

# Quelles passerelles entre l'environnement et le génome du foetus et du nouveau-né ?

\*\*\*

*Laurent STORME*

\*



# Restriction de croissance intra-utérin (RCIU)

---

- Insuffisance placentaire
- Preeclampsie



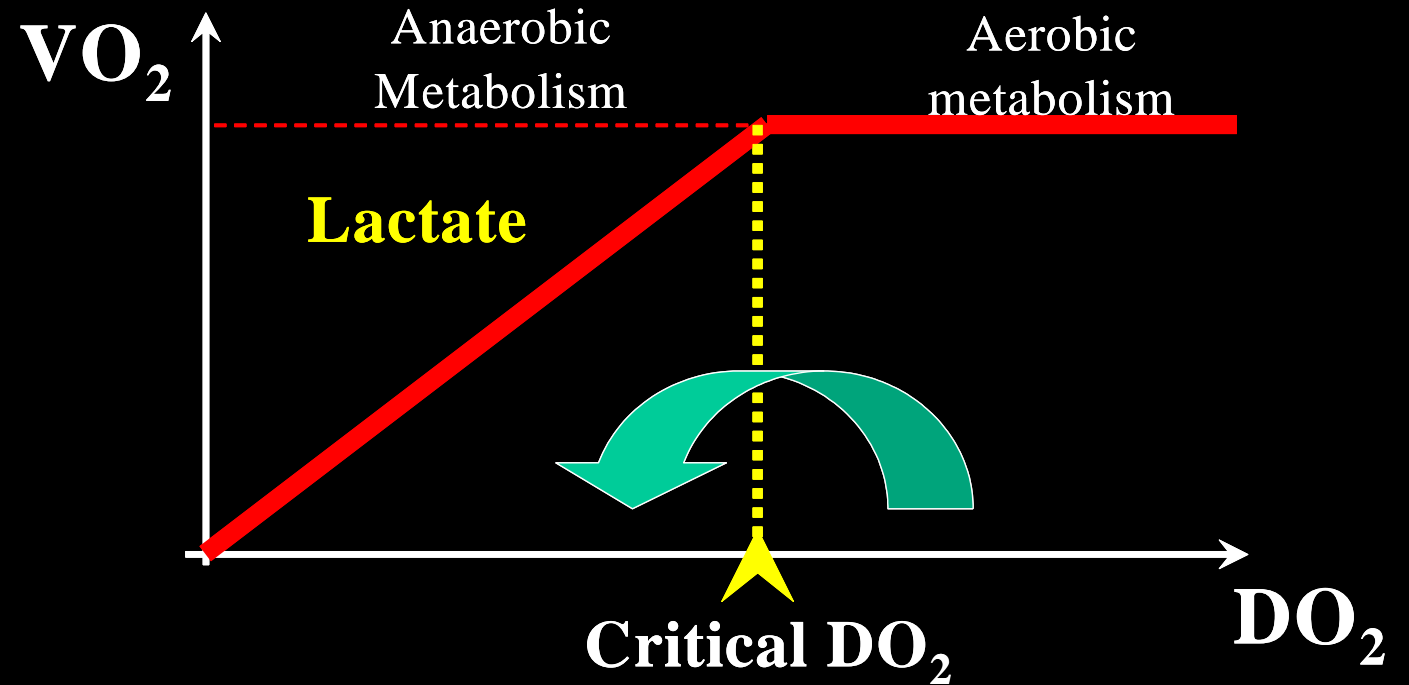
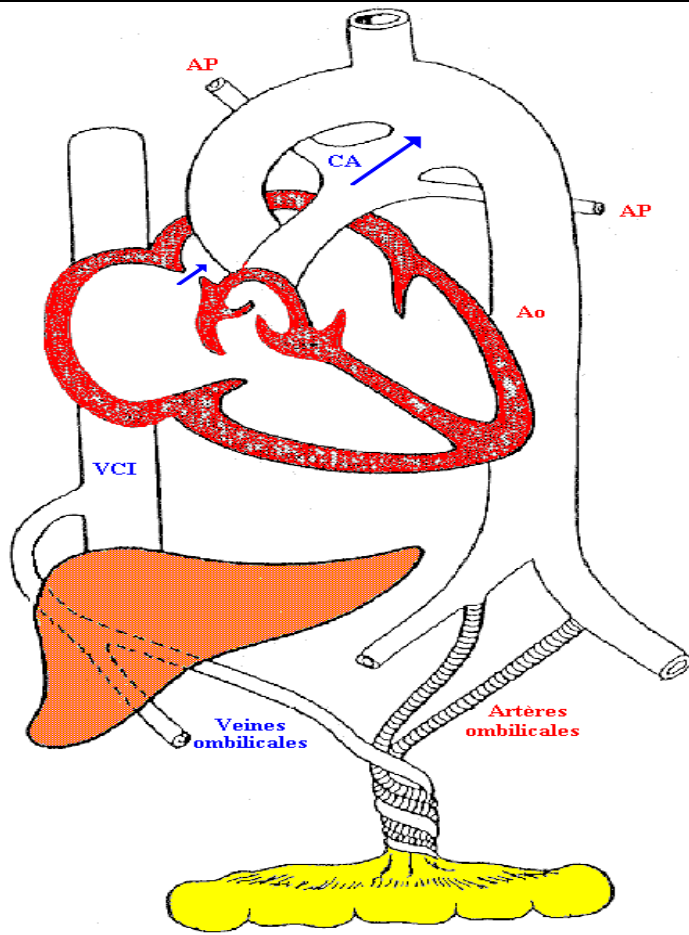
**RCIU**  
**Prématurité**



**Syndrome métabolique**  
(Hypertension,  
Diabète Type 2,  
Dyslipidémie...)

# Insuffisance placentaire Pre éclampsie

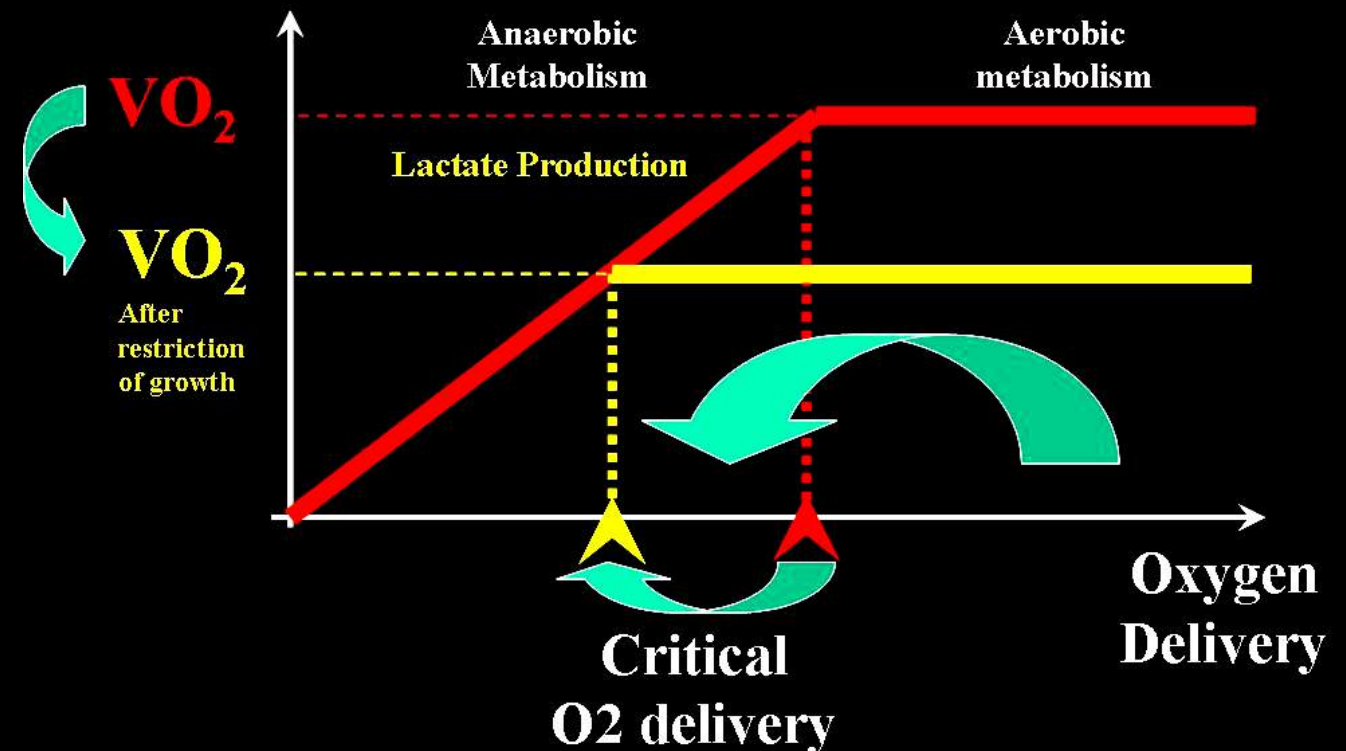
**PaO<sub>2</sub> foetale  
8-10 mmHg !!!**



# Adaptation foetale à l'insuffisance placentaire

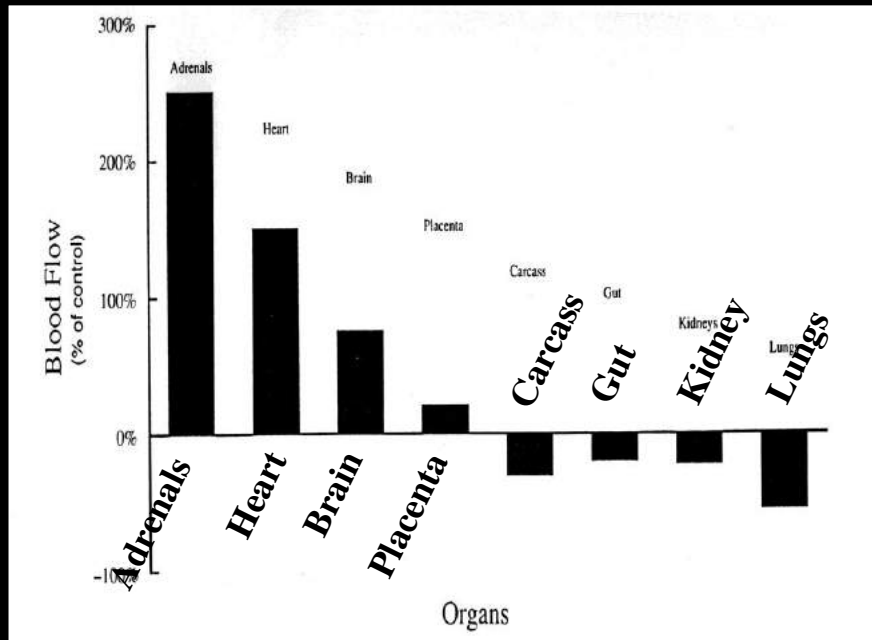
## 1. Arrêt de la croissance foetale

- Diminue la consommation d'O<sub>2</sub> de 30% ;

