



**HAL**  
open science

## Le fœtus et son environnement : rôle des professionnels pour préserver le capital santé des adultes de demain

Laurent Storme, Sylvie Deghilage, Julia Tepel, Dominique Turck, Vincent Prevot, Michel Cosson, Frédéric Gottrand, Philippe Deruelle

### ► To cite this version:

Laurent Storme, Sylvie Deghilage, Julia Tepel, Dominique Turck, Vincent Prevot, et al.. Le fœtus et son environnement : rôle des professionnels pour préserver le capital santé des adultes de demain. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 2018, Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 202, pp.1027-1035. 10.1016/S0001-4079(19)30268-7 . hal-04456460

**HAL Id: hal-04456460**

**<https://hal.univ-lille.fr/hal-04456460v1>**

Submitted on 28 Feb 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## Séance délocalisée à Lille

### COMMUNICATION

## Le fœtus et son environnement : rôle des professionnels pour préserver le capital santé des adultes de demain

MOTS CLÉS : FŒTUS. ENVIRONNEMENT. PATHOLOGIES CHRONIQUES NON COMMUNICABLES DE L'ADULTE. ORIGINES DÉVELOPPEMENTALES DE LA SANTÉ

### *The first 1000 days of life: Role of healthcare providers to preserve the health capital of tomorrow's adults*

KEY-WORDS: FETUS. ENVIRONMENT. NONCOMMUNICABLE DISEASES. DEVELOPMENTAL ORIGINS OF HEALTH AND DISEASES

Laurent STORME <sup>1,2</sup>, Sylvie DEGHILAGE <sup>1</sup>, Julia TEPEL <sup>1</sup>, Dominique TURCK <sup>1,3</sup>, Vincent PREVOT <sup>1,4</sup>, Michel COSSON <sup>1,2</sup>, Frédéric GOTTRAND <sup>1,3</sup>, Philippe DERUELLE <sup>1,2</sup>

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

### RÉSUMÉ

*Le « Capital Santé » de chaque individu est influencé par son environnement au cours des périodes critiques de la vie fœtale ou de la petite enfance. Ce concept est connu sous le terme*

<sup>1</sup> FHU 1000 jours pour la Santé, Université Lille & CHU Lille, F-59000

<sup>2</sup> Pôle Femme Mère Nouveau-né, Hôpital Jeanne de Flandre, CHU de Lille

<sup>3</sup> Pôle Enfant, Hôpital Jeanne de Flandre, CHU de Lille, Univ. Lille, LIRIC UMR995

<sup>4</sup> Inserm, Laboratoire du Développement et de la plasticité du cerveau neuro-endocrine, Jean-Pierre Aubert Research Center, U1172, Lille

*Tirés-à-part* : Professeur Laurent STORME, Pôle Femme Mère Nouveau-né, Hôpital Jeanne de Flandre, 1 rue Eugene Avinée, Lille Cedex 59035. Tel 03.20.44.61.99 ; e-mail : laurent.storme@chru-lille.fr

*Article reçu le 23 avril 2018 et accepté le 28 mai 2018*

« Origines Développementales de la Santé et des Maladies » (Developmental Origins 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 un déséquilibre du microbiote intestinal notamment par une antibiothérapie périnatale inappropriée sont associés à la survenue de pathologies métaboliques (obésité, hypertension, diabète de type 2), au développement de cancers, de maladies inflammatoires du tube digestif ou d'allergies, et peuvent conditionner le développement cognitif ou psychologique. D'autres facteurs de l'environnement fœtal ont des effets protecteurs comme l'activité physique et la consommation d'acides gras de type oméga-3 pendant la grossesse. Les mécanismes en cause impliquent des modifications épigénétiques susceptibles de modifier l'expression des gènes à long terme, voire d'une génération à l'autre.

L'objectif de cet article est de décrire l'impact de trois types de 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 ».

## SUMMARY

Adult health is largely dependent on the environment during critical periods of fetal life or early childhood. This concept is known as the “ Developmental Origins of Health and Disease ” (DOHAD). Exposure to toxicants such as endocrine disruptors, western diet, “ toxic ” stress, or imbalance of the intestinal microbiota may be associated with the occurrence of non communicable diseases including metabolic syndrome (obesity, hypertension and type 2 diabetes), cancer, inflammatory disease, or allergy. Other perinatal environmental factors may have protective effects on non communicable diseases such as physical activity during pregnancy, omega-3 fatty acids and vitamin D supplementation during pregnancy and lactation. The mechanisms involve epigenetic changes that may alter gene expression throughout life.

In this article, we will describe the impact of three factors of the perinatal environment likely to play a role in programming non communicable diseases: low birth weight, toxicants exposure, and “ toxic ” stress.

