



Fédération Hospitalo-Universitaire
1000 Jours pour la Santé
CHRU de Lille et Université Lille 2

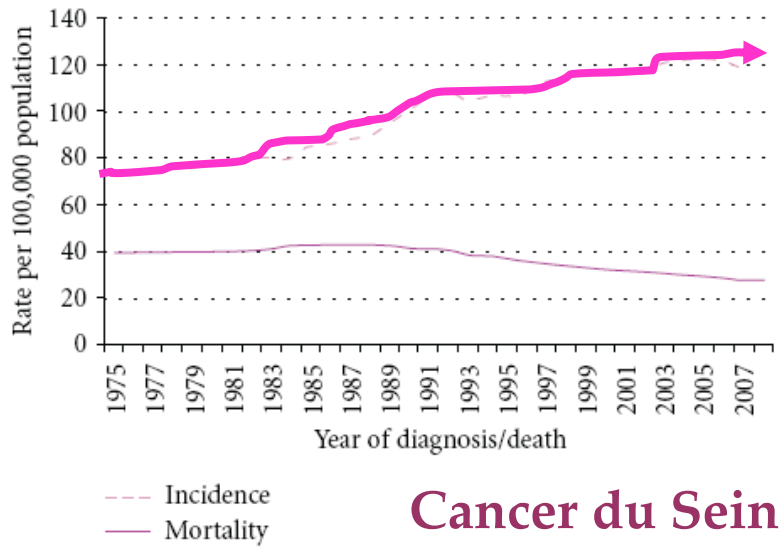
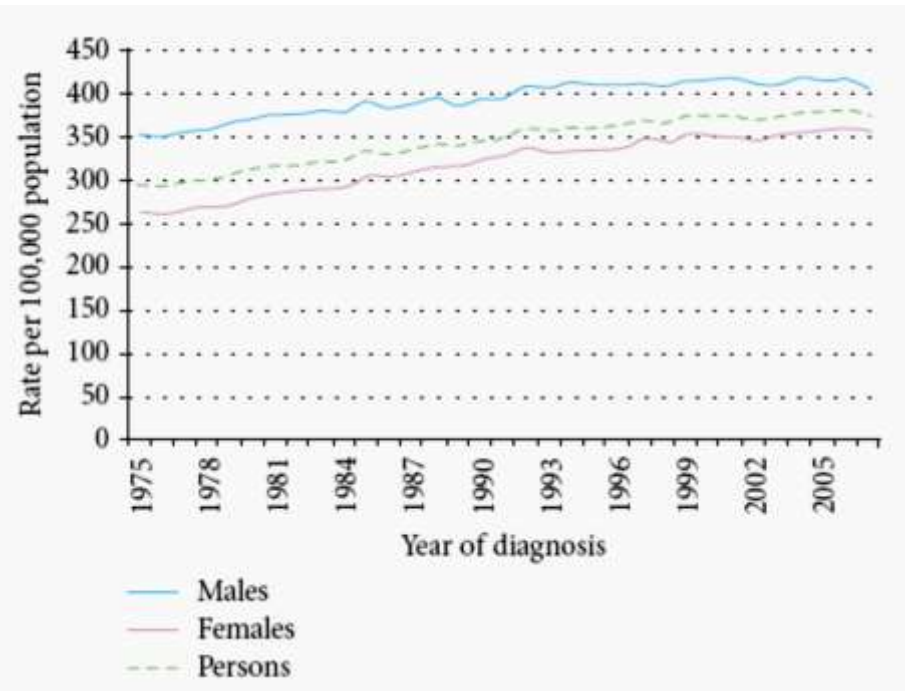
1000 Jours pour la Santé
***Ou comment préserver le Capital Santé
des adultes de demain !***

