



L'IMPORTANCE DES COHORTES D'ENFANTS : L'ETUDE ELFE

Archana Singh-Manoux

*Directrice adjointe de l'Institut de Santé Publique (ISP)
Directrice de recherche à l'Inserm*

Pourquoi une cohorte d'enfants ?

La cohorte ELFE est importante pour deux raisons. D'abord, pour pouvoir évaluer l'importance de l'hypothèse dite de DOHaD (« l'origine développementale de la santé et des maladies », en anglais Developmental Origins of Health and Disease) et ensuite afin de mieux comprendre l'approche « vie entière des inégalités sociales de santé ».

1. L'hypothèse de DOHaD a été avancée par le Professeur David Barker et, au cours des deux dernières décennies, un ensemble de données épidémiologiques chez l'homme et des études expérimentales chez l'animal, ont confirmé **l'importance de l'origine développementale de la santé et des maladies**. La période pré ou périconceptionnelle, la grossesse, le post-partum, l'allaitement, la petite enfance ou l'adolescence sont des phases très importantes du développement pendant lesquelles les conditions environnementales peuvent avoir des effets durables sur le développement d'un grand nombre d'organes et sur leur fonctionnement. Par exemple, un poids faible à la naissance est associé à un risque accru de maladies coronariennes à l'âge adulte.
2. **L'état de santé de la population en France apparaît globalement bon, mais les inégalités sociales de santé persistent**. Il est maintenant admis que la construction des inégalités sociales de santé est un processus qui commence très tôt dans l'enfance, voire avant la naissance. Prendre en compte les trajectoires des facteurs de risque pendant toute la vie est l'ambition de « l'épidémiologie vie entière » (« Lifecourse epidemiology »). On peut la définir comme l'étude de processus biologiques, comportementaux et psychosociaux qui opèrent tout au long de la vie pour influencer la santé des populations. Plusieurs modèles ont été proposés pour représenter les mécanismes par lesquels ces facteurs influenceraient la santé. Les cohortes de naissance sont indispensables pour étudier de tels processus.

Les cohortes de naissance sont l'outil de choix pour étudier à la fois l'hypothèse de Barker et les inégalités sociales de santé. La plupart des pays développés ont investi dans le développement de telles cohortes, un bon exemple est le Royaume-Uni où la première cohorte de naissance a été établie en 1946. ELFE va être un instrument important pour les chercheurs français et de nombreuses équipes françaises sont impliquées dans la mise en place de cette cohorte. Le fait qu'elle soit mise en œuvre dans un cadre multidisciplinaire est important car elle permet l'exploration de multiples approches pour étudier la santé.



copyright Inserm/Laurence Prat

L'IMPLICATION DE L'INSERM DANS L'ETUDE ELFE

Le point de vue du Professeur Jean-Paul Moatti

Directeur de l'Institut de Santé Publique (ISP)

Pourquoi votre institut a-t-il choisi de s'associer à la cohorte Elfe ?

D'abord et avant tout pour des raisons scientifiques. L'hypothèse DOHaD (pour Developmental Origins of Health and Diseases), soutenue par une multitude croissante de données expérimentales (humaines et animales) et épidémiologiques, occupe une place centrale dans la recherche de pointe en santé publique à l'interface d'une part avec les sciences du vivant, d'autre part avec les sciences humaines et sociales (SHS).

La cohorte ELFE permettra à de nombreuses équipes françaises de disposer d'un outil de collecte de données compétitif au plan international pour faire avancer les connaissances sur cette hypothèse. Elle permettra de répondre à des questions telles que l'influence de l'alimentation sur le développement durant les premières années de la vie, ou le lien entre les caractéristiques à la naissance (comme le poids, la taille, le périmètre crânien etc). La cohorte ELFE permet également un recueil de matériel biologique et le croisement de ces données biologiques avec des variables sociales et épidémiologiques qui facilitera l'étude des interactions entre gènes et environnement (entendu aussi bien au sens des milieux naturels que de l'environnement social). Enfin, de tous les projets de cohortes en population de grande taille qui ont émergé ces dernières années dans notre pays, ELFE est celui qui pousse le plus loin l'intégration avec les SHS. C'est une raison supplémentaire de soutenir ELFE car le rôle de l'Institut de Santé Publique (ISP) est de faire de la place à toutes les formes d'interdisciplinarité, notamment entre santé publique et SHS.

En quoi consiste ce partenariat ?

