ENCYCLOPÉDIE
sur le développement
des jeunes enfants



Stress et grossesse (prénatal et périnatal)

Mise à jour : Avril 2019

Éditeur au développement du thème :
Vivette Glover, M.A., Ph.D., D.Sc., Imperial College London, Royaume-Uni

Table des matières

Synthèse 4

Stress prénatal et développement de la progéniture chez les primates non humains 8
MARY L. SCHNEIDER, PH.D., O.T.R., COLLEEN F. MOORE, PH.D., MARS 2011

Stress prénatal et développement de l’enfant : Adapter les études animales à la santé humaine 14
THOMAS G. O’CONNOR, PH.D., MARS 2011

Les effets du stress prénatal sur le développement comportemental et cognitif des enfants 21
VIVETTE GLOVER, M.A., PH.D., D.SC., AVRIL 2019

Le stress prénatal et périnatal et son incidence sur le développement typique et atypique de la progéniture : Commentaire sur DiPietro, Schneider, O’Connor et Glover 26
BEA R. H. VAN DEN BERGH, PH.D., MAI 2011

Synthèse

Est-ce important?

Le stress est un terme complexe qui englobe un grand nombre de réactions, telles que le stress léger, la détresse, l'angoisse et la dépression qui peuvent découler des suites d'une série de phénomènes, y compris les tracas quotidiens, les relations dysfonctionnelles et l'adversité.

D'une culture à l'autre, on croit que le stress maternel peut avoir un effet négatif sur le développement du fœtus, du bébé et de l'enfant. Cette conviction revêt une importance particulière vu le niveau élevé de stress que les femmes en âge de procréer disent subir tous les jours. Par exemple, en 2010, 25,4 % des Canadiennes de 20 à 34 ans rapportaient vivre un niveau de stress quotidien intense, par rapport à 20,5 % de leurs pairs masculins.[1] Il n'est donc pas étonnant que les efforts de promotion de la santé mentale dans le monde aient porté principalement sur des programmes de lutte contre le stress et des stratégies d'adaptation.[2]

Le fait de travailler durant une grossesse peut avoir une incidence sur le niveau de stress (autoévalué ou évalué objectivement). Le risque d'un accouchement prématuré est 70 % plus élevé chez les femmes enceintes qui travaillent dans un milieu stressant ou bruyant que chez les autres femmes.[3] En 2008, le taux mondial de femmes âgées de 25 à 49 ans qui occupaient un emploi durant leur grossesse et jusqu'à ce que leurs enfants aient l'âge d'entrer à l'école s'élevait à environ 61 %, les pays de Scandinavie et d'Amérique du Nord ayant le pourcentage le plus élevé.[4]

Que savons-nous?

Le stress maternel chez les humains

L'essentiel de la recherche sur le lien entre le stress de la mère et le développement de l'enfant porte sur les effets durables de l'exposition prénatale au stress. Bien que le placenta serve de barrière qui protège le bébé contre des substances nuisibles, certaines hormones, comme le cortisol qui est sécrété en période de stress, peuvent franchir le placenta et avoir un effet in utero. Quelques études ont décelé de légères associations entre le stress prénatal et l'insuffisance pondérale et la prématurité.

De façon générale, le stress prénatal est associé à un certain nombre de répercussions néfastes, y compris des troubles cognitifs, linguistiques, émotifs, de comportement et de développement neurologique. Par exemple, les enfants dont la mère a connu un niveau d'angoisse élevé durant sa grossesse sont deux fois plus susceptibles que les autres enfants d'éprouver des troubles émotifs ou de comportement qui persévèrent jusqu'au début de l'adolescence. Toutefois, le lien entre la présence d'un niveau élevé de cortisol dans le liquide amniotique et un développement cognitif déficient s'estompe quand l'enfant bénéficie de soins attentifs et optimaux de la part de ses parents après la naissance.

L'incidence du stress varie aussi en fonction de la période de gestation. Si le risque d'être atteint de schizophrénie à l'âge adulte est associé à un niveau de stress extrême de la mère au cours du premier trimestre de la grossesse, le trouble de déficit de l'attention avec hyperactivité est plus courant chez les enfants dont la mère est exposée au stress en fin de grossesse. Le niveau de stress vécu par la mère importe aussi parce que s'il est faible, il pourrait être lié à des effets positifs (Glover) sur le développement moteur et cognitif de l'enfant.

