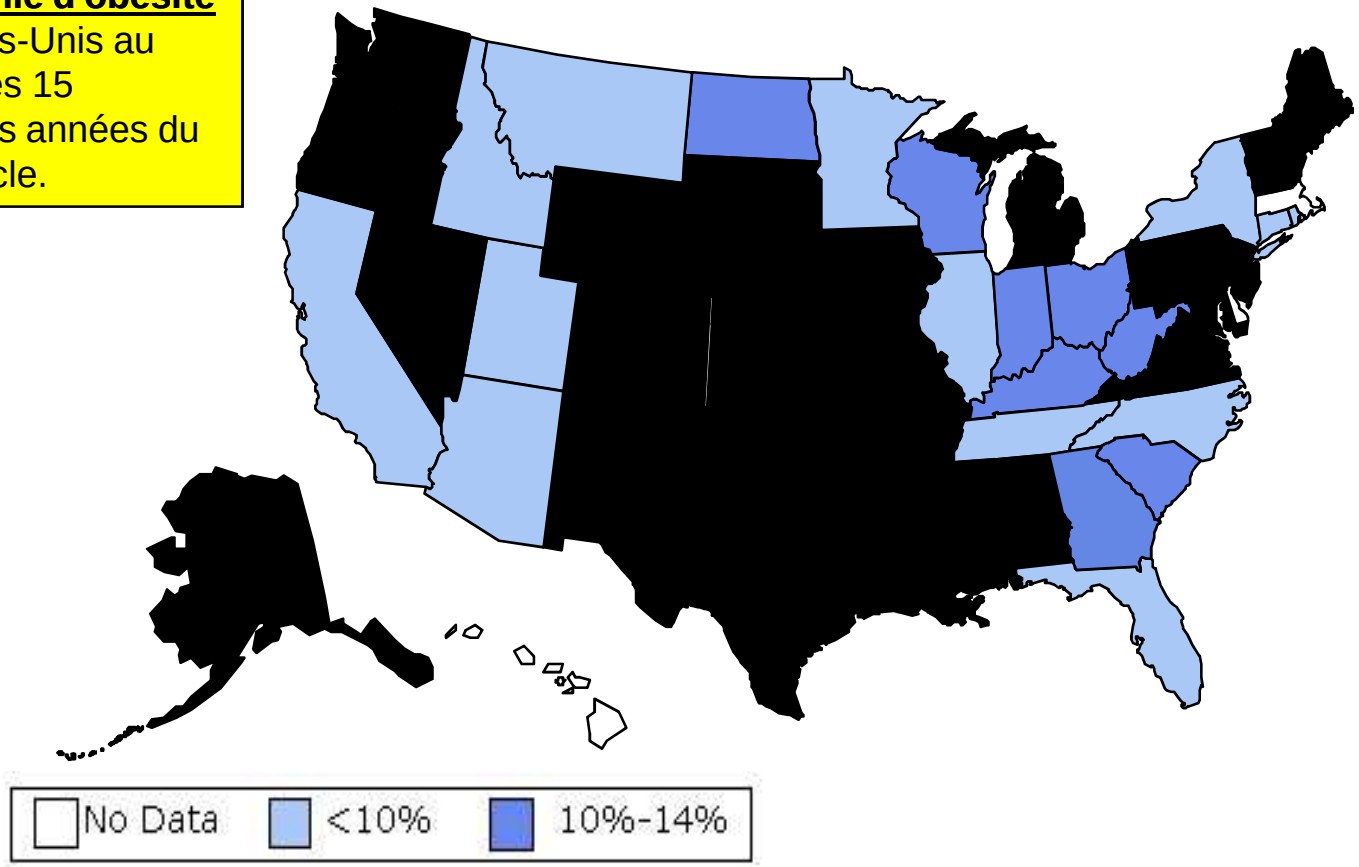
<u>Cancer</u>.

Ceci est un **graphique tiré d'un article publié il y'a 10 ans sur le NEJM**, qui montrait la **<u>diminution rapide des maladies infectieuses / aiques</u>** et **<u>l'augmentation simultanée des maladies chroniques / inflammatoires</u>** dans le Nord du monde

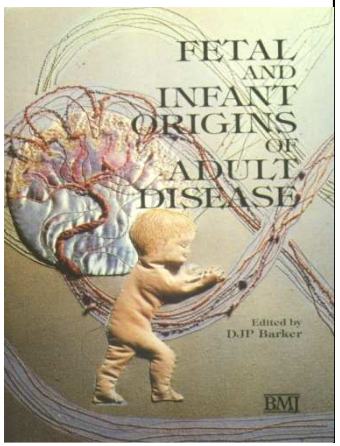
Obesity Trends* Among U.S. Adults 1985

la <u>propagation dramatique</u> de <u>l'épidémie d'obésité</u> aux États-Unis au cours des 15 dernières années du XXe siècle.

(*BMI ≥30, or ~ 30 lbs overweight for 5'4" woman)