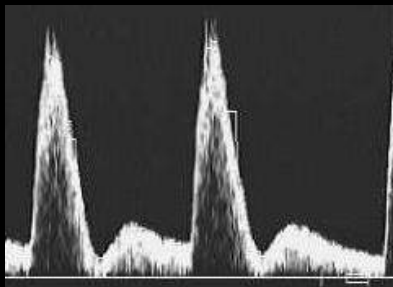


## 2. Redistribution du débit cardiaque = « Réflexe du plongeon »

*Polin et al, 2006*

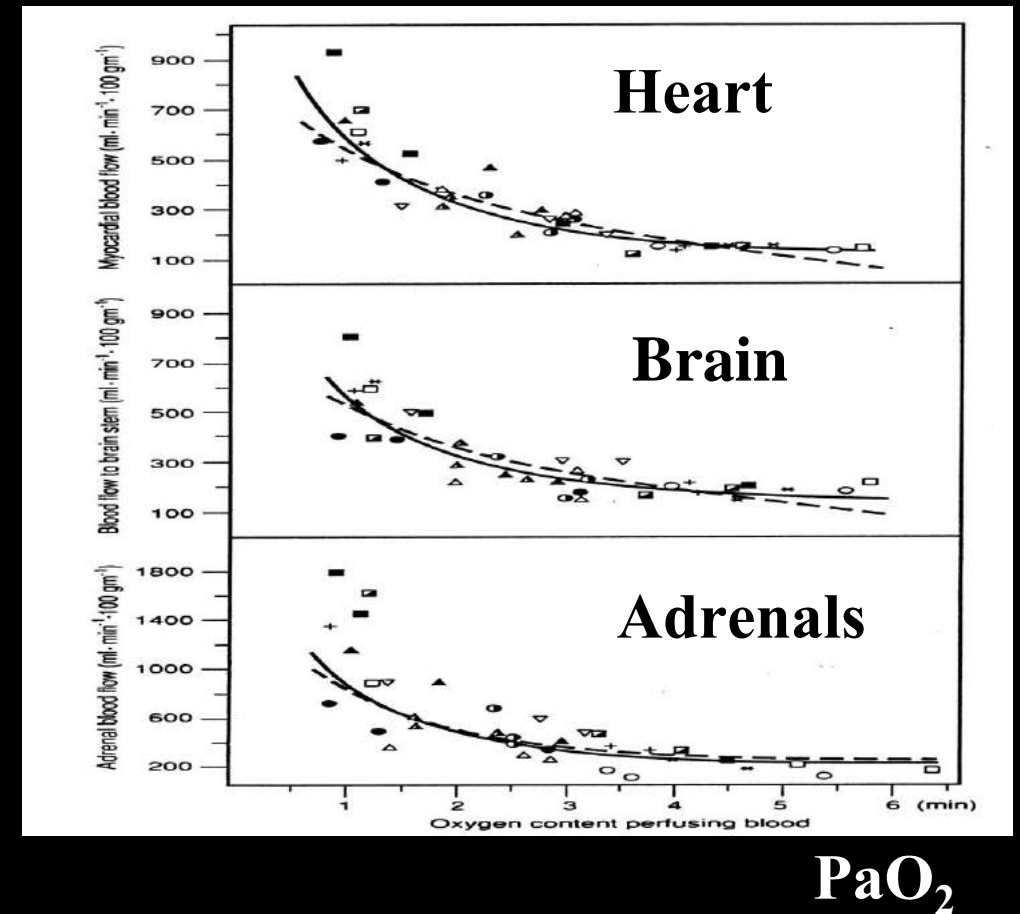


% de changement du débit



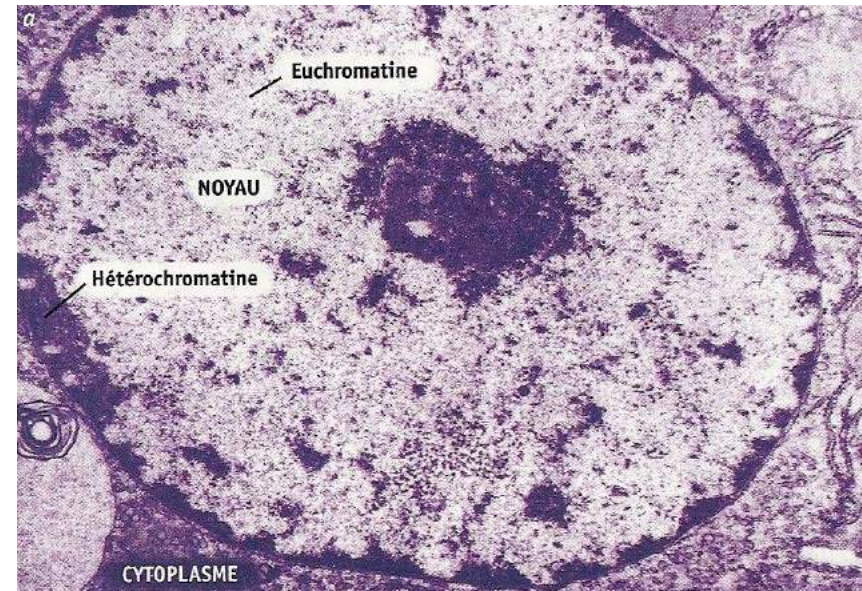
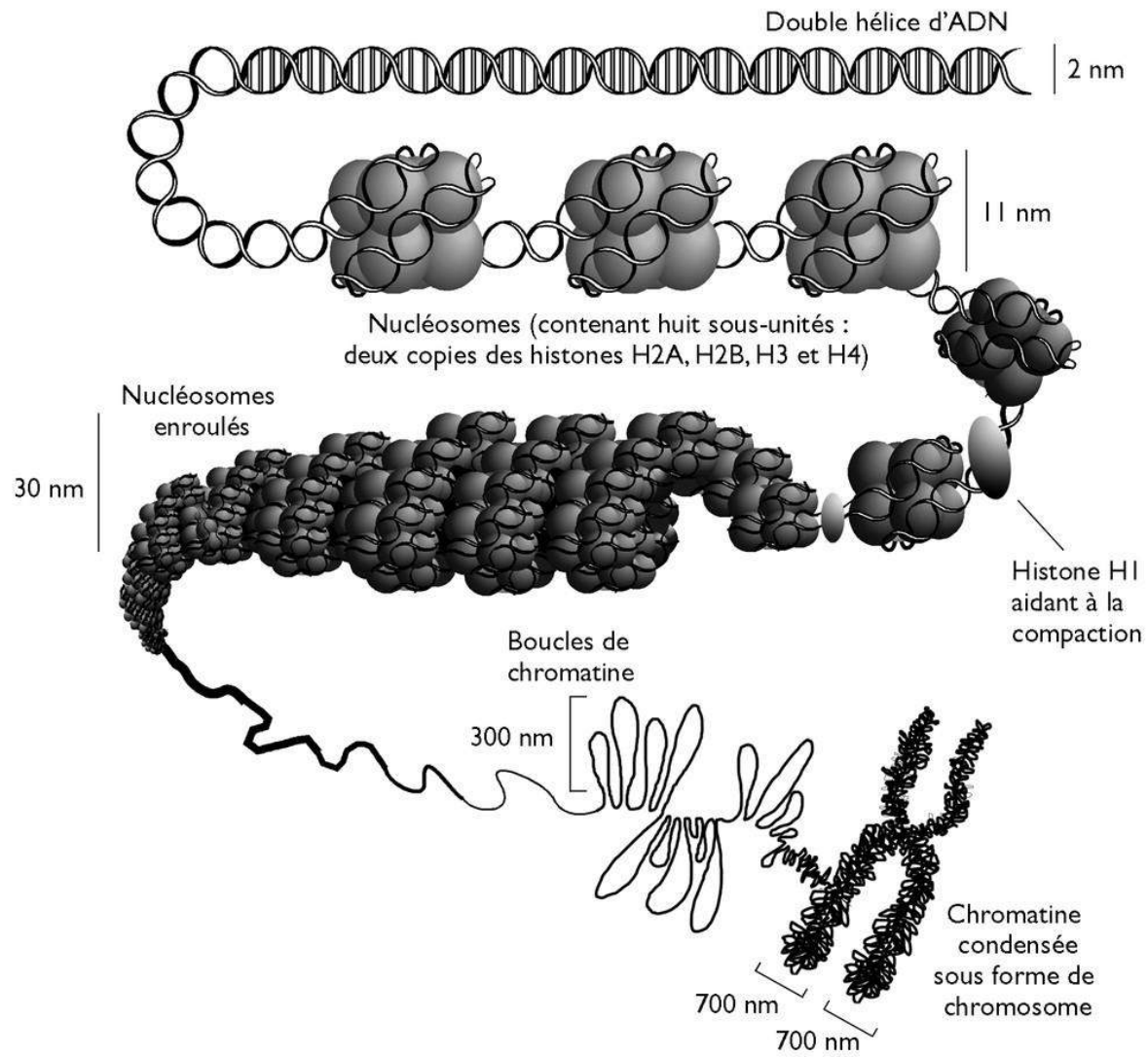
Altération  
Du Doppler  
Foetal

### Débit sanguin



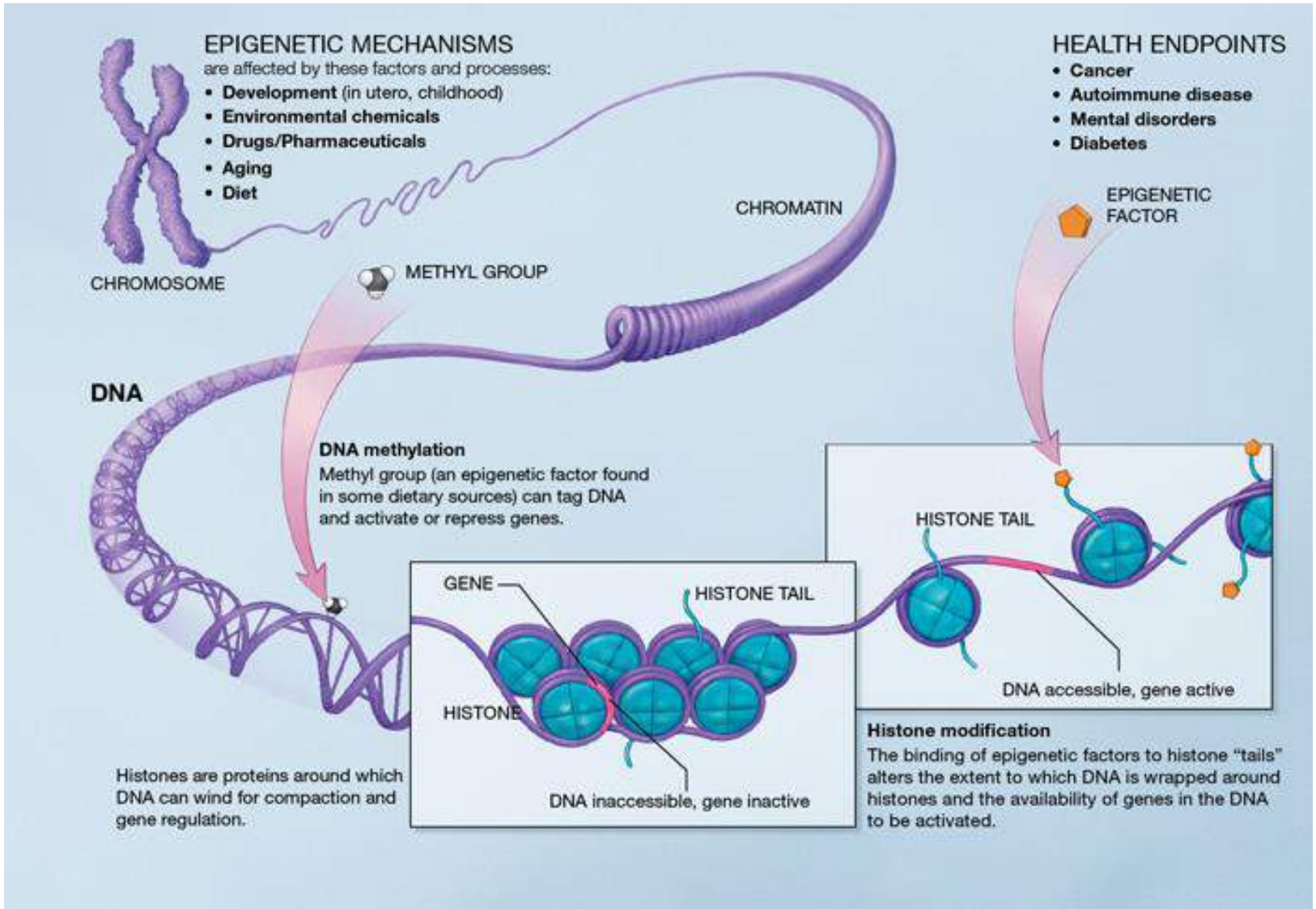
PaO<sub>2</sub>

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





# DOHaD : « Developmental Origin of Health and Disease »



Interactions Gène-Environnement  
*Mécanismes épigénétiques*

**Marques épigénétiques**

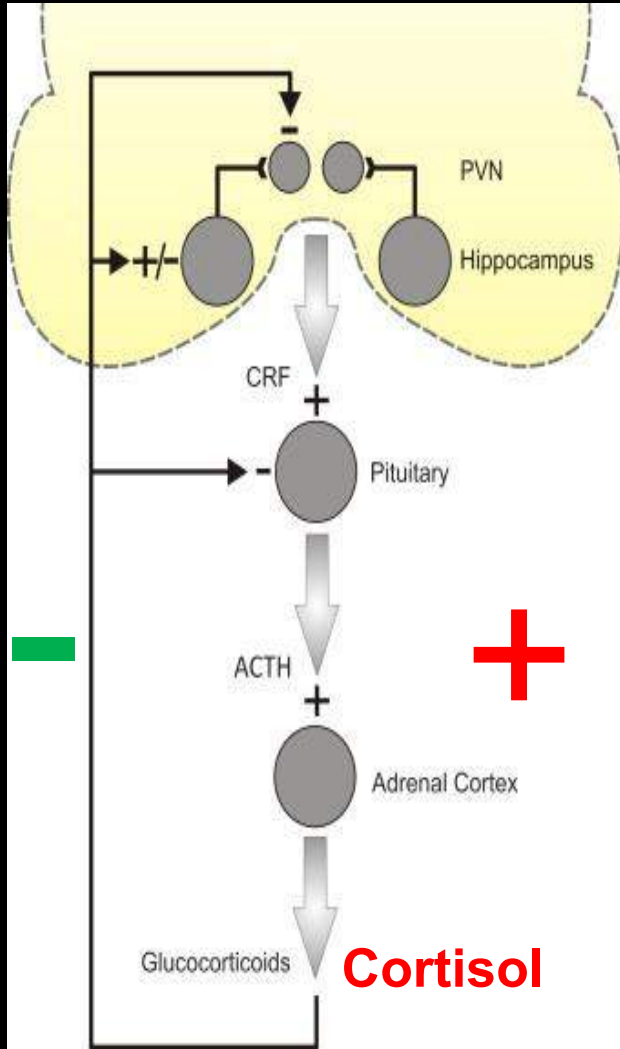


# Mécanisme de susceptibilité au diabète de type II

Foetus

Adult

**Hypoxie foetale**



**↑ reactivité  
Corticotropic axis**

**Insulin  
resistance**

**↓ Ilots de  
Langerhans**

**↓ Insulin  
production**

*Phillips, JCEM. 1998*

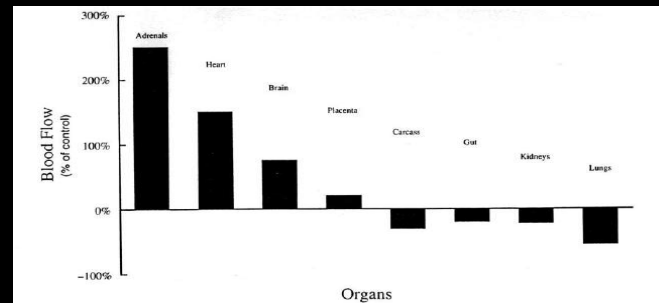
# Mécanismes de la prédisposition à l'hypertension artérielle

Foetus

Adulte

Insuffisance placentaire

Hypoxie  
foetale



Blood redistribution

↑↑  
Contrainte  
cisaillement

Altère le  
contenu en  
élastine des  
vaisseaux

Changement permanent  
La vie durant

# Allaitement maternel

---

Enfants prématurés



- ↓ Obésité chez l'adulte;
- ↓ pression artérielle chez adolescent;
- Meilleur score cognitif chez adolescent;

