

*COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS  
Président : Professeur B. Hédon*

Deuxième partie  
**Obstétrique / périnatalité**



*38<sup>es</sup> JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 2014*

# Impact de l'environnement sur le fœtus

L. STORME <sup>1, 2 \*</sup>, T. RAKZA <sup>1, 2</sup>, E. AUBRY <sup>1, 2</sup>, F. FLAMEIN <sup>1, 2</sup>,  
D. SHARMA <sup>1</sup>, A. HOUEIJEH <sup>1</sup>, D. EBERLÉ <sup>1</sup>, J. LESAGE <sup>1</sup>, C. BRETON <sup>1</sup>,  
C. LABORIE <sup>1</sup>, I. DUTRIEZ <sup>1</sup>, D. VIEAU <sup>1</sup>, S. MUR <sup>2</sup>, V. DEBARGE <sup>1, 2</sup>,  
P. DERUELLE <sup>1, 2</sup>  
(Lille)

## Résumé

*Le « capital santé » est largement dépendant de notre environnement pendant les périodes critiques de notre vie fœtale ou de la petite enfance. Ce concept est connu sous le terme « origine développementale de la santé et des maladies » (Developmental Origin of Health and Disease -DOHaD-). Une exposition à des toxiques comme les perturbateurs endocriniens, à un environnement nutritionnel et hormonal défavorable, à un stress « toxique », ou même un déséquilibre de la flore bactérienne par une antibiothérapie périnatale inadaptée sont associés à la survenue de pathologies métaboliques (obésité, hypertension et diabète de type 2), cardiovasculaires, au développement de cancers, de maladies inflammatoires du tube digestif, ou d'allergies, et conditionne en partie le développement cognitif ou psychologique. D'autres facteurs de l'environnement fœtal ont des effets protecteurs et préventifs de la survenue tardive de pathologies. Il en*

- 1 - Faculté de médecine - Université Lille 1 et 2 - EA4489 - Environnement périnatal et santé - 1 place de Verdun - 59000 Lille  
2 - CHRU de Lille - Hôpital Jeanne de Flandre - Pôle femme mère nouveau-né - 1 rue Eugène Avinée - 59035 Lille cedex

\* Correspondance : laurent.storme@chru-lille.fr

*est ainsi de l'activité physique pendant la grossesse et de la consommation d'acides gras de type oméga-3. Les mécanismes en cause impliquent des modifications épigénétiques susceptibles de modifier à long terme, et parfois même de façon transgénérationnelle, l'expression des gènes.*

*Dans ce chapitre, nous décrivons l'impact de 3 facteurs de l'environnement fœtal susceptibles de programmer des maladies chez l'adulte : les facteurs associés au petit poids de naissance, les toxiques de l'environnement, et le stress « toxique ».*

*Mots clés : fœtus, environnement, pathologies chroniques non communicables de l'adulte, DOHaD*

### **Déclaration publique d'intérêt**

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

## **INTRODUCTION**

Les conditions environnementales au cours de fenêtres spécifiques du développement ont des effets sur le développement et le fonctionnement cellulaire et tissulaire, influençant la santé tout au long de la vie. Ainsi, l'état de santé ou le « capital santé » est largement dépendant de notre environnement pendant les périodes critiques de notre vie fœtale ou de l'enfance. Ce concept est connu sous le terme « origine développementale de la santé et des maladies » (*Developmental Origin of Health and Disease* -DOHaD-). Il est acquis qu'une exposition à des toxiques incluant les perturbateurs endocriniens, à un environnement nutritionnel et hormonal défavorable, à un stress, ou même un déséquilibre de la flore bactérienne par une antibiothérapie périnatale inadaptée est associée à la survenue de pathologies métaboliques (obésité, hypertension et diabète de type 2), cardiovasculaires, au développement de cancers, de maladies inflammatoires du tube digestif, ou d'allergies, et conditionne en partie le développement

cognitif ou psychologique. Ces pathologies sont décrites sous le nom de « pathologies chroniques non communicables ». Elles résultent d'une mal-programmation pendant la vie périnatale des systèmes qui régulent l'homéostasie énergétique, immunitaire et neuro-hormonale. Elles impliquent des modifications épigénétiques susceptibles d'altérer à long terme, et parfois même de façon transgénérationnelle, l'expression des gènes.