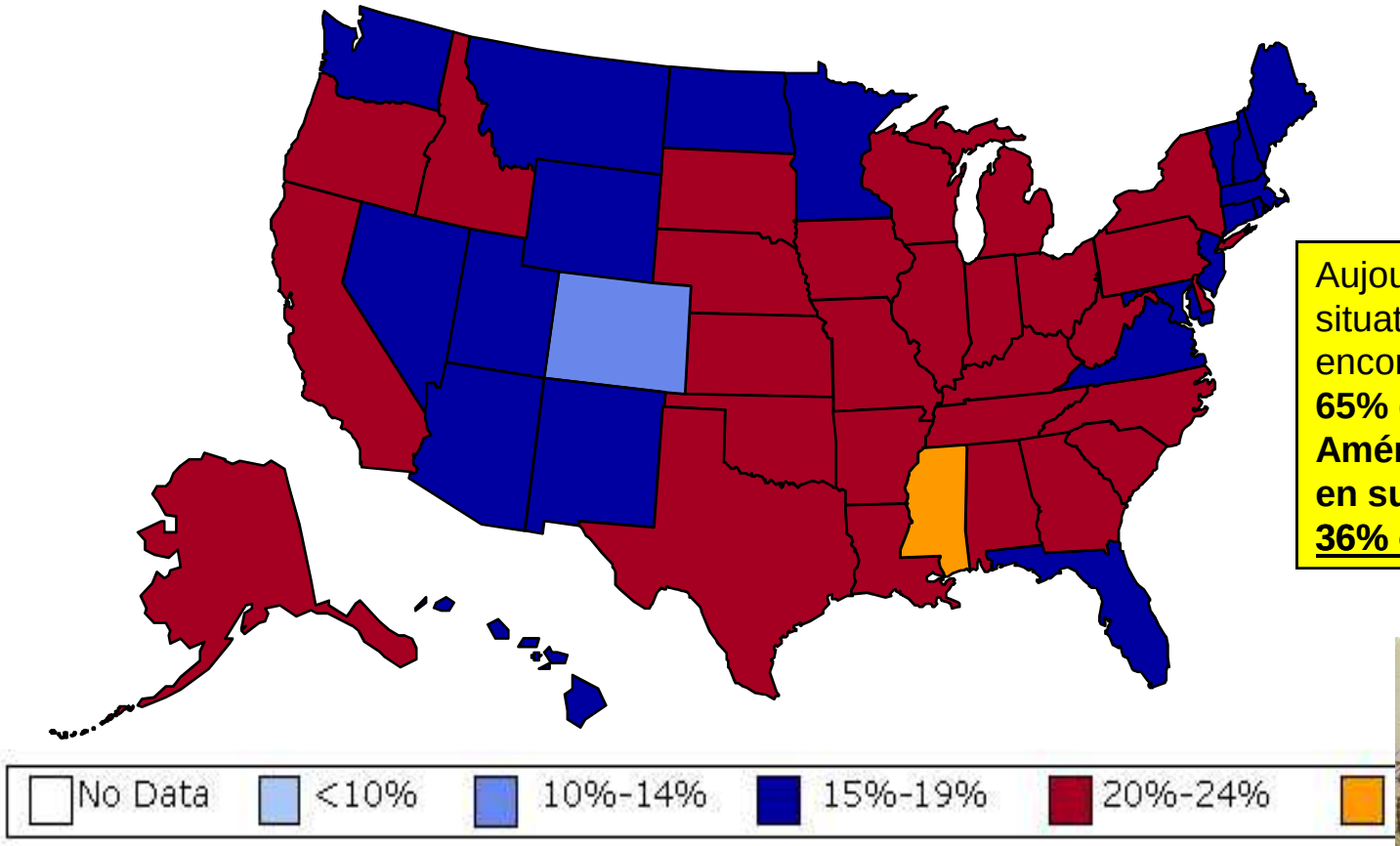


Source: Mokdad A H, et al. *J Am Med Assoc* 1999;282:16, 2001;286:10.

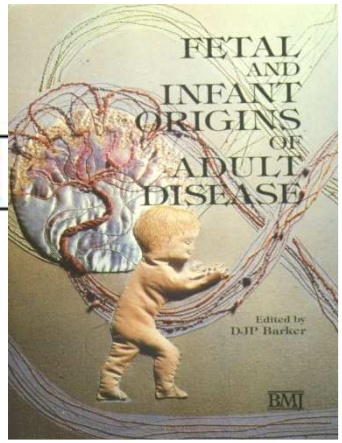


Obesity Trends* Among U.S. Adults 2001

(*BMI ≥30, or ~ 30 lbs overweight for 5'4" woman)



Aujourd'hui, la situation s'est encore détériorée: **65% des Américains sont en surpoids, <u>36% obèses</u>**



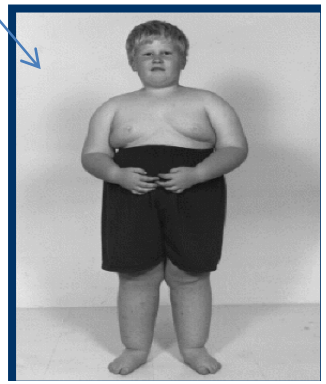
Source: Mokdad A H, et al. *J Am Med Assoc* 1999;282:16, 2001;286:10.

The Childhood Obesity Epidemic

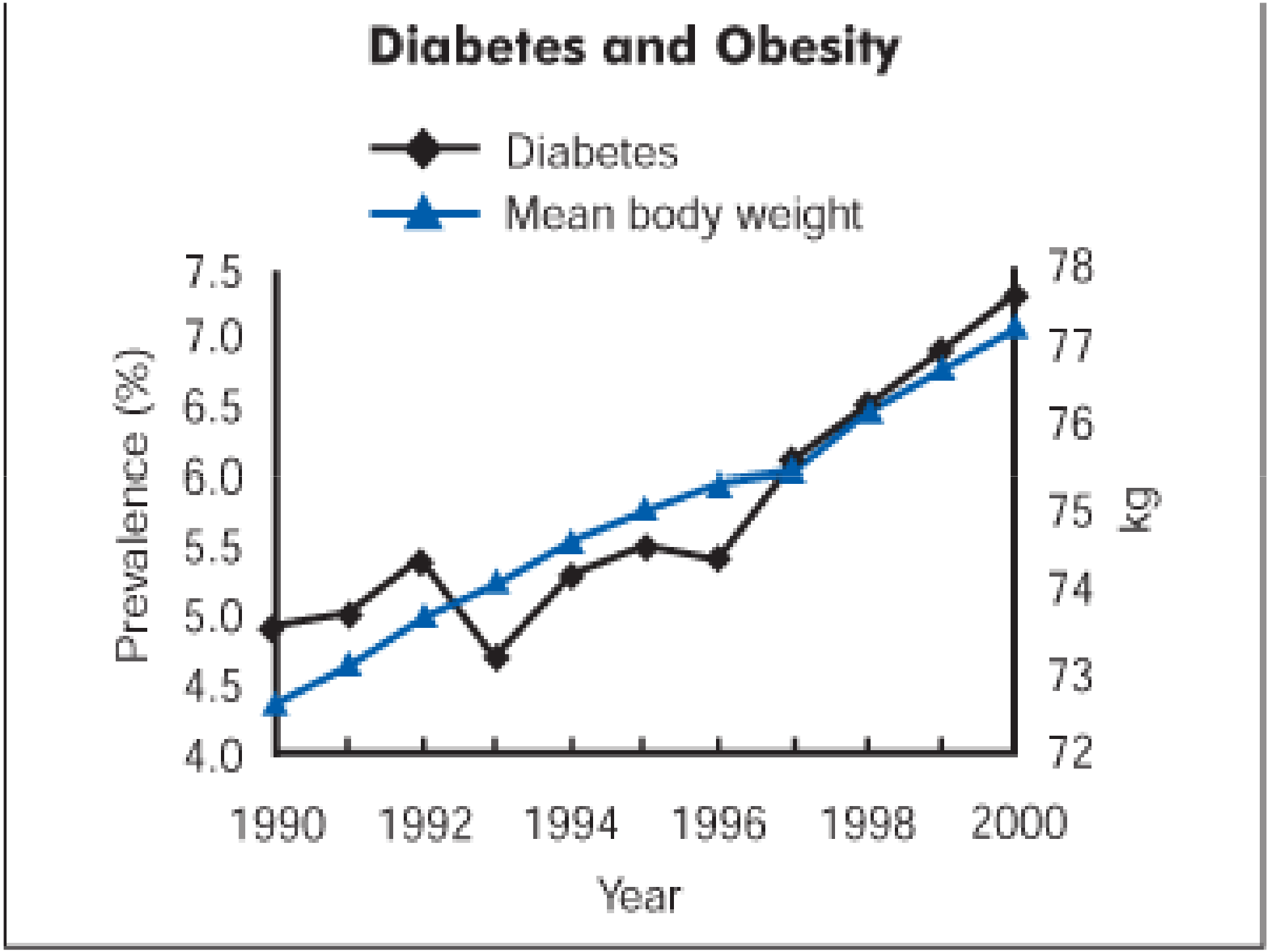
Matthew W. Gillman, MD, SM

BMI >95th %'ile

Mais la situation plus **dramatique concerne les enfants et les adolescents** : dans **les années 70 l'obésité des enfants était pratiquement inexistante**(c'était **uniquement associé à des syndromes génétiques rares**): depuis lors, la progression a été **rapide et implacable**



US DHHS, 2001; Hedley et al., 2004; Ogden et al., 2006, 2008


Diabetes and Obesity
Diabetes
Mean body weight
Prevalence (%)
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
78
77
76
75
74
73
72
kg
1990
1992
1994
1996
1998
2000
Year

L'autisme: véritable épidémie ?
(ou simplification diagnostique) ?

