

# 1 000 jours qui comptent pour la santé!

## → LE CONCEPT DE PROGRAMMATION PRÉCOCE

**L'**épidémiologiste britannique David Barker (1932-2013) a montré, au cours des années 80, une corrélation entre le risque de décès par maladie coronarienne à l'âge adulte et le poids du sujet à sa naissance. Il s'agissait du premier lien établi entre une exposition précoce défavorable et la survenue d'une pathologie à l'âge adulte.

Depuis, de nombreux autres chercheurs ont largement confirmé ce concept de la programmation au cours du développement, du risque de maladie chronique à l'âge adulte, voire comme on le sait maintenant, d'une "transmission aux générations suivantes". Les mécanismes biologiques ont été identifiés. Il s'agit de modifications épigénétiques. Les modifications moléculaires induites par l'environnement ne changent pas le code génétique mais agissent au niveau de l'expression des gènes. Les études épidémiologiques ont apporté de nouvelles preuves montrant que les facteurs environnementaux, nos conditions de vie socio-économiques, notre mode de vie, le stress, nos relations psycho-affectives ont un impact sur notre santé future et peuvent aussi se répercuter sur celle de nos enfants, voire petits-enfants. Cette possibilité concerne la future mère comme le futur père. La dénomination scientifique de ce concept correspond aux "origines développementales de la santé et des maladies". (*Developmental Origins of Health and Diseases, DOHaD*).

Le point clé de ce nouveau concept est, que plus tôt dans la vie nous sommes exposés à un environnement défavorable, plus les risques de pathologies chroniques de l'adulte augmentent. À l'inverse, un environnement favorable au cours de vie précoce améliore notre Capital Santé. D'où l'idée que les 1000 premiers jours, de la conception aux 2 ans d'un enfant, sont une période clé pour agir, une opportunité à ne pas manquer. C'est pendant cette période que le capital santé de l'enfant et de l'adulte à venir se dessine. Elle constitue ainsi une fenêtre d'opportunité à saisir en termes de prévention.

Un rationnel physiopathologique explique la sensibilité à l'environnement pendant ces 1000 jours de vie. Les systèmes homéostatiques, qui visent à la stabilité des systèmes régulés (glycémie, pression artérielle, pH sanguin...) sont réglés pendant la vie périnatale. La période fœtale et néonatale est une période de "plasticité" maximale, nécessaire à l'adaptation à l'environnement, une période de grande vulnérabilité à l'environnement et cela peut avoir un impact sur toute la vie.

Les principaux processus biologiques et physiologiques fondamentaux sont programmés au cours de cette période pour toute la durée de la vie. Les mécanismes qui expliquent ces modifications sont encore mal compris et font l'objet de nombreux travaux de recherche.

Ils semblent impliquer une programmation précoce au cours de ces « 1000 premiers jours ». Pendant cette période, l'expression de notre patrimoine génétique est extrêmement influencée par l'environnement. Ces modifications ne touchent pas directement les gènes eux-mêmes mais les éléments qui contrôlent leur expression, c'est l'épigénétique.

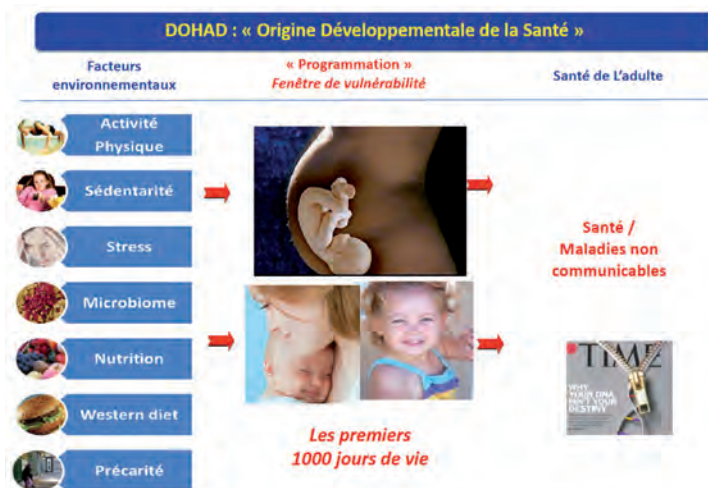
Les facteurs épigénétiques contrôlent l'expression de l'ADN qui va donner les protéines qui régissent le fonctionnement du corps humain. Un nombre croissant de preuves suggère que l'exposition in utero à des polluants environnementaux, une mauvaise alimentation ou le stress peuvent induire des changements épigénétiques qui affectent durablement l'expression des gènes, qui sont essentiels à la fois pour le développement fœtal mais aussi pour les fonctions physiologiques de la vie future.