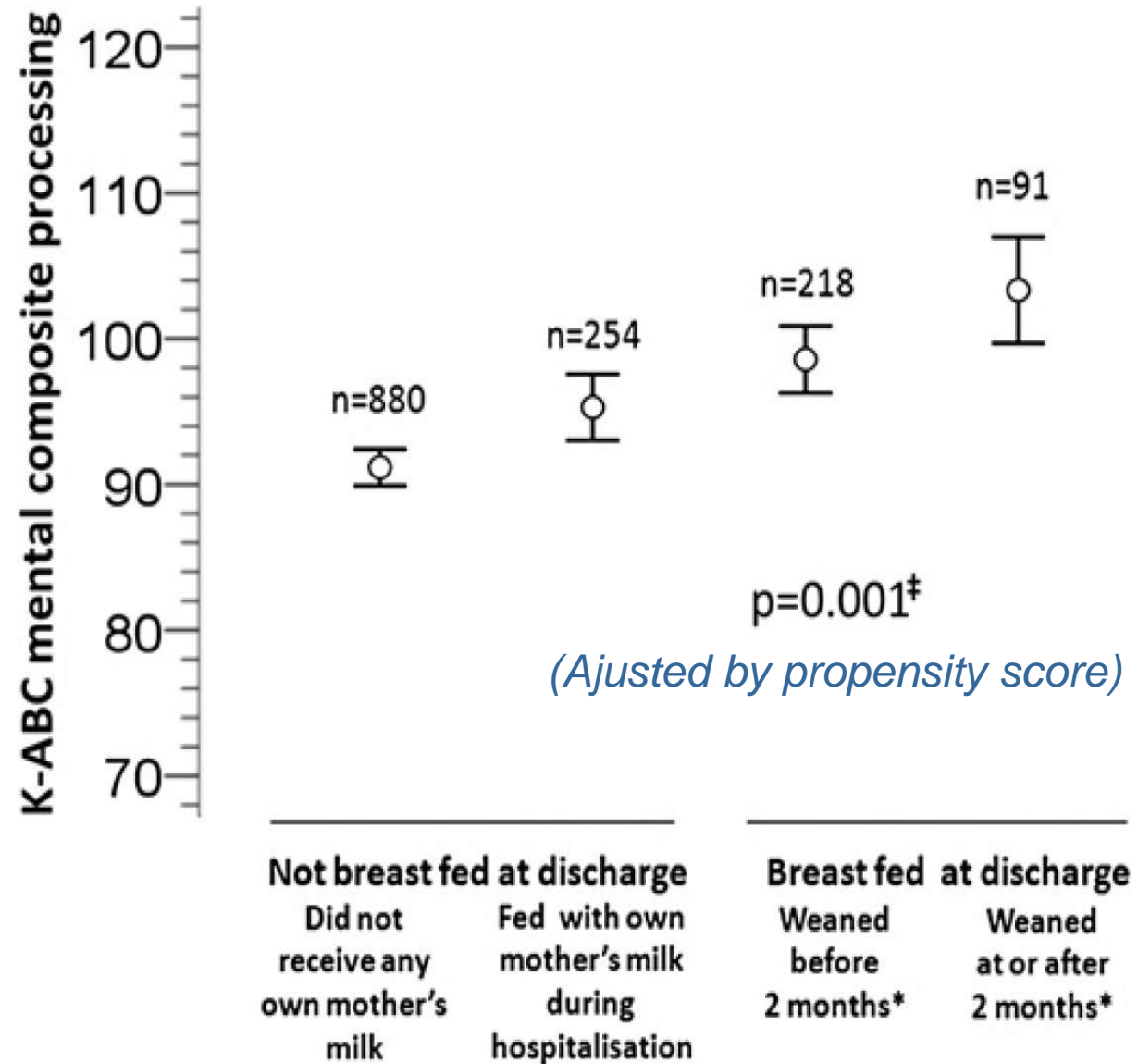
*Angelsen NK, Arch Dis Child 2001*

*Roze JC, BMJ Open 2012*

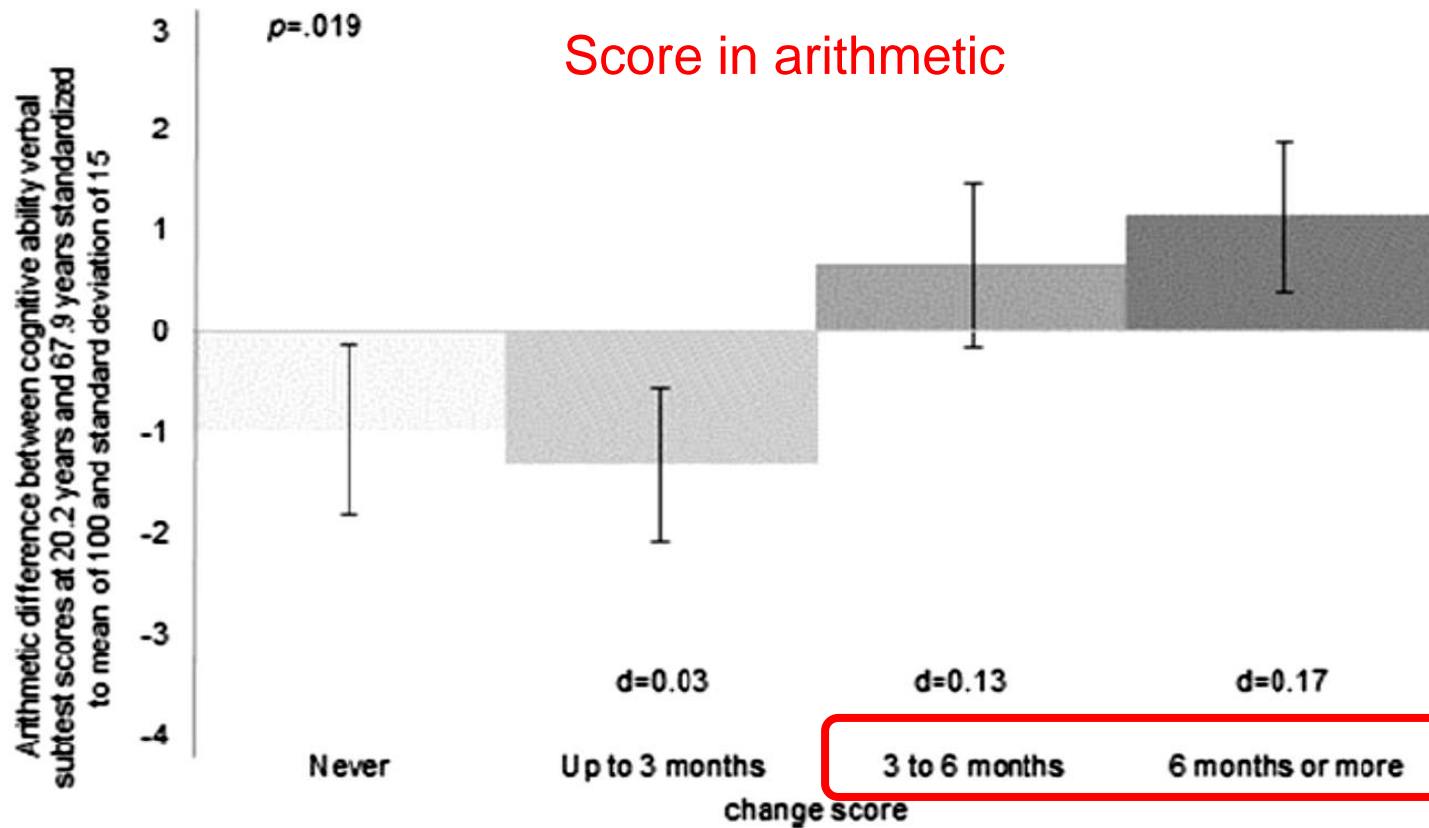
*Singhal A, Lancet 2001*

*Singhal A, Lancet 2004*

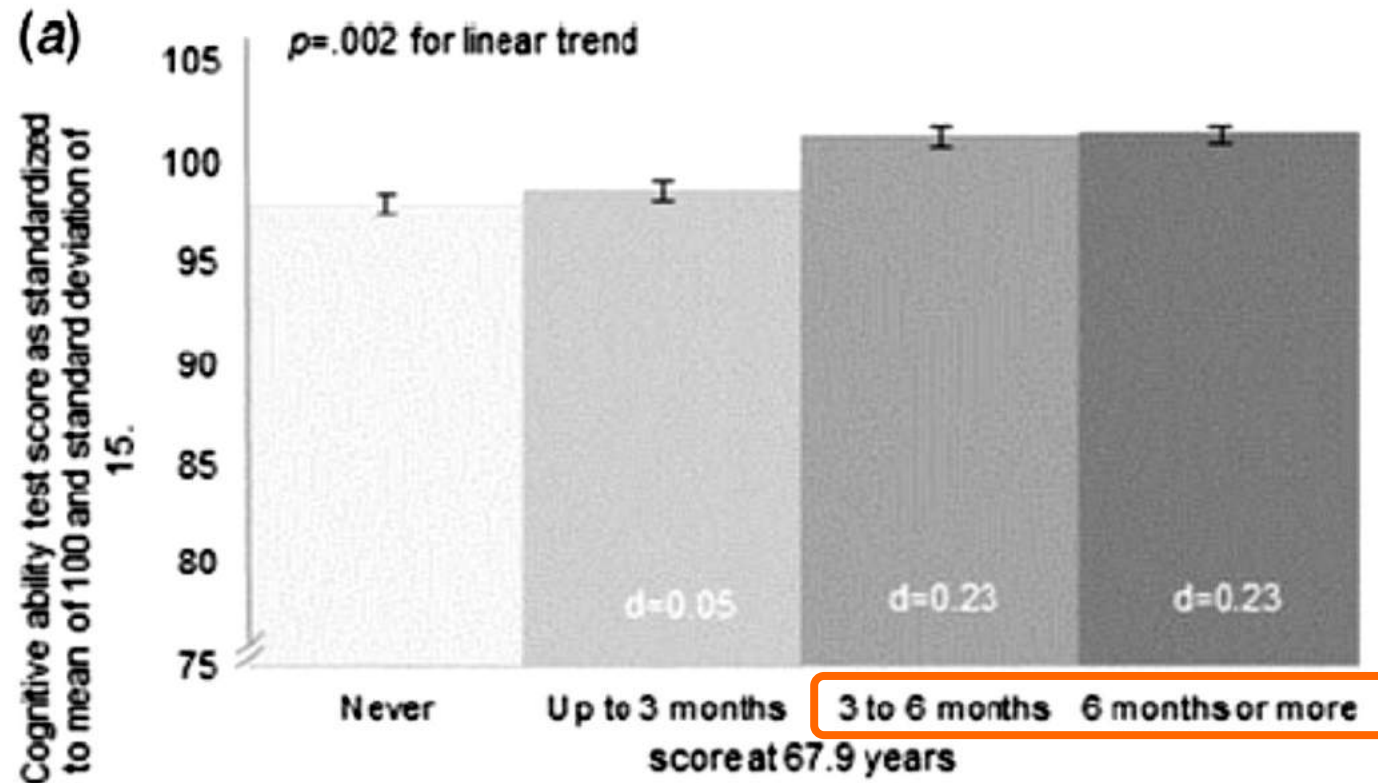
## Devenir neuro-développemental à 5 ans



# L'allaitement maternel est associé à un meilleur score cognitif à 20 ans



# L'allaitement maternel est associé à un meilleur score cognitif à 67 ans





# Allaitement maternel et QI

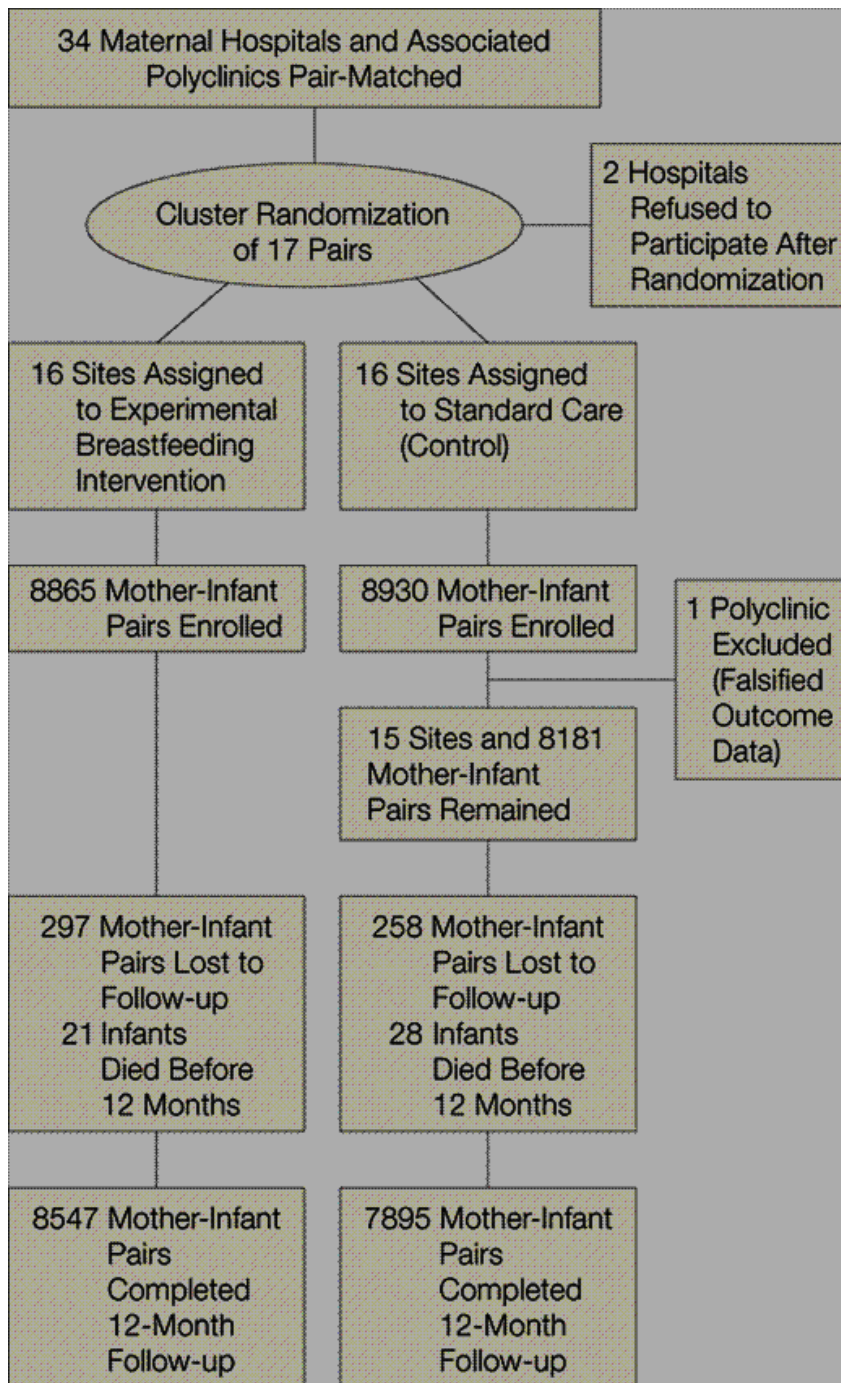
## Méta-analyse

**Table 2** Breastfeeding and mean difference in cognitive development scores in later life: random-effects meta-analyses by subgroup

	Number of estimates	Mean difference (95% confidence interval)	p-value	% heterogeneity explained
Age group				
1 to 9 years	13	4.12 (2.50; 5.73)	<0.001	6.4%
10 to 19 years	5	1.92 (0.43; 3.40)	0.02	
Study size				
<500 participants	7	3.61 (1.59; 5.63)	<0.001	0.0
≥500 participants	11	3.36 (1.97; 4.74)	<0.001	
Control for maternal IQ				
No	9	4.10 (1.94; 6.25)	<0.001	3.9%
Yes	9	2.62 (1.25; 3.98)	<0.001	
Setting				
High-income country	16	3.65 (2.40; 4.90)	<0.001	0.0
Middle-/low-income country	2	1.88 (-0.07; 3.83)	0.06	
Categorisation of breastfeeding				
Ever breastfed	7	3.62 (1.66; 5.59)	<0.001	0.0
Breastfed for a given number of months	11	3.40 (1.73; 5.07)	<0.001	
Total	18	3.44 (2.30; 4.58)		

- 17 études;
- Tests score cognitif entre 1 et 17 ans;
- Bénéfice de l'allaitement : 3,4 points QI (IC95%: 2,30-4,58)
- Après ajustement sur QI maternel: 2,6 points QI (IC95%: 1,25-4)

# PROBIT



- 17 000 dyades mères-enfants incluses;
- 31 maternités randomisées;
- Taux d'allaitement exclusif à 3 mois: 43 % contre 6%
- Taux d'allaitement exclusif à 3 mois: 8% contre 0,6%

*Kramer M, Etude PROBIT, JAMA 2001*

## La promotion de l'allaitement maternel a réduit le risque d'allergie

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.