Executive Healthcare Management
www.executivehm.com

EHM
Executive Healthcare

CDC
CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION

autism the great modern health concern

Autism spectrum disorders (**ASDs**) are a group of developmental disabilities that can cause significant social, communication and behavioral challenges. People with **ASDs** handle information in their brain differently than other people. **ASDs** are "spectrum disorders." That means **ASDs** affect each person in different ways, and can range from very mild to severe. There are three different types of **ASDs**: **Autistic Disorder** (also called "classic" autism), **Asperger Syndrome** and **Pervasive Developmental Disorder** – Not Otherwise Specified (PPD-NOS; also called "atypical autism")

1980 1 : 1500

Autistic Disorder

What most people think of when hearing the word "autism." People with autistic disorder usually have significant language delays, social and communication challenges and unusual behaviors and interests.

Asperger Syndrome

Usually have some milder symptoms of autistic disorder. They might have social challenges and unusual behaviors and interests. However, typically do not have problems with language or intellectual disability.

Pervasive Developmental Disorder

The symptoms might cause only social and c challenges. People with PDD-NOS usually ha milder symptoms than those with autistic di

2002 1 : 150

2006 1 : 110

~~1 in 150~~ children in the US have an AS

2014 1 : 65

meaning **1%** of the population of children aged 3-17 have an ASD

with ASDs 4 to 7 times more likely to occur in BOYS than in GIRLS

2008 1 : 88

There is no medical test to diagnose ASDs, doctors look at the child's behavior and development to make a diagnosis.

About half of parents of children with ASD notice their child's unusual behaviors by age 18 months

about four-fifths notice by age 24 months

2014 1 : 65

A person with an ASD might: Not respond to their name by 12 months | Avoid eye contact and want to be alone | Have delayed speech and language | Repeat words or phrases over and over (echolalia) | Give unrelated answers to questions | Get upset by minor changes

ASDs are the fastest-growing developmental disability **1,148%** growth rate with **10-17%** annual growth

Reports of autism cases per 1,000 children

1997	1999	2001	2003	2005	2007
0.8	1.3	2	2.8	3.9	5.2

Lifetime cost to care for an individual with an ASD
Estimated from recent studies

$3.2m with **$4,110–$6,200** per year of medical expenditures for an individual with an ASD than one without

http://arstechnica.com/science/2012/04/new-autism-studies-find-new-mutations-many-genes-behind-the-disorder/

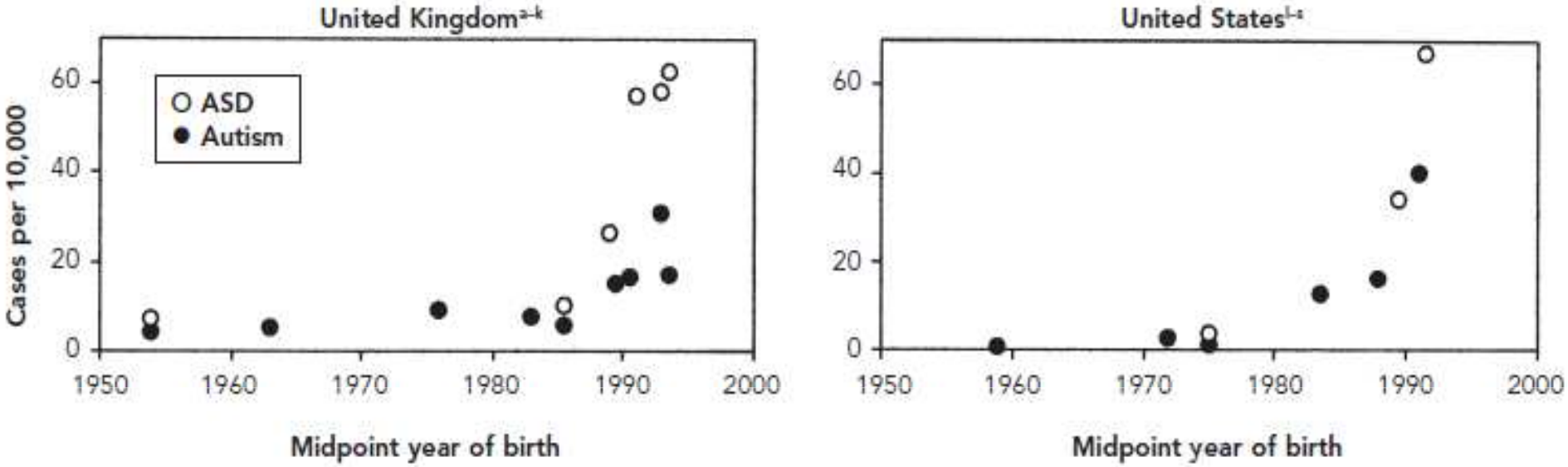
AUTISME
(ASD :Autism Spectrum Disorders)

- Les **nouveaux cas** d'autisme diagnostiqués (**incidence**) aux États-Unis sont passés de 15,580 en 1992 à 163,773 en 2003.

- **Prévalence** estimée: 6-7 → 12 (2012) cas/1000 enfants

L'autisme, une épidémie ?

Figure 1. Reported prevalence of autism and autistic spectrum disorders (ASDs), by midpoint year of birth, United Kingdom and United States, 1954–1994



NOTE: These graphs show prevalence estimates from 11 U.K. and 8 U.S. studies. For studies with survey populations spanning a range of birth years, the midpoint of the birth year range is used.

[a]Lotter 1966[35]
[b]Wing and Gould 1979[42]
[c]Deb and Prasad 1994[82]
[d]Webb et al. 1997[89]
[e]Taylor et al. 1999[20]
[k]Baird et al. 2000[78]
[l]Treffert 1970[36]
[m]Ritvo et al. 1989[53]
[n]Burd et al. 1987[45]
[s]California Department of Developmental Services 2003[2]

De nombreux scientifiques et chercheurs affirment **que l'autisme est le trouble du développement <u>qui s'accroit plus rapidement</u>** dans le monde.. **<u>la prévalence ayant augmenté de 600 pour cent au cours des 20 dernières années</u>**

HARVARD SCHOOL OF PUBLIC HEALTH [Home] [Calendar] [Directory] [Search]

Grandjean P.