## I. ENVIRONNEMENT ET PETIT POIDS DE NAISSANCE

Les premières études épidémiologiques ont décrit une association entre petit poids de naissance et risque accru de développer des maladies cardiovasculaires [1]. De nombreuses études expérimentales et cliniques ont depuis confirmé cette association entre petit poids à la naissance et le développement à l'âge adulte de maladies cardiovasculaires, mais aussi d'autres maladies chroniques telles que le diabète, l'obésité, les pathologies neuro-développementales, et même des troubles du comportement alimentaire, une altération des fonctions de reproduction et le développement de cancer [2, 3].

Alors que les données actuelles indiquent clairement que le petit poids de naissance contribue à la survenue de pathologies chroniques de l'adulte, elles ne prennent néanmoins pas en compte la multiplicité des causes responsables du retard de croissance intra-utérin (RCIU) ou de la prématurité. Le RCIU peut être secondaire à une insuffisance placentaire comme celle observée au cours de la prééclampsie, à une intoxication tabagique ou alcoolique, à un diabète, à une dénutrition maternelle, ou associé à un niveau socio-économique défavorisé. Le rôle des mécanismes à l'origine du RCIU n'a pas à ce jour été établi, mais ils sont fort probablement impliqués dans la genèse des pathologies chroniques de l'adulte [4].

Les risques cardiovasculaires ont été les premiers à être décrits. L'hypothèse la plus couramment admise est que la pathologie cardiovasculaire résulte de la programmation de pathologie métabolique telle que le diabète de type 2, l'obésité et l'hypercholestérolémie [5]. Les mécanismes qui interviennent dans la programmation fœtale de l'hypertension sont multiples. Le rein (réduction du nombre de néphrons, activation du système rénine-angiotensine), le système neuroendocrinien (*up-regulation* de l'axe corticotrope), et la dysfonction vasculaire (réduction de la densité

vasculaire, épaissement de la paroi, altération de la réactivité vasculaire) jouent un rôle clé dans la physiopathologie de l'hypertension. Enfin, le risque cardiovasculaire est aussi lié à des modifications de la morphologie cardiaque et à un remodelage vasculaire artériel. Au cours du RCIU, l'état d'hypoxie intra-utérine chronique et la dénutrition induisent une élévation des résistances vasculaires placentaires et donc de la post-charge ventriculaire. L'augmentation concomitante de la contrainte pariétale sur les fibres myocardiques contribue à ce remodelage cardiaque et vasculaire [6].

Par ailleurs, les nouveau-nés porteurs d'un RCIU présentent un risque accru de morbidité neuro-développementale et psychiatrique [7]. Si certaines de ces conséquences résultent d'un processus lésionnel (cas des leucomalacies périventriculaires d'origine inflammatoire et ischémique, ou des hémorragies intracrâniennes), d'autres sont programmées par l'environnement fœtal. Ainsi, une insuffisance placentaire a des répercussions sur l'état nutritionnel, la croissance et la fonction endocrinienne du fœtus [8]. L'exposition du fœtus à une restriction calorique induit des altérations des mécanismes impliqués dans le métabolisme énergétique, la structure cellulaire, la neurotransmission et donc sur le développement cérébral global. Ainsi, des altérations structurelles et fonctionnelles de noyaux hypothalamiques sont à l'origine de troubles de la régulation de la prise alimentaire (quantitative et qualitative) et sont impliquées dans l'émergence des pathologies métaboliques [9]. Le RCIU est associé à de moindres performances scolaires, et à plus de troubles du comportement, de l'attention et des fonctions exécutives [10, 11].

Les complications respiratoires associées au RCIU illustrent bien le concept de plasticité adaptative. En effet, une accélération de la maturation pulmonaire est observée dans le contexte d'une insuffisance placentaire comparativement aux enfants eutrophiques de même âge gestationnel [12]. Malgré une réduction du risque de détresse respiratoire néonatale lié à cette avance de maturation - ce qui accroît ces chances de survie à court terme -, une dysplasie bronchopulmonaire survient plus fréquemment chez les enfants porteurs d'un RCIU. Des anomalies des épreuves fonctionnelles respiratoires persistent à l'âge adulte [13].