# Allaitement maternel et maladies métaboliques (obésité, diabète)

## Méta-analyse

**Table 1.** Studies reporting causality between exclusive breastfeeding and lower risk of childhood obesity.

AUTHORS (YEAR), COUNTRY OF ORIGIN	STUDY DESIGN	OBESITY RISK REDUCTION	ODDS RATIO (95% CONFIDENCE INTERVAL [CI])
<i>Zheng et al</i> (2014), <sup>29</sup> China	Longitudinal	13% (breastfeeding duration: 3–5 months) 27% (breastfeeding duration: ≥6 months)	0.87 (0.77–0.99) 0.73 (0.56–0.95)
<i>Anderson et al</i> (2013), <sup>19</sup> USA	Cross-sectional	Not provided (breastfeeding duration: ≥6 months)	0.79 (CI: 0.69–0.91) <sup>a</sup>
<i>Armstrong and Reilly</i> (2002), <sup>20</sup> UK	Cross-sectional	Not provided	0.70 (0.61–0.80) <sup>b</sup>
<i>Horta et al</i> (2007), <sup>73</sup> Brazil and Switzerland	Systematic review/ meta-analysis	Not provided	0.78 (0.72–0.84)
<i>Yan et al</i> (2014), <sup>75</sup> China	Meta-analysis	Not provided	0.78 (0.74–0.81)
<i>Owen et al</i> (2005), <sup>76</sup> UK	Systematic review	Not provided	0.43 (0.33–0.55) <sup>c</sup> 0.88 (0.85–0.90) <sup>d</sup>
<i>Harder et al</i> (2005), <sup>74</sup> Germany	Meta-analysis	4% (breastfeeding duration: 1–3 months)	0.81 (0.74–0.88)

<sup>a</sup>Adjusted for child's race/ethnicity, maternal age, maternal smoking, and child's birth weight.

<sup>b</sup>Adjusted for socioeconomic status, birth weight, and sex.

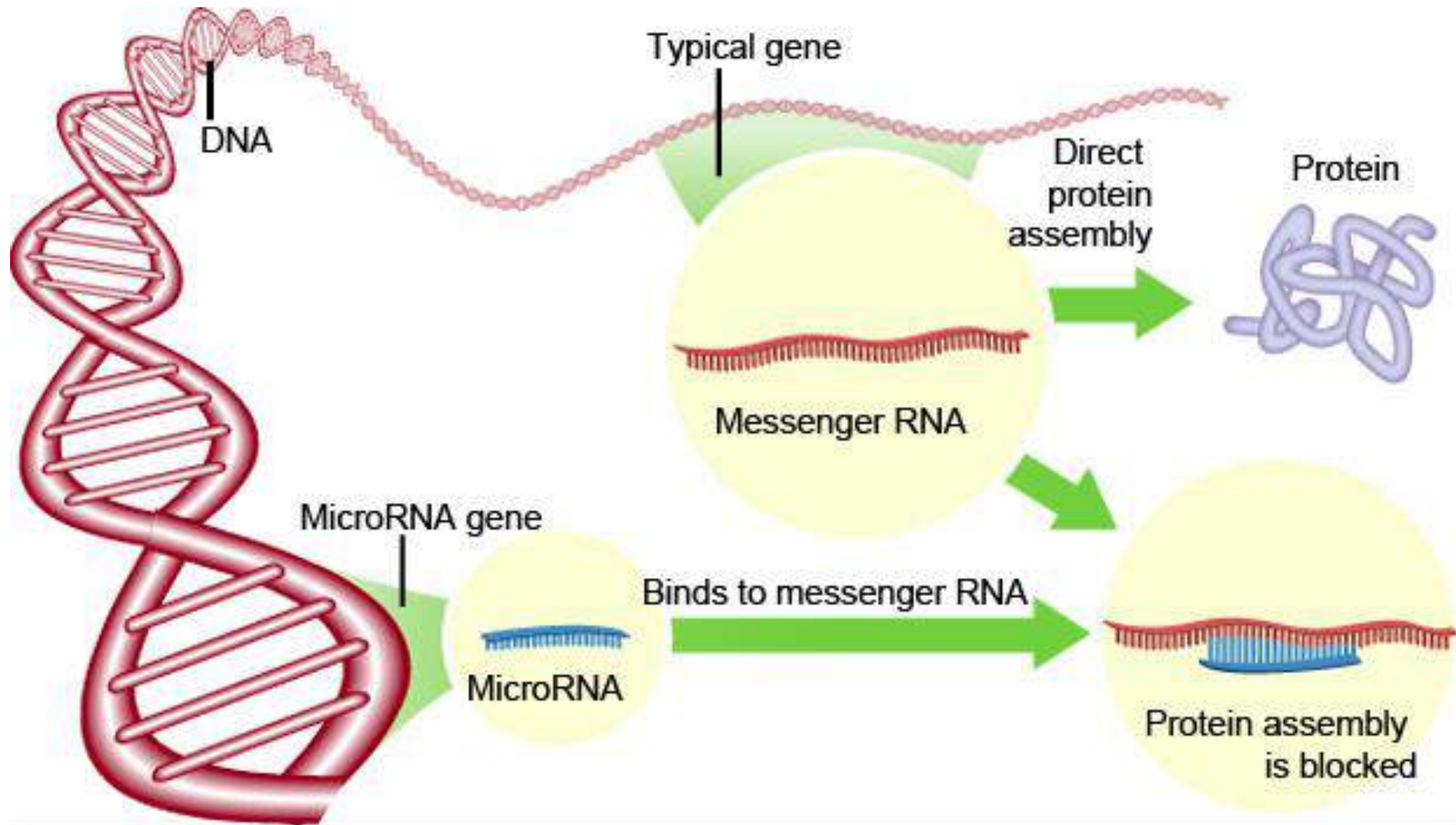
<sup>c</sup>Small sample size (n < 500).

<sup>d</sup>Large sample size (n ≥ 500).

**Baisse de 4% / mois d'allaitement maternel**

*Uwaezuoke, Clinical Medicine Insight 2023*

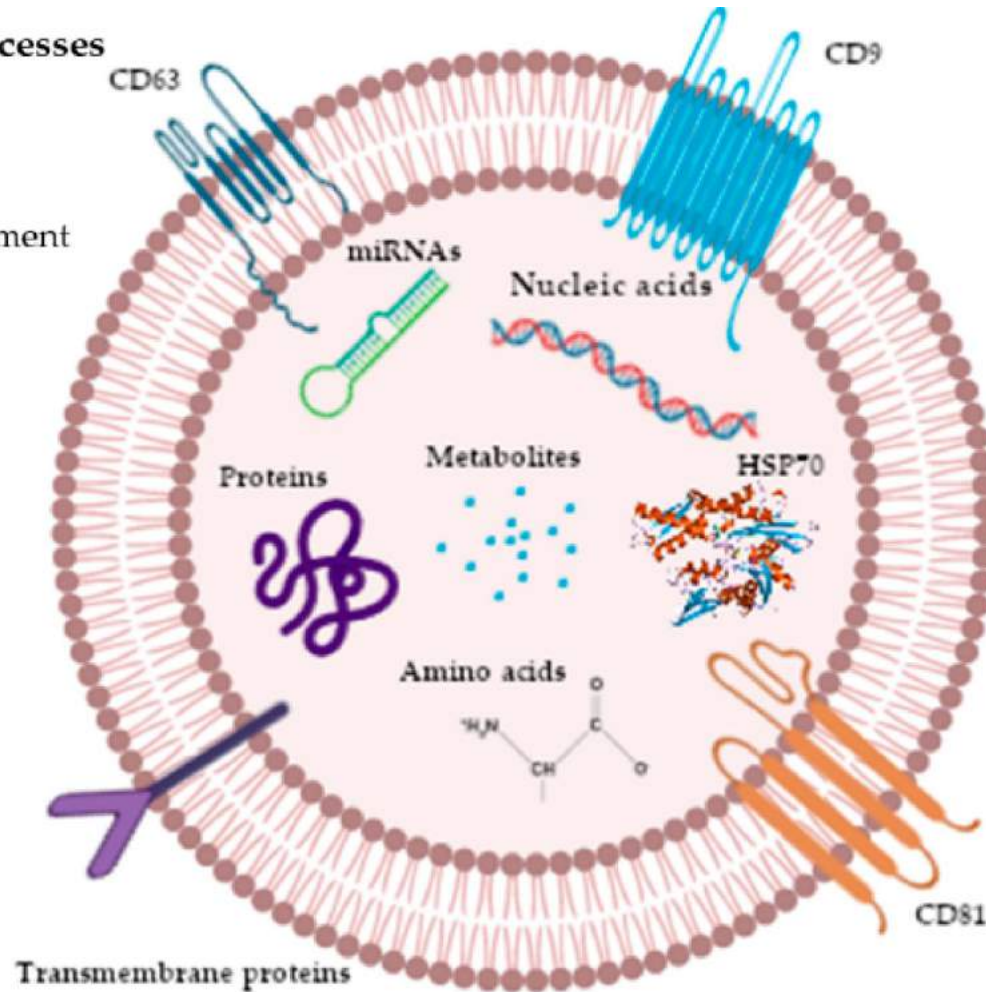




Les microARN contrôlent la production de protéines

## Roles in biological processes

- Angiogenesis
- Coagulation
- Immune system development and regulation
- Antigen presentation
- Inflammation
- Cell proliferation
- Cell differentiation
- Apoptosis



## Roles in diseases

- Cancer
- Neurodegenerative diseases
- Infections
- Autoimmune diseases

**> 1000 microARN différents dans le lait de femme :**

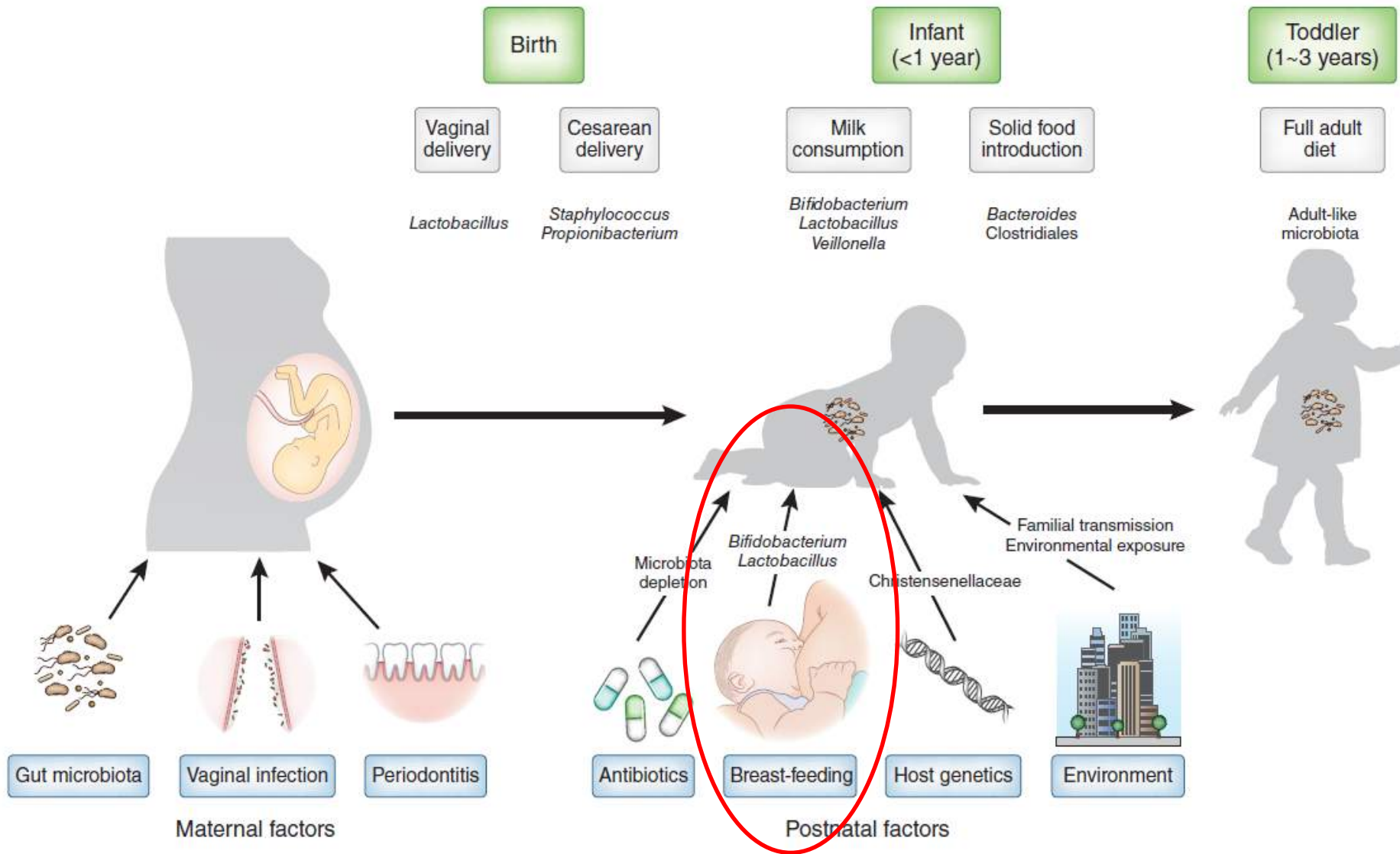
- Composition adaptée à l'enfant prématuré;
- Réduit les effets néfastes du stress;
- Favorise diversité microbiote,
- ....