## 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. De ce fait, l'état de Santé ou le « Capital Santé » est influencé par notre environnement pendant les périodes critiques de la vie fœtale ou de l'enfance. Ce concept est connu sous le terme « Origines Développementales de la Santé et des Maladies » (Developmental Origins of Health and Disease — DOHaD —). Une exposition à des toxiques incluant les perturbateurs endocriniens, à un environnement nutritionnel et hormonal défavorable, à un stress, ou même un déséquilibre du microbiote intestinal par une antibiothérapie périnatale inadaptée sont associés à la survenue de pathologies métaboliques (obésité, hypertension et diabète de type 2), cardiovasculaire, 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 » (Fig 1). Elles résultent de perturbations pendant la vie périnatale des systèmes qui régulent l'homéostasie énergétique, immunitaire et neuro-hormonale. Elles impliquent des modifications épigénétiques susceptibles d'altérer l'expression des gènes à long terme voire d'une génération à l'autre.

### **Environnement et petit poids de naissance**

C'est à David Barker, de l'université de Southampton, que revient le mérite d'avoir observé une association entre petit poids de naissance et risque accru de développer des maladies cardiovasculaires [1]. De nombreuses études expérimentales et cliniques ont confirmé cette association, également retrouvée avec 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 intrautérin (RCIU) ou de la prématurité. Le RCIU peut être secondaire à une insuffisance placentaire comme celle observée au cours de la pré-éclampsie, à une intoxication tabagique ou alcoolique, à un diabète, à une dénutrition maternelle, ou associé à 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 décrits. L'hypothèse la plus couramment admise est que la pathologie cardiovasculaire est la conséquence de la programmation de pathologies métaboliques qui en sont des facteurs de risque, telles le diabète de type 2, l'obésité ou l'hypercholestérolémie [5]. Les mécanismes qui interviennent dans la programmation fœtale de l'hypertension artérielle sont multiples. Le rein (réduction de nombre de néphrons, activation du système rénine-angiotensine), le système neuroendocrinien (activation de l'axe corticotrope), et le dysfonctionnement vasculaire (réduction de la densité vasculaire, épaissement de la paroi vasculaire, altération de la réactivité vasculaire) jouent un rôle clé dans la physiopathologie de l'hypertension. 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 in fine de la post-charge ventriculaire. L'augmentation concomitante de la contrainte pariétale sur les fibres myocardiques contribue à ce remodelage cardiaque et vasculaire [6].

Les nouveau-nés porteurs d'un RCIU ont un risque accru de morbidité neuro-développementale et psychiatrique [7]. Si certaines de ces conséquences résultent d'un processus lésionnel (cas des leucomalaciques périventriculaires d'origine

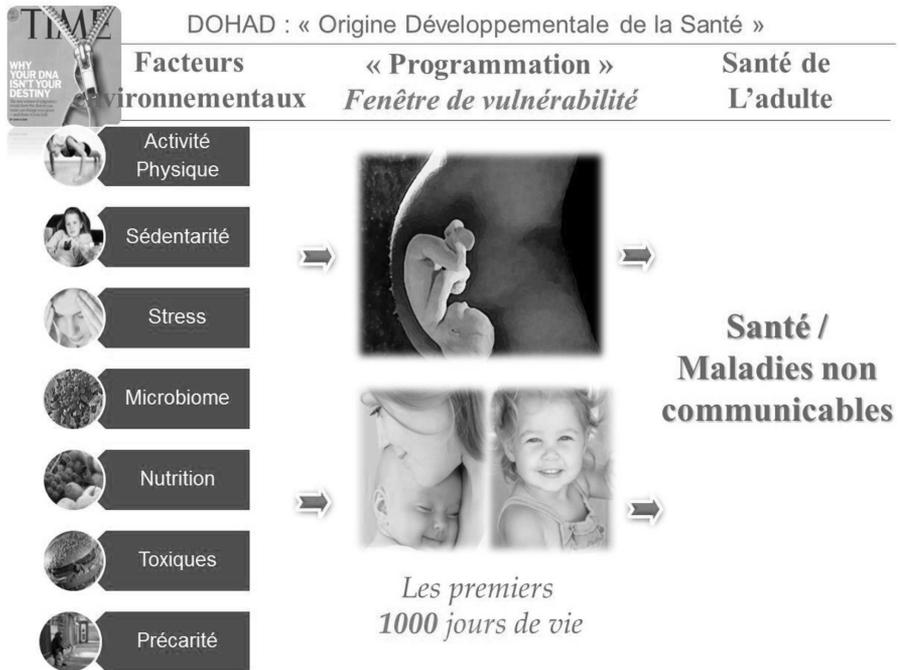


FIG. 1. — De multiples facteurs de l'environnement pendant la période des 1000 premiers jours de la vie (de la fécondation jusque l'âge de 2 ans) sont susceptibles de programmer l'état de Santé à l'âge adulte ou à l'inverse la survenue de maladies non-communicables (Obésité, diabète, maladie cardiovasculaire, cancers hormono-sensibles, pathologies allergiques...).