Laurent STORME

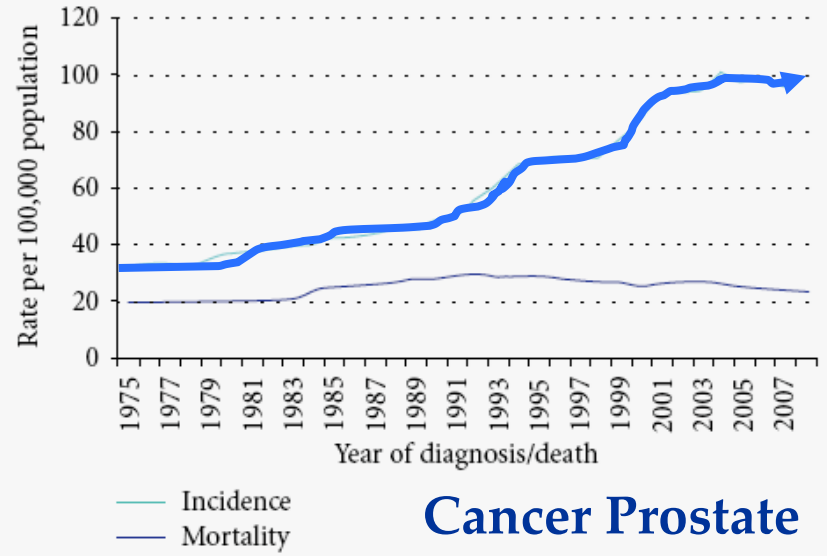




Taux de cancers Pour 100 000

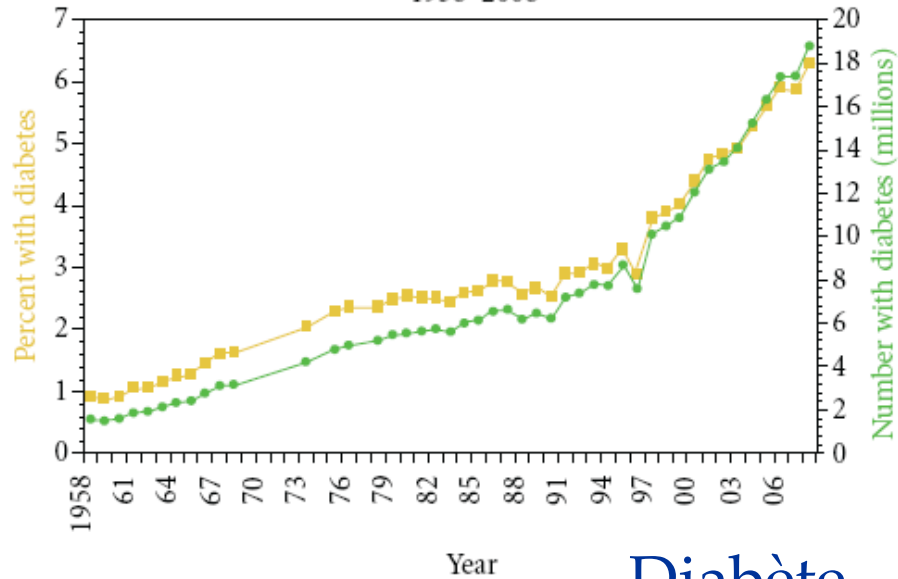


Cancer du Sein



Cancer Prostate

Number and percentage of U.S. population with diagnosed diabetes,
1958–2008

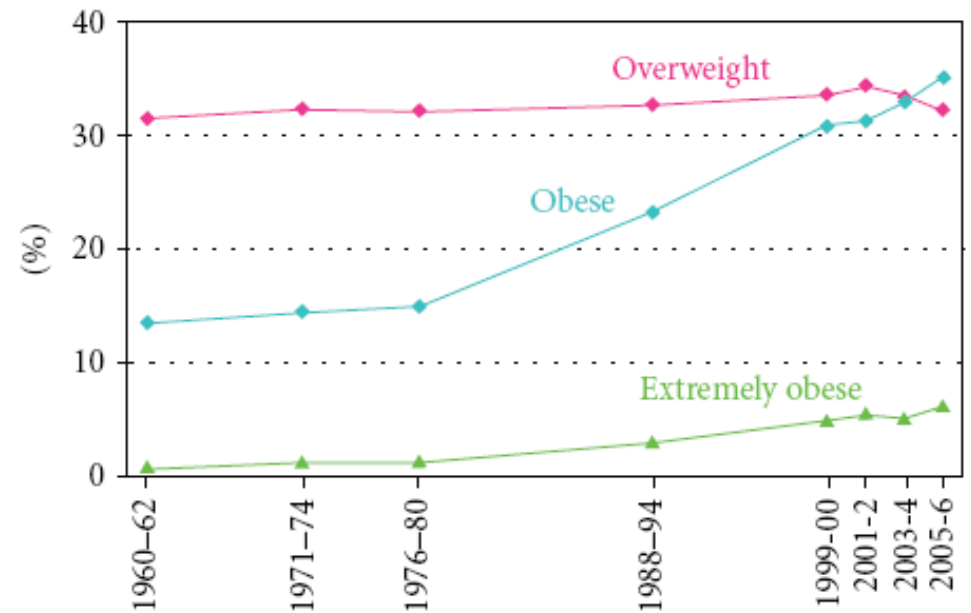


- Percent with diabetes
- Number with diabetes

Diabète

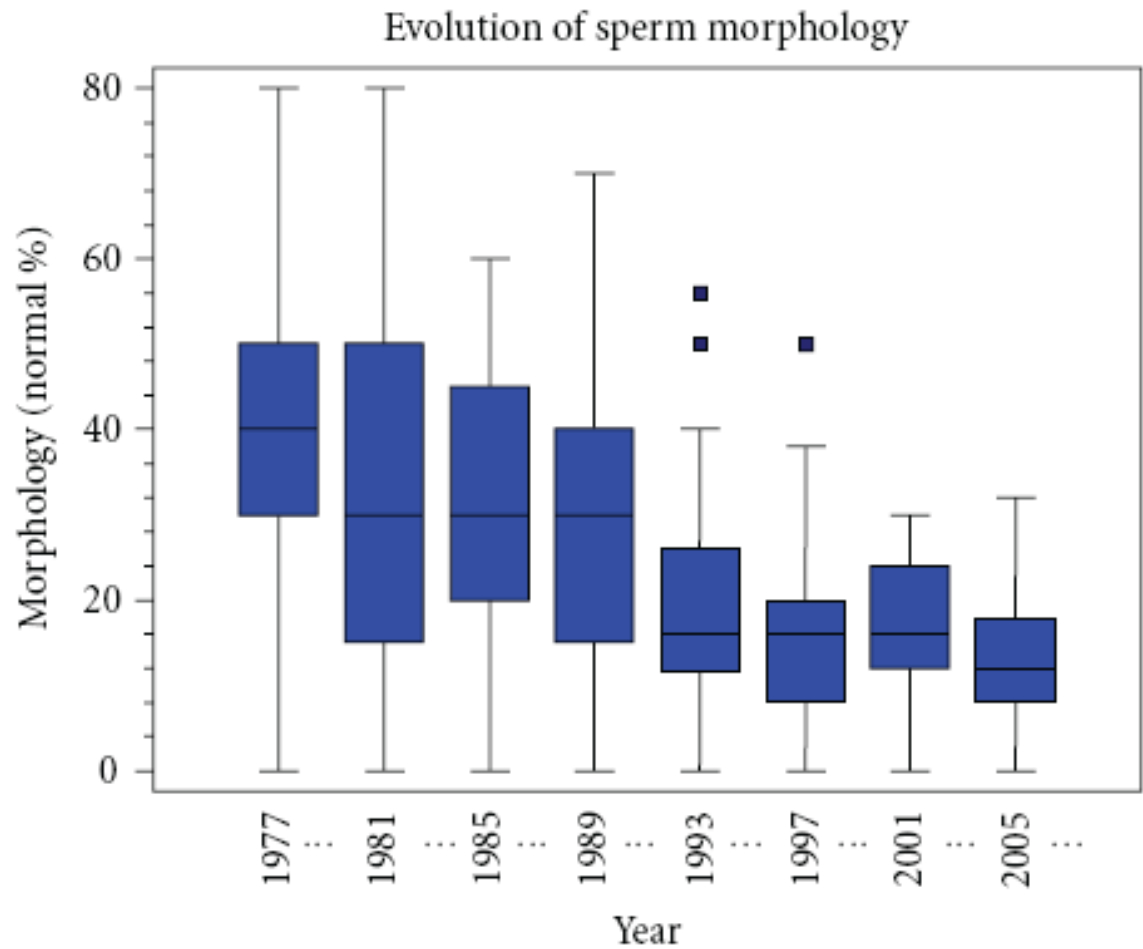


Obésité



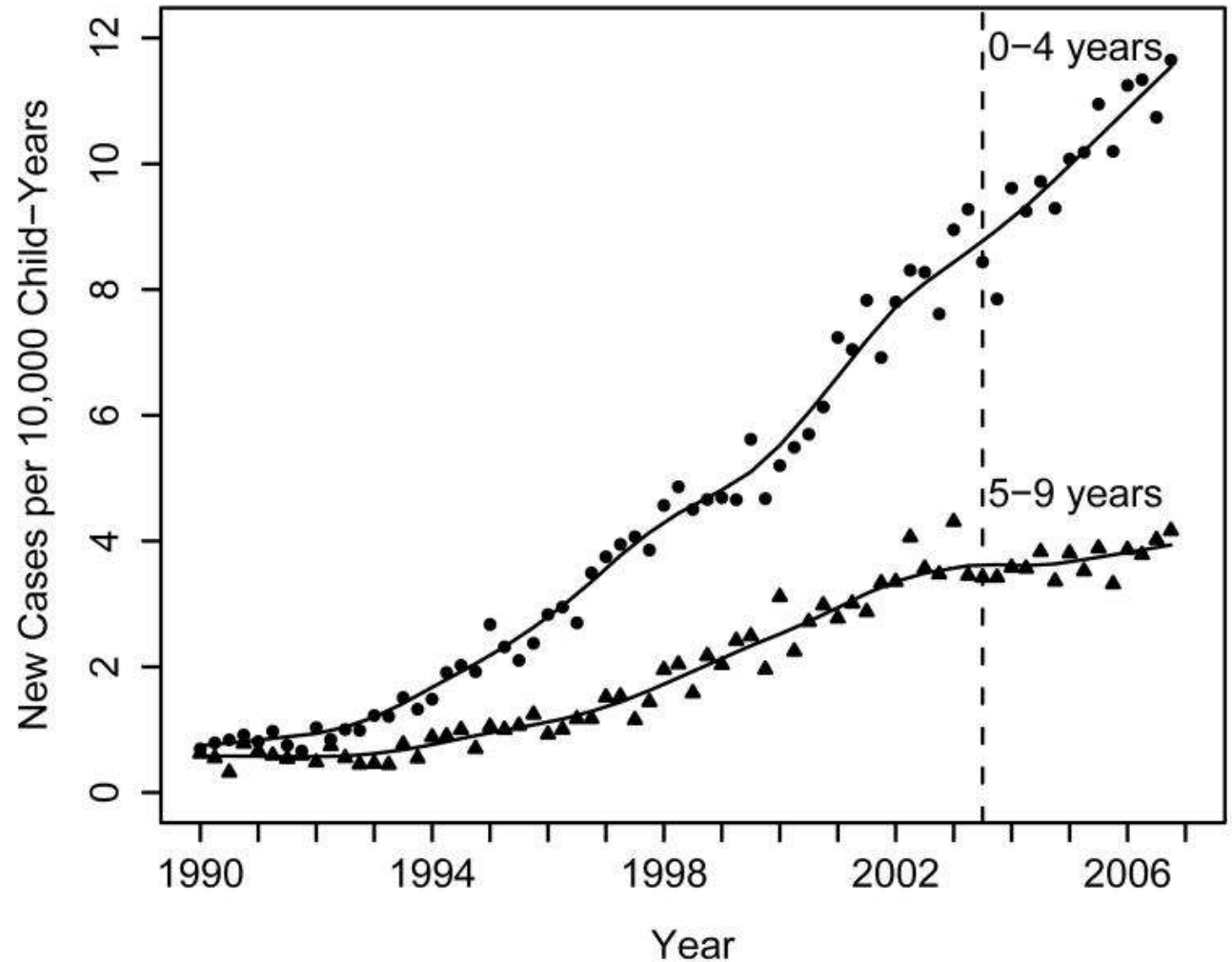


Spermogramme



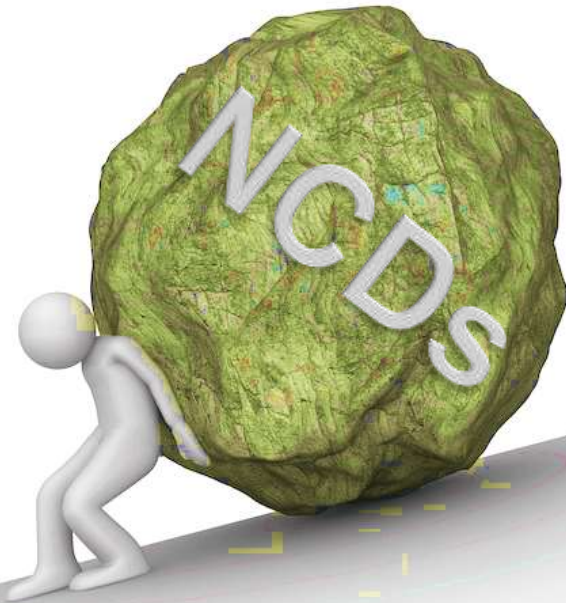


Prévalence de l'autisme

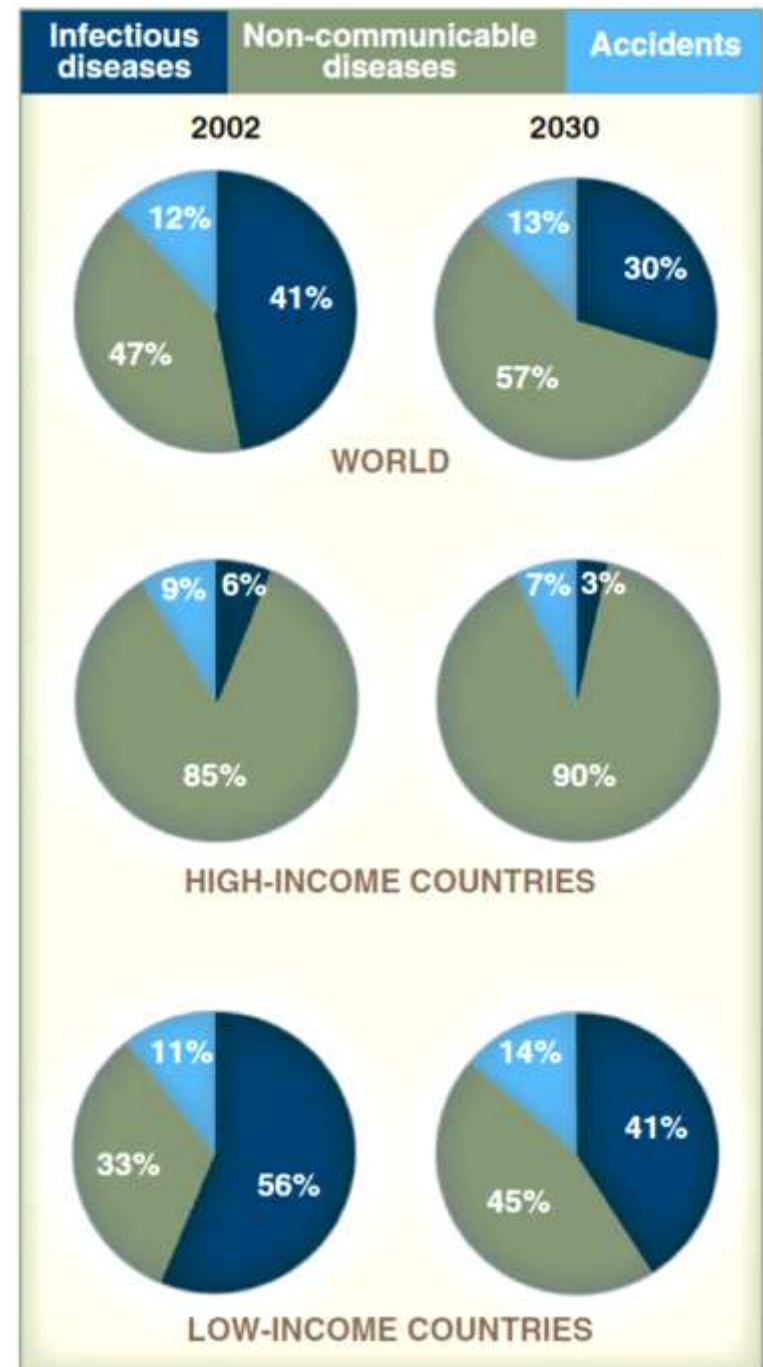


↑ Maladies non-communicables (NCDs):

- Obésité - Diabète and Cardiovasculaires;
- Dégénératives ;
- Inflammatoires ;
- Allergie ;
- Neuropsychiatriques;
- Cancers...

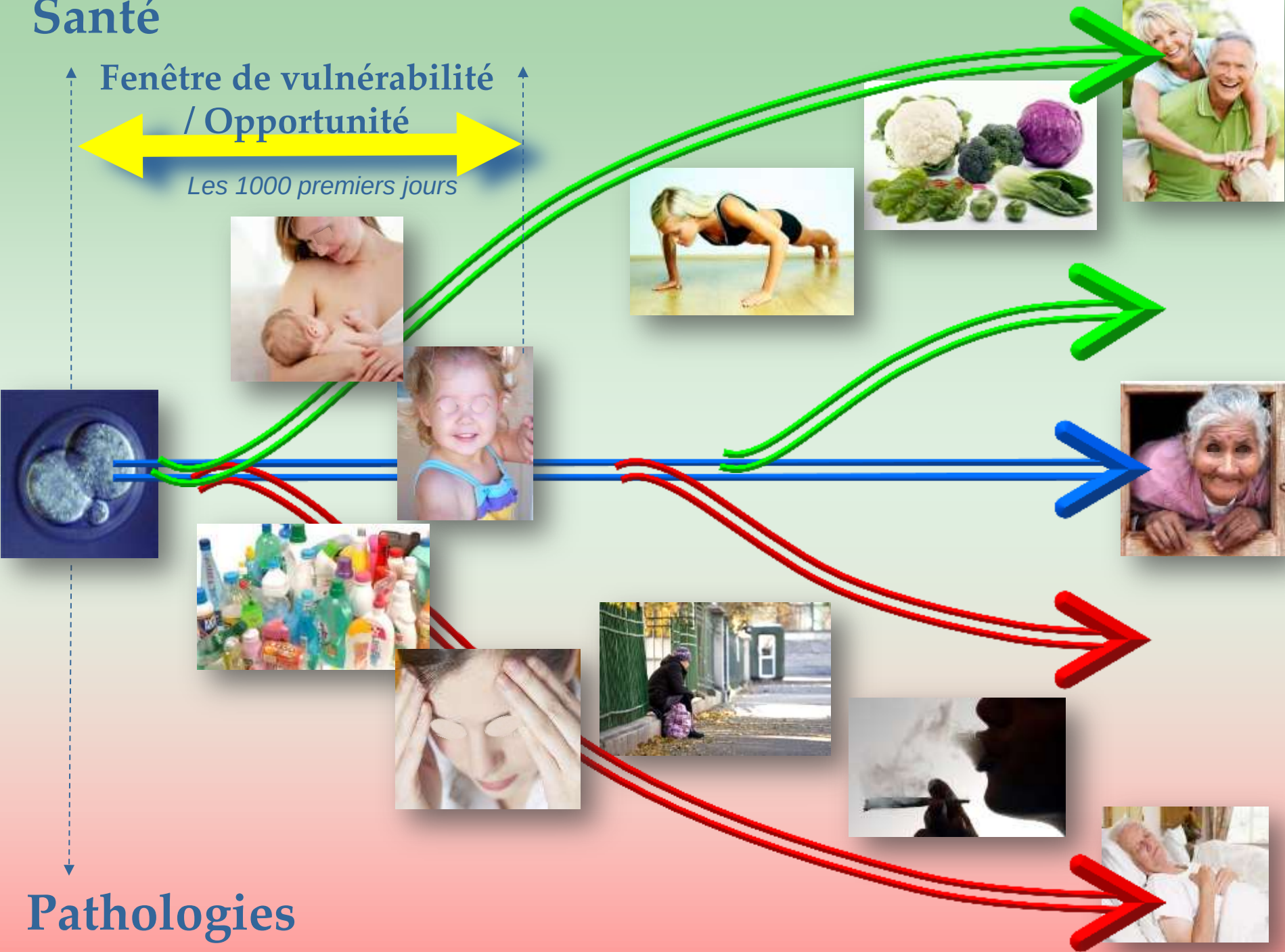


Bygbjerg, Science 2012



Santé

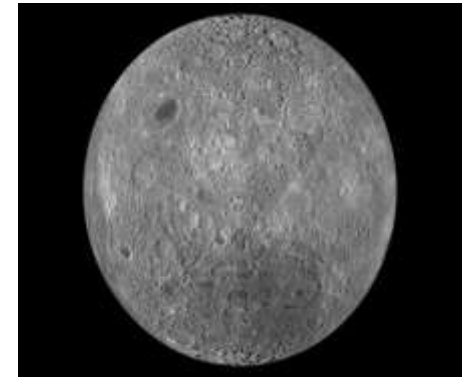
Fenêtre de vulnérabilité
/ Opportunité
Les 1000 premiers jours



Pathologies



Mélatonine



~~Mélatonine~~

Réponse prédictive adaptative



Prêt pour l'été



Prêt pour l'hiver

Lee TM et al. Biol Reprod, 1989

Retard de croissance intra-utérin (RCIU)



Syndrome métabolique

(Hypertension,
Diabète Type 2,
Dyslipidémie...)

RCIU

- Insuffisance placentaire
- Preeclampsie

Barker et al., 1993

Allaitement



Enfants prématurés



- ↓ Obésité de l'adulte;
- ↓ pression artérielle chez adolescent;
- Meilleur profil lipoprotéique chez adolescents;
- Meilleur développement cognitif chez adolescents;

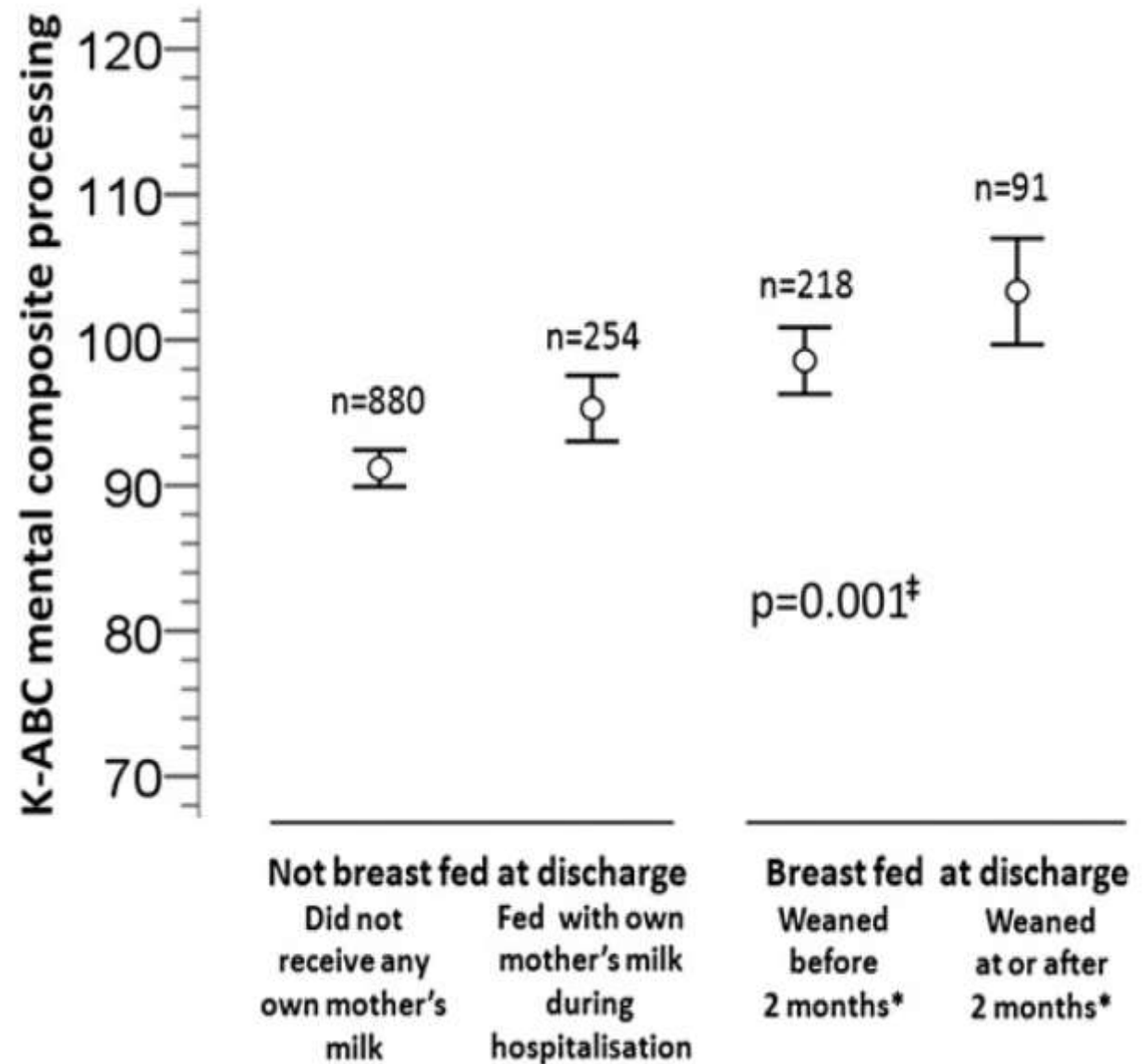
Angelsen NK, Arch Dis Child 2001

Roze JC, BMJ Open 2012

Singhal A, Lancet 2001

Singhal A, Lancet 2004

Effet de l'allaitement maternel



Effet de l'allaitement maternel sur manifestation allergique

Table 5. Frequencies and Odds Ratios for Atopic Eczema and Other Rashes*

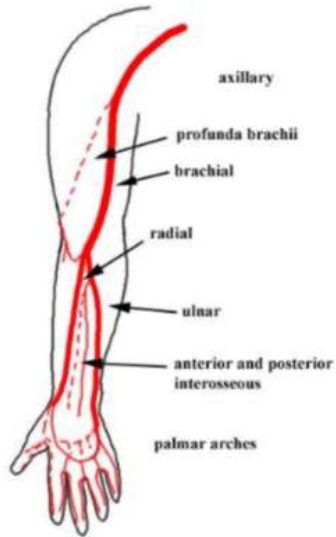
Outcome	Intervention Group, %	Control Group, %	Adjusted Odds Ratio (95% CI)†
Any rash	12.3	18.3	0.56 (0.38-0.81)
Atopic eczema	3.3	6.3	0.54 (0.31-0.95)
Noneczematous rash	9.9	13.5	0.59 (0.38-0.92)
Noneczematous, noninfectious rash‡	8.8	11.9	0.61 (0.40-0.93)

*CI indicates confidence interval. Tabulated percentages are mean percentages for 16 intervention and 15 control sites.