## Exosomes dans le lait de mère

*C De La Torre Gomez, Front Genet 2018*



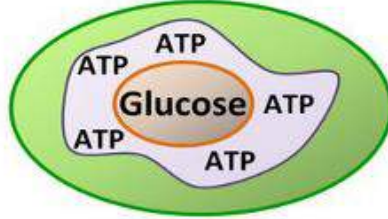
# Déterminants du microbiote digestif



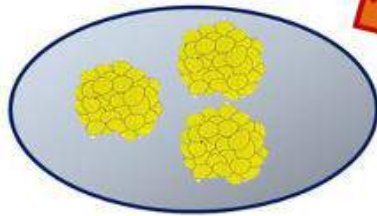
**7. Modulation du SNC  
(axe intestin-cerveau)**



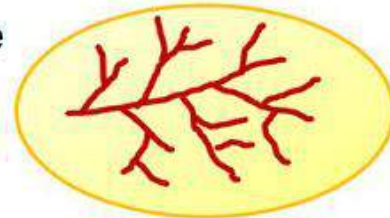
**6. Fermentation des fibres alimentaires en AGCC**



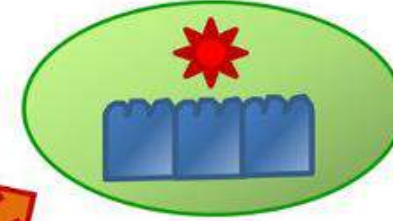
**5. Stockage des graisses**



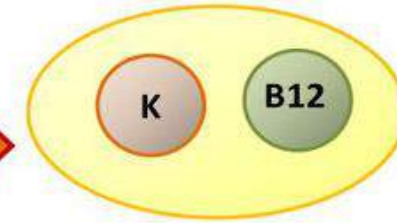
**4. Angiogenèse intestinale**



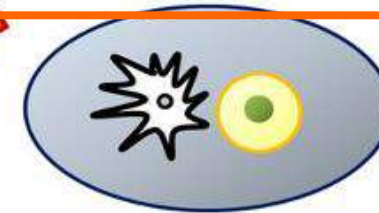
**1. Protection contre les pathogènes**



**2. Synthèse de vitamines**



**3. Développement du système immunitaire**



# Altération du microbiote

Naissance par césarienne,  
Antibiotiques,  
Pas d'allaitement

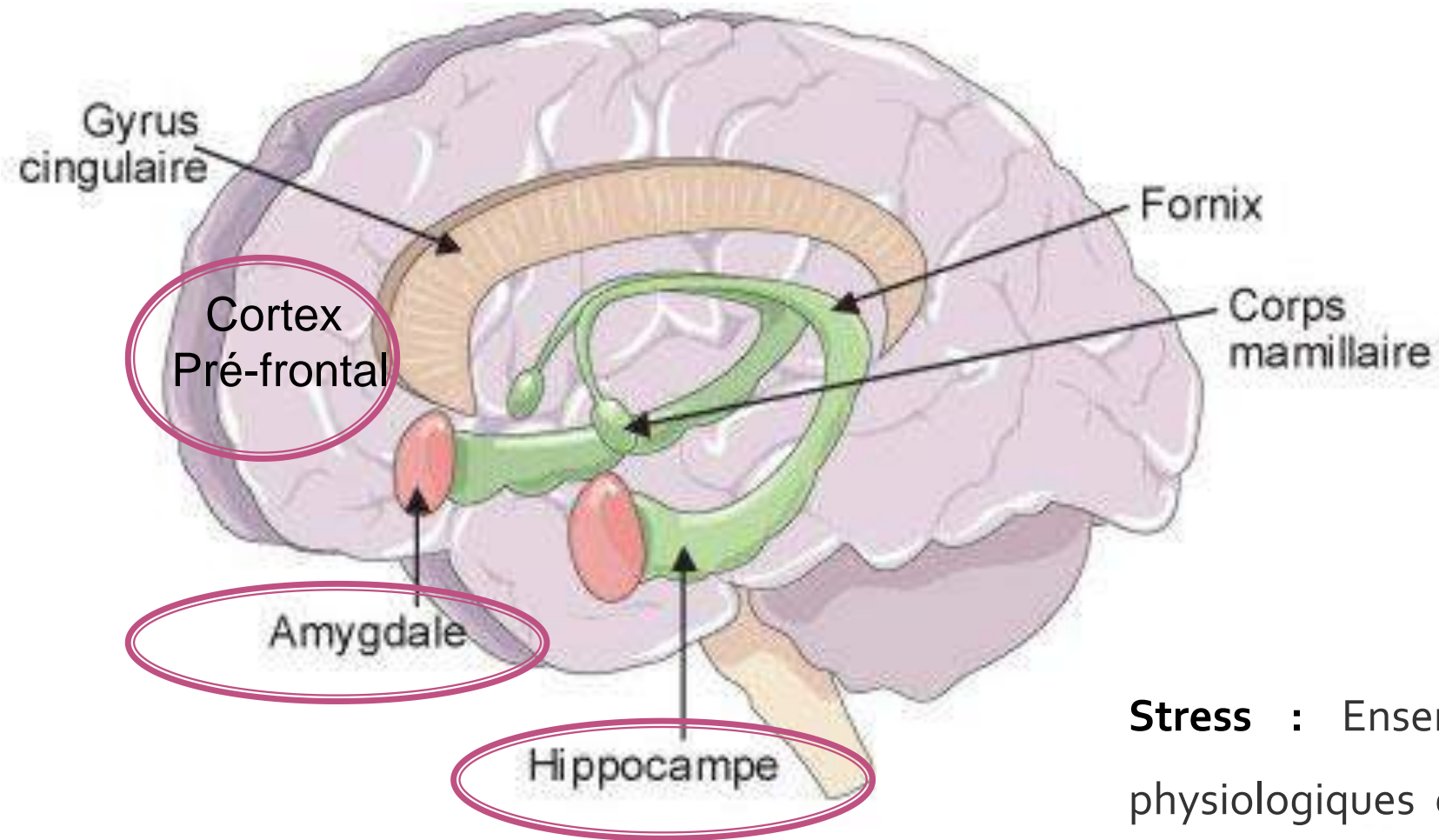


Altération microbiote  
↓ Bifidobactéries et Bacteroides,  
↑ E Coli et Staph



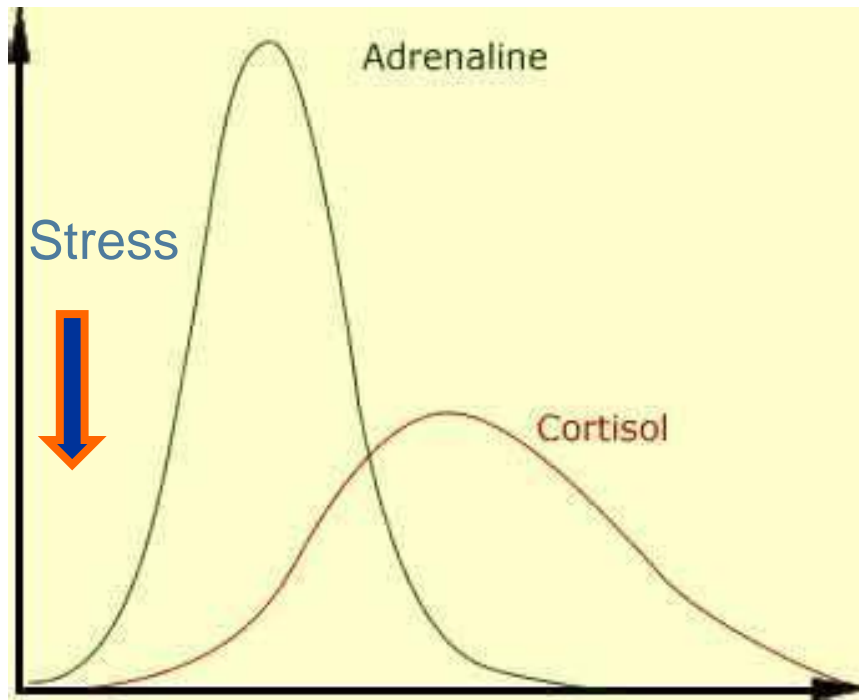
Altération épigénétique de la  
programmation immunitaire

# Le stress

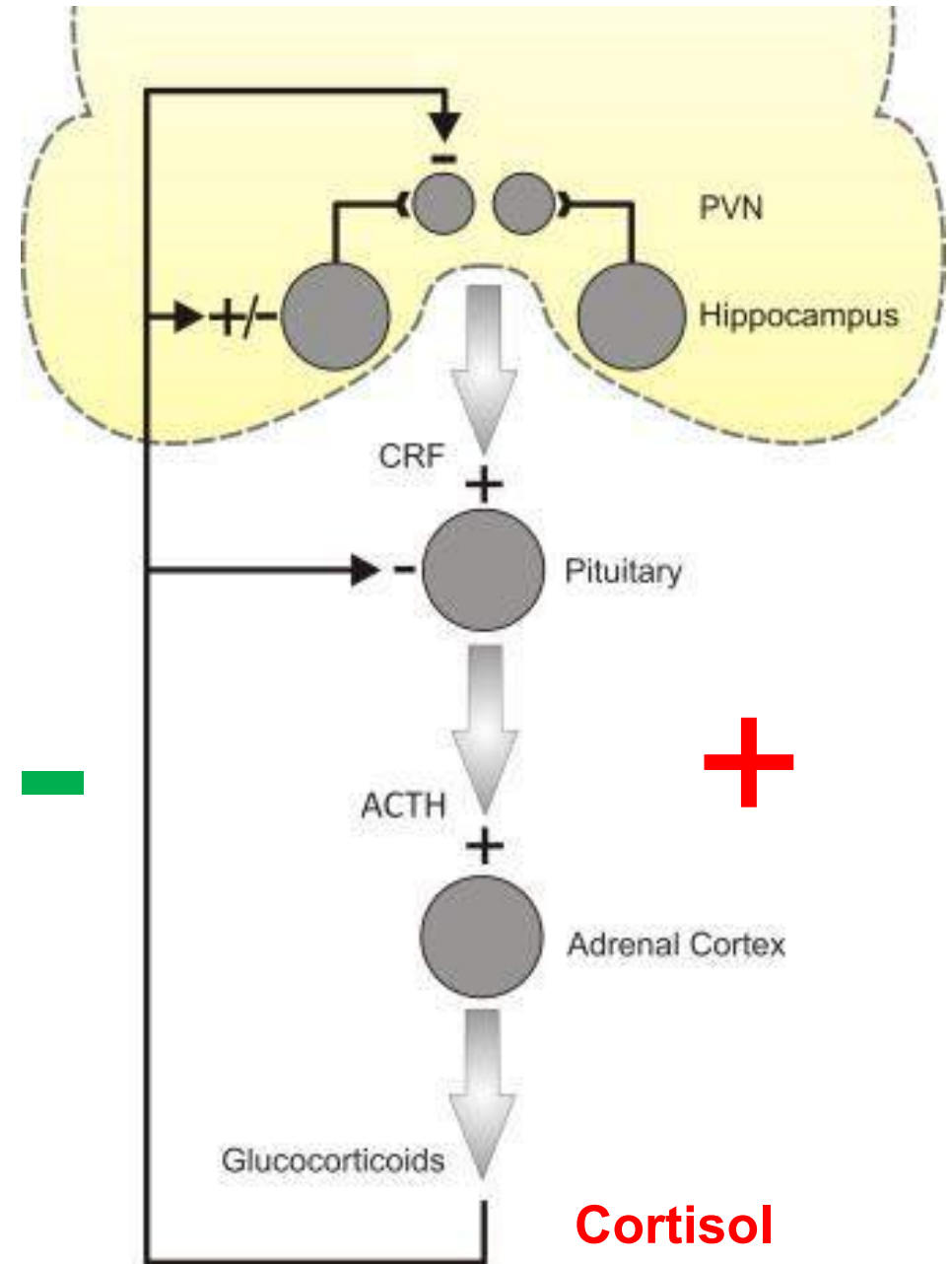


**Stress** : Ensemble des réactions biologiques, physiologiques et psychologiques d'alarmes et de défense face à une agression ou une situation vécue comme telle.