De la même manière que les gènes nous sont transmis par nos parents, ces modifications épigénétiques durables peuvent se transmettre ensuite de génération en génération.

L'allaitement maternel illustre de façon emblématique le concept de l'origine développementale de la Santé, puisque sa mise en œuvre en période néonatale prévient la survenue de maladies plus tard dans la vie, comme les maladies allergiques, l'obésité, l'hypertension artérielle et la maladie coronarienne chez l'adulte. Dans les situations à haut risque (prématurité, vulnérabilité psychosociale), il améliore le pronostic neuro-développemental à long terme.

Le programme IHAB encourage et soutient l'allaitement maternel. Il reconnaît les compétences des parents, favorise leur autonomie et consolide l'attachement parents-enfant. Ce programme augmente la prévalence et la durée de l'allaitement, notamment chez les mères les plus vulnérables. De ce fait, le programme IHAB doit être considéré comme moyen de préserver le Capital Santé et d'améliorer la santé des adultes de demain.

De nombreux facteurs environnementaux sont maintenant reconnus comme jouant un rôle clé dans la santé des générations futures. Par exemple, la dénutrition chez la mère et à





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

Angelsen NK, Arch Dis Child 2001  
Rose JC, BMJ Open 2012  
Singhal A, Lancet 2001  
Singhal A, Lancet 2004

> l'inverse, la surnutrition vont augmenter chez son futur enfant le risque d'obésité, de diabète et de maladies cardiovasculaires à l'âge adulte. L'exposition fœtale ou en début de vie à des toxiques de l'environnement, allant des métaux lourds à des produits chimiques perturbant le système endocrinien (perturbateurs endocriniens), agit sur le métabolisme des adultes, les fonctions du système immunitaire et du système neurologique, et la fonction reproductive.

Grâce aux progrès des neurosciences, il a également été possible de montrer des liens entre le stress psychologique dans la petite enfance et la survenue ultérieure de maladies.

L'évolution la plus frappante de ces dernières années est la féminisation des situations de vulnérabilités psychosociales. La précarité est clairement associée à une exposition accrue aux toxiques (alcool, plomb, dioxine, perturbateurs endocriniens), au surpoids, à une alimentation déséquilibrée et au "stress toxique". La précarité féminine est responsable d'une exposition à des conditions environnementales particulièrement à risques pendant les fenêtres de vulnérabilités accrues de la grossesse et de la petite enfance. Ce constat justifie que les professionnels de santé se mobilisent ensemble dans le but d'améliorer l'environnement de la mère et de l'enfant.

## → LE CONTEXTE MONDIAL, NATIONAL ET RÉGIONAL

### DANS LE MONDE

Au-delà de l'intérêt pour chaque individu d'améliorer sa santé en agissant durant cette période, il s'agit aussi d'un enjeu de santé publique majeur. Nous assistons depuis quelques années à une explosion de la fréquence des maladies non transmissibles (MNT).

Les quatre principaux types de maladies non transmissibles sont les maladies cardiovasculaires (accidents vasculaires, cardiaques ou cérébraux), les cancers, les maladies respiratoires chroniques (comme la broncho-pneumopathie chronique obstructive ou l'asthme) et le diabète et l'obésité...