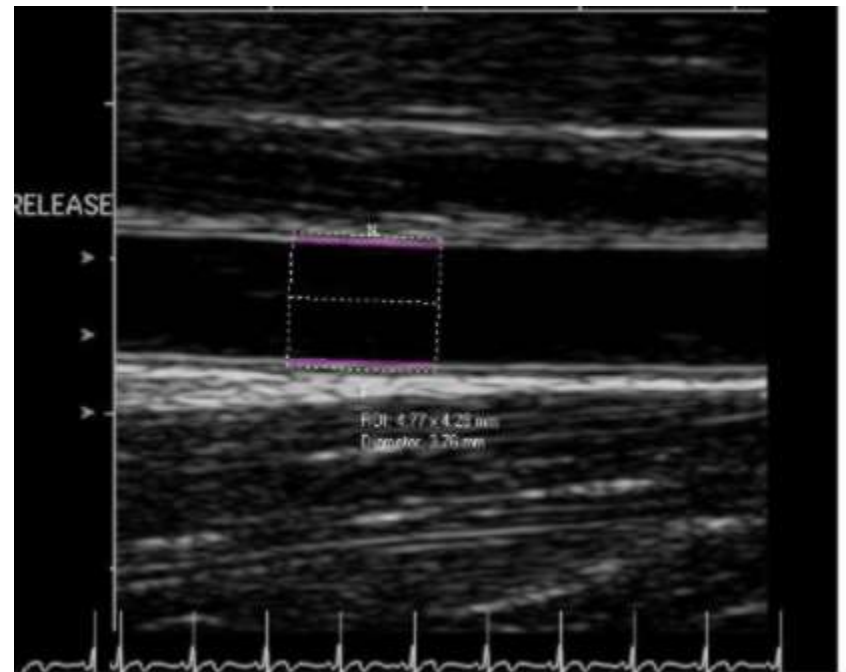
†Adjusted for family atopic history.

‡A noninfectious rash denotes a rash that did not occur within 2 days of a gastrointestinal or respiratory tract infection.

Effet de l'allaitement maternel la fonction endothéliale à 30 ans



Améliore la réactivité
vasculaire chez l'homme





**Facteurs
environnementaux**

**« Programmation »
*Fenêtre de vulnérabilité***

**Santé de
L'adulte**



Activité
Physique



Sédentarité



Stress



Microbiome



Nutrition



Toxiques



Précarité



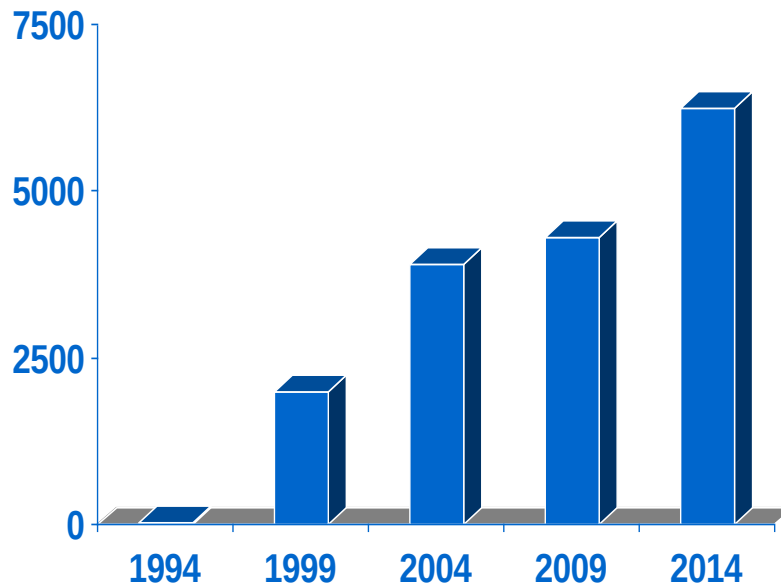
**Santé /
Maladies non
communicables**

*Les premiers
1000 jours de vie*

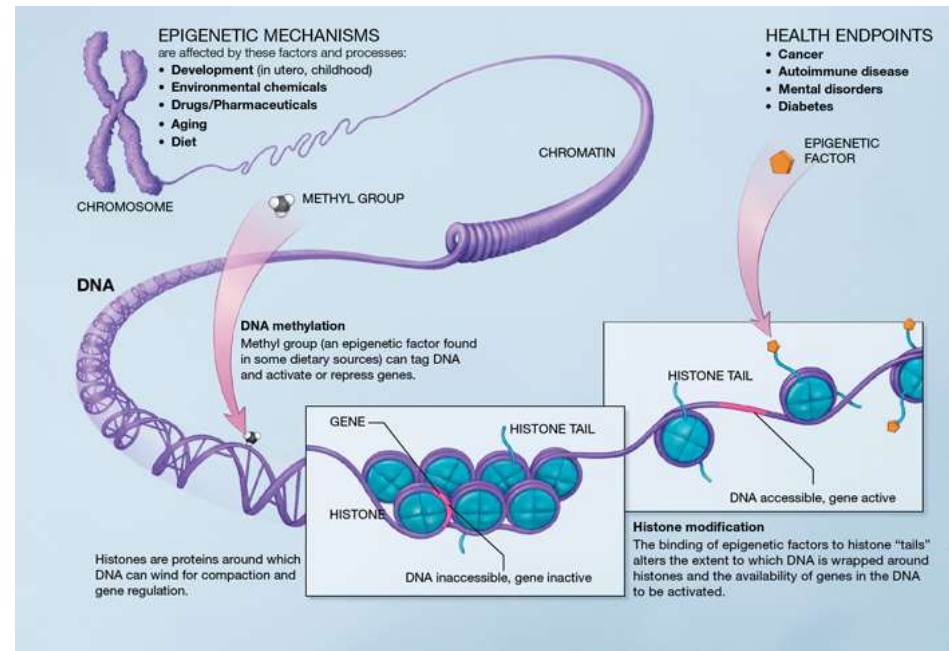


DOHaD : « Developmental Origin of Health and Disease »

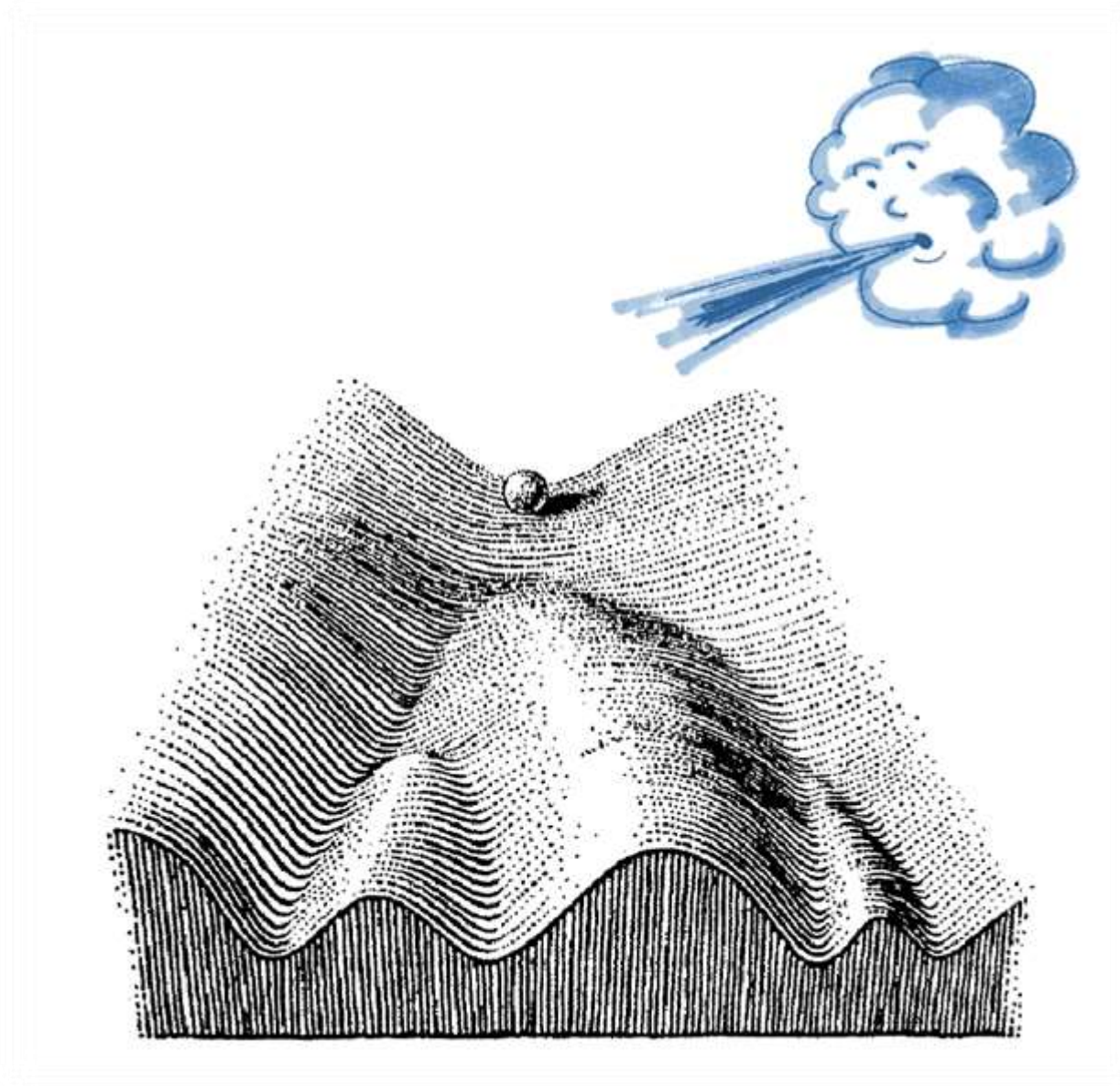
Publications

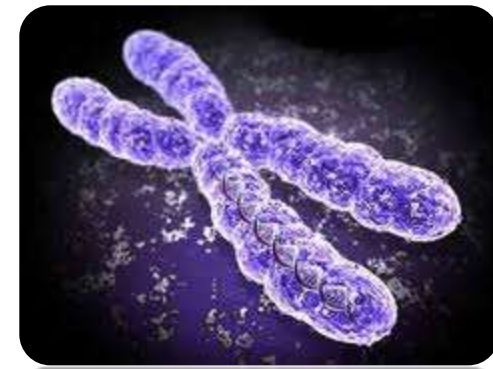
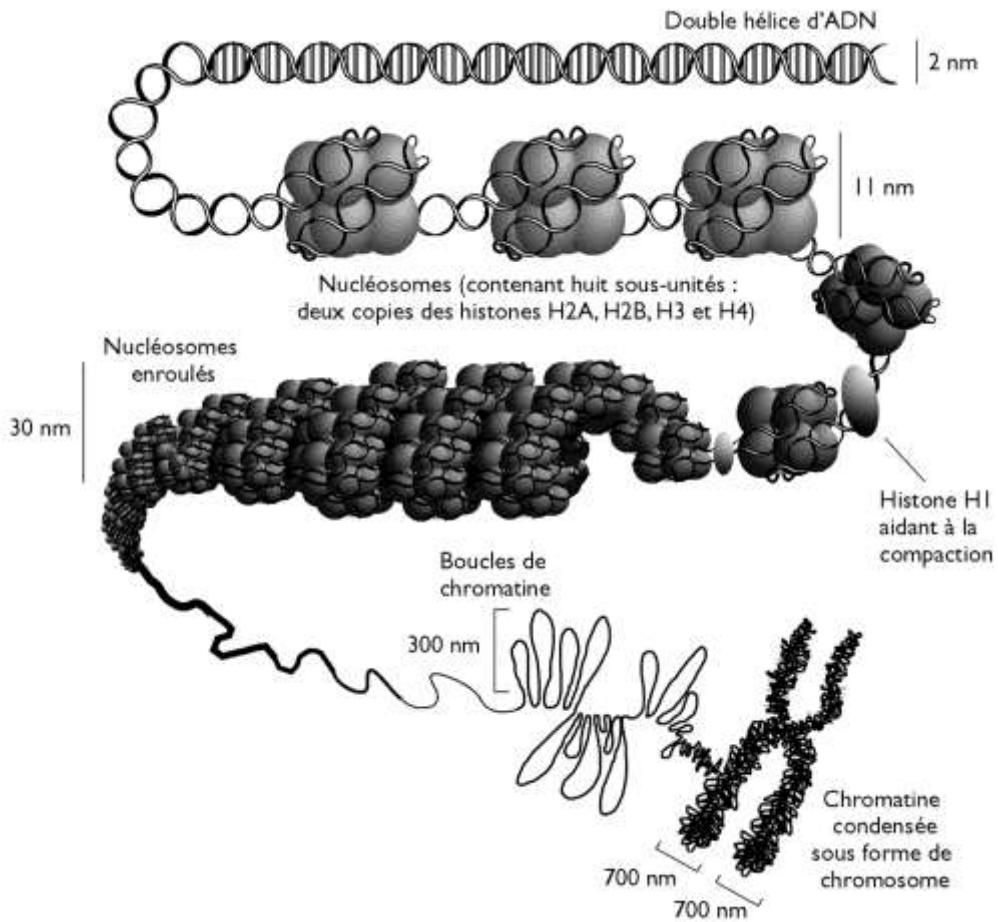


Interactions Gène-Environnement *Mécanismes épigénétiques*



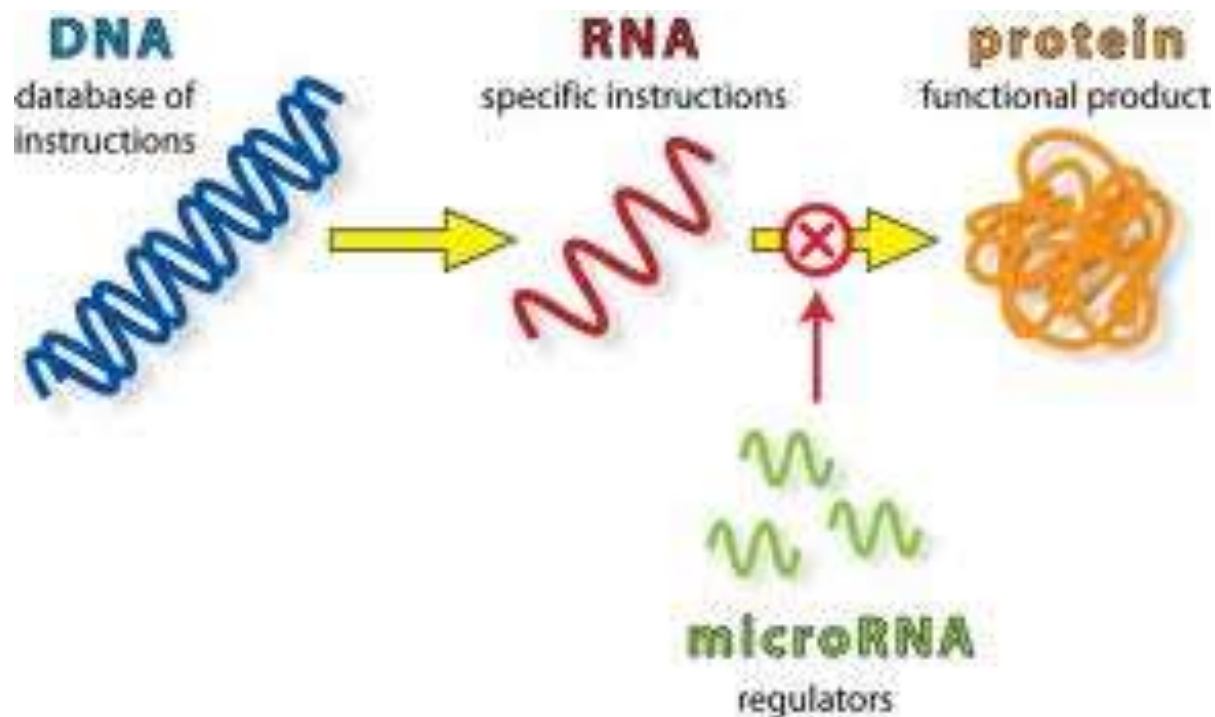
Epigénétique ... ou rôle de l'environnement sur la génétique