Les besoins de financement de la période d'inclusion d'ELFE ont pu être couverts en grande partie grâce au succès d'ELFE à l'appel d'offres 2009 pour les « Très Grandes Infrastructures de Recherche-Cohortes » (TGIR) dont la coordination est assurée par le GIS-IReSP avec lequel l'ISP travaille en étroite partenariat. En parallèle, l'ISP a directement contribué à la mise en place de l'unité de services mixte entre l'Etablissement Français du Sang, l'INED et l'INSERM en charge de la gestion et du suivi logistique de la cohorte. Plusieurs des chercheurs qui jouent un rôle actif dans cette unité de services, dont sa Directrice, Marie-Aline Charles, médecin épidémiologiste et directrice de recherche à l'Inserm, relèvent du périmètre d'AVIESAN (Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé) et de l'ISP. Notre engagement pour la réussite d'ELFE est total car cette cohorte, comme les autres grandes cohortes en population, produira des informations qui sont un bien public mis à disposition de l'ensemble de la communauté scientifique et de la société.



SUSCEPTIBILITÉ A L'OBÉSITÉ : LE RÔLE DE L'ENVIRONNEMENT NUTRITIONNEL PRÉCOCE

Marie-Aline Charles

Directrice de l'étude Elfe (Unité mixte Ined-Inserm-EFS)

Directrice de l'équipe Epidémiologie de l'Obésité, du Diabète et des Maladies Rénales, Unité Inserm 1018 - Centre de recherche en Epidémiologie et Santé de populations, Villejuif

Obésité : Et si tout débutait avant la grossesse ? Quel rôle joue l'environnement nutritionnel précoce ?

La fréquence de l'obésité a fortement progressé en France ces dernières décennies, touchant les adultes comme les enfants. **Les jeunes femmes en âge de procréer sont particulièrement concernées : la fréquence de l'obésité est passée de 5,5% en 1996 à 12,3% en 2009 chez les femmes de 25 à 34 ans** [1, 2]. Une alimentation trop riche en énergie et la baisse de l'activité physique sont les principaux facteurs mis en cause. Ces éléments affectent particulièrement les personnes présentant une susceptibilité génétique. Bien que les ressemblances familiales pour le surpoids et l'obésité soient importantes, les variants génétiques, identifiés jusqu'à présent par la recherche génétique, n'expliquent qu'une faible proportion de la grande variabilité de la corpulence dans une population.

Par ailleurs, un nouveau champ de recherche émergent, celui des origines développementales de la santé, suggère que des facteurs, autres que génétiques, pourraient moduler la susceptibilité précoce à l'obésité. Ce nouveau domaine de recherche stipule que des expositions ou événements survenant pendant le développement, en particulier très tôt dans la vie, pendant la période prénatale, modulent la susceptibilité à de nombreuses maladies chroniques de l'adulte.

Quels facteurs précoces pourraient influencer le risque d'obésité et comment l'étude Elfe pourra contribuer à faire progresser la recherche dans ce domaine ?

La corpulence de la mère **avant la grossesse**, sa prise de poids et son alimentation pendant la grossesse, le mode d'alimentation du petit enfant, son influence sur le développement de son comportement alimentaire seront étudiés. Tous ces facteurs se sont rapidement modifiés dans les dernières décennies.

Par exemple :

La prise de poids moyenne pendant la grossesse a nettement augmenté : de 10 kg dans les années 1970, elle est passée à 12 kg au début des années 2000 [3].

Vingt pour cent des enfants de 1 an consomment déjà des frites de façon hebdomadaire selon une étude réalisée en 2005 chez les enfants qui n'ont pas été allaités [4].

La période qui précède la grossesse sera également étudiée. En effet, il existe de plus en plus d'arguments en faveur de l'importance de l'alimentation maternelle, dans les semaines qui précèdent l'ovulation puis celles qui suivent la fécondation. Pendant cette période, l'environnement peut « laisser des traces » dans le génome (marques "épigénétiques") qui modulent le développement de l'embryon.

Dans l'étude Elfe, l'influence des variations de poids et la pratique d'un régime restrictif dans l'année qui précède la grossesse sur la croissance fœtale puis la croissance pondérale ultérieure de l'enfant, sera étudiée. Mais, **grande originalité d'Elfe, la mère ne sera pas le seul sujet d'intérêt nutritionnel pendant la période préconceptionnelle. Les variations pondérales du père et son alimentation au cours de cette période seront aussi analysées.** En effet, les recherches actuelles sur la procréation assistée suggèrent que l'état nutritionnel paternel est important, non seulement pour la probabilité de fécondation mais aussi, pour le développement de l'enfant à venir. Si toutes ces hypothèses se confirment, cela signifierait qu'une alimentation équilibrée conditionne non seulement la bonne santé des jeunes adultes, mais également la santé de la génération à venir.

Un exemple de résultat attendu à court terme :

Quel est le meilleur moment de la prise en charge nutritionnelle maternelle pour prévenir les complications de la grossesse liée à l'obésité ? Maigrir avant de débuter une grossesse est-il sans danger ?