## II. TOXIQUES DE L'ENVIRONNEMENT

Le dilstilbène est emblématique de l'impact potentiel à long terme des toxiques de l'environnement fœtal. Ce « médicament » a été utilisé pour prévenir la menace d'accouchement prématuré. Il a des effets œstrogéniques, responsables directement de malformations utérines et tubaires. Surtout, son utilisation est associée à une augmentation considérable du risque à l'âge adulte de cancer du vagin et de l'utérus chez les fœtus exposés à ce médicament [14]. Des malformations, incluant cryptorchidies et hypospades, ont même été décrites plus récemment chez la 3<sup>e</sup> génération [15]. C'était la première preuve que l'exposition du fœtus à un toxique était susceptible de programmer des maladies à l'âge adulte.

Depuis, de multiples toxiques de l'environnement auxquels peut être exposé le fœtus et susceptibles de programmer des maladies à long terme ont été identifiés. Ils entrent dans la composition des pesticides et insecticides, des antifongiques, de certains cosmétiques, des peintures, des plastifiants, des colles... Parmi ces substances, les perturbateurs endocriniens ayant une activité hormonale font l'objet d'une attention particulière. Les phtalates et le bisphénol A sont des exemples de perturbateurs endocriniens très largement présents dans l'environnement des femmes enceintes, puisqu'on les retrouve dans la plupart des matières plastiques. La principale source de contamination par les phtalates et bisphénol A se trouve dans l'alimentation, notamment celle préparée de façon industrielle (plats cuisinés). L'un et l'autre traversent facilement la barrière placentaire. Des effets à long terme sur la fonction gonadotrope, la fertilité ou sur l'homéostasie glucidique ont été décrits chez l'animal [16]. Des effets neuro-développementaux ont aussi été décrits chez le raton après une exposition fœtale aux perturbateurs endocriniens [17]. Des études épidémiologiques indiquent que l'exposition fœtale au bisphénol A expose à un risque accru d'obésité et de diabète de type 2 à l'adolescence et à l'âge adulte [18]. D'autres suggèrent un risque ultérieur de pathologies psychiatriques [19].

Bien d'autres substances comme les métaux lourds, le tabac, l'alcool, les perchlorates, les parabènes, les alkylphénols, les phyto-œstrogènes, le polychlorobiphényles (PCB), le DDT, sont incriminés dans le développement de pathologies à l'âge adulte. Il n'est pas possible de lister ici l'ensemble de leurs effets. De même, il n'est pas possible de prévenir totalement l'exposition de la femme enceinte, mais réduire le risque doit être un objectif. Cela passe par des

recommandations de bon sens pendant le temps de la grossesse incluant :

- alimentation : préférer des aliments frais ou congelés plutôt qu'en boîtes de conserve, laver et rincer légumes et fruits, éviter les plats préparés réchauffés au micro-onde ;
- éviter les travaux dans une maison ancienne ;
- limiter l'usage de cosmétique (crème hydratante, solaire, parfum, spray cheveux, vernis à ongles...) ;
- éviter l'usage d'insecticides et de pesticides (« pipette » anti-puces pour chien et chat notamment).

La législation française et européenne évolue dans le sens d'une réduction progressive de l'exposition aux toxiques de l'environnement, avec la prise de conscience des gouvernements des risques potentiels. Par exemple, la fabrication, l'importation, l'exportation et la mise sur le marché de tout conditionnement comportant du bisphénol A et destiné à entrer en contact direct avec des denrées alimentaires seront interdites à partir de janvier 2015. Mais beaucoup reste à faire dans ce domaine.

### III. LE STRESS « TOXIQUE »

Le stress maternel pendant la grossesse est susceptible de programmer à long terme des altérations des systèmes physiologiques et des comportements chez l'enfant à venir. Chez le rat, le stress prénatal est associé à une réduction du poids des ratons et une réduction de la survie [20], et plus tard, une accentuation des traits anxieux [20], une hyper-réactivité de l'axe hypothalamo-hypophysaire au stress [20], un diabète de type 2 et une obésité [21], et des troubles du comportement social [21]. Cependant, ces résultats ne sont pas directement transposables en clinique humaine car les causes de stress chez la femme enceinte sont essentiellement des stress « sociaux », tels que par exemple la précarité, l'agression verbale, le deuil, le divorce, la pression au travail. Néanmoins, des études épidémiologiques sont en faveur de l'idée que le stress social chez la femme enceinte a un impact négatif sur l'enfant à long terme. Un risque accru de déficit cognitif modéré et de trouble du comportement a été rapporté [22]. Le stress anténatal est aussi associé à une susceptibilité au développement de pathologies cardiovasculaires et aux pathologies psychiatriques plus tard dans la vie [23].