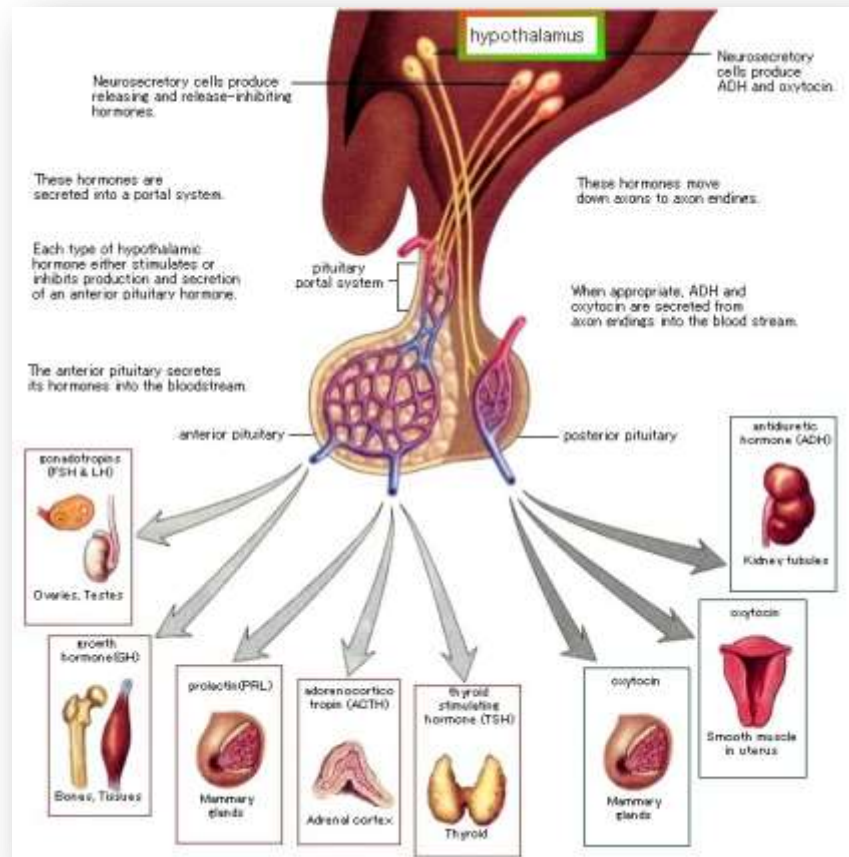
Régulation épigénétique contrôlée par l'environnement

1. Micro RNA



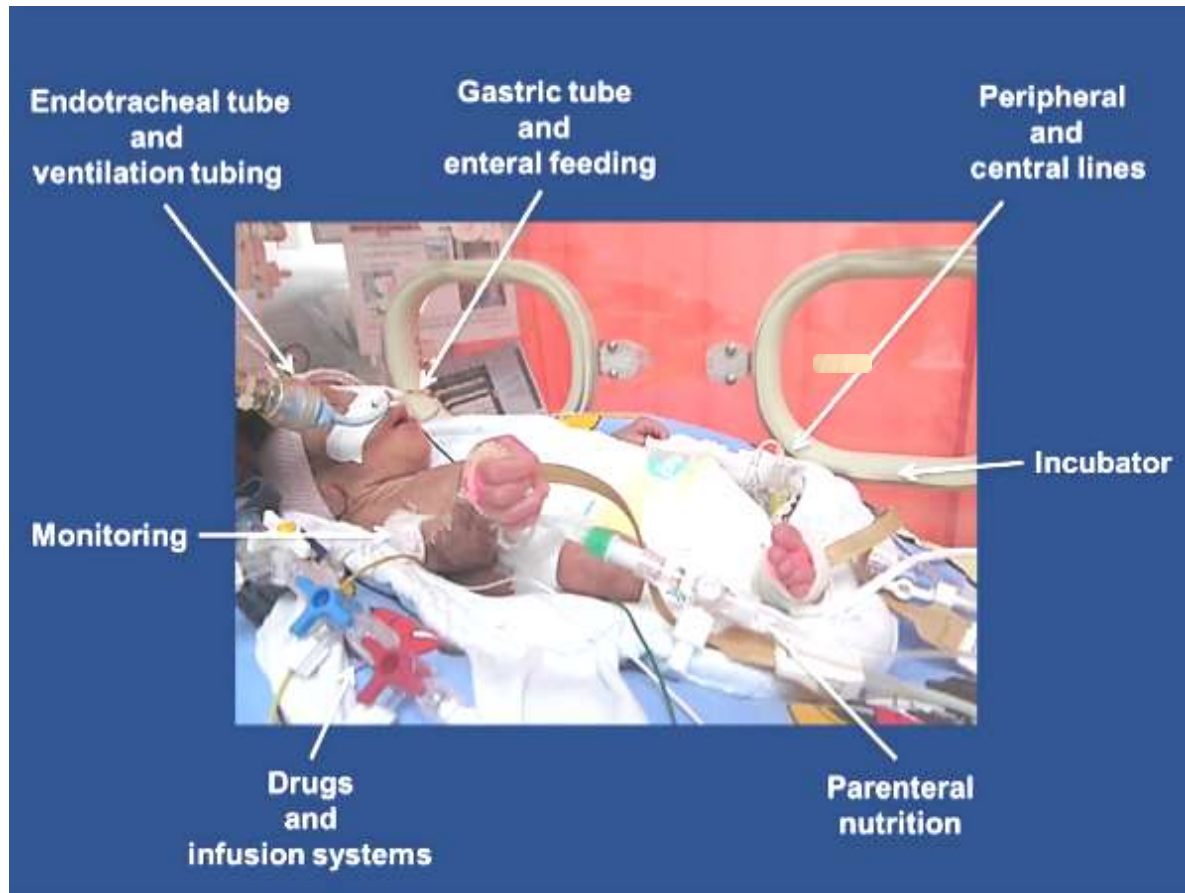
Impact des toxiques de l'environnement

- Alcool
- Tabac
- Métaux lourds: Mercure, Plomb, Cadmium
- **Perturbateurs endocriniens:**



Substances interférant avec le fonctionnement du système hormonal

Plastifiants (Phthalates)



« Google » type glasses

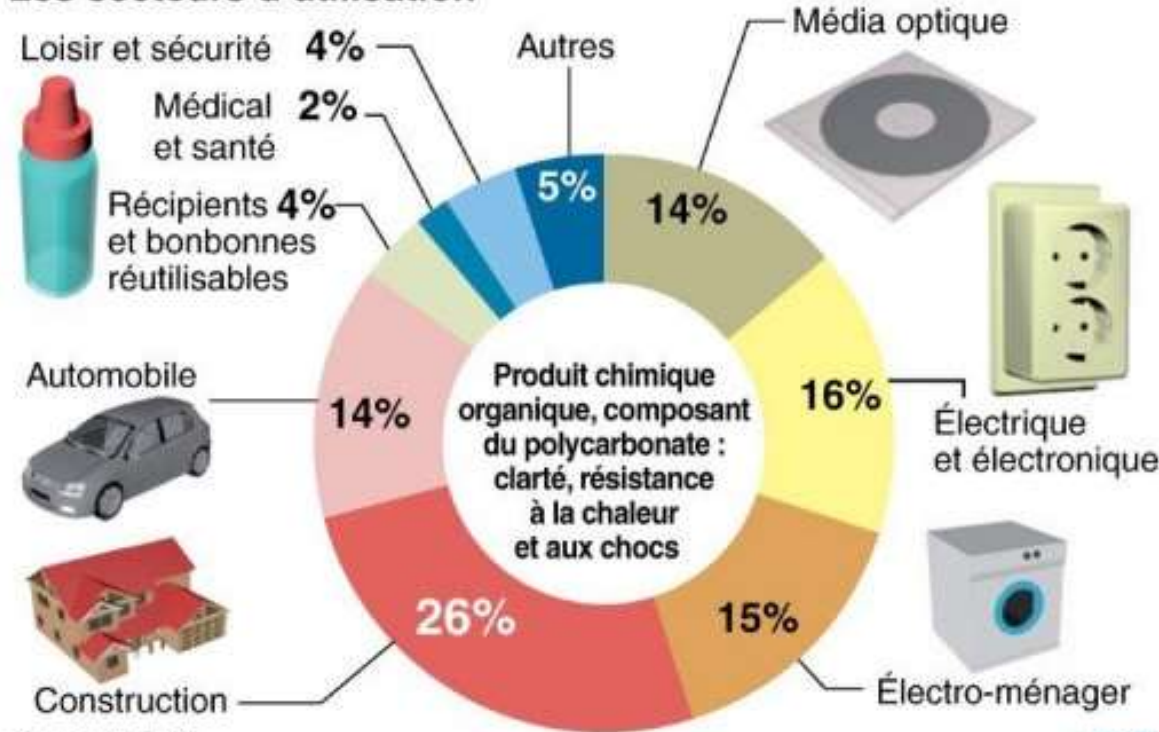


Funded by ANSM

Bisphénol A

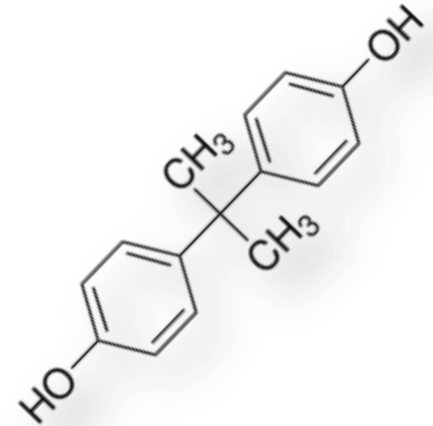
La France a interdit le 13 décembre le bisphénol A dans les contenants alimentaires, dès 2013 pour ceux destinés aux bébés et début 2015 pour les autres

Les secteurs d'utilisation



Source : AMSES

AFP

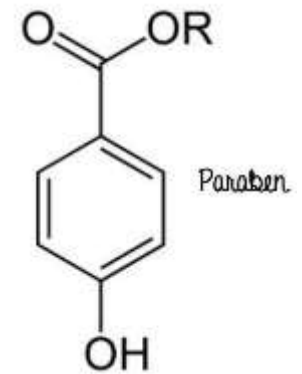


- Plastiques durs de type polycarbonate, et des résines époxydes (boîtes de conserve)
- Législation :
 - 2013: interdit dans les contenants alimentaires pour enfants < 3ans
 - 2015: interdit dans tous les plastiques alimentaires

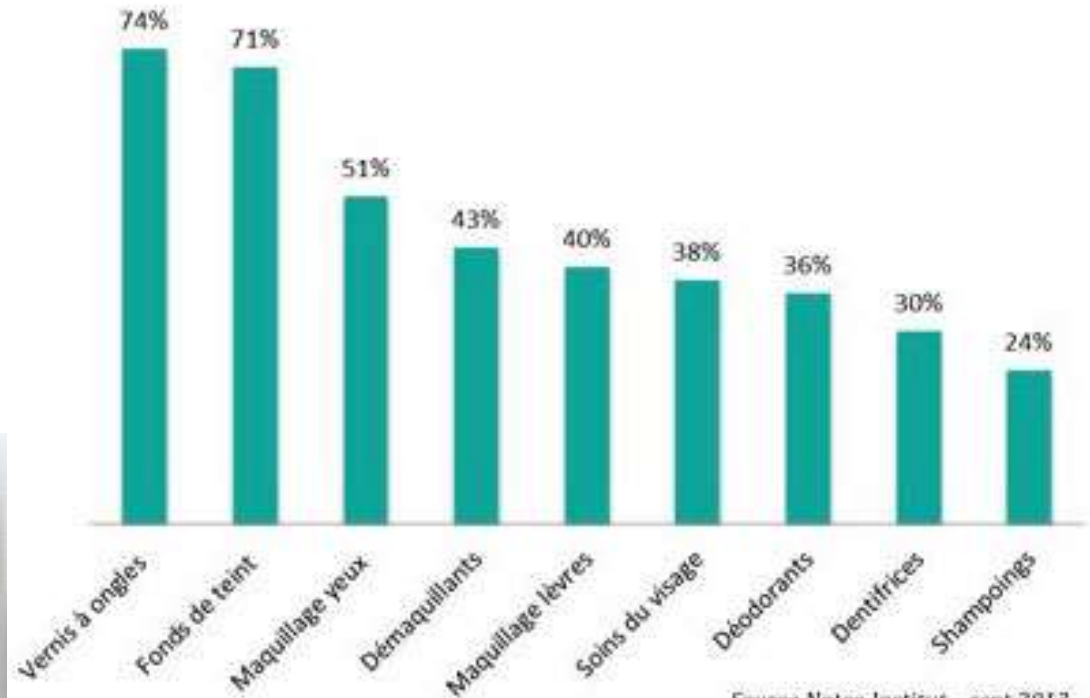
Les phtalates



Parabènes



- Antioxydants pour alimentation et cosmétique



Source Notea Institut – sept 2013



Pesticides

Insecticides, herbicides, fongicides

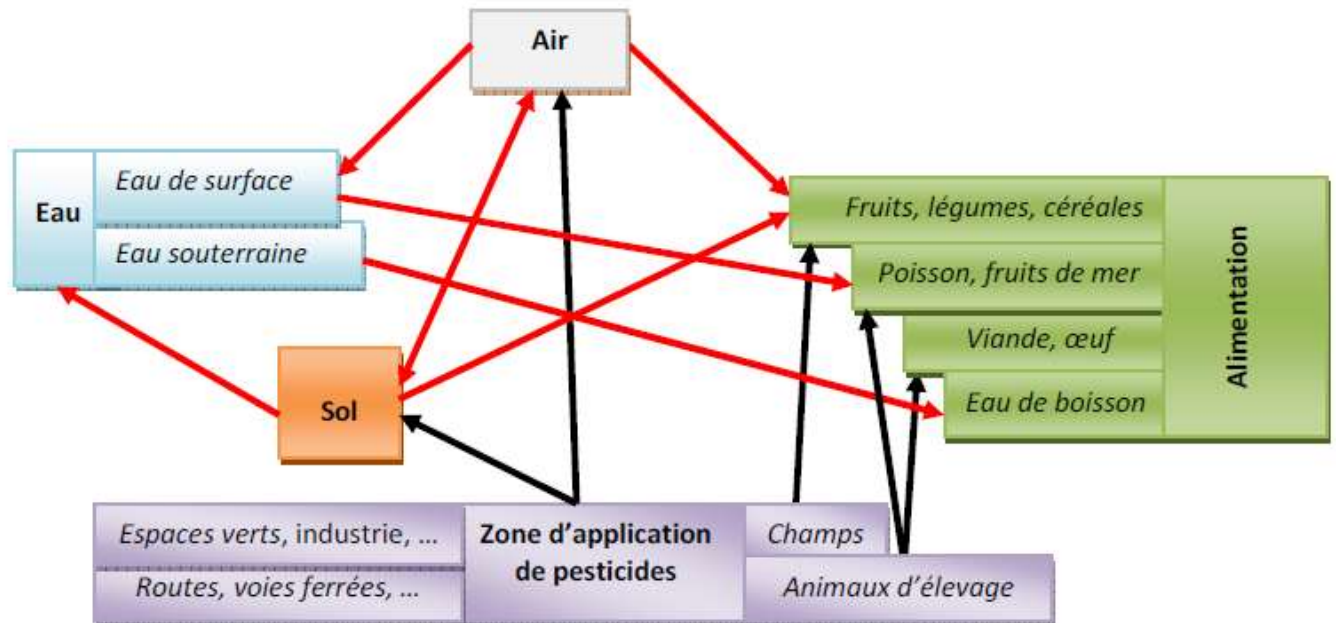


Figure 1 : Schéma des mouvements des pesticides dans l'environnement.

Pesticides dans le méconium

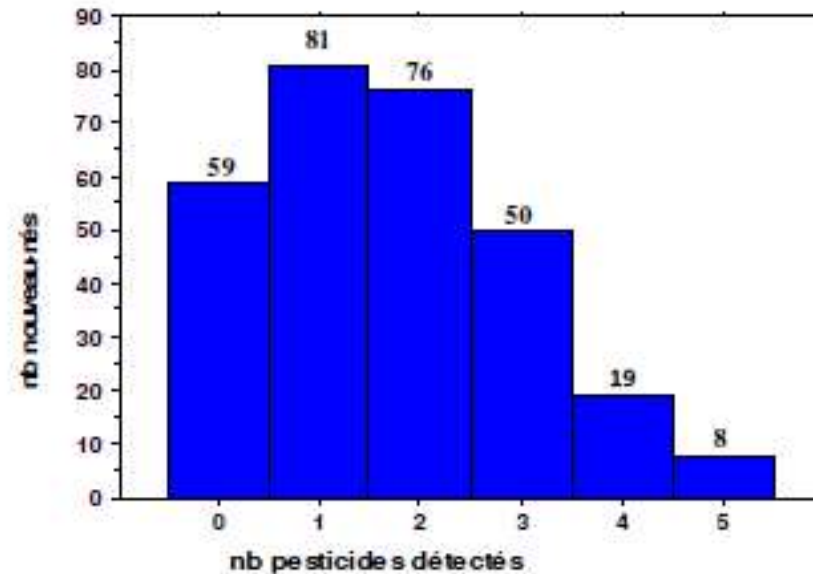


Figure 9 : Répartition des nouveau-nés en fonction du nombre de pesticides détectés dans le méconium (n=293).