Elles sont de loin la principale cause de décès dans le monde, représentant plus de 63 % de la totalité des décès annuels. Chaque année, **36 millions de décès sont imputés à ces maladies**. Près de 80 % d'entre eux surviennent dans les pays à revenu faible ou moyen. Dans les pays développés, elles sont déjà responsables de plus de 85 % des causes de décès prématurés et ce pourcentage devrait atteindre **90 % en 2030** (Chiffres OMS).

Au niveau mondial, elles touchent tout autant les hommes que les femmes. Elles représentent désormais un coût de plus en plus prégnant dans les dépenses de santé publique au niveau mondial. D'ici à 2030, les maladies non transmissibles devraient représenter dans le monde la première cause de décès, loin devant les maladies infectieuses (30 %) et les accidents (13 %).

Il est donc urgent de mettre en œuvre des stratégies de prévention efficaces, parce que les coûts des diagnostics et des traitements deviendront rapidement inabordables. Jusqu'à présent, les efforts de prévention ont surtout porté sur quatre facteurs de risque concernant principalement les adultes : la mauvaise alimentation, l'inactivité physique, la consommation de tabac et d'alcool.

Toutefois, des preuves scientifiques directes et indirectes montrent que les "1000 premiers jours" de vie sont au cœur de la santé future de l'enfant mais aussi de celles des générations suivantes. L'exposition à des conditions environnementales défavorables au cours du développement in utero et durant la petite enfance déclenche des adaptations qui auront des conséquences à court et/ou long terme. Face à l'épidémie mondiale des maladies non transmissibles, un changement de paradigme est donc nécessaire afin de reconnaître que la préservation de la santé des adultes et des générations futures doit commencer dès la conception, in utero et se poursuivre au cours de la petite enfance.

### EN FRANCE

En France, dans un rapport de 2011 sur les maladies non transmissibles (MNT) publié le 14 septembre, l'OMS estimait que la France devait faire des progrès dans la prévention du diabète, des maladies cardiovasculaires et de la sédentarité. Ses efforts de lutte contre le tabagisme étaient jugés insuffisants.

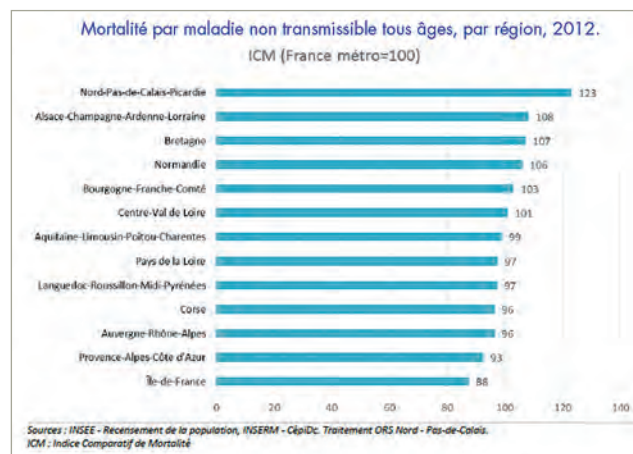
Sur l'ensemble des décès dus aux maladies chroniques, la France se classe 15<sup>e</sup> sur 172 pays, avec 483 456 décès prématurés.

Selon l'Institut de veille sanitaire (InVS), les maladies chroniques touchent 20 % de la population et sont l'une des principales causes de décès et de handicap. Par exemple, l'obésité concerne 17 % des 18-74 ans. Problème majeur de santé publique, en plus des décès, ces maladies entraînent des prises en charge multiples, des complications graves et des invalidités.

### Particularités de la région des Hauts de France

Pour la mortalité par MNT, la région enregistre une surmortalité de 23 % par rapport aux chiffres nationaux.

Quel que soit le type de MNT, la région a toujours les plus mauvais indices, avec cependant des écarts différents pour certaines pathologies. C'est le diabète qui représente la principale cause de mortalité prématurée dans les Hauts de France.