Les bébés nés d'une mère issue d'un milieu économique défavorisé sont particulièrement susceptibles de subir les contrecoups du stress à cause de la fréquence et du caractère incontrôlable des facteurs d'agression vécus par ce segment de la population. Toutefois, comme le stress est aussi associé à des comportements malsains tels que le tabagisme et la consommation d'alcool, il est souvent difficile d'en isoler les effets d'autres phénomènes négatifs.

Vu les risques éventuels posés par le stress prénatal sur le développement de l'enfant, il est impérieux de trouver des moyens d'établir les liens de causalité chez les humains de façon à pouvoir établir des interventions bien ciblées et efficaces. Par exemple, la recherche devrait faire des comparaisons entre des frères et sœurs exposés et non exposés au stress prénatal pour discerner le rôle des gènes de celui des parents sur l'association entre le stress et le développement postnatal. Le rôle des stratégies d'adaptation pour réduire le stress prénatal et les troubles de développement subséquents constitue une autre piste de recherche prometteuse. Il faudrait que les plans de recherche comprennent des essais cliniques (tant pour les médicaments que les thérapies comportementales), des mesures biologiques et psychologiques du stress prénatal ainsi que des évaluations objectives du développement de l'enfant, tout en assurant une prise en charge appropriée du stress de la mère après la naissance.

Étude du stress maternel chez les animaux

Les éléments les plus probants pour établir un lien de causalité entre le stress prénatal et le développement de l'enfant sont issus de la recherche sur des animaux, surtout des rongeurs (rats et souris) et des primates non humains (singes et anthropoïdes), chez lesquels il est possible de manipuler le stress prénatal.

La recherche sur les primates a montré que le stress durant la grossesse était lié à un poids de naissance légèrement inférieur ainsi qu'à des troubles moteurs, de l'attention et du comportement chez la progéniture. Les contrecoups du stress prénatal sur le poids à la naissance et le comportement étaient les plus importants quand ils s'alliaient à la consommation d'alcool durant la période de gestation. De plus, les troubles de l'attention et d'apprentissage observés durant la période postnatale tendent à persister jusqu'à l'adolescence. Bien que le stress chronique durant la seconde moitié de la période de gestation soit lié à certains de ces troubles déficitaires, le stress en général est plus nuisible durant les stades précoces de la gestation.

Que peut-on faire?

Il faut nettement approfondir la recherche dans ce domaine. Nous devons enrichir nos connaissances sur la contribution relative du stress prénatal, des soins postnatals et de la vulnérabilité génétique ainsi que sur les mécanismes sous-jacents. Toutefois, il y a maintenant suffisamment de données montrant que le stress prénatal accroît le risque d'effets néfastes sur l'enfant pour que nous puissions formuler certaines recommandations. Les programmes visant à réduire l'angoisse, la dépression et le stress chez les femmes enceintes constituent des méthodes économiques pour corriger des problèmes comme l'insuffisance de poids, la prématurité et surtout les troubles de développement neurologique. Ces programmes doivent inclure des politiques sur le travail des mères et les congés parentaux, sans pour autant ordonner les activités et actions des femmes enceintes parce que le stress se vit de manière subjective et non catégorique selon le milieu. Tout nouveau programme d'intervention doit être évalué en fonction de son résultat sur l'enfant.

L'une des premières étapes de l'élaboration d'un programme approprié d'intervention et de prévention consiste à identifier les groupes de femmes qui sont particulièrement susceptibles d'être soumises à divers facteurs de stress à différentes étapes de leur grossesse et à évaluer l'issue des enfants de chacun de ces groupes. Puisque les parents eux-mêmes devraient avoir l'occasion d'améliorer leurs connaissances sur le développement de leur enfant, les fournisseurs

de services devraient les informer des mécanismes par lesquels le stress maternel peut affecter l'environnement in utero et le développement subséquent de l'enfant. Il faut former les professionnels de la santé et les travailleurs psychosociaux à transmettre cette information