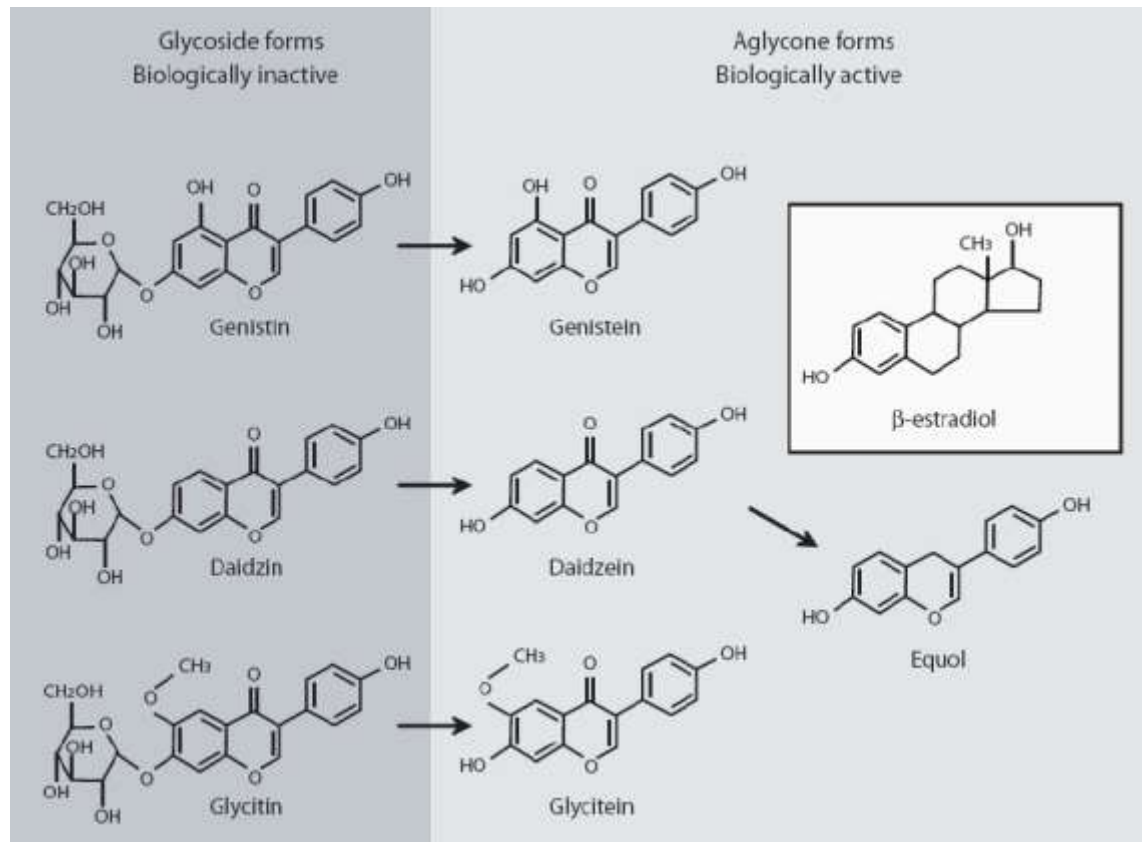
Pas de corrélation avec AG, PN, RCIU, PC



Graines de soja

Phyto-oestrogènes: isoflavones

Métabolisme par bactéries intestinales



Graines de lin, luzerne

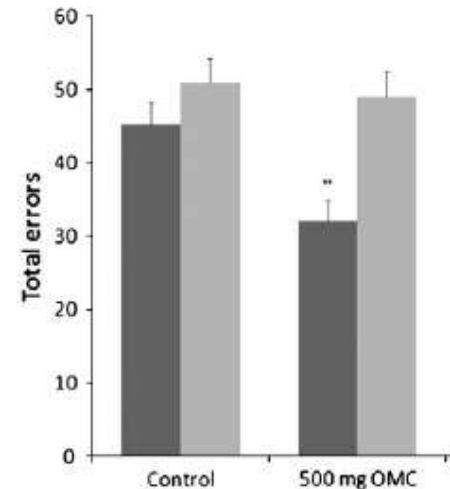
Pollutions chimiques



- Crème solaire et développement psychomoteur



Effets de la crème solaire pendant la gestation sur le développement neuro-moteur



Axelstad M, Toxicol Applied Pharmacol 2011

- Exposition aux perturbateurs endocriniens et comportement

- Liens entre exposition aux perturbateurs endocriniens (cc urinaire, mode de vie) et :
 - Déficit de l'attention
 - Autisme

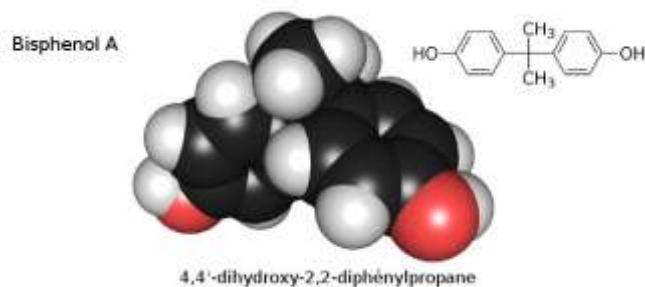
De Cock M, Acta Paediatr 2012

Urinary Bisphenol A (BPA) Concentration Associates with Obesity and Insulin Resistance

Tiange Wang,* Mian Li,* Bing Chen, Min Xu, Yu Xu, Yun Huang, Jieli Lu,

	Total	BPA quartiles (ng/ml)			
		Quartile 1 (≤ 0.47)	Quartile 2 (0.48–0.81)	Quartile 3 (0.82–1.43)	Quartile 4 (> 1.43)
Participants (n)	3390	851	848	847	844
BPA (ng/ml)	0.81 (0.47–1.43)	0.30 (0.15–0.39)	0.63 (0.56–0.72)	1.04 (0.91–1.21)	2.28 (1.76–3.29)

Concentration urinaire de Bisphénol A et Poids



Quelles recommandations pour la femme enceinte ou qui allaite ????

Limiter les polluants dans l'alimentation

- Aliments frais ou congelés plutôt qu'en boîtes de conserve
- Laver / rincer légumes et fruits
- Eviter les plats préparés réchauffés au micro-onde
- Cuisiner à feu doux;
- Récipients en verre plutôt qu'en plastique



Aménagement de la chambre de bébé



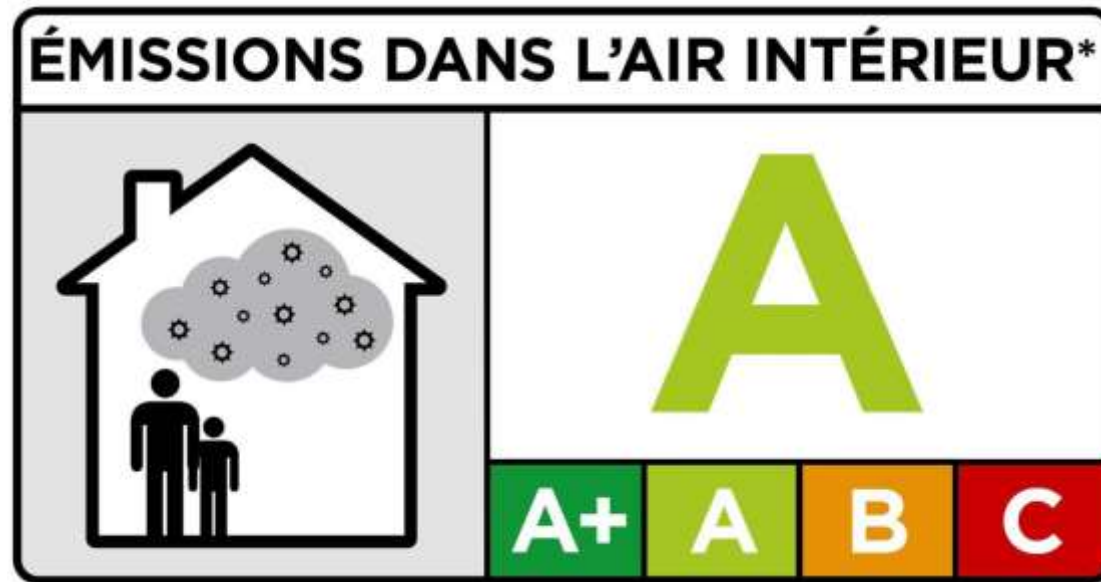
Recommandations pour les femmes enceintes ou qui allaitent:

- **Eviter les travaux dans une maison ancienne**
- **Bien aérer pendant et après les travaux (Composés Organiques Volatiles):**
 - Peintures;
 - Meubles agglomérés;
 - Vernis;
 - Colles,
 - Tenture
- **Préparer la chambre de bébé > 3 mois avant la naissance** (« dégazer » le lit de bébé quelques mois avant son arrivée)
- **Précautions : port de masque et de gants.**

La future maman doit éviter de participer aux travaux d'aménagement de la chambre du bébé



L'étiquette « Émissions dans l'air intérieur » : indique le niveau d'émission du produit en polluants volatils dans l'air intérieur d'une pièce



Les produits d'entretien et les désodorisants ne sont pas concernés

Limiter les polluants dans la chambre de bébé

- Aérer la chambre du bébé (10 min), 2x/j;
- Peintures A ou A+
- Eviter insecticides,
- Eviter parfum d'intérieur, bougies, tabac !



Limiter les polluants en choisissant les produits cosmétiques

- Limiter l'utilisation de cosmétiques pendant la grossesse et l'allaitement (crème hydratante, solaire, parfum, spray cheveux, vernis à ongle, colorants);
- Eviter les sprays;
- Crèmes labélisées, sans parabens;

Maman

Limitez l'utilisation de cosmétiques pendant la grossesse et l'allaitement. Préférez les crèmes labélisées (Cosmebio, Natrue, Nature et Progrès, BDIH), évitez les produits sans rinçage, ainsi que les sprays.

Teintures, parfums et huiles essentielles peuvent contenir des substances néfastes pour le fœtus. Utilisez votre parfum avec modération et vaporisez-le sur vos vêtements plutôt que sur la peau.

Bébé

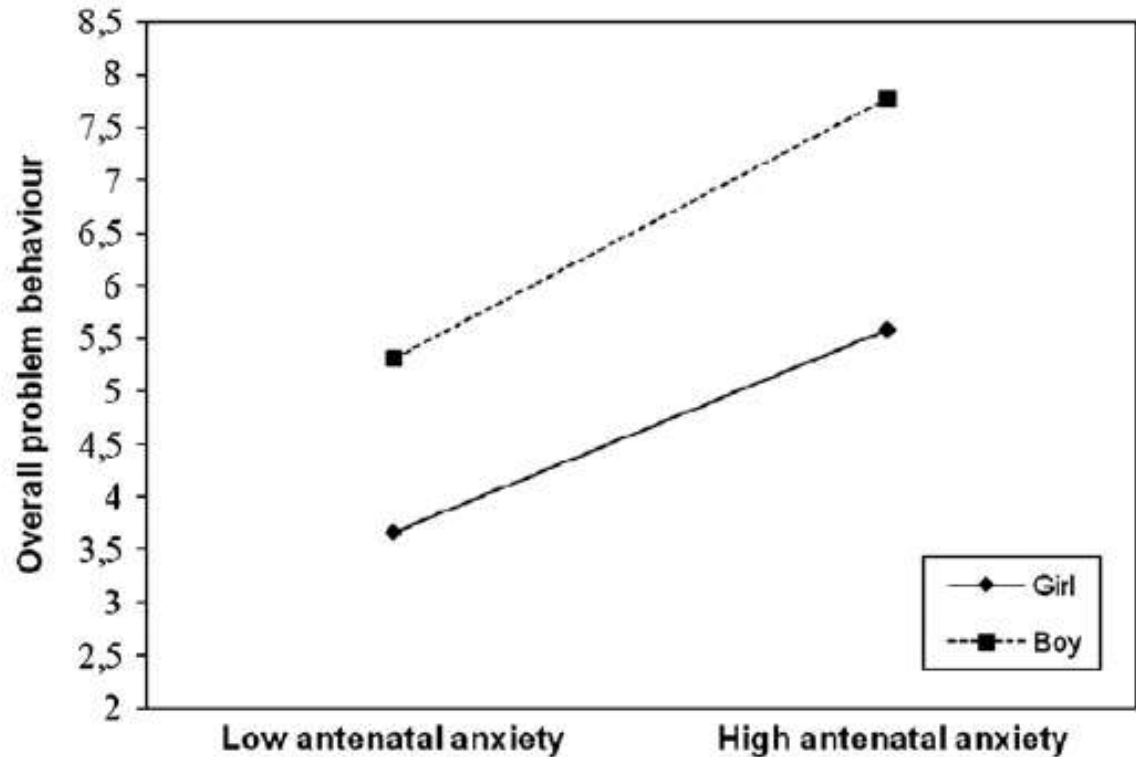
Pour votre enfant, limitez les cosmétiques et évitez le parfum. Deux bains par semaine à l'eau claire et au savon d'Alep sont amplement suffisants. Le reste du temps, un peu d'eau chaude suffira à le faire gazouiller de bonheur !

Les lingettes jetables pour la toilette de bébé sont très pratiques, mais elles peuvent être irritantes. Quand cela est possible vous pouvez les remplacer par le liniment oléo-calcaire, un produit totalement naturel et sans danger.



CONSEQUENCES DU STRESS MATERNEL A LONG TERME ?