Partout ailleurs, l'état de santé est dégradé, avec une surmortalité de l'ordre de + 50 % dans le bassin minier, le valenciennois, le maubeugeois et le dunkerquois.

## → LA PRÉVENTION EST POSSIBLE

Pour anticiper les défis sociétaux qui se posent dans les cinq à vingt prochaines années, un changement de paradigme est nécessaire : la santé des générations futures doit être soigneusement préservée grâce à des programmes de promotion de la santé innovants ciblant les populations les plus vulnérables, à savoir la mère et l'enfant au cours des 1000 premiers jours de vie. Des établissements publics comme l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé, des sociétés savantes et des associations informent et diffusent des programmes de promotion de la santé. Néanmoins, il est maintenant évident que l'efficacité de ceux-ci exige un renforcement des efforts de formation des personnels de santé et d'orienter les recherches sur le thème de l'environnement de la mère et de l'enfant.

L'Université Lille 2, le Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille et l'Alliance Nationale pour les Sciences de la Vie et de la Santé – AVIESAN – ont labellisé la Fédération Hospitalo-Universitaire "1000 Jours pour la Santé" en janvier 2015.

La création de cette FHU se veut une réponse à ce défi, en proposant un programme de prévention, un projet de formation et d'enseignement et un programme de Recherche. Cette recherche translationnelle vise à :

- ❶ Identifier les sources de toxiques auxquels les femmes enceintes et les jeunes enfants pourraient être exposés et évaluer l'efficacité d'un programme d'éviction ;
- ❷ Élucider comment le mode de vie – la nutrition, l'allaitement et l'activité physique – préserve notre santé future ;
- ❸ Développer de nouveaux outils permettant d'évaluer "le stress toxique" pour améliorer le bien-être.

Il existe des moyens simples d'améliorer l'environnement de la mère et de l'enfant dans le but de prévenir les maladies de l'adulte. Des recommandations ont été validées par les grands organismes nationaux et les Sociétés Savantes. Elles concernent les précautions environnementales pour protéger la mère et l'enfant, l'alimentation, des dépistages systématiques des situations à risques psychosociales, mais aussi la prise en charge du stress et de la douleur, et la prévention de l'obésité.

Pour ces facteurs de l'environnement dont l'impact est reconnu, le réel enjeu est clairement de prioriser les actions et d'en faire la promotion. C'est néanmoins un challenge qui nécessite pour être opérationnel la complémentarité d'expertises tant dans le domaine médical que dans les Sciences Humaines et Sociales pour adapter les politiques de soins et de prévention.

Pour illustrer cet enjeu, on peut citer l'exemple du repérage précoce après la naissance de la dépression du post-partum. La prévalence de la dépression du post-partum est estimée entre 10 et 15 %. Or, la dépression maternelle altère l'interaction précoce entre la mère et l'enfant, susceptible de programmer la survenue tardivement dans l'enfance ou à l'âge adulte de troubles anxieux ou d'autres pathologies psychiatriques.

La dépression du post-partum est associée aussi à un risque accru d'obésité dans l'enfance, suggérant qu'elle puisse

altérer la programmation des circuits neuro-hormonaux. Ces données scientifiques sont connues. Les Sociétés Savantes recommandent un repérage et une prise en charge précoce de la dépression du post-partum. Pourtant, ces recommandations ne sont pas systématiquement appliquées. Cette recommandation requiert en réalité la mise en œuvre de nombreuses conditions indispensables qui vont d'une sensibilisation et d'une formation de tous les personnels soignants à l'organisation de la prise en charge des patientes déprimées.

Ce projet vise à changer notre regard sur l'impact de nos modes de vie et l'exposition aux produits toxiques sur notre santé et à édicter des recommandations. Il se propose de former les professionnels à de meilleures pratiques, à éduquer le grand public vis-à-vis des facteurs de risque environnementaux et habitudes de vie.

Afin de préserver la santé des générations futures, il s'intéresse à la mère et l'enfant, populations exposées et vulnérables, dans les 1000 premiers jours de vie.