Dans une étude française, l'étude EDEN, nous avons montré qu'une perte de poids avant la grossesse chez des femmes sans surpoids initial est associée à un risque multiplié par 1,8 d'avoir un enfant de trop petit poids à la naissance, en comparaison avec les femmes au poids stable ou en augmentation modérée [5]. Ce résultat illustre bien **l'impact négatif potentiel de régimes inconsidérés chez des femmes jeunes en âge de procréer.** Cette étude était de trop petite taille pour conclure avec certitude chez les femmes en surpoids ou souffrant d'obésité, mais il semble que l'on n'observe pas le même impact négatif. **L'étude Elfe permettra d'apporter des éléments de réponse à ces questions importante dès 2014.** A plus long terme, la relation avec le risque ultérieur de surpoids chez l'enfant sera analysée.

Principaux points étudiés

➡ Avant la grossesse

Régimes restrictifs, variations pondérales du père et de la mère dans l'année précédant la grossesse, corpulence des parents au début de la grossesse, alimentation paternelle avant le début de la grossesse

➡ Pendant la grossesse

Alimentation maternelle pendant la grossesse, prise de poids de la mère pendant la grossesse

➡ Chez le jeune enfant

Mode d'allaitement, diversification alimentaire

Références

1. Charles, M.A., E. Eschwege, and A. Basdevant, *Monitoring the obesity epidemic in France: the Obepi surveys 1997-2006*. Obesity (Silver Spring), 2008. 16(9): p. 2182-6.
2. *ObEpi 2009. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité*. <http://www.roche.fr>
3. Diouf, I., et al., *Discordant time trends in maternal body size and offspring birthweight of term deliveries in France between 1972 and 2003: data from the French National Perinatal Surveys*. Paediatr Perinat Epidemiol, 2011. 25(3): p. 210-7.
4. Etude SFAE/TNS Sofres "*Consommation alimentaire 2005 des nourrissons et jeunes enfants français de 1 à 36 mois*" <http://www.alimentsenfance.com>
5. Diouf, I., et al., *Maternal weight change before pregnancy in relation to birthweight and risks of adverse pregnancy outcomes*. Eur J Epidemiol, 2011. 26(10): p. 789-796.



ENVIRONNEMENT INTÉRIEUR ET SANTÉ RESPIRATOIRE DE L'ENFANT

Chantal Raheison,

*Professeur des Universités à l'Université Bordeaux 2,
Institut d'Epidémiologie de Santé Publique et de Développement,
Responsable du groupe « asthme, maladies respiratoires et allergies » de l'étude Elfe*

La qualité de l'air intérieur au cours de la petite enfance influence-t-elle la santé respiratoire au long cours ?

L'asthme est une des maladies chroniques de l'enfant, la plus fréquente et concerne environ 10% des enfants en France. Bien que la mortalité pour cause de crise d'asthme ait diminué au cours de ces années, elle est responsable d'environ 1100 décès par an. L'asthme est une maladie inflammatoire des bronches qui résulte de l'interaction entre une prédisposition génétique encore mal connue et l'exposition précoce à des facteurs environnementaux (polluants de l'air intérieur et extérieur, allergènes, toxiques et irritants). Il existe différents phénotypes de la maladie asthmatique, encore mal connus.

On ne connaît pas bien les conséquences des infections respiratoires virales ou bactériennes sur la santé respiratoire future. Un des aspects de la maladie asthmatique concerne le devenir de la fonction respiratoire encore appelée mesure du souffle. On ne sait pas si l'exposition précoce à des polluants atmosphériques a un impact sur la croissance pulmonaire au cours de l'adolescence notamment. La sensibilisation aux moisissures suite à une exposition précoce est associée à un risque accru d'asthme sévère. Mais on sait peu de choses sur l'impact d'une exposition précoce et chronique aux moisissures sur la santé respiratoire et allergique de l'enfant. Enfin, une des questions non résolues est la prise en compte du rôle des expositions à des facteurs environnementaux multiples sur la croissance pulmonaire.

Les outils développés dans le cadre de la cohorte ELFE consistent à :

- la mise au point d'un **dispositif de recueil des moisissures** à placer au domicile des enfants, fiable, facile d'utilisation et acceptable par les familles, permettant ensuite d'identifier la teneur en moisissures à l'intérieur du logement.
- Déterminer si l'**exposition précoce à des moisissures** est associée à une **augmentation du risque allergique et respiratoire** au cours du développement respiratoire de l'enfant.
- L'hypothèse étant que l'**exposition aérobiologique au cours des premières années de vie, a probablement un rôle important** dans la modulation et l'expression des phénotypes de la maladie asthmatique et allergique de l'enfant.
- **Les données à recueillir vont permettre de déterminer les différents phénotypes d'asthmatiques comparativement aux enfants non asthmatiques** (données issues de questionnaires remplis par les parents, et testés dans le cadre de l'étude pilote), des données biologiques à la recherche d'une atopie chez les enfants par la réalisation de tests cutanés après l'âge de six ans, ainsi que la mesure de la fonction respiratoire dès l'âge de six ans et à chaque suivi des enfants ELFE jusqu'à l'âge de 18 ans.