## CONCLUSION

Bien d'autres facteurs de l'environnement du fœtus peuvent influencer le devenir à long terme. Certains ont des effets négatifs comme l'alimentation de type « western diet » conduisant à une prise de poids excessive, ou comme un déséquilibre de la flore bactérienne ou du microbiote par une antibiothérapie inappropriée. D'autres ont des effets protecteurs et préventifs de la survenue tardive de pathologies. Il en est ainsi de l'activité physique pendant la grossesse. Des études expérimentales indiquent que l'activité physique pendant la grossesse améliore les capacités de mémorisation et d'apprentissage, et l'adaptation aux situations de stress de la descendance [24-26]. Ces effets sont expliqués par la production de facteurs neurotrophiques (*brain-derived growth factors*, VEGF, IGF-1) dans des zones du cerveau impliquées dans les processus de mémorisation, de cognition et du contrôle des comportements (hippocampe et système limbique) [27]. L'activité physique pendant la grossesse est associée à une multiplication des cellules de l'hippocampe et une réduction des processus d'apoptoses dans le système limbique chez le fœtus. Ces bénéfices neuro-développementaux peuvent aussi être indirects, via la réduction de la dépression du post-partum [28, 29]. Par ailleurs, l'activité physique pendant la grossesse réduit la survenue du diabète gestationnel, de l'obésité et de la macrosomie. Or, ces 3 facteurs sont connus pour augmenter le risque de pathologies métaboliques et cardiovasculaires à l'âge adulte [30, 31].



## Bibliographie

- [1] Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989;2:577-580.
- [2] Bergvall N, Iliadou A, Johansson S, de Faire U, Kramer MS, Pawitan Y *et al.* Genetic and shared environmental factors do not confound the association between birth weight and hypertension: a study among Swedish twins. *Circulation* 2007;115:2931-2938.
- [3] Escobar R, O'Donnell K, Colalillo S, Pawlby S, Steiner M, Meaney MJ, Levitan R, Silveira P. Better quality of mother-child interaction at 4 years of age decreases emotional overeating in IUGR girls. *Appetite* 2014;81:337-42.
- [4] Ozanne SE, Constancia M. Mechanisms of disease: the developmental origins of disease and the role of the epigenotype. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:539-546.
- [5] Wadhwa PD, Buss C, Entringer S, Swanson JM. Developmental origins of health and disease: brief history of the approach and current focus on epigenetic mechanisms. *Semin Reprod Med* 2009;27:358-368.
- [6] Crispi F, Bijns B, Figueras F, Bartrons J, Eixarch E, Le Noble F, Ahmed A, Gratacós E. Fetal growth restriction results in remodeled and less efficient hearts in children. *Circulation* 2010;121(22):2427-36.
- [7] Hack M, Flannery DJ, Schluchter M, Cartar L, Borawski E, Klein N. Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002;346(3):149-57.
- [8] Seckl JR. Glucocorticoid programming of the fetus; adult phenotypes and molecular mechanisms. *Mol Cell Endocrinol* 2001;185:61-71.
- [9] Bouret SG, Draper SJ, Simerly RB. Trophic action of leptin on hypothalamic neurons that regulate feeding. *Science* 2004;304:108-10.
- [10] Guellec I, Lapillonne A, Renolleau S, Charlaluk ML, Roze JC, Marret S *et al.* Neurologic outcomes at school age in very preterm infants born with severe or mild growth restriction. *Pediatrics* 2011;127:e883-91.
- [11] O'Keeffe MJ, O'Callaghan M, Williams GM *et al.* Learning, cognitive, and attentional problems in adolescents born small for gestational age. *Pediatrics* 2003;112:301-7.
- [12] Bartels DB, Kreienbrock L, Dammann O *et al.* Population based study on the outcome of small for gestational age newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F53-9.
- [13] Canoy D, Pekkanen J, Elliott P *et al.* Early growth and adult respiratory function in men and women followed from the fetal period to adulthood. *Thorax* 2007;62:396-402.
- [14] Kaufman RH, Adam E, Binder GL, Gerthoffer E. Upper genital tract changes and pregnancy outcome in offspring exposed *in utero* to DES. *Am J Obstet Gynecol* 1988;148:973-81.
- [15] Titus-Ernstoff L, Troisi R, Hatch EE *et al.* Offspring of women exposed *in utero* to diethylstilbestrol (DES): a preliminary report of benign and malignant pathology in the third generation. *Epidemiology* 2008;19:251-7.
- [16] Lin Y, Wei J, Li Y *et al.* Developmental exposure to di(2-ethylhexyl)phthalate impairs endocrine pancreas and leads to long-term adverse effects on glucose homeostasis in the rat. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011;301:E527-E538.
- [17] Axelstad M, Boberg J, Hougaard KS, Christiansen S, Jacobsen PR, Mandrup KR, Nellemann C, Lund SP, Hass U. Effects of pre- and postnatal exposure to the UV-filter octyl methoxycinnamate (OMC) on the reproductive, auditory and neurological development of rat offspring. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011;250:278-90.
- [18] Wang T, Li M, Chen B, Xu M, Xu Y, Huang Y, Lu J, Chen Y, Wang W, Li X, Liu Y, Bi Y, Lai S, Ning G. Urinary bisphenol A (BPA) concentration associates with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E223-7.
- [19] De Cock M, Maas YG, van de Bor M. Does perinatal exposure to endocrine disruptors induce autism spectrum and attention deficit hyperactivity disorders? Review *Acta Paediatr* 2012;101(8):811-8.
- [20] Brunton PJ, Russell JA. Prenatal social stress in the rat programmes neuroendocrine and behavioural responses to stress in the adult