## Hormones de stress



Niveau  
d'adversité

Dépression,  
anxiété

Alcool, tabac, addiction

Violences intra-familiales

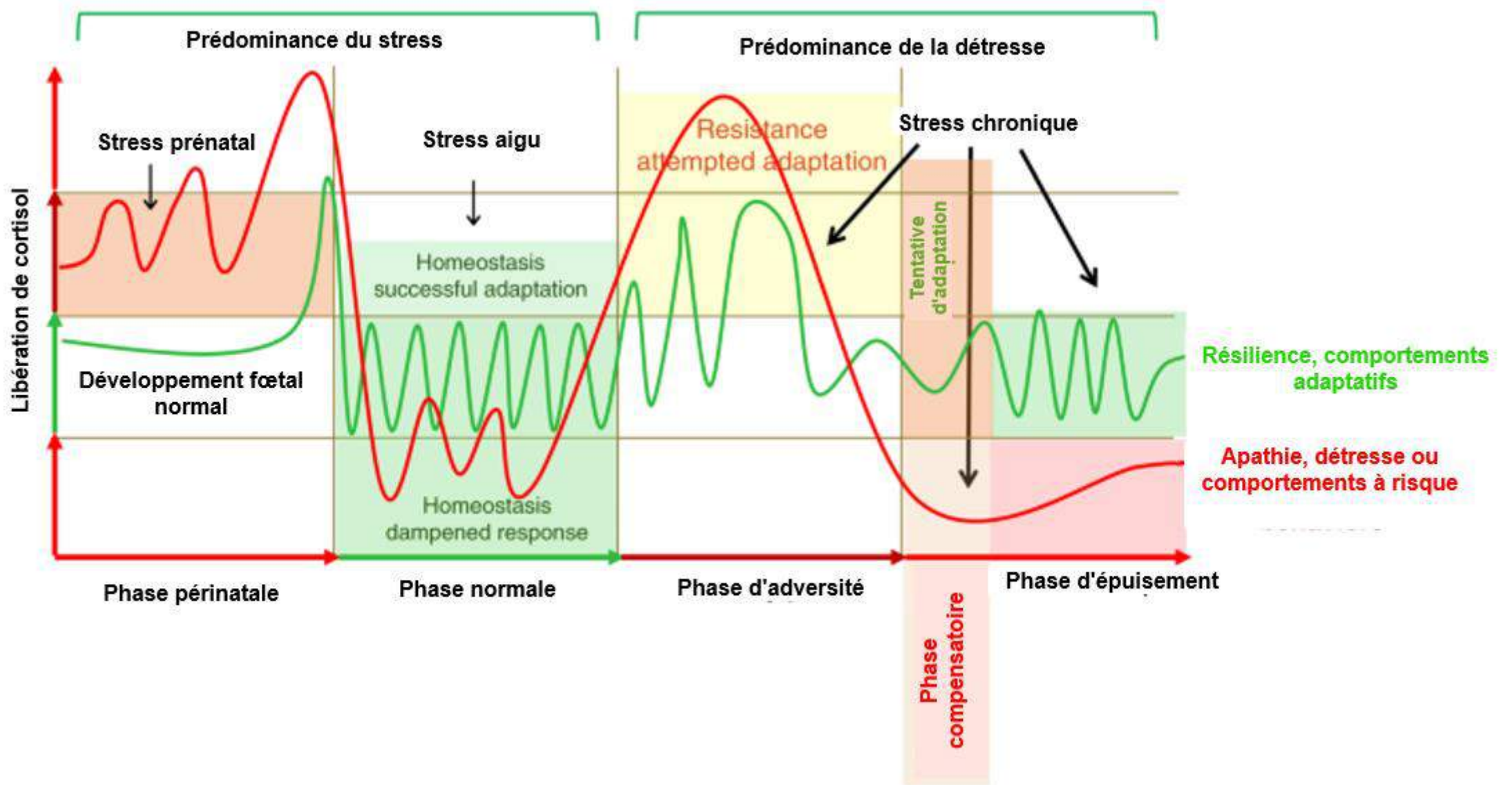
Solitude, isolement

Divorce, agression

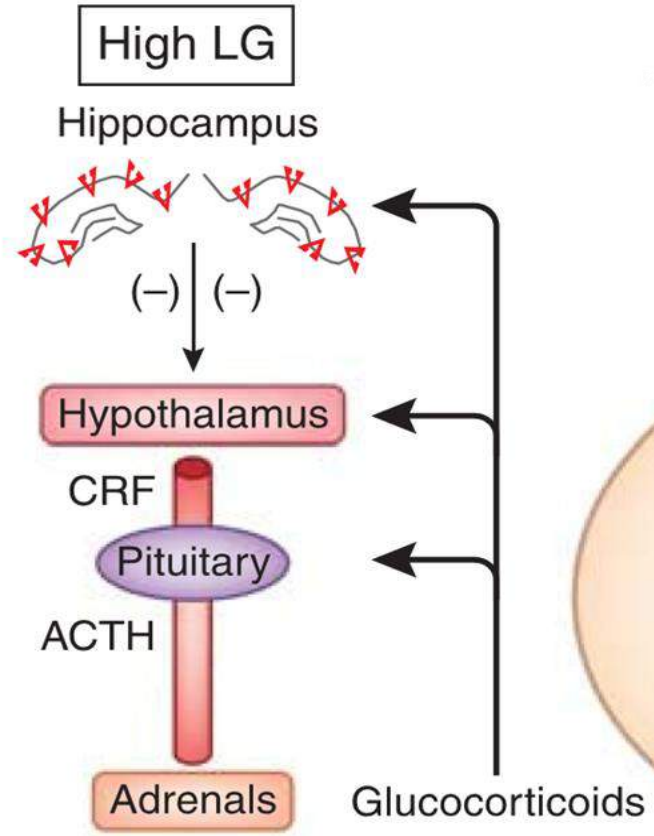
Pauvreté, fragilité,  
précarité



# Impact biologique du stress toxique pendant les 1000 jours

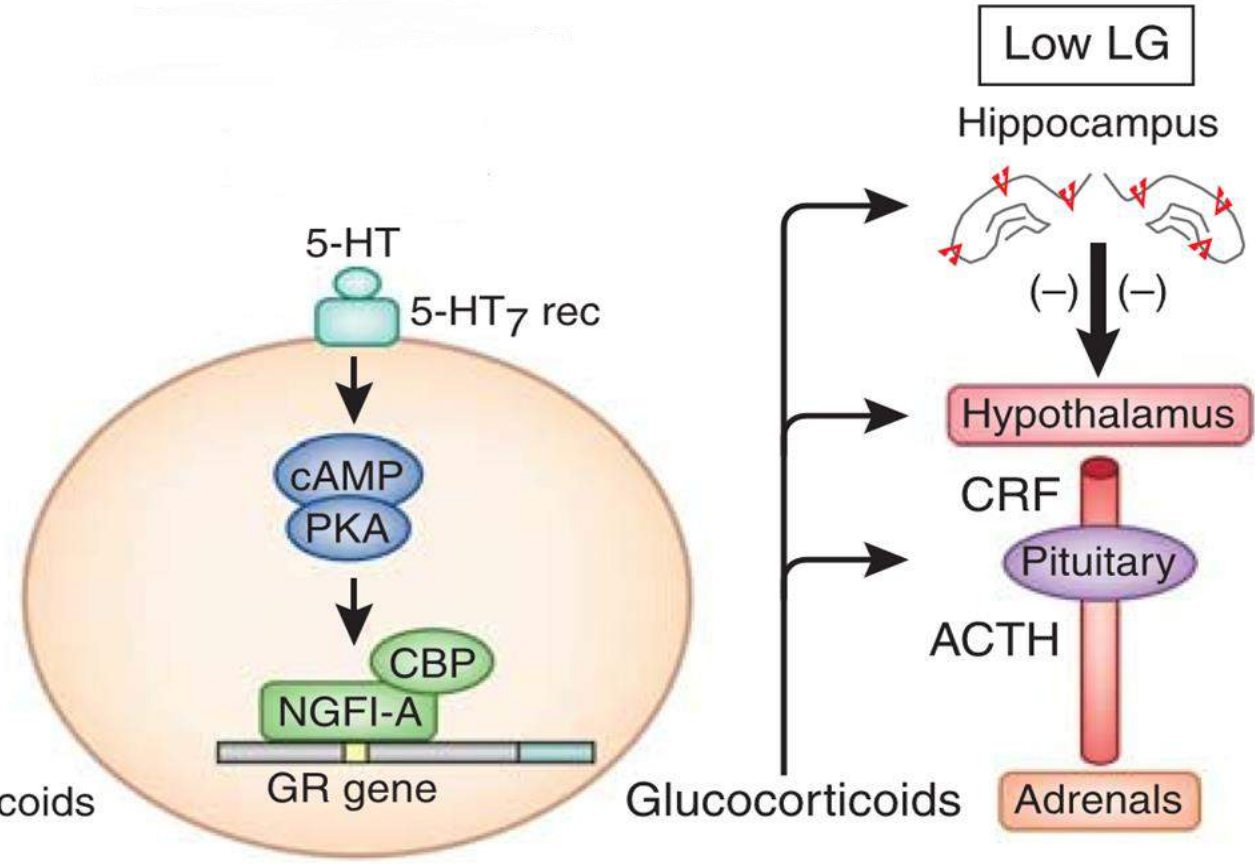


# Beaucoup d'engagement parental



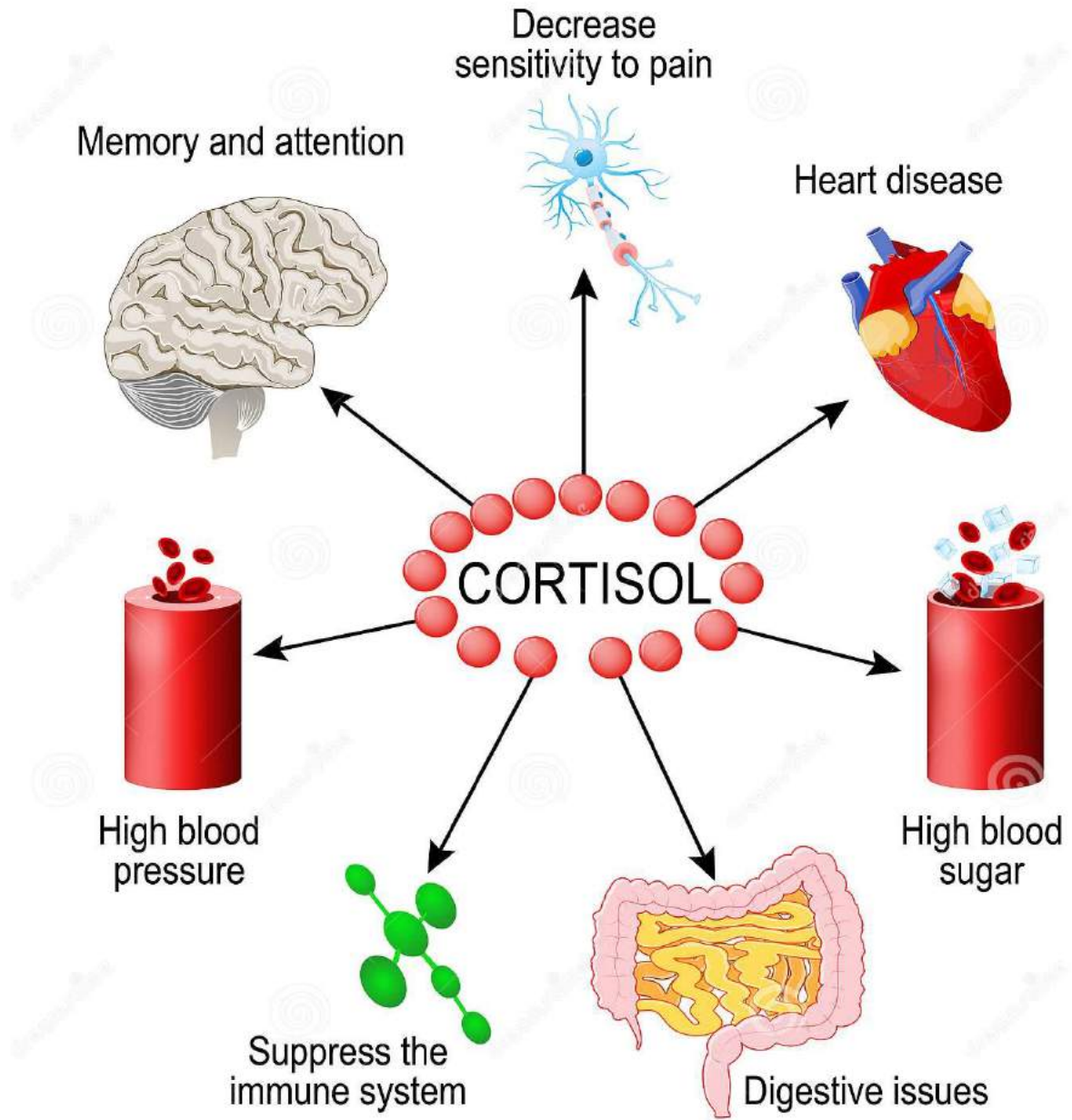
Increased risk for sepsis

# Peu d'engagement parental

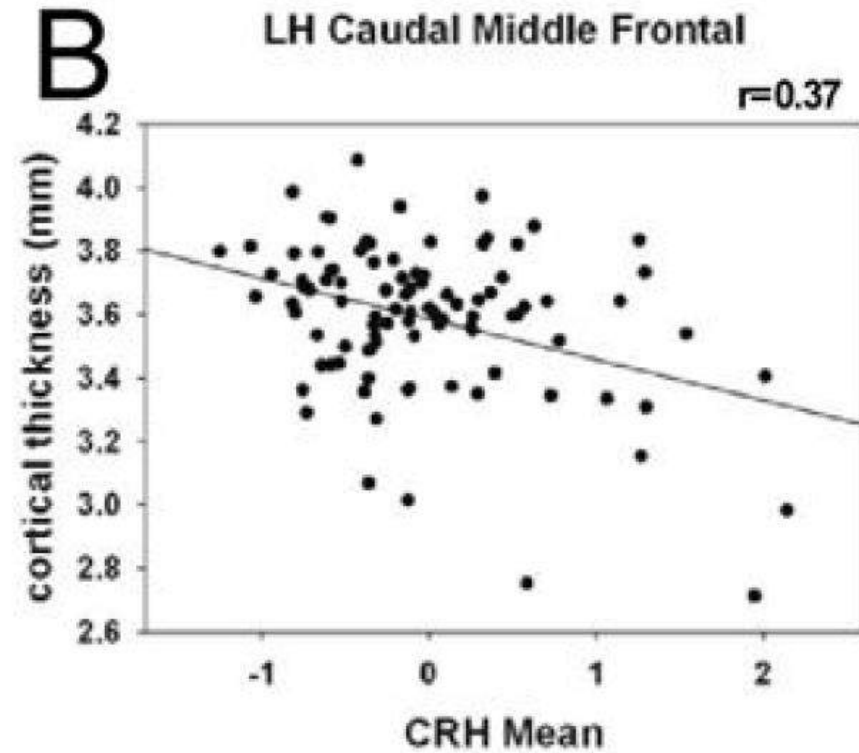


Increased risk for depression, addictions, obesity, diabetes, age related cognitive impairments