Il s'agit d'aboutir à une plate-forme de santé maternelle et infantile orientée vers la prévention de ces MNT. Les recommandations, pour anticiper les défis sociétaux des cinq à vingt prochaines années seront fondées sur des preuves solides de recherches expérimentales et cliniques.

Le projet "1000 jours pour la santé" vise les trois principaux facteurs de programmation non transmissible de maladies :

- L'exposition à des substances toxiques ;
- Les déséquilibres du mode de vie ;
- L'altération du bien-être.

Notre intention est aussi de mettre au point des outils pédagogiques et des programmes éducatifs et de communiquer sur les risques identifiés pour les femmes enceintes, afin de changer les comportements et l'exposition au risque.

Il s'agit d'un travail collectif régional regroupant des médecins, des chercheurs, des professionnels de la santé et toutes les personnes spécialistes (jardiniers, industriels, ingénieurs...) pouvant aider à la rédaction de recommandations.





## CHIFFRES CLÉS CONCERNANT L'HÔPITAL JEANNE DE FLANDRE, CHRU DE LILLE

- **5 739 naissances** au CHRU de Lille, en 2016.
- **4 600 enfants** hospitalisés en secteur de **pédiatrie**.
- **164 médecins**, chercheurs et enseignants.
- **149 sages-femmes**.
- **800 personnels soignants**.
- **449 lits** pour le recrutement de patients.
- Environ **300 publications scientifiques** et **9 000 patients** inclus dans des essais cliniques par an.
- **15 thèses** sur les projets de recherche et 10 post-docs.

### Actions menées

Ce projet fédératif hospitalo-universitaire articule de multiples projets de recherche fondamentale, clinique, d'évaluation et de formation suivant un calendrier de cinq années. Nous souhaitons :

- Identifier des sources de toxiques auxquelles pourraient être exposés les femmes enceintes et les jeunes enfants ;
- Évaluer l'efficacité de programmes d'éviction de toxiques, comprendre comment le style de vie préserve la santé future ;
- Développer des outils d'évaluation du "stress toxique" pour améliorer le bien-être en début de vie et étudier l'impact de la prévention précoce de la douleur sur la santé.

### Environnement et santé

De nombreuses études ont démontré l'impact des toxiques environnementaux sur notre santé. Si l'on parvient progressivement à un consensus scientifique, il est actuellement difficile de parvenir à des réglementations et des recommandations.

Par exemple les perturbateurs endocriniens. L'exposition du fœtus à ces substances pendant la grossesse pourrait avoir des conséquences significatives sur la fertilité de l'homme à l'âge adulte, l'apparition précoce de signes pubertaires chez des fillettes, ou le développement de cancers hormono-sensibles (sein, ovaire, prostate).

#### • L'impact des perturbateurs endocriniens (Bisphénol A) sur la fertilité

Parmi les perturbateurs endocriniens, le Bisphénol A (BPA) représente l'un des toxiques environnementaux les plus répandus. L'ensemble de la population – y compris les enfants et les femmes enceintes – y est presque partout exposé, avec la détection du BPA urinaire chez plus de 90 % des adultes. Les propriétés œstrogéniques faibles du BPA peuvent influencer sur l'homéostasie de l'axe hypothalamo-pituitaire-gonadique (HPG) chez les hommes, les niveaux BPA sont inversement corrélés à l'hormone folliculo-stimulante (FSH) circulant.

Cependant, plusieurs questions demeurent quant à l'impact sur la reproduction de l'exposition au BPA, surtout chez les femmes.

Une étude concernant les couples infertiles, bénéficiant des techniques de reproduction assistée est actuellement menée afin de :

- Savoir si les mesures visant à réduire la contamination au BPA par des programmes d'éducation à la santé adaptés permettent une diminution du taux d'imprégnation.