inflammatoire et ischémique, ou des hémorragies intracrâniennes), d'autres sont programmées par l'environnement fœtal. A titre d'exemple, 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 au total sur le développement cérébral. Il a été montré que des altérations structurelles et fonctionnelles de noyaux hypothalamiques sont associées à des troubles de la régulation de la prise alimentaire (quantitative et qualitative) et impliqués 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. Une accélération de la maturation pulmonaire est observée dans le contexte d'une insuffisance placentaire en comparaison avec des enfants eutrophiques de même âge gestationnel [12]. Chez les enfants porteurs d'un RCIU, en dépit d'une réduction du risque de détresse respiratoire néonatale liée à cette

avance de maturation — ce qui accroît les chances de survie à court terme, une dysplasie broncho-pulmonaire survient plus fréquemment. Des anomalies des épreuves fonctionnelles respiratoires peuvent persister à l'âge adulte [13].

### **Toxiques de l'environnement**

Le diéthylstilbène est emblématique de l'impact potentiel à long terme des toxiques de l'environnement fœtal. Ce produit a été utilisé pour prévenir la menace d'accouchement prématuré entre 1951 et 1977. Il a des effets oestrogéniques, 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 les individus de 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.

D'autres 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 le 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, l'homéostasie glucidique ou le développement neuro-comportemental ont été décrits chez l'animal [16, 17]. L'exposition du fœtus 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]. Un risque ultérieur de pathologies psychiatriques a été évoqué [19].

Bien d'autres substances comme les métaux lourds, le tabac, l'alcool, les perchlorates, les parabènes, les alkylphénols, les phyto-oestrogènes, 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.

La réduction du risque d'exposition de la femme enceinte à tous ces toxiques de l'environnement doit être un objectif pour tout professionnel de santé. Cela passe par des recommandations de bon sens pendant la grossesse incluant :

- Alimentation : préférer des aliments frais ou congelés plutôt qu'en boîtes de conserve, laver éplucher et rincer légumes et fruits, éviter les plats préparés réchauffés au micro-onde ;

- Éviter les travaux dans une maison ancienne qui exposent à des produits de type retardateurs de flammes ou des composés organiques volatiles dont certains sont des perturbateurs endocriniens ;
- Limiter l'usage de cosmétiques (vernis à ongles, teintures de cheveux, crème hydratante, solaire, parfum, spray cheveux, ...) ;
- 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 risques potentiels par les gouvernements. 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 est interdite depuis janvier 2015 en France. Mais beaucoup reste à faire dans ce domaine.

### **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 hyperréactivité de l'axe hypothalamo-hypophysaire au stress [20], un diabète de type 2 et une obésité [21], et des troubles du comportement social [21]. Ces résultats ne sont pas transposables chez l'Homme car les causes de stress chez la femme enceinte sont essentiellement de nature sociale comme la précarité, l'agression verbale, le deuil, le divorce, la pression au travail. Néanmoins, des études épidémiologiques suggèrent 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].

### **Autres facteurs de l'environnement**

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 [24,25,26]. Ces effets sont expliqués par la production de facteurs neurotrophiques

(Brain-derived growth factors, VEGF, IGF-1) dans des zones du cerveau impliqués 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 cardiovasculaire à l'âge adulte [30, 31].

## Conclusion

L'évolution la plus frappante de ces dernières années est la féminisation des situations de vulnérabilités psycho-sociales. 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 accrue 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.

Pour anticiper les défis sociétaux qui se poseront dans les 5 à 20 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 de l'enfant au cours des 1000 premiers jours de vie. *In fine*, il s'agit d'appliquer le concept de l'origine développemental 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 est d'autant plus importante 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.

## RÉFÉRENCES

- [1] DJ Barker, PD Winter, C Osmond, B Margetts, SJ Simmonds. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*, 1989;2:577-580
- [2] N Bergvall, A Iliadou, S Johansson, U de Faire, MS Kramer, Y Pawitan 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] S.E. Ozanne, M. Constanca. Mechanisms of disease: the developmental origins of disease and the role of the epigenotype. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2007;3:539-546
- [5] P.D. Wadhwa, C. Buss, S. Entringer, J.M. Swanson. 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, Bijnens 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'Keefe 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