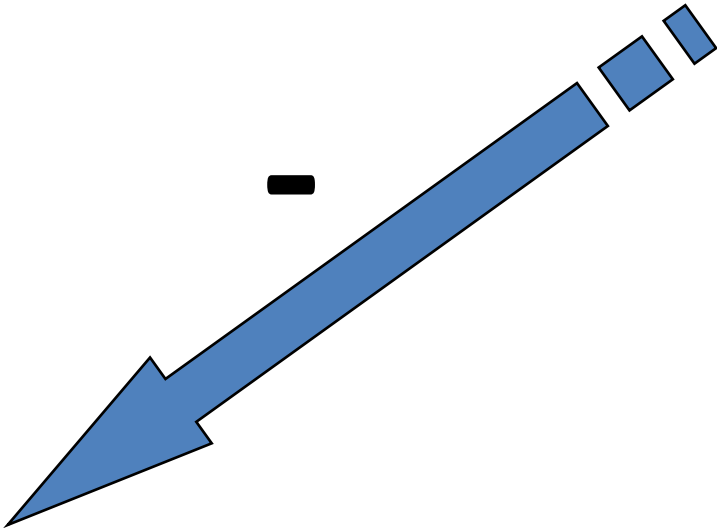
# Rôle ubiquitaire du cortisol



## Association entre CRH placentaire et épaisseur corticale



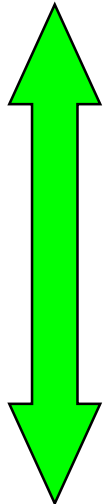
Neurones  
Ocytocine



-

**Amygdale / HPA**

- ↓ *stress*,
- ↓ *colère*

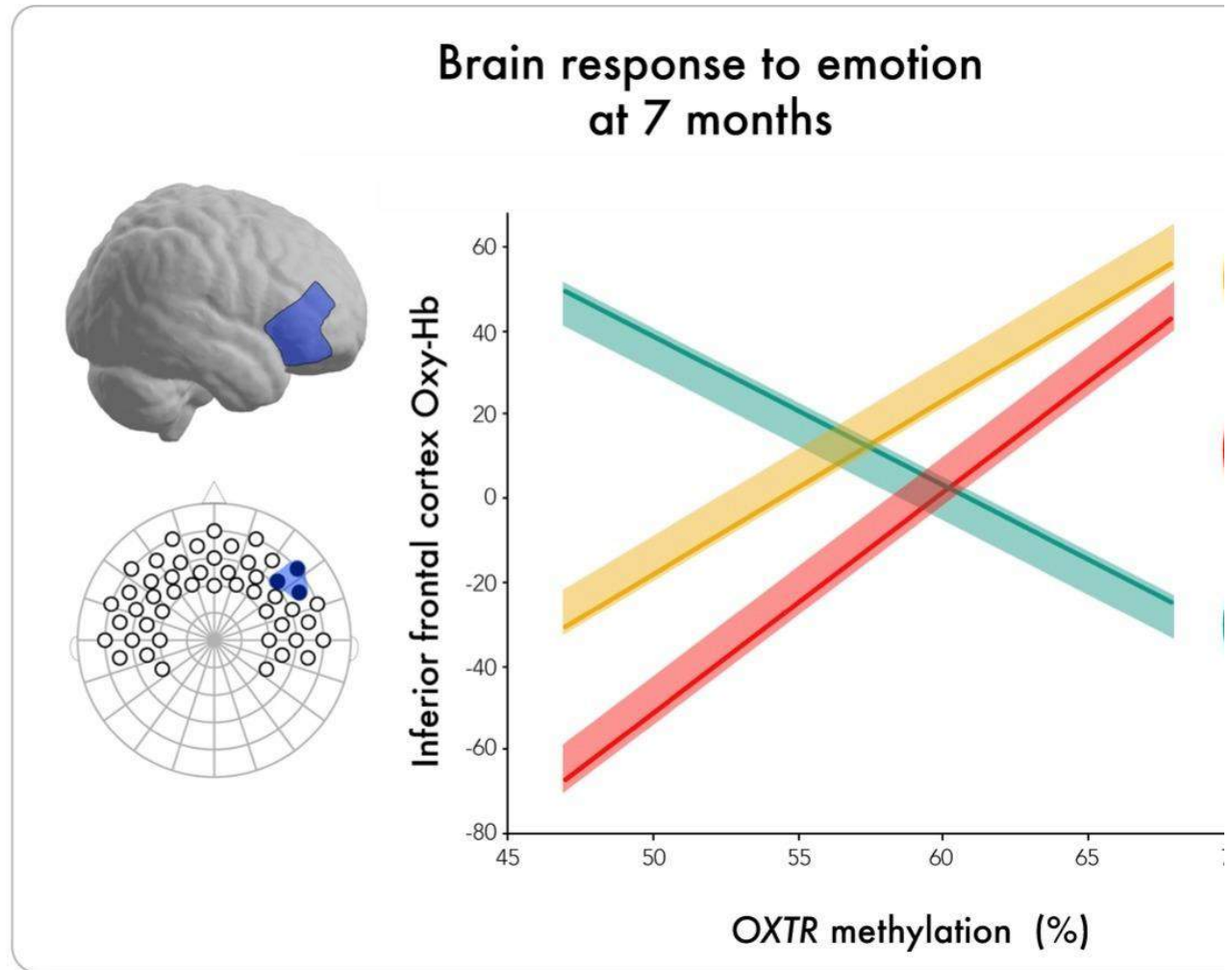
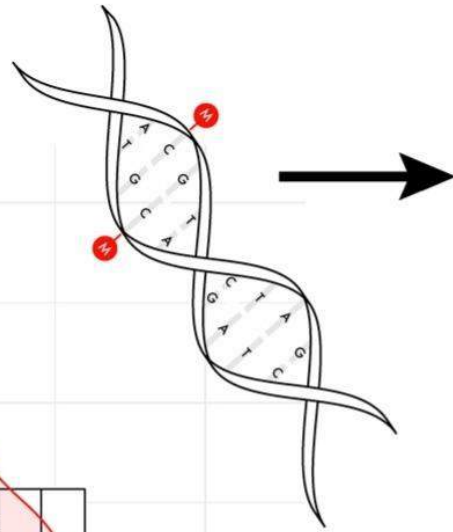
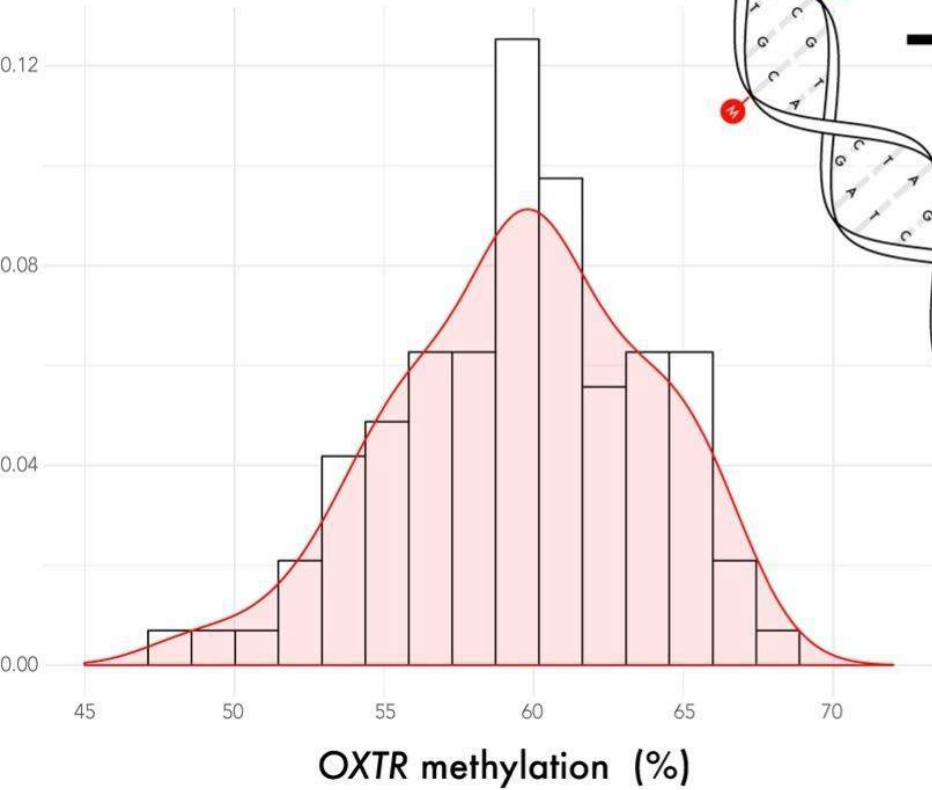


- Lien parent – enfant
- Prendre soin de son enfant



# Le stress chronique est associé à des modifications épigénétiques du gène du récepteur de l'ocytocine

**OXTR methylation at 5 months (%)**



**Stress périnatal  
« toxique »  
(chronique,  
prolongé, répété)**

**Est associé à un risque accru de:**

**• Pathologies neurodéveloppementales:**

- Déficit d'attention / hyperactivité
- Retard des apprentissages
- Troubles du spectre autistique;

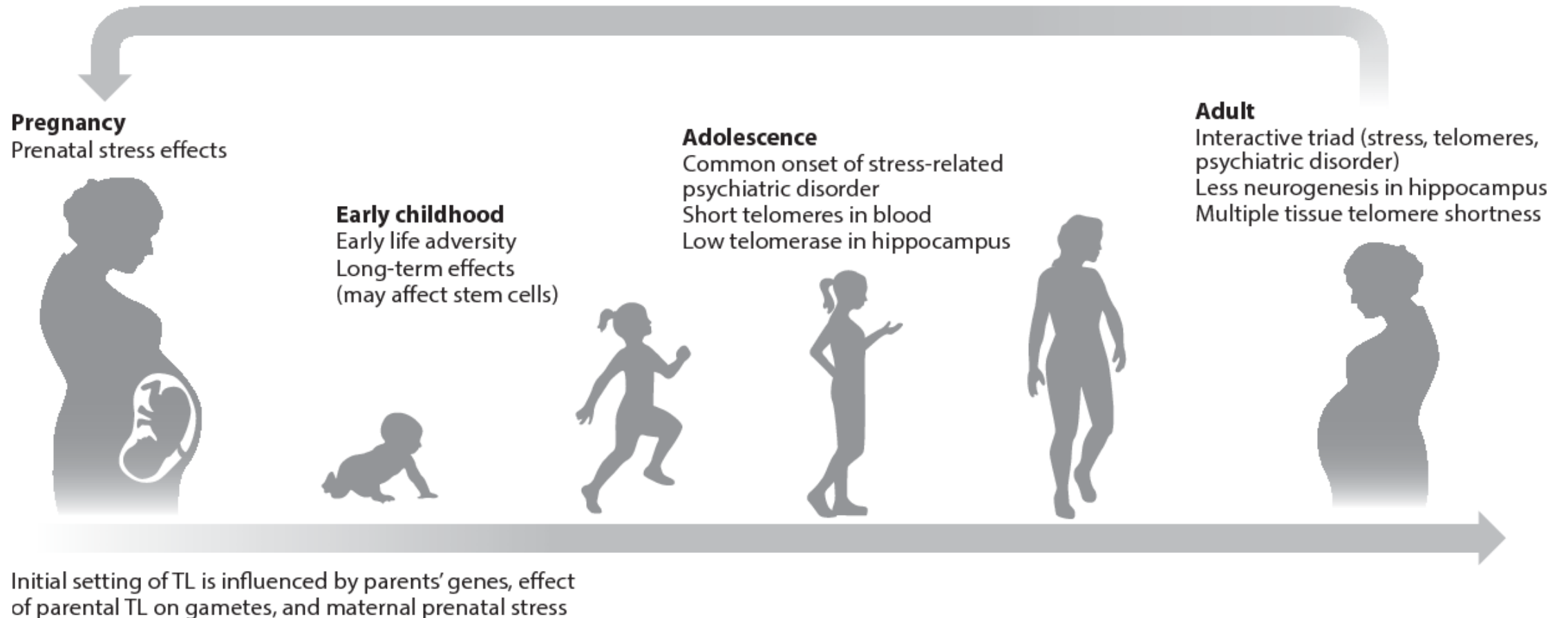
**• Maladies non communicables:**

- Allergie
- Diabète/obésité
- Maladies cardio-vasculaires
- Trouble du comportement: agressivité, contrôle émotionnel, impulsivité;
- Dépression / Anxiété;

*Babenko, Neurosci Biobehavior Rev 2015  
Boyce, Pediatrics 2021*

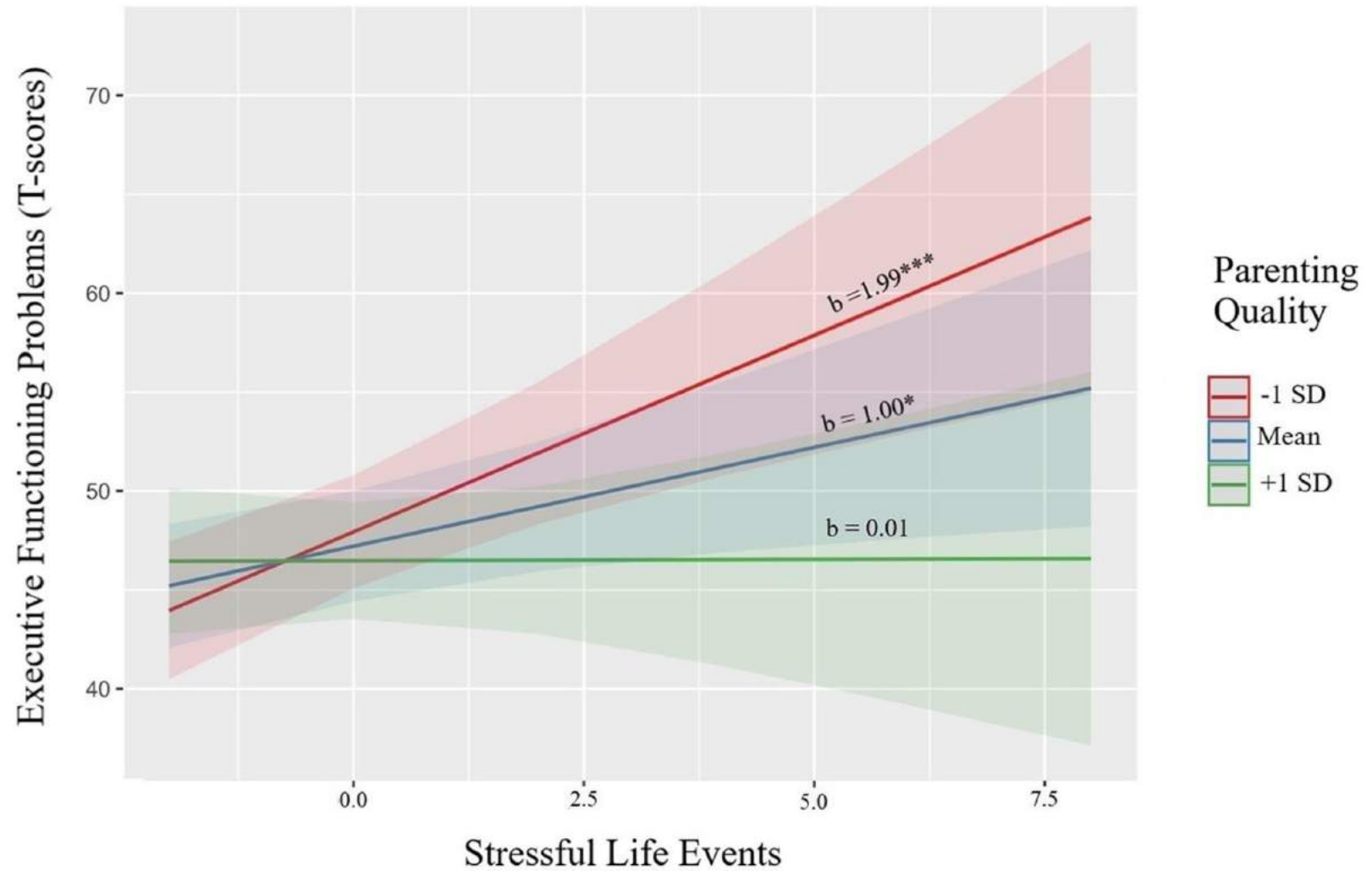
# Transmission trans-générationnelle

## INTERGENERATIONAL TRANSMISSION OF SHORT TELOMERES



N=1034 dyades mères-enfants

## Dysfonction exécutive



**FIGURE 1** | Parenting quality moderates the association between maternal prenatal stressful life events and child executive functioning problems.