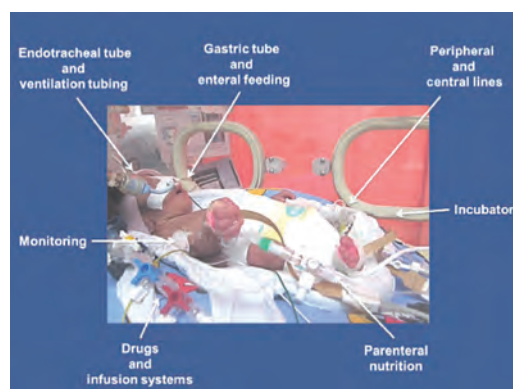
- Confirmer la justification des mesures d'élimination, en étudiant les relations entre les niveaux d'exposition au BPA et les taux d'implantation embryonnaire.
- Décrire les paramètres de reproduction chez les hommes du groupe suivi au centre de fertilité.
- Caractériser la qualité du sperme et les indicateurs socio-économiques (mode de vie, profession, exposition à des substances toxiques, les indices de Townsend...) dans cette population.
- De les comparer avec un groupe témoin de pères récents (Jeanne de Flandre).
- D'étudier les relations géographiques et statistiques entre les paramètres de santé liés à la fertilité masculine et les paramètres socio-économiques, mais aussi l'exposition toxique dans l'environnement à l'aide d'un système d'information géographique et de la modélisation cartographique.
- Explorer l'influence des polymorphismes génétiques dans le système des protéines utilisé par l'organisme pour se protéger contre les produits chimiques environnementaux, sur la Genèse et/ou l'évolution de l'infertilité masculine idiopathique en utilisant des stratégies de haut débit.

Le but de ces études est de mieux comprendre les mécanismes moléculaires responsables de l'infertilité masculine idiopathique et de préparer les femmes, suivies en AMP, à de futures grossesses en diminuant leur exposition aux substances toxiques environnementales.

#### • La toxicité des plastifiants dans les dispositifs médicaux

Afin d'améliorer la souplesse de ses produits, l'industrie des plastiques a très vite utilisé les phtalates. Cependant, la question de leur toxicité sur la santé se pose depuis plusieurs années, faisant suite aux études toxicologiques menées sur l'animal ayant montré une toxicité sur la reproduction. Par mesure de précaution, l'interdiction de leur utilisation, dans les jouets destinés aux enfants de moins de 3 ans, a été prise par la Commission Européenne en 1999. Elle sera étendue en 2005 aux objets de puériculture. Les phtalates sont présents aussi dans les dispositifs médicaux plastiques, en particulier le diéthylhexyl phthalate (DEHP). Ces dispositifs étant largement utilisés en milieu hospitalier et auprès des nouveau-nés, la question de leur impact se pose.

En 2008, le rapport SCENIHR faisait état d'un risque accru d'intoxication du nouveau-né hospitalisé en unités néonatales. Sa vulnérabilité spécifique, associée au nombre important de sources de contamination (multiples soins et dispositifs médicaux) augmente le risque dans cette population d'enfants.



◀ D'après Fischer CJ, J Paediatr Child Health. 2013.

Il a été montré que les doses journalières reçues de DEHP pouvaient atteindre 20 fois la dose tolérable.

Plusieurs études dont l'objectif était de décrire, caractériser et modéliser les risques liés à ces plastifiants ont été menées par des équipes de recherche universitaire de Lille en collaboration avec plusieurs départements du CHRU de Lille. Une étude, dans le cadre du projet, a montré la présence biologique de diethylhexyl phthalate (DEHP) et permis de quantifier leur taux dans le sang d'enfants traités par voie parentérale, comparés à des enfants hospitalisés sans traitement utilisant cette voie. Cela a rendu possible de définir des stratégies de gestion des risques et de développer un nouveau dispositif médical avec un fabricant industriel.

### → COMMUNICATION ET IMPLICATION DE TOUS

Notre projet s'inscrit dans une démarche de santé publique. Si nous souhaitons améliorer la santé de nos concitoyens, il nous faudra fédérer tant les responsables publics que la population. L'adhésion à un programme de prévention se fait toujours par l'information et le dialogue.