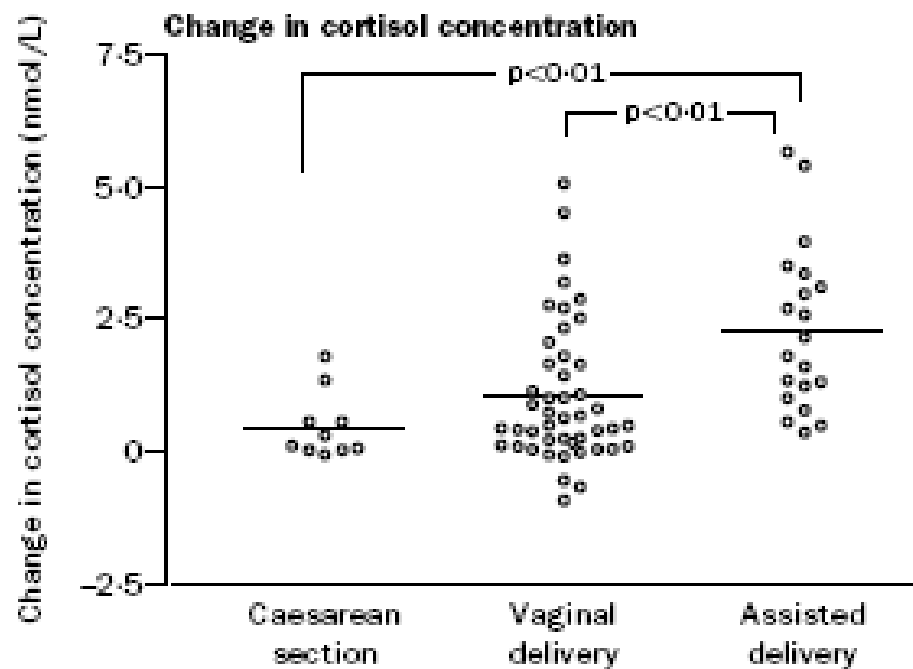
**Troubles
du comportement
À l'âge de 5 ans
(social, hyperactivité,
anxiété)**



Anxiété maternelle

Situations à risque en perpartum

Extractions



Situations à risque en période néonatale

➤ Stimulation nociceptives :

- Prématurité
- Prise en charge chirurgicale



Etude EIPPAIN (*Carbajal R, JAMA 2008*) : 16 procédures / j dont 12 douloureuses par jour

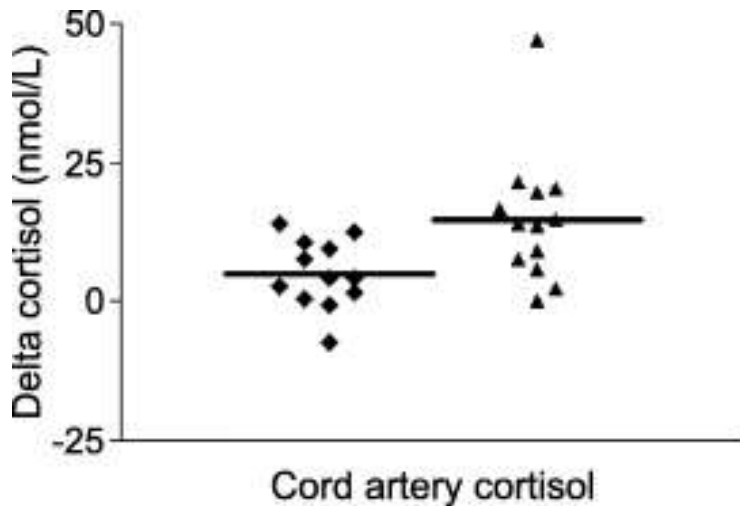
Absence d'analgésie pour :

- 79 % des gestes douloureux
- 93% des gestes stressants

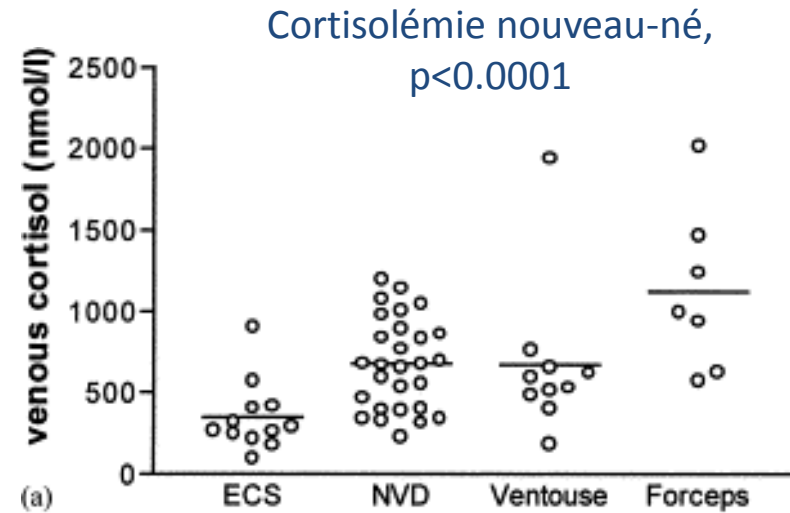


CONSEQUENCES à long terme Fœtus humain

Modifications des réactions
ultérieures à la douleur en
fonction du type de naissance



Cortisolémie
à 8 semaines

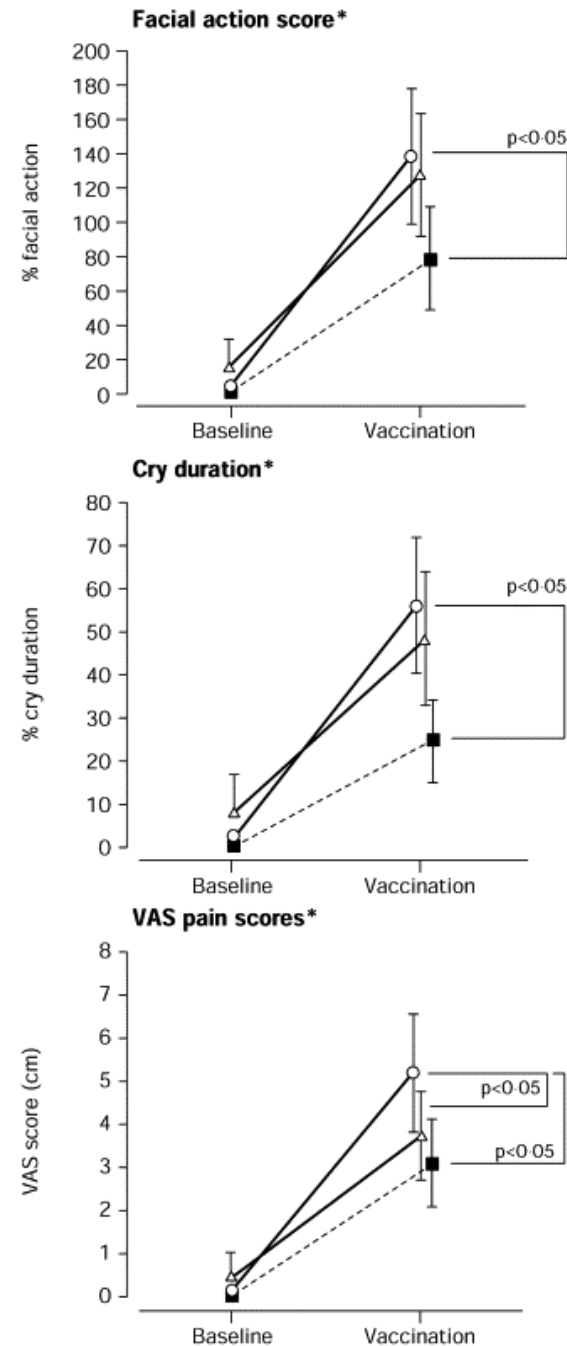


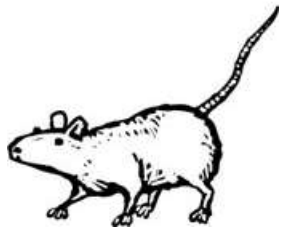
Gitau R, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2001

Miller, N.M., BJOG.

Conséquences à long terme Comportement à la douleur

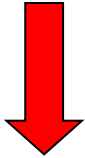
Vaccination 6 mois
après circoncision



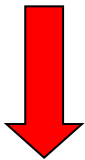


CONSEQUENCES à long terme SNC

Stress nociceptif
Raton nouveau-né



Modification structurale
de la moelle épinière, SNC

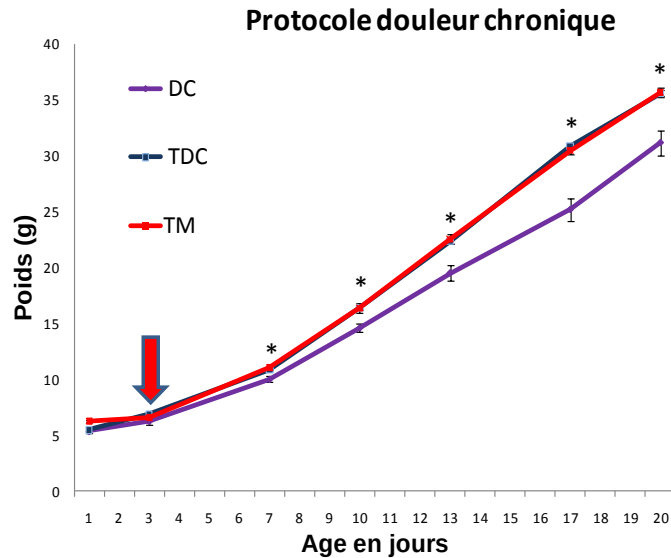
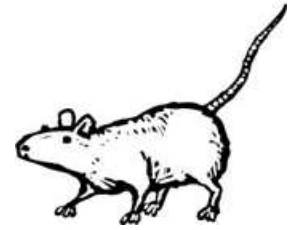


***Modification du
comportement
à l'âge adulte***

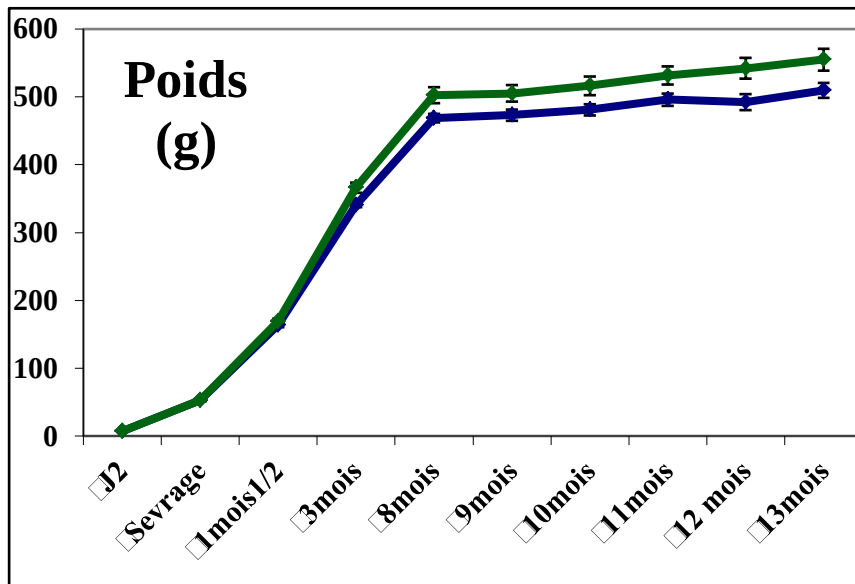
- Modification des seuils de perception de la douleur
- Modification de l'anxiété
- Augmentation de l'appétence à l'alcool
- Diminution expression Fos au niveau cortical

CONSEQUENCES à long terme

Cardiométaboliques



RCIU pendant période de stress périnatal



Excès de poids à l'âge adulte

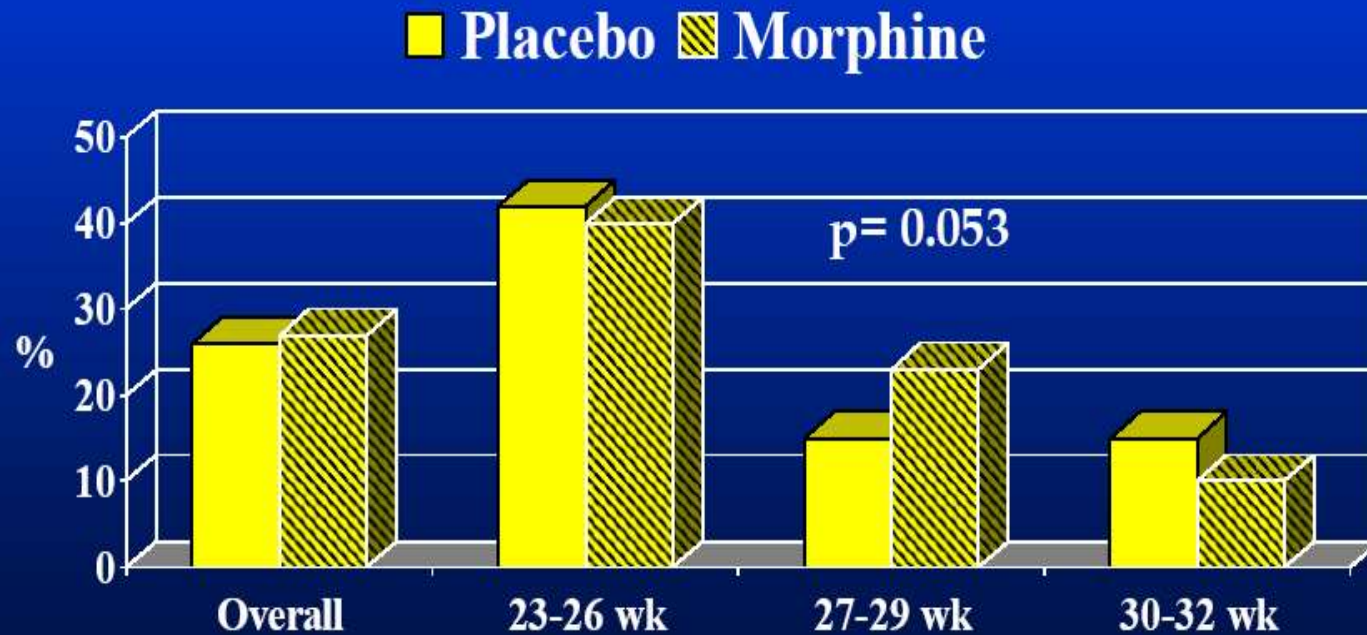
Etude “NEOPAIN”

- **OBJECTIF:** Savoir si morphine réduit le risque de décès, d’HIV (Grade III or IV), et les LMPV chez l’enfant prématuré sous VMC
- **Méthodes:**
 - Enfants prématurés VMC : en aveugle, placebo (N=414) ou morphine (N=406).

(The NEOPAIN Multicenter Trial Group. Lancet 2004)

NEOPAIN Trial: Morphine vs Placebo By Randomized Treatment Group

Composite Outcome = Death, PVL, Severe IVH



Modified from Anand et al. Lancet 2004;363:1673

Etude “NEOPAIN”

- **Arch Dis Child, 2008**

- Age à l'autonomie alimentaire (n=898):

- Placebo : 17j ; Morphine : 20 j ; $p < 0.001$

- Age au début de l'alimentation entérale

- Placebo : 4j ; Morphine : 5j ; $p < 0.001$

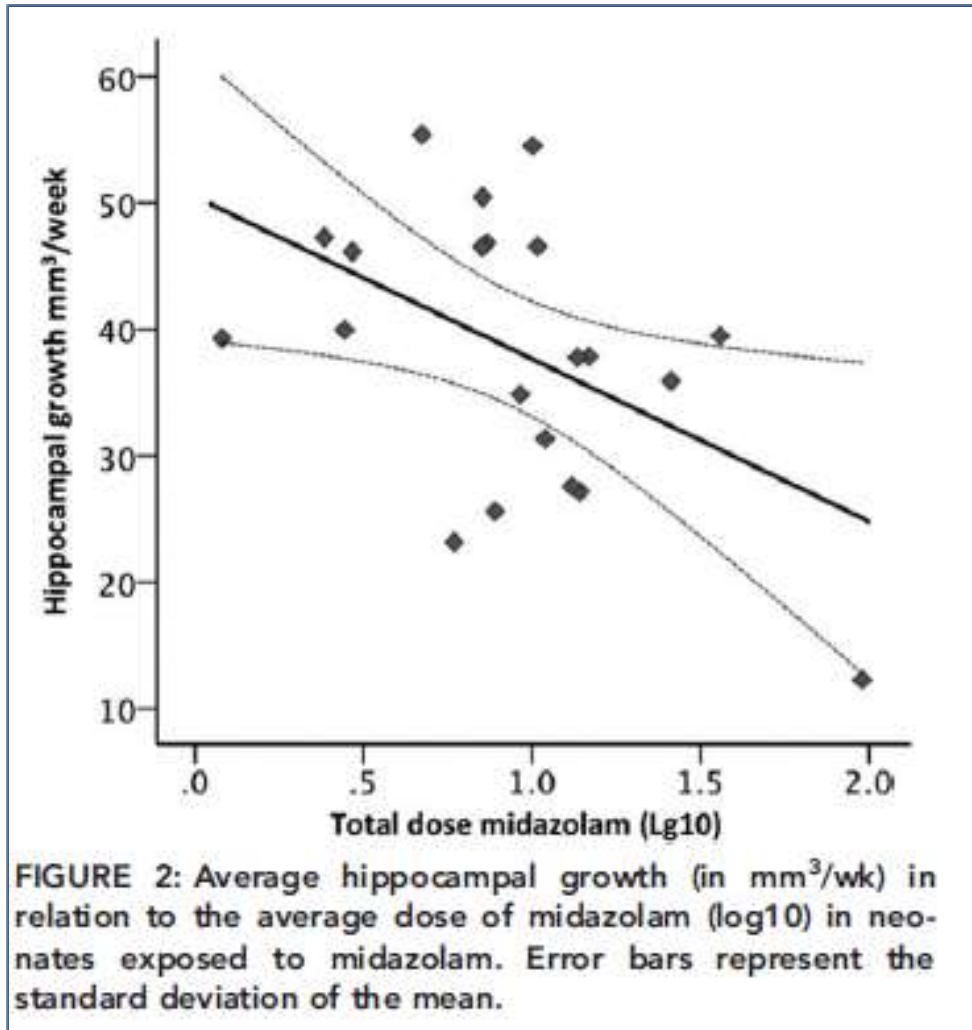
- **Am J Perinat, 2007**

- Score neuromoteur à 36 S APC : inférieur dans le groupe Morphine

- **Pediatrics, 2005**

- Durée O2, CPAP, HFO : plus élevée dans le groupe Morphine

Sédation – Analgésie : *impact à long terme*



Croissance postnatale
Hippocampe (RMN)