A Silent Pandemic

Industrial Chemicals Are Impairing The Brain Development of Children Worldwide

For immediate release: Tuesday, November 7, 2006

Landrigan Ph

THE LANCET

Volume 368, Issue 9553, 16 December 2006-22 December 2006, Page

Developmental neurotoxicity of industrial chemica

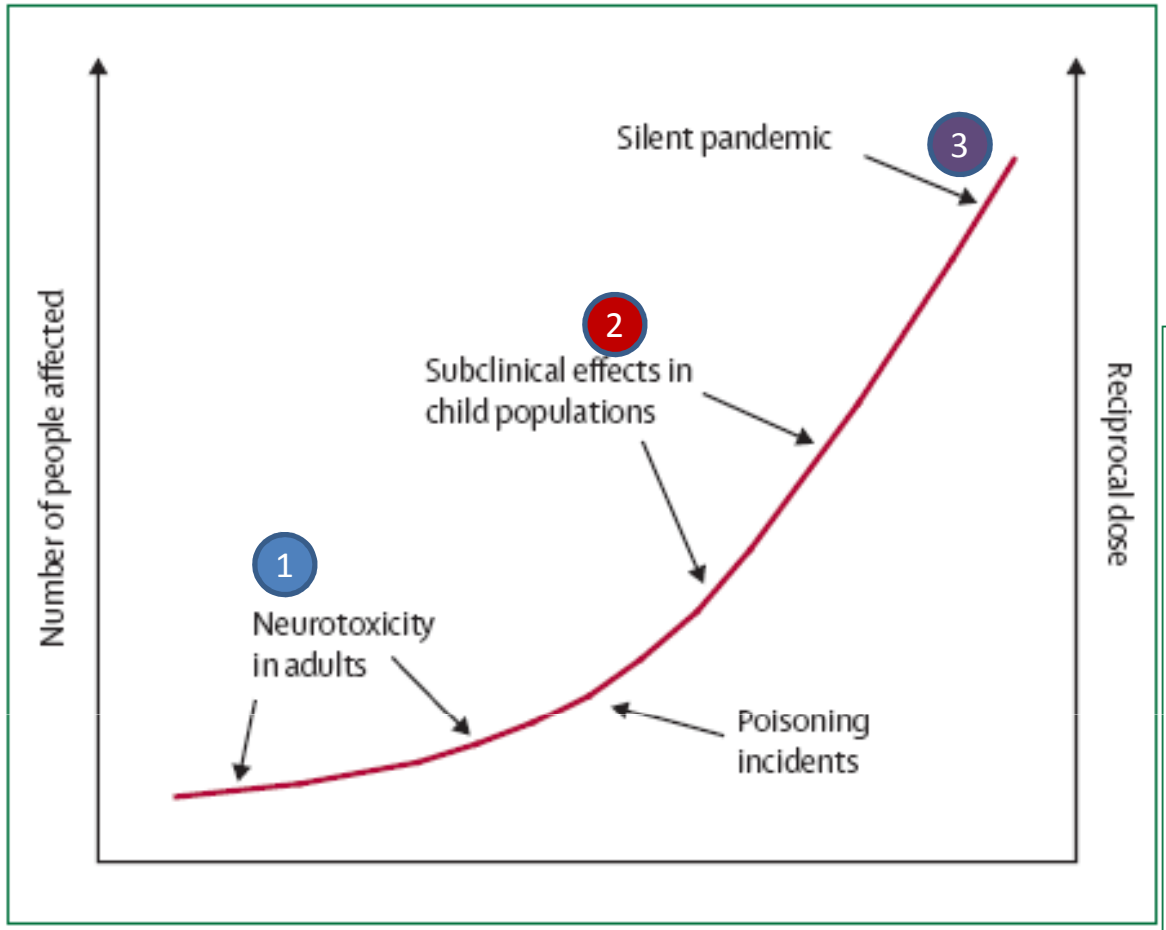
P Grandjean, PJ Landrigan

Neurodevelopmental disorders such as autism, attention deficit disorder, mental retardation, and common, costly, and can cause lifelong disability. Their causes are mostly unknown. A few indust lead, methylmercury, polychlorinated biphenyls [PCBs], arsenic, and toluene) are recognised developmental disorders and subclinical brain dysfunction. Exposure to these chemicals during ea can cause brain injury at doses much lower than those affecting adult brain led to evidence-based programmes of prevention, such as elimination prevention campaigns are highly successful, most were initiated onl after substantial are known to cause clinical neurotoxic effects in adults. Despite absence of systematic testing chemicals have been shown to be neurotoxic in laboratory model toxic effects of such chemical human brain are not known and they are not regulated to prot dren. The two main impedim of neurodevelopmental deficits of chemical origin are the aps in testing chemicals neurotoxicity and the high level of proof required for regulati recautionary approaches unique vulnerability of the developing brain are needed for test trol of chemicals.

Quelques produits chimiques industriels (par exemple **le plomb, le méthylmercure, les biphényles polychlorés [PCB], l'arsenic et le toluène) sont reconnues les causes des troubles du développement neurologique** et d'un dysfonctionnement subclinique du cerveau.. **L'exposition à ces produits chimiques durant le développement fœtal précoce peut causer des lésions cérébrales à des doses bien inférieures** à celles qui affectent le fonctionnement du cerveau adulte.. **200 autres produits chimiques** sont connus pour causer des effets neurotoxiques cliniques chez les adultes**.. mais ils y a 100 000 molécules de synthèse que nous ne connaissons pas..**

La ***Pandémie Silencieuse***

L'exposition du fœtus aux ***métaux lourds*** et aux produits chimiques industriels (***xénobiotiques***) peut endommager le cerveau et entraîner des **troubles du développement neurologique, l'autisme, le trouble déficitaire de l'attention (ADHD), et l'arriération mentale**