Afin de toucher, tant les professionnels de santé que la population des Hauts de France, et ainsi sensibiliser tous les acteurs concernés, nous faisons des actions de communication.

- Une collaboration avec la direction du Développement Durable pour des actions concrètes au sein de l'hôpital.
- Un partenariat avec des associations APPA, FEES, RES, C2DS, Primum Non Nocere, Le grand forum des tout-petits...
- Un dialogue avec les institutions et un travail en réseau. ARS, Réseaux de périnatalité.
- Une participation au groupe de travail Plan Régional de Santé.
- Une communication vers les professionnels de santé et les couples.
- Interview dans les journaux régionaux, nationaux.

Nous avons organisé une Journée régionale de formation, à destination des professionnels, le jeudi 10 novembre 2016. Elle nous a permis d'expliquer notre démarche et de montrer les actions que nous souhaitons mettre en place. La journée que nous allons organiser le **mardi 5 décembre 2017 à Lille** aura pour but de dialoguer aussi avec le grand public afin de l'informer, de répondre à ses attentes.

### → CONCLUSION

In fine, il s'agit d'appliquer le concept de l'origine développementale de la santé à la pratique de soins et de prévention. Les retombées de ce programme sont très importantes en termes de santé publique. Les bénéfices d'une mesure préventive sont d'autant plus importants que la prévalence des maladies ciblées est élevée, ce qui est le cas pour beaucoup des maladies chroniques de l'adulte. L'intervention se situe à une période de la vie où la vulnérabilité à l'environnement est maximale. Enfin, toutes les futures mères et les nouveau-nés sont concernés par le programme, au minimum lors de l'hospitalisation à la naissance de l'enfant. Et les mères sont particulièrement attentives et accessibles aux conseils à ce moment de leur vie. •



## UNE DÉMARCHE DÉVELOPPEMENT DURABLE

Dans le cadre du projet "1 000 jours pour la santé", l'hôpital Jeanne de Flandre est devenu ambassadeur du développement durable au CHRU de Lille. Dans un partenariat avec la direction du Développement Durable, un groupe de travail pluridisciplinaire a été constitué. Il s'agissait de faire de l'hôpital Jeanne de Flandre, entouré d'espaces verts, une zone "zéro phyto".

Cela constituait la première étape avant la constitution d'un parcours destiné aux femmes enceintes ou aux enfants hospitalisés.

Les jardiniers de l'hôpital ont été associés à ce travail avec des médecins, des soignants et les représentants de l'établissement.

Ce travail a permis une réflexion plus globale de la gestion des espaces, verts, de l'utilisation de l'eau et de la participation des insectes auxiliaires.

Le groupe de travail va poursuivre la réflexion afin d'établir un parcours, des lieux de détente, destinés aux patients de l'hôpital Jeanne de Flandre et à leurs accompagnants.

Dans la continuité de cette action et afin d'informer aussi les femmes venant en consultation, et de donner aux couples des recommandations, une plaquette "pesticides" a été conçue.

Il s'agit de décrire les produits phytosanitaires, leur impact sur la santé et de rappeler les recommandations.

Ce support permet aussi de faire connaître le Développement Durable et le projet "1 000 jours pour la santé".

Notre objectif est de parvenir à un hôpital indemne de toxiques, tant pour les patients que pour les soignants. Il s'agit d'un travail collaboratif avec l'ensemble des services mais complexe par le poids des habitudes, la multiplicité des sources de toxiques, voire l'impossibilité de trouver des produits de substitution.

Toutes les données scientifiques et les connaissances acquises nous permettront d'établir des recommandations concrètes et réalisables pour les couples.

En nous appuyant sur l'ensemble des personnels intéressés, d'autres groupes de réflexion vont être constitués, sur les produits d'entretien, les cosmétiques, l'aménagement intérieur, l'alimentation...