Prévention / Prise en charge de la douleur chez le NNé

- **Evaluation de la douleur / inconfort : EDIN**
- **Limiter le nbre de procédures douloureuses**
 - Aspirations trachéales / prélèvements sanguins
 - Evaluer risque / bénéfices
- **Distinguer Douleur / Inconfort (attention à l'EDIN)**
- **Mesures non pharmacologiques**
- **Saccharose / succion : piqures / IV / KT**
- **Morphiniques pour traitement de la douleur prolongée et en prévention des procédures invasives**

Stratégies comportementales



- Retour à FC et SaO₂ de base plus rapide chez le nouveau-né prématuré / installation dans un nid

Stratégies comportementales

- Peau à peau
(15' à 30' avant)

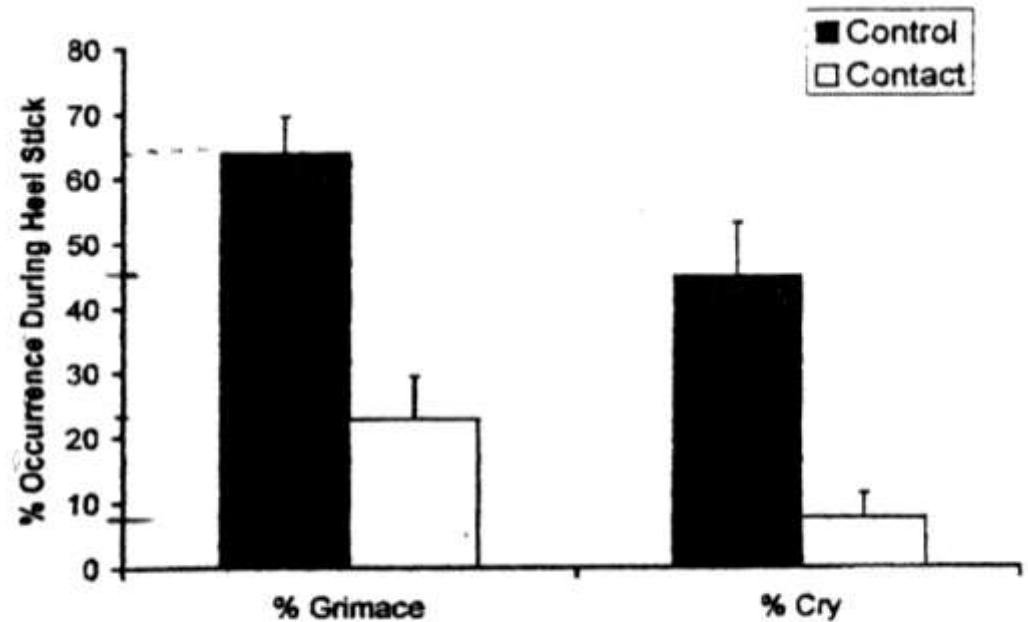


Fig. 2. Mean ($\pm$) standard error of the mean percentage occurrence of grimacing and crying during the heel stick procedure for control newborns and newborns who were in skin-to-skin contact with their mothers before and during the procedure ($n = 15$ for crying and grimacing, except $n = 12$ for grimacing in contact group).

Stratégies comportementales

- Sucction non nutritive +++
 - Diminue les manifestations douloureuses
 - Synergie avec les solutions sucrées



Stratégies comportementales

- Solutions sucrées
 - Saccharose 24%
 - Glucose 30%
 - Lait mère
- 2 minutes avant le geste





Obésité maternelle



**Obésité
Diabète
Pathologie métabolique**



Whitaker Pediatrics 2004; Boney Pediatrics 2005

Association obésité maternelle et trouble des apprentissages/comportement

Table 3. Summary of the association between maternal pre-pregnancy obesity and children's cognitive and physical development

Outcome type	Association	Age (years)	Reference
IQ/ID	↓	7	Huang <i>et al.</i> ²¹
	↓	5	Neggers <i>et al.</i> ¹⁶
	↓	Up to 11.5	Heikura <i>et al.</i> ¹⁴ (NFBC 1986 birth cohort)≠
	↓	5	Bliddal <i>et al.</i> ^{20,a}
	↔	10	Pugh <i>et al.</i> ⁴⁰
	↔	8	Brion <i>et al.</i> ^{18,b}
General cognitive ability (<i>g</i> score)	↓	5 and 7	Basatemur <i>et al.</i> ^{19,a}
MDI/Cognitive composite score	↓	14 and 18 months	Casas <i>et al.</i> ²²
	↓	24 months	Van Der Burg <i>et al.</i> ³⁸
	↓	24 months	Hinkle <i>et al.</i> ¹⁵
	↔	24 months	Reynolds <i>et al.</i> ²⁵
	↔	12 and 24 months	Polańska <i>et al.</i> ^{24,b}
	↔	12 months	Islam 2000 [#]
Language	↑	6 months	Torres-Espinola <i>et al.</i> ^{41,c}
	↓	24 months	Reynolds <i>et al.</i> ^{25,d}
	↓	5-7	Tanda <i>et al.</i> ¹⁷
	↓	~6	Hinkle <i>et al.</i> ²³
	-	-	-

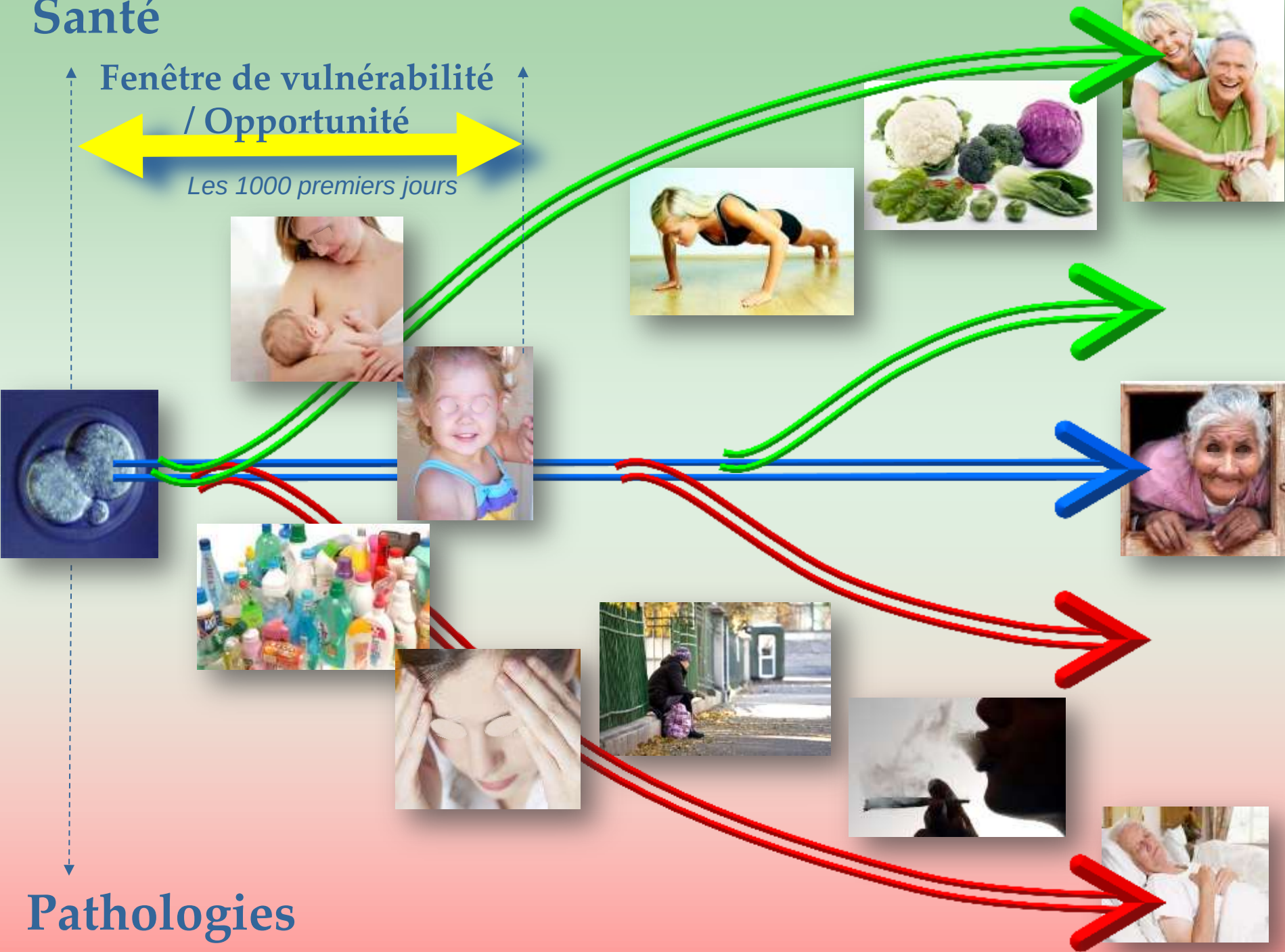
Association obésité maternelle et trouble des apprentissages/comportement

Causes ?

- Effets de l'environnement psycho-social;
- Mode de vie;
- Complications de la grossesse et de la période néonatale : HTA, pré-éclampsie, hypoglycémie, mal adaptation vie extra-utérine,...;
- Environnement familial et domestique;
- Allaitement maternel (*Rasmussen 2004, Oddy 2006*):
 - ↑ échecs (moins de prolactine)
 - ↓ Durée
- Inflammation et stress oxydant;
- Programmation épigénétique ;

Santé

Fenêtre de vulnérabilité
/ Opportunité
Les 1000 premiers jours



Pathologies

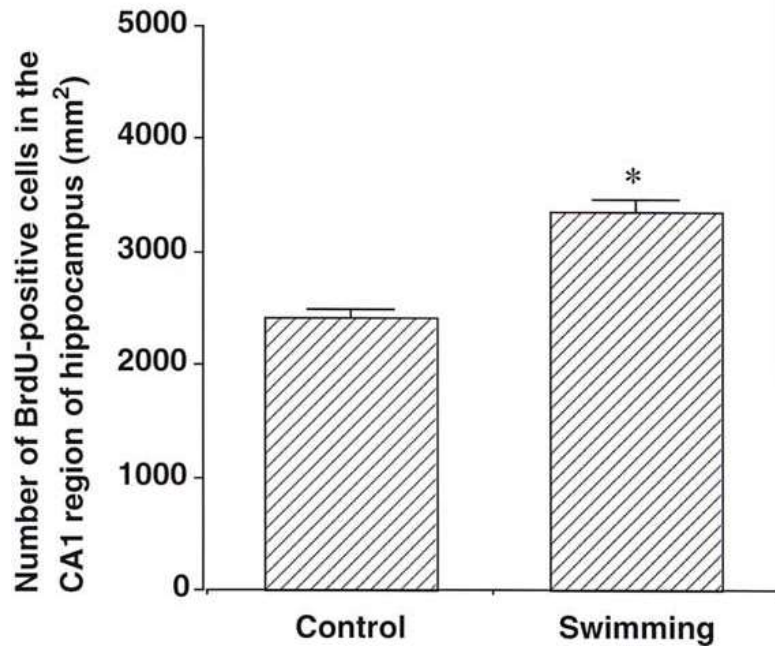


L'activité physique

L'activité physique réduit:

- la prise de poids
- le diabète gestationnel
- la macrosomie
- la dépression du post-partum

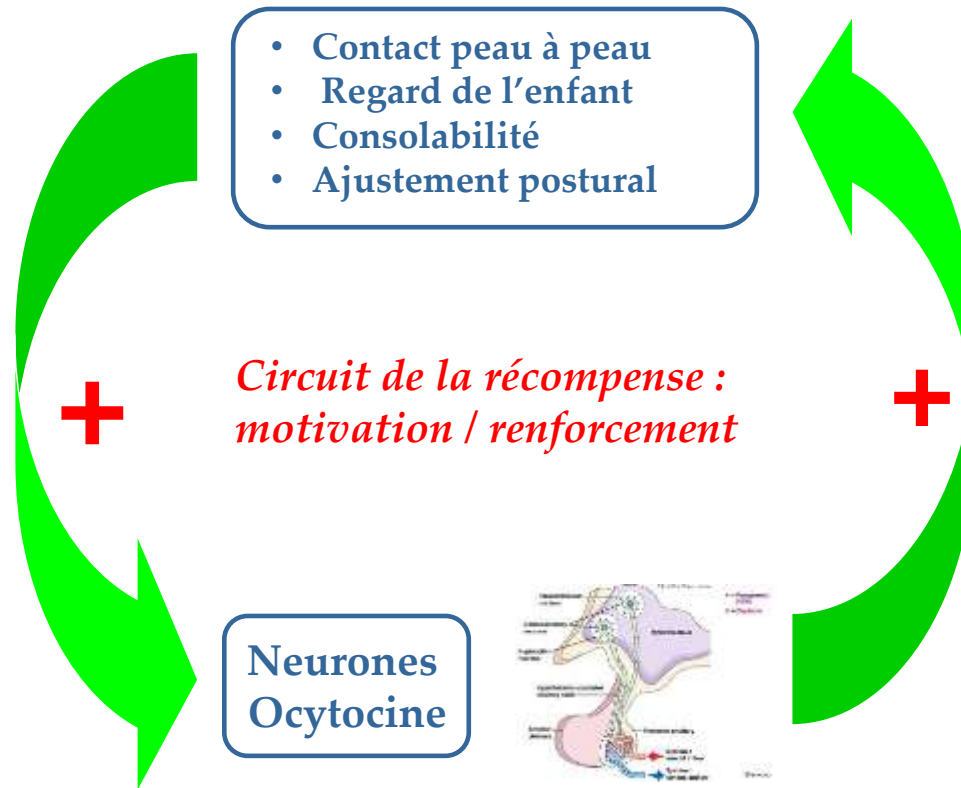
Exercices en piscine et développement psychomoteur



Prolifération des cellules
De l'hippocampe



Lee HH, Brain Dev. 2006



Attachement
« secure »

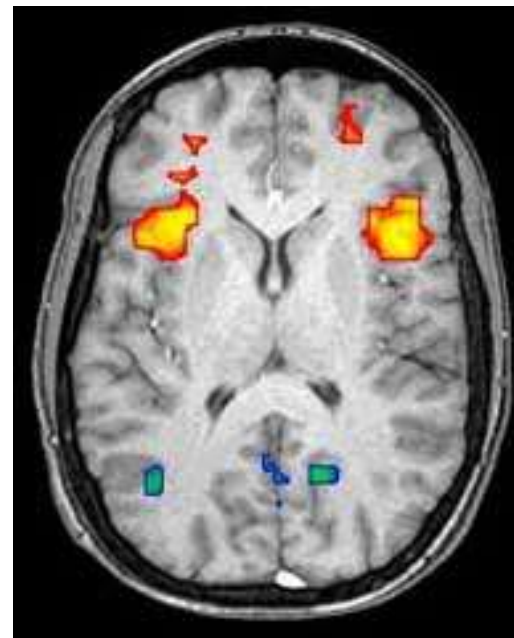


↓ Obésité

*Anderson et al. Attachment security and obesity in US preschool-aged children.
Arch Pediatr Adolesc Med. 2011;165:235-42*