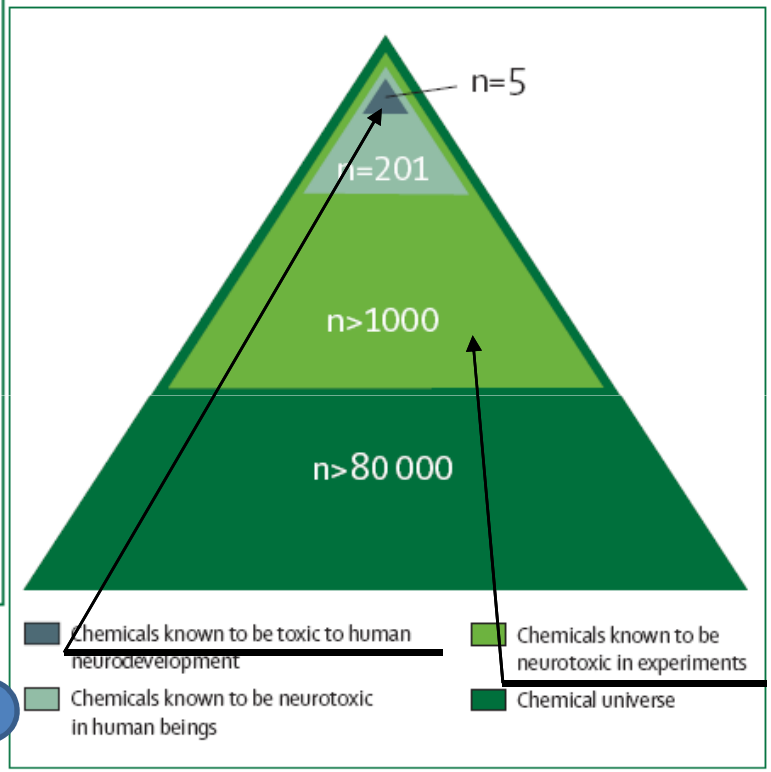


Figure 1: **The effects of a neurotoxic chemical on a population over time**
For identification of chemicals toxic to neurodevelopment, the first evidence dealt with adverse effects of high doses on the adult nervous system, and was followed by case reports and epidemiological evidence on developmental toxicity at successively lower doses, to which childhood populations of increasing magnitude were exposed. Recognition of inorganic lead, methylmercury, and polychlorinated biphenyls as neurotoxic followed this curve towards the right, and arsenic and toluene were later seen to match this curve.

Figure 2: **Diagram of the extent of knowledge of neurotoxic chemicals**
Of the thousands of known chemicals, only a small fraction have been proven to cause developmental neurotoxicity in humans. Although this evidence does not represent the true potential for industrial chemicals to cause neurodevelopmental disorders, assessments of need for preventive measures nonetheless rely on that information.

Les effets toxiques de <u>ces produits chimiques dans le cerveau en développement</u>
<u>ne sont pas connus</u> et ils n'y sont <u>pas des réglementés pour protéger les enfants</u>

L'autisme, une épidémie ?

Neurobehavioural effects of developmental toxicity

The Lancet Neurology, Volume 13, Issue 3 , Pages 330 - 338, **March 2014**

Philippe Grandjean, Philip J Landrigan

Lancet Neurol 2014; 13: 330–38

Published Online
February 15, 2014
http://dx.doi.org/10.1016/
S1474-4422(13)70278-3

Department of Environmental Medicine, University of Southern Denmark, Odense, Denmark (P Grandjean MD); Department of Environmental Health, Harvard School of Public Health, Boston, MA, USA (P Grandjean); and Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA (P J Landrigan MD)

Correspondence to:
Dr Philippe Grandjean, Environmental and Occupational Medicine and Epidemiology, Harvard School of Public Health, 401 Park Drive E-110, Boston, MA 02215, USA
pgrand@hsph.harvard.edu

Neurodevelopmental disabilities, including autism, attention-deficit hyperactivity disorder, dyslexia, and other cognitive impairments, affect millions of children worldwide, and some diagnoses seem to be increasing in frequency. Industrial chemicals that injure the developing brain are among the known causes for this rise in prevalence. In 2006, we did a systematic review and [illegible] methylmercury, polychlorinated biph[illegible] six additional developmental neuro[illegible] tetrachloroethylene, and the polybro[illegible] undiscovered. To control the pandemic of developmental neurotoxicity, we propose a global prevention strategy. Untested chemicals should not be presumed to be safe to brain development, and chemicals in existing use and all new chemicals must therefore be tested for developmental neurotoxicity. To coordinate these efforts and to accelerate translation of science into prevention, we propose the urgent formation of a new international clearinghouse.

.. à une **distance de 7 ans Grandjean et Landrigan tachent de faire le bilan** de la situation

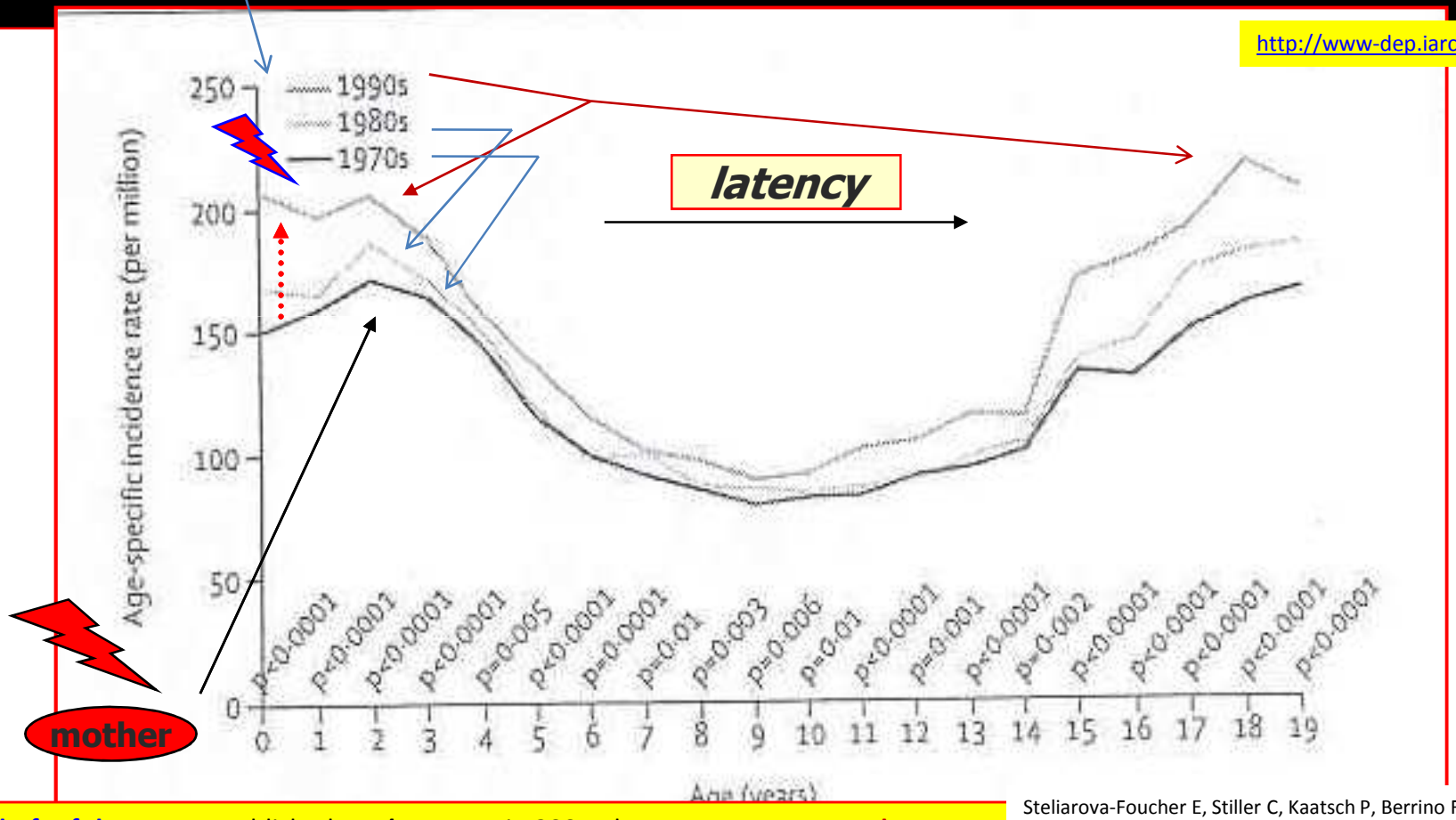
Since 2006, epidemiological studies have documented **six additional developmental neurotoxicants — manganese, fluoride, chlorpyrifos, tetrachloroethylene, dichlorodiphenyltrichloroethane,, and the polybrominated diphenyl ethers.** We postulate that even more neurotoxicants remain undiscovered