L'aspect innovant de ce projet sera de **disposer des principaux déterminants du mode de vie des enfants** (données socio-économiques, données sur l'asthme, données sur la nutrition, données environnementales) ainsi que de **nouveaux outils** concernant la mesure des expositions environnementales.

Le projet Elfe nous offre l'opportunité unique de savoir ce qui s'est passé pour les enfants depuis le début (recueil prospectif) et de pouvoir prendre en compte non seulement les facteurs liés à leur mode de vie mais aussi les facteurs extérieurs d'environnement (exposition à la pollution atmosphérique, etc.), ainsi que l'aspect multifactoriel des maladies respiratoires grâce à son aspect transversal.

Membres du groupe de travail « Asthme, maladies respiratoires et allergies » :

Isabella Annesi-Maesano, EPAR INSERM U707

Marie-Christine Delmas, InVS

Bénédicte Leynaert, INSERM U700

Christophe Marguet, CHU Rouen

Laurence Millon, EA 2276-CHU Besançon

Gabriel Reboux, EA 2276-CHU Besançon

Chantal Raheison-Semjen (INSERM U897 ISPED Université Bordeaux 2)



ELFE : ANALYSER SUR LE LONG TERME LES SEQUELLES DES ACCIDENTS DE L'ENFANCE

Dr Bertrand Thélot

Responsable de l'Unité Traumatismes à l'Institut de veille sanitaire

Les enfants paient un lourd tribut aux accidents :

- **plus d'un décès par jour** : en 2008, 254 décès par accident de la vie courante (AcVC), et 125 par accident de la circulation.
- chaque année, **entre 1,5 et 2 millions de recours d'enfants aux urgences**, suivis de près de 10% d'hospitalisations. Environ 8 000 enfants sont pris en charge à l'hôpital pour accident de la circulation, dont 40% sont hospitalisés.

Les accidents des enfants se traduisent souvent par un traumatisme crânien, qui est le mécanisme le plus fréquent d'atteinte acquise du cerveau. Les traumatismes crâniens peuvent être à l'origine de séquelles motrices et cognitives (troubles du langage, de la mémoire, de l'attention) qui jouent un rôle décisif pour le devenir de l'enfant.

Il existe peu de données publiées sur les séquelles de traumatismes en France, qu'il s'agisse de traumatismes intentionnels (suicides, agressions) ou non intentionnels (accidents). **Le projet Elfe permettra de déterminer les facteurs de risque de survenue des accidents ayant entraîné des séquelles**. Cette cohorte offre en effet une opportunité unique de **suivre le devenir des accidentés**, et en particulier lors de la survenue de séquelles. Les suites d'un accident (traumatisme crânien ou autre) seront décrites en fonction de sa gravité initiale. Il peut s'agir de **conséquences strictement sanitaires, mais aussi sociales, scolaires, etc.** Elfe permettra de relier la gravité et le devenir des séquelles aux caractéristiques de l'environnement familial et social de l'enfant ainsi qu'à son état avant l'accident : autonomie, développement psychomoteur, scolarité, pathologies, etc.

Tous les enfants de la cohorte seront interrogés par questionnaire chaque année à partir de 1 an. Pour ceux qui auront été hospitalisés pour un accident ou un traumatisme crânien, des questions sur les circonstances de l'accident seront posées (date, lésion, partie lésée, mécanisme). À partir du questionnaire à 2 ans, des questions sur les séquelles seront posées (conséquence des blessures dans la vie quotidienne, handicap) aux enfants pour lesquels un accident a été déclaré auparavant. Un questionnaire plus complet sur les séquelles pourra être proposé lors du questionnaire à 6 ans (PIFOS) auprès de tous les enfants qui auront eu un accident au cours des premières années de vie. **Des échanges seront mis en place avec les groupes travaillant sur le développement pour analyser le lien entre survenue d'accident, séquelles et développement.**

Il faudra tenir compte à la fois de la qualité de la collecte de données (taux de réponse effectif des personnes interrogées, précision des réponses aux questions, etc.) et des résultats obtenus au fur et à mesure des années, pour ajuster les thèmes et les modalités d'analyse. Le repérage de groupes de personnes particulièrement atteintes, sur le long terme, par les séquelles d'un traumatisme grave pourra conduire à l'identification de facteurs de survenue de ces traumatismes. **Les résultats obtenus permettront la mise en place d'investigations plus ciblées. Ils pourront aussi servir à l'élaboration de stratégies de communication et de prévention des accidents graves.**