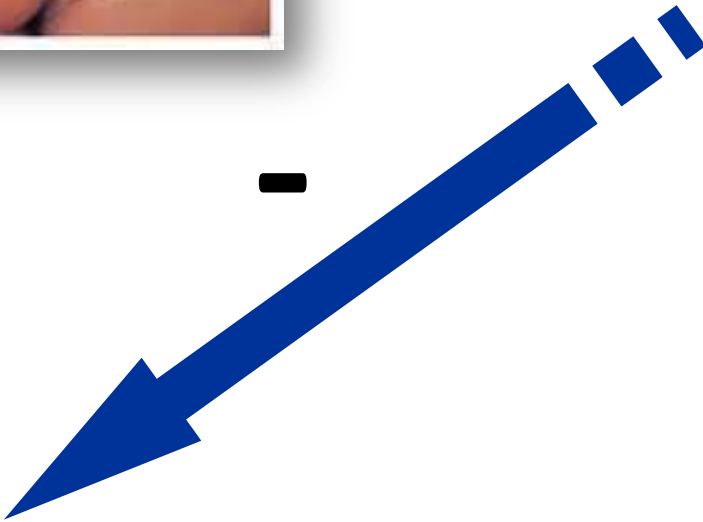


« PROXIMITE » Contact



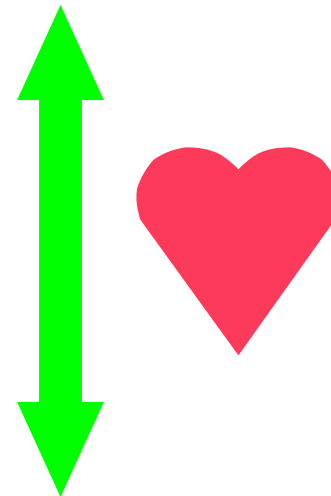


Neurones
Ocytocine



Amygdale / HPA

- ↓ *stress*,
- ↓ *colère*



- Lien mère – enfant
- Prendre soins de son enfant



**Facteurs
environnementaux**

**« Programmation »
*Fenêtre de vulnérabilité***

**Santé de
L'adulte**



Activité
Physique



Sédentarité



Toxiques



Précarité



Santé / Maladies
non
communicables



*Les premiers
1000 jours de vie*

Vitamin D



Déficit en Vitamine D pendant grossesse (CC < 50 nmole/l)

- **Pathologies de la grossesse:**
 - ↑↑ Pré-éclampsie;
 - ↑↑ Diabète gestationnel;
 - ↑↑ Vaginose;
- **Pathologies de l'enfant et de l'adulte:**
 - ↑↑ « Petit Age Gestationnel » (PAG);
 - ↑↑ pathologies allergiques;
 - ↑↑ diabète type I
 - ↑↑ pathologies cardiovasculaires à l'âge adulte (mal-programmation axe rénine-angiotensine-aldostérone)
 - ↑↑ insulino-résistances à l'âge adulte

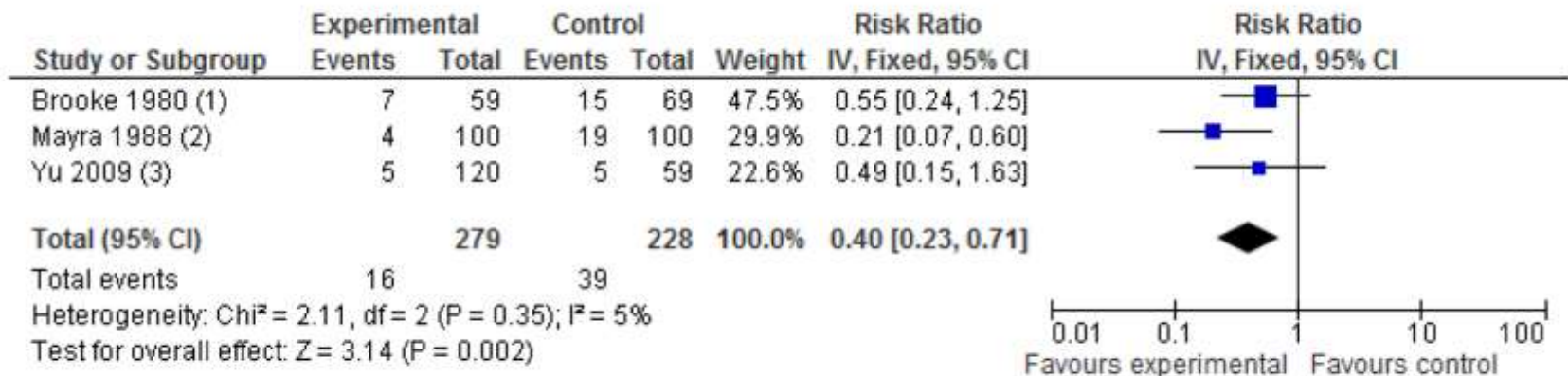
VitaminD



Supplémentation en Vitamine D pendant grossesse

- ↑ CC de vitamine D chez la mère et l'enfant;
- ↓ Carence en Vitamine D chez la mère et l'enfant;
- ↓ « Petit pour Age Gestationnel » (PAG)

Combined daily or bolus supplementation and low birthweight



(1) Daily 1000 IU D2 vs placebo

(2) Intervention group received 600,000 IU vitamin D3 at 7th and 8th month of gestation

(3) Intervention group pooled 800 IU/daily with bolus 200,000 IU group

Effets de la supplémentation en VitD pendant la grossesse

Table 3. Treatment Comparisons for Primary and Secondary Outcomes in the Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial

	Vitamin D, IU/d			
	4400	400	Difference (95% CI)	P Value ^a
No. of offspring	405	401		
Coprimary End Points^b				
Asthma or recurrent wheeze in first 3 y of life ^c				
Positive, No. (%)	98 (24.3)	120 (30.4)	-6.1 (-30 to 18)	.051
HR (95% CI)	0.8 (0.6 to 1.0)	1 [Reference]		
25 Hydroxyvitamin D ≥30 ng/mL ^d				
Women positive, No. (%)	289 (74.9)	133 (34.0)	40.9 (34.2 to 47.5)	<.001
Secondary End Points Among Offspring				
In first 3 y of life				
Eczema with rash ^c				
Positive, No. (%)	83 (21)	89 (23)	-2 (-17 to 13)	.56
HR (95% CI)	0.9 (0.7 to 1.2)	1 [Reference]		
Lower respiratory tract infections ^e				
Any, No. (%)	129 (31.9)	137 (34.2)	-2.3 (-9.1 to 4.4)	.07
Unique events reported, No.	222	276		
Negative binomial rate ratio (95% CI)	0.8 (0.6 to 1.0)	1 [Reference]		

Moins d'asthme à 3 ans

Recommandations



« Rappel du repère PNNS : poisson au moins deux fois par semaine, frais, surgelé ou en conserve, dont au moins un poisson gras (maquereau, sardine, etc.) »



The FDA's new advice on fish: it's complicated

Katharine D. Wenstrom, MD

AJOG, 2014

TABLE

US Food and Drug Administration 2010 dietary guidelines for Americans

Common varieties	Milligrams of omega-3 fatty acids (eicosapentaenoic [EPA] and docosahexaenoic [DHA]) per 4 ounces of cooked fish	Micrograms of mercury per 4 ounces of cooked fish
Salmon: Atlantic, Chinook, Coho	1200–2400	2
Anchovies, Herring, and Shad	2300–2400	5–10
Mackerel: Atlantic & Pacific (not King)	1350–2100	8–13
Tuna: Bluefin & Albacore	1700	54–58
Sardines: Atlantic & Pacific	1100–1600	2
Oysters: Pacific	1550	2
Trout: Freshwater	1000–1100	11
Tuna: White (Albacore) canned	1000	40
Mussels: Blue	900	NA ^a
Salmon: Pink & Sockeye	700–900	2
Squid	750	11
Pollock: Atlantic & Walleye	600	6
Martin	250–1030 ^b	68
Crab: Blue, King, Snow, Queen, & Dungeness	200–550	9
Tuna: Skipjack & Yellowfin	150–350	31–49
Flounder, Plaice, & Sole (Flatfish)	350	7
Clams	200–300	<1
Tuna: Light canned	150–300	13
Catfish	100–250	7
Cod: Atlantic & Pacific	200	14
Scallops: Bay & Sea	200	8
Haddock & Hake	200	2–5
Lobster: American	200	47
Crayfish	200	5
Tilapia	150	2
Shrimp	100	<1
Orange Roughy	42	80
Varieties that should not be consumed by women who are pregnant or breastfeeding or by young children		
Shark	1250	151
Tilefish: Gulf of Mexico	1000	219
Swordfish	1000	147
Mackerel: King	450	110

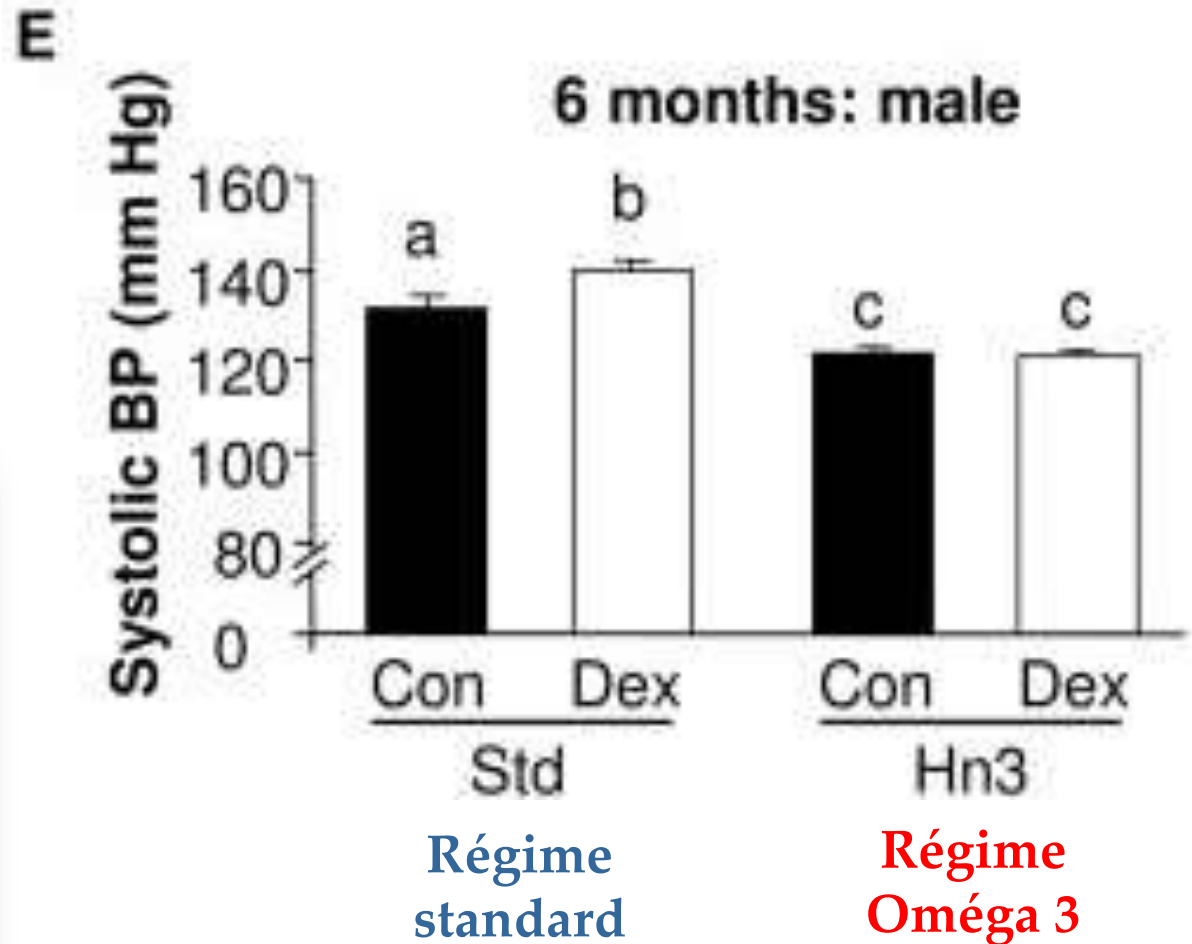
Reproduced from the US Food and Drug Administration. 2010. Dietary guidelines for Americans. Available at: <http://www.cnpp.usda.gov/DGAs2010-policy/document.htm>. Accessed Aug. 28, 2014.

^a NA, not available. It is likely to be comparable with the levels in oysters and clams. ^b The value for blue martin is 250; the value for striped martin is 1030.

Wenstrom. The FDA's new advice on fish. Am J Obstet Gynecol 2014.

Alimentation maternelle

Prévention de l'HTA
par les Oméga 3



Manger bio ?

Pourquoi ? :

- ↓ exposition pesticides, fungicides;
- Plus de polyphénols antioxydants;
- Geste écologique / Développement durable;
- Bénéfices pour la Santé ?
 - Principe de précaution (effet « cocktail »)
 - Mycotoxines ?
 - Mieux tomates non bio que frites bio !





INITIATIVE HÔPITAL
AMI DES
BÉBÉS

- Promotion allaitement maternel;
- Culture de la bienveillance, accueil;
- Favorise le bien-être;
- Renforce les interactions précoces



Préservation du Capital Santé



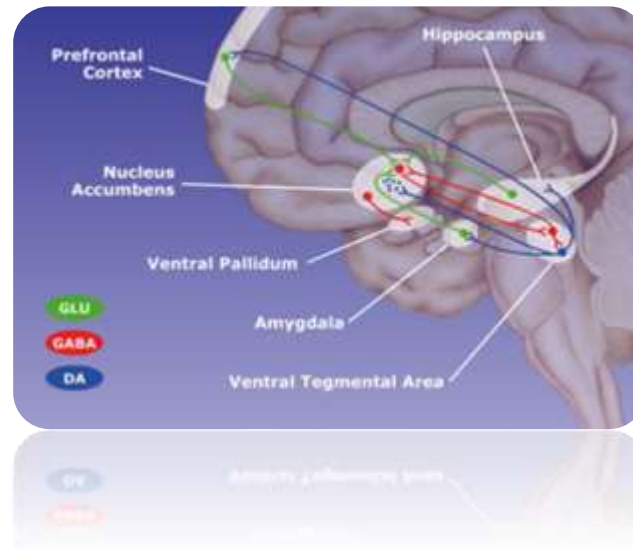


Allaitement

↑ adaptabilité
à l'environnement

↑ liens d'attachement
mère-enfant

↑ Ocytocine



↓ Anxiété

↓ réponse
au stress

↓ Dépression

FHU « 1000 Jours pour la Santé »



Plasticity of post-natal brain

V Prevot



Nutritional modulation of inflammation

F Gottrand



Perinatal environment and Health

L Storme



Jeanne de Flandre
Hôpital Universitaire
Mère-Enfant

+ Pediatric Clinical Investigation Center



Prevention of the consequences of Mother-Child infection

A Duhamel



Impact of chemical environment on the health

JM Lo Guidice



Perinatology & toxic risk

V Bach



Gamétogénèse et qualité du gamète

V Mitchell



Emotion & Conscience

P Thomas



Interdisciplinary research, therapeutic innovation

P Odou

Expérimentale

Clinique

Epidémiologie



Les « 1000 premiers jours de vie »: *Une fenêtre d'opportunité pour notre Santé future*

Work package 1

*Réduire l'exposition
aux toxiques*

Work package 2

**Comment
notre mode de vie
-nutrition, activité,
Allaitement-
préserve
notre Santé future**

Work package 3

**Le bien-être au cours
des 1000 premiers jours
de vie pour promouvoir
notre qualité de vie
future**

**From
Research
to
Society**

WP4 – « Prévention pour la Santé »
**Programme d'éducation à la Santé pour prévenir
les maladies non communicables de l'adulte**

WP5 – « Education pour la Santé »
**Nouveaux outils d'enseignement pour diffuser les connaissances
sur l'origine développementale de la Santé**

Attention à mon environnement !:
Je suis entrain de programmer mes
systèmes homéostatiques !!!