Depuis 2006, des **études épidémiologiques supplémentaires** ont documenté **six neurotoxiques - manganèse, le fluorure, le chlorpyrifos, le tetrachloroethylene, dichlorodiphényltrichloroéthane, les polybromodiphényléthers** …. Nous postulons que **beacoup plus de molecules neurotoxiques restent inconnues**

Mais l'augmentation la plus inquiétante concerne les cancers infantiles: une augmentation qui a été particulièrement impressionnante en Europe **depuis les années 80 des années 90** **Une augmentation qui contredit radicalement l'idée du cancer comme une maladie génétique .. en faveur d'une origine épigénétique et environnementale** ..**vu que l'augmentation maximale a eu lieu dans la première année d'âge .. ce qui montre les probables origines épigénétiques (transplacentaire et transgénérationnelle)** de nombreux cancers de l'enfant

Cancer incidence in childhood and adolescence – EUROPE (1970-1999)

http://www-dep.iarc.fr/accis.htm



A first draft of the report, published on ***the Lancet*** in **2004**, demonstrates an **annual increase of 1-1,5% for all cancers** (with more marked increases in **lymphomas, soft tissue sarcomas, tumors of the nervous system…**) .

Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Coebergh JW, Lacour B, Parkin M. ***Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCISproject): an epidemiological study.*** Lancet. 2004 Dec 11-17;364(9451):2097-105

Fetal programming

Ontogenesis

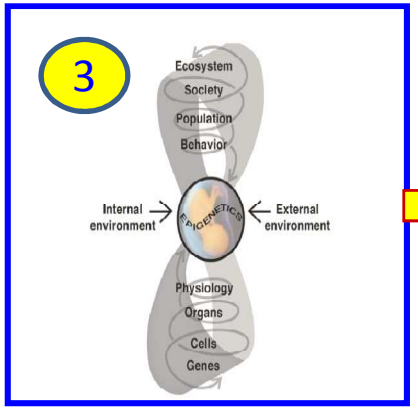
Epigenetic versus *genetic* origins of health and diseases: the 7 key words

Evolutionary Medicine 5

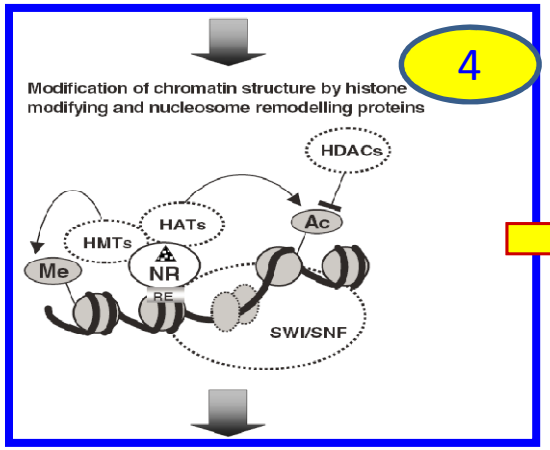
Phylogenesis

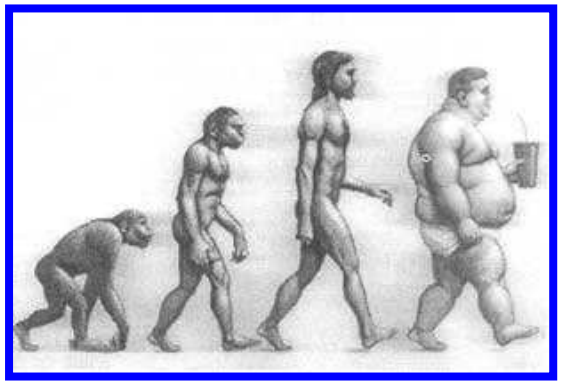
Devo-Evo

3



4





Developmental Plasticity

6 **Mismatch/DOHA**

2

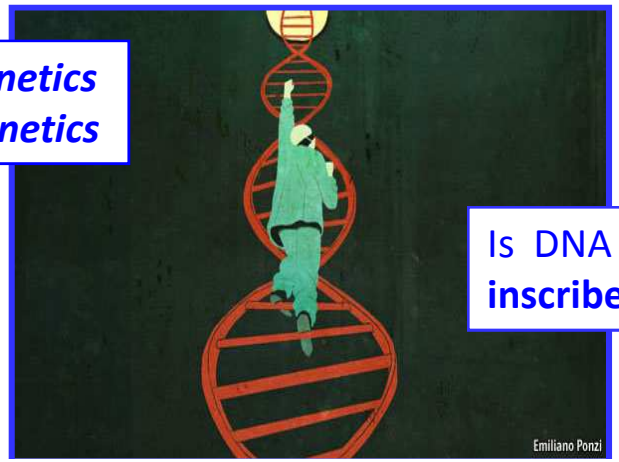
Environment

À ce stade, **après avoir rapidement tracé la dramatique transition épidémiologique en cours**, nous pouvons **examiner les autres 6 mots-clés que nous proposons comme base d'un modèle de pathogènese**

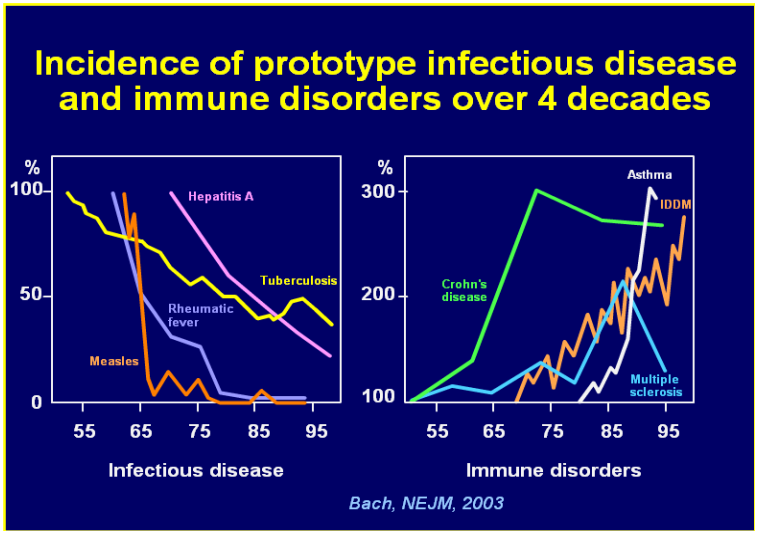
7 ***XX Century Epidemiologic Transition***