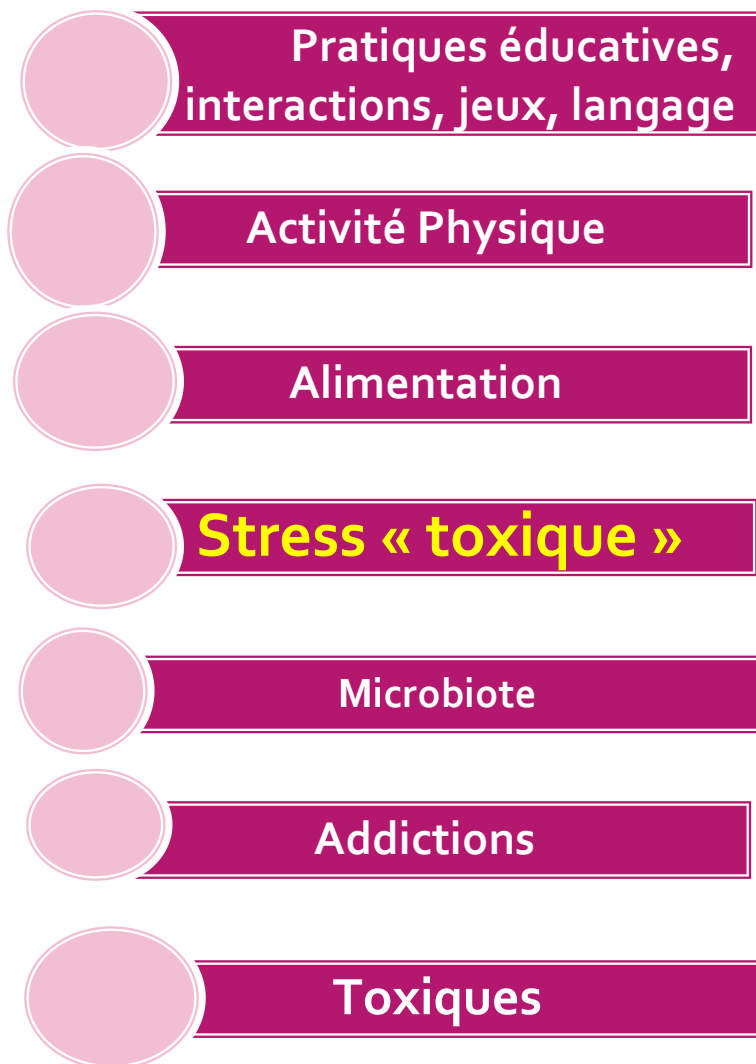
# DOHaD : « Origine Développementale de la Santé »



Facteurs  
environnementaux

*Fenêtre de vulnérabilité*

Santé de l'enfant  
et de l'adulte



*Les premiers  
1 000 jours*

Capital Santé & Compétences  
psycho-sociales:

- Cognitives
- Sociales
- Emotionnelles

Maladies non communicables:

- Troubles du neuro-développement
- Maladies allergiques / inflammatoires
- Maladies cardiovasculaires
- Maladies métaboliques: obésité, diabète



# PRÉSERVER LE BIEN-ÊTRE DE LA FAMILLE.

## Promouvoir les interactions précoces.

- Peau à peau précoce en salle de naissance, de césarienne, ou avec l'autre parent.
- Valoriser les attitudes spontanées d'échange avec le bébé.
- Informer sur l'importance des interactions.
- Accompagner la maman dans son choix d'allaitement.
- Proposer, si possible des ateliers portage.
- Rassurer la maman, la laisser faire...

# Le peau à peau

- Anesthésie péridurale
- Mère consciente
- Jersey avant césarienne ( + Père)

- Naissance / Accueil bébé stérile
- Clampage retardé du cordon : 60 sec
- Bébé glissé dans le Jersey en biais
- Sécurisation de la position
- Surveillance

# Soutenir les compétences parentales

- Je perçois et je suis sensible aux signaux de mon bébé,
- Je connais les moyens d'apaiser mon bébé,
- J'apprends de mes erreurs et mauvaises interprétations

**...Et je peux faire tout cela  
même en situation de stress !**

# Encourager le maternage / paternage de proximité

- Peau à peau précoce,
- Eviter les procédures routinières, si elles sont source de stress et de séparation avec la mère.
- Soutenir la mère dans son désir d'allaiter surtout si : prématurité, malformations, soins palliatifs

## **Allongement congés de paternité et d'accueil de l'enfant:**

- 28 jours dont 7 obligatoires à partir de Juillet 2021;
- Améliore la sensibilité des pères aux besoins de l'enfant ;
- Améliore les compétences relationnelles;
- Favorise la co-parentalité et partage des tâches;
- Favorise la complémentarité conjugale et parentale autour du bébé ;
- Renforce les configurations relationnelles qui tendent à rester stable dans le temps;
- Promeut l'égalité entre femmes et hommes ;





INITIATIVE HÔPITAL  
AMI DES  
BÉBÉÉS



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



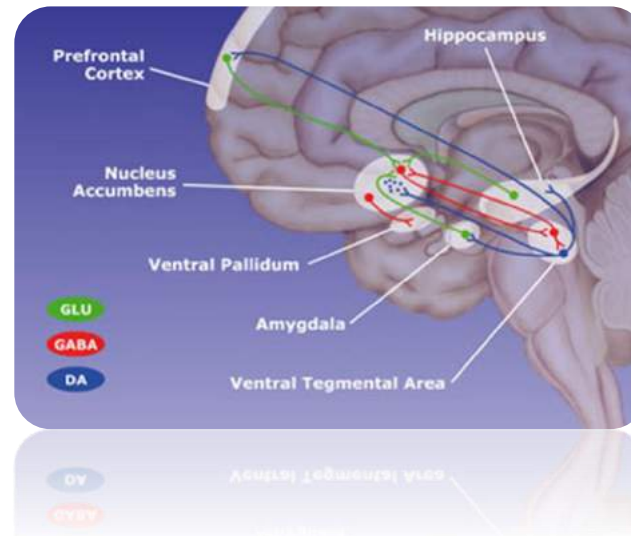
- Soutient le Capital Santé;
- Renforce les compétences psycho-sociales;

# Allaitement

↑ adaptabilité  
à l'environnement

↑ liens d'attachement  
mère-enfant

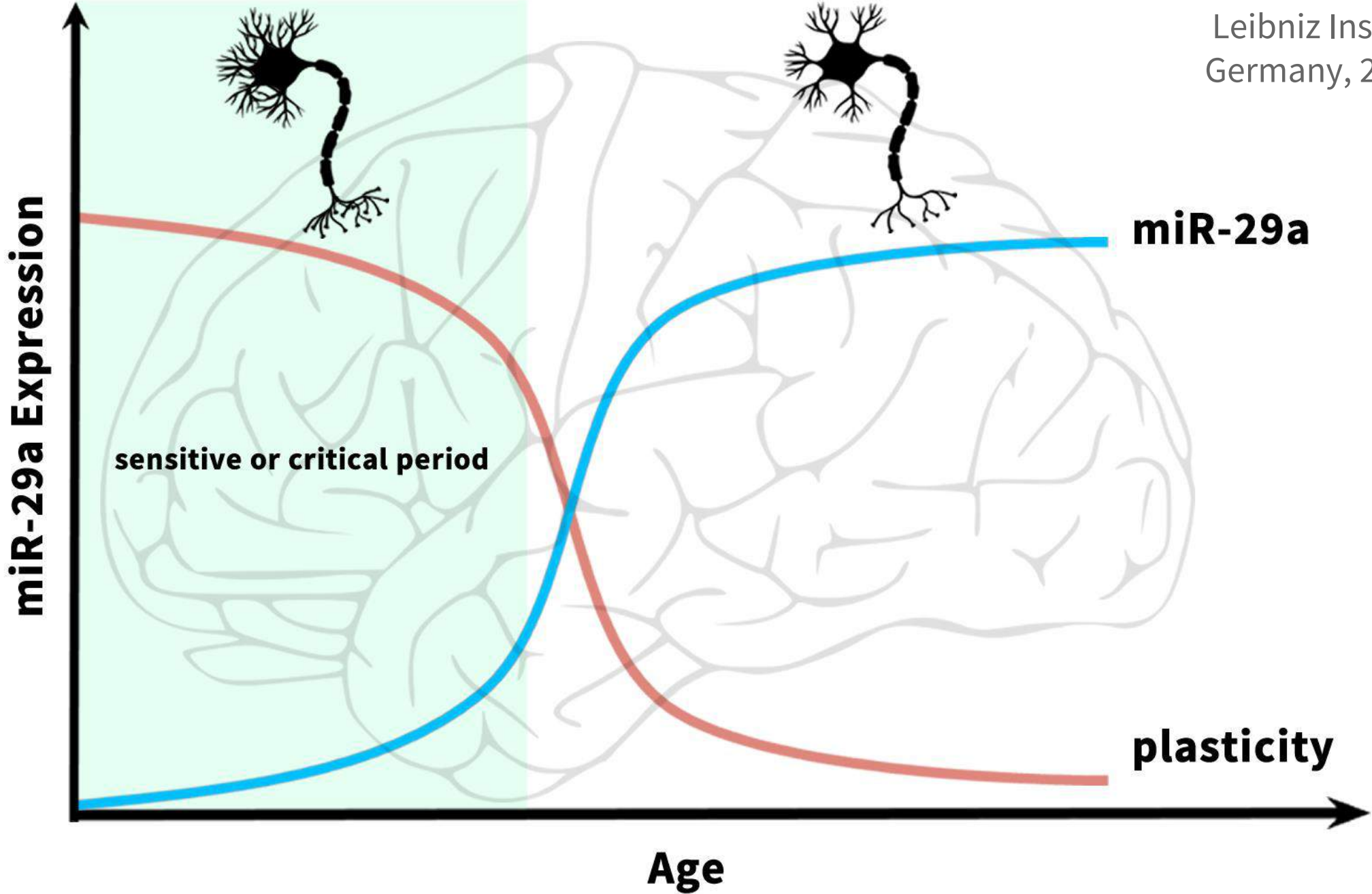
↑ Ocytocine

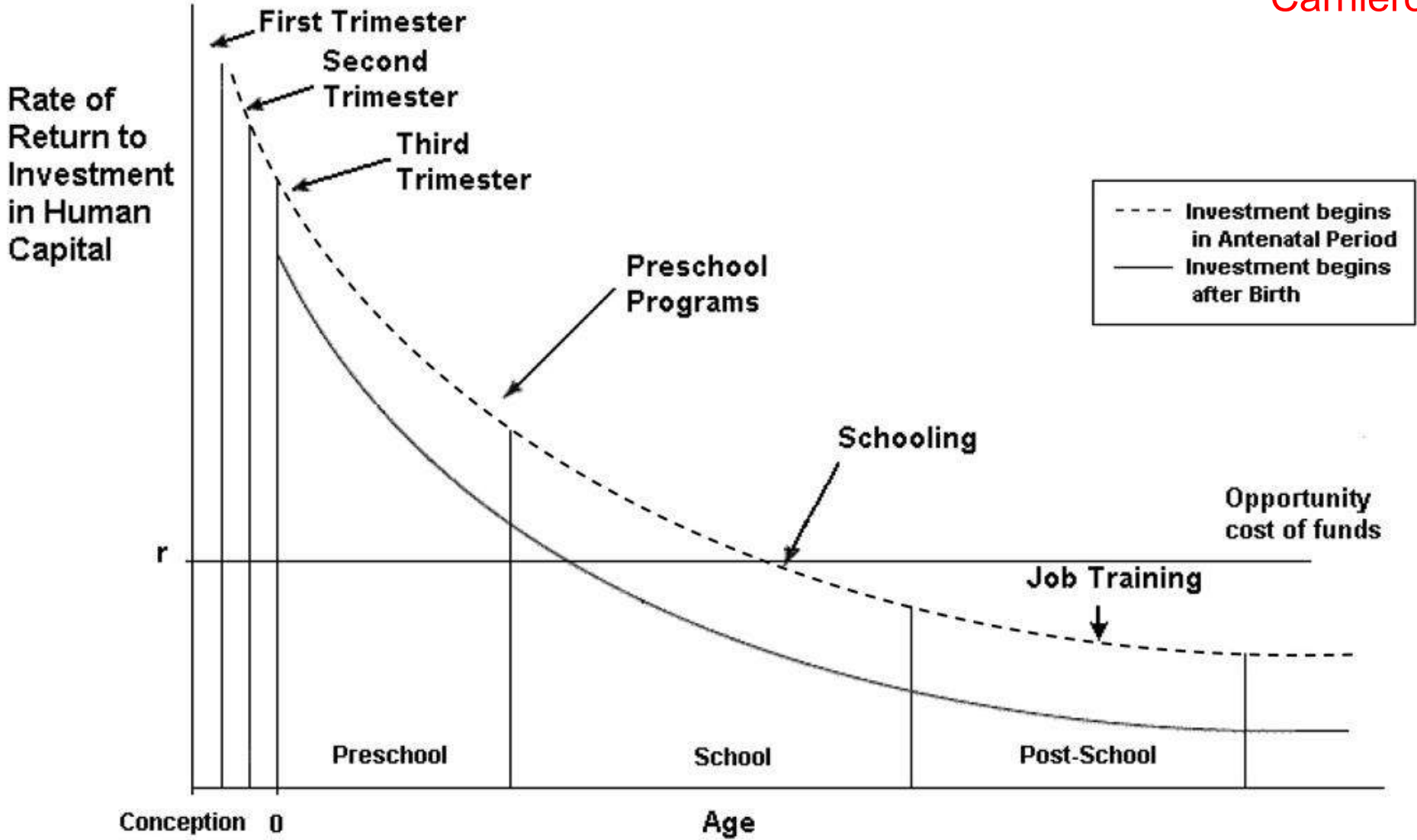


↓ Anxiété

↓ Dépression

↓ réponse  
au stress





Rates of return to human capital investment setting investment to be equal across all ages

## Parcours Périnatalité

- Universel
- Proportionné
- Holistique
- Co-production
- Personnalisé
- Adaptatif