offspring: sex specific effects. *J Neuroendocrinology* 2010;22:258-271.

[21] Tamashiro KL, Terrillion CE, Hyun J, Koenig JI, Moran TH. Prenatal stress or high-fat diet increases susceptibility to diet-induced obesity in rat offspring. *Diabetes* 2009;58:1116-1125.

[22] Sandman CA, Davis EP, Buss C, Glynn LM. Exposure to prenatal psychobiological stress exerts programming influences on the mother and her fetus. *Neuroendocrinology* 2012;95:7-21.

[23] Bale TL, Baram TZ, Brown AS, Goldstein JM, Insel TR, McCarthy MM, Nemeroff CB, Reyes TM, Simerly RB, Susser ES *et al.* Early life programming and neurodevelopmental disorders. *Biol Psychiatry* 2010; 68:314-319.

[24] Kim K, Chung E, Kim CJ, Lee S. Swimming exercise during pregnancy alleviates pregnancy-associated long-term memory impairment. *Physiol Behav* 2008;107(1):82-6.

[25] Lee HH, Kim H, Lee JW, Kim YS, Yang HY, Chang HK *et al.* Maternal swimming during pregnancy enhances short-term memory and neurogenesis in the hippocampus of rat pups. *Brain Dev* 2006;28(3):147-54.

[26] Parnpiansil P, Jutapakdeegul N, Chentanez T, Kotchabhakdi N. Exercise during

pregnancy increases hippocampal brain-derived neurotrophic factor mRNA expression and spatial learning in neonatal rat pup. *Neurosci Lett* 2003;352:45-8.

[27] Akhavan MM, Emami-Abarghoie M, Safari M, Sadighi-Moghaddam B, Vafaei AA, Bandegi AR *et al.* Serotonergic and noradrenergic lesions suppress the enhancing effect of maternal exercise during pregnancy on learning and memory in rat pups. *Neuroscience* 2008;151:1173-83.

[28] Davalos DB, Yadon CA, Tregellas HC. Untreated prenatal maternal depression and the potential risks to offspring: a review. *Arch Womens Ment Health* 2012;15:1-14.

[29] Strom M, Mortensen EL, Halldorson TI, Osterdal ML, Olsen SF. Leisure-time physical activity in pregnancy and risk of postpartum depression: a prospective study in a large national birth cohort. *J Clin Psychiatry* 2009; 70:1707-14.

[30] Hermann GM, Dallas LM, Haskell SE, Roghair RD. Neonatal macrosomia is an independent risk factor for adult metabolic syndrome. *Neonatology* 2010;98:238-44.

[31] Malcolm J. Through the looking glass: gestational diabetes as a predictor of maternal and offspring long-term health. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28:307-11.