1

From Genetics to Epigenetics



Is DNA a sort of **Project inscribed in our cells?**



Le premier mot clé: l'***épigénétique ...***

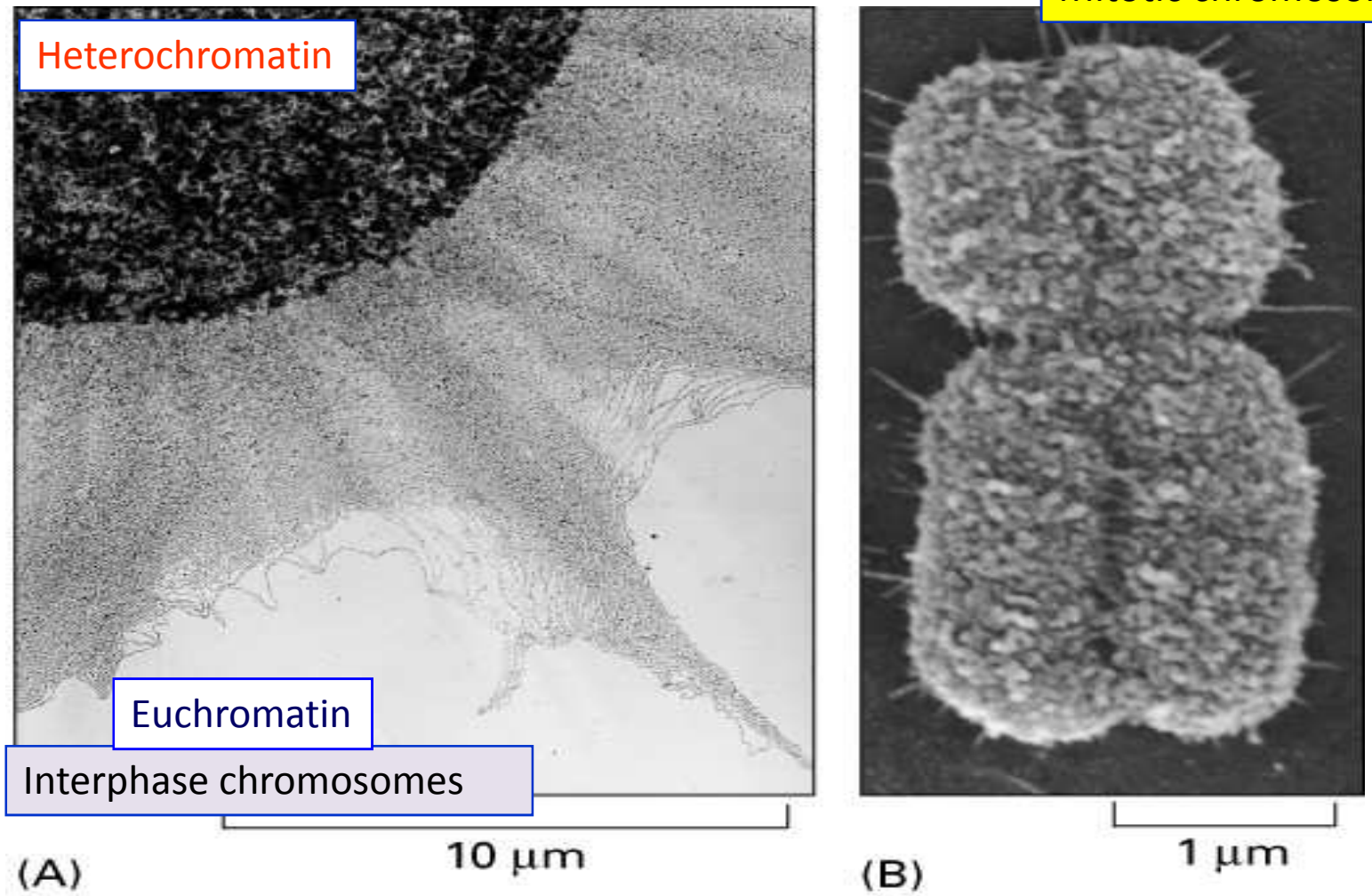


Figure 4–21. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

..un terme qui est devenu **à la mode** ces dernières années, mais qui peut être interprété de diverses façons. <u>Il ne faudrait pas considérer l'***épigénétique*** comme une **partie (mineure) de la génétique** (les marques de l'***ADN*** , les modifications des ***histones***, l'interférence des ***ncRNAs***</u> qui modulent la transcription et la traduction du message contenu dans l'ADN...).

…. mais de reconnaître dans **l'étude de l'épigénétique l'outil le plus approprié et puissant** **pour construire un nouveau modèle systémique et moléculaire du génome**, enfin compris comme **un réseau dynamique et fluide qui peut interagir à l'intérieur de lui-même et avec l'extérieur**

Epigenetic Regulation, a mechanism that

allows the genome to integrate

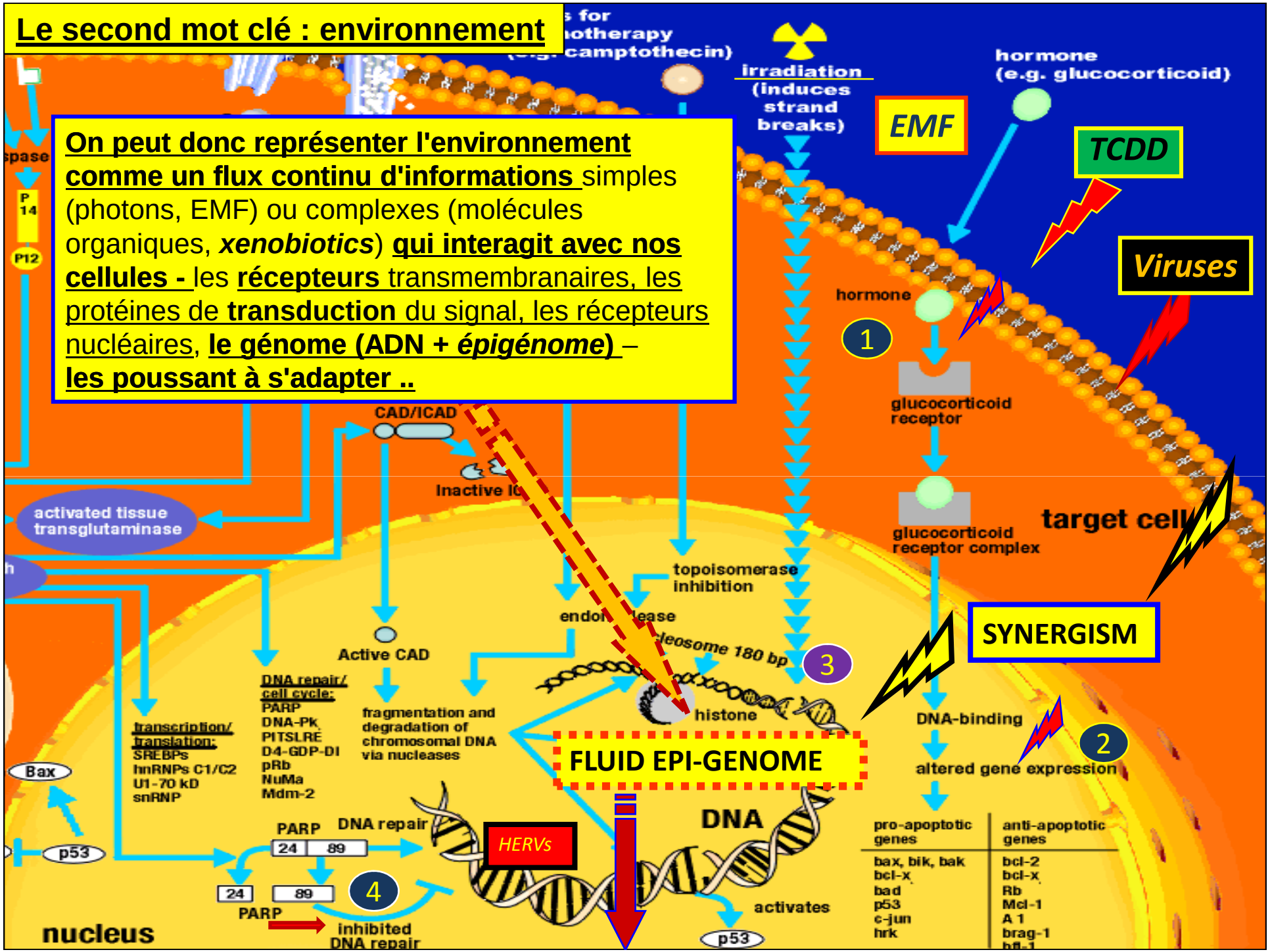
- ***intrinsic*** **with**
- ***environmental*** **signals**

L' ***épigénome*** (le ***software*** du DNA) étant le **lieu de rencontre** entre l'***information*** venant de l'environnement et l'***information*** constituant la mémoire de base, fixée dans l'**ADN** (le ***hardware***)

Rudolf Jaenisch- Whitehead Institute and Dept. of Biology, MIT, Cambridge, MA

Le second mot clé : environnement

On peut donc représenter l'environnement comme un flux continu d'informations simples (photons, EMF) ou complexes (molécules organiques, ***xenobiotics***) **qui interagit avec nos cellules -** les **récepteurs** transmembranaires, les protéines de **transduction** du signal, les récepteurs nucléaires, **le génome (ADN + *épigénome*)** – **les poussant à s'adapter ..**



The gift our mothers never wanted to give us

http://www.ewg.org/reports/generations/

XENOBIOTICS

HEAVY METALS

X rays + EMFs

ENDOCRINE DISRUPTORS

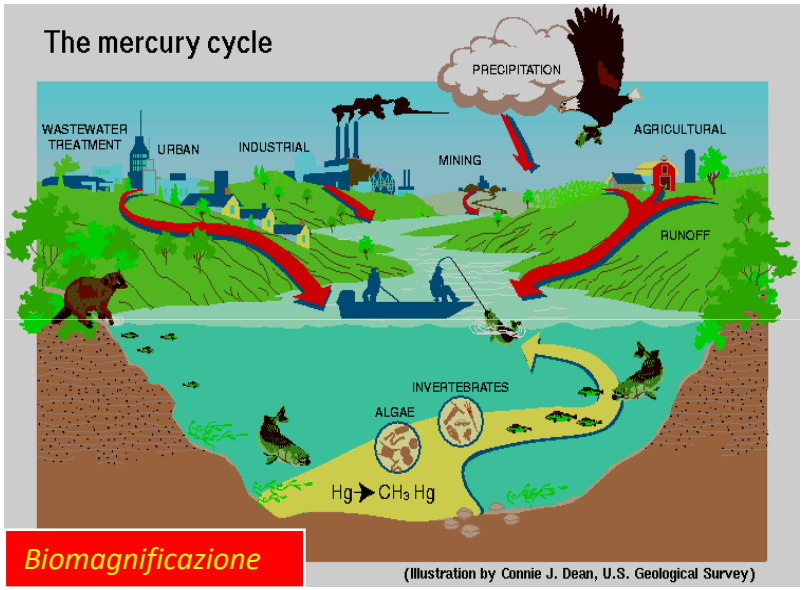
ULTRAFINE PARTICLES

L'on parle, aujourd'hui, d'une **charge chimique globale (toxic chemical burden)** qui interesse nos enfants - non seulement a partir de l'environnement - mais aussi de leurs **mamans**

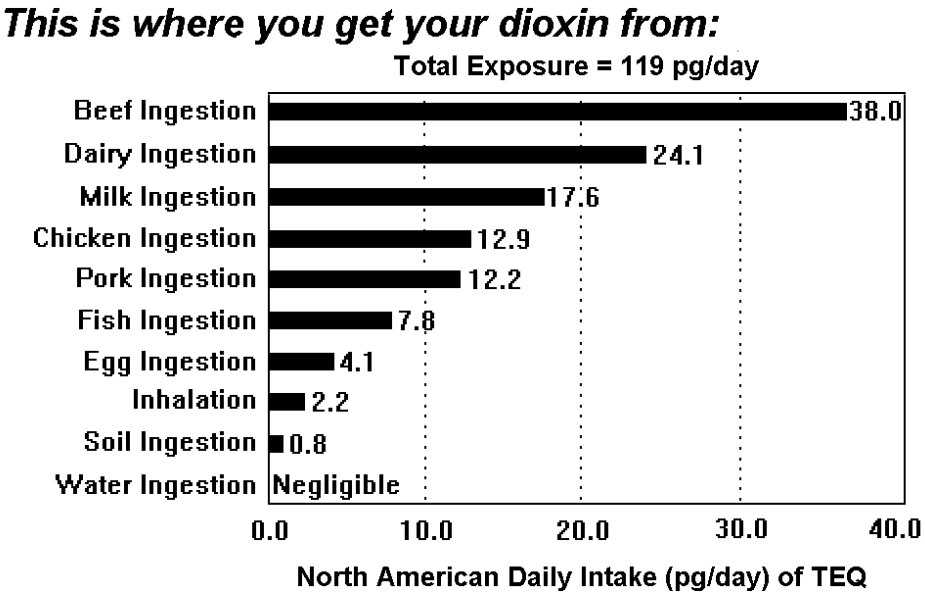
Le fardeau de l'environnement toxique et les **origines développementales** de la santé et des maladies

Les métaux lourds, les dioxines et d'autres EDCs rejetées dans l'écosphère **s'accumulent** dans les tissus (osseux et **adipeux**) --> **<u>bio-amplification dans les chaînes alimentaires</u>.**

<u>A partir des tissus dans lesquels ils sont accumulés (parfois pendant des décennies), leur libération est généralement lente et continuelle</u> ..



Biomagnificazione



Is it 'true that heavy **metals, dioxins and other carcinogens** released into ecosphere, and conveyed in living organisms, may **bio-accumulate in *tissues*** (*bones* and *fat*) and **bio-magnify** in ***food chains***? And that from tissues where they accumulated (sometimes for decades), their **release** is generally slow and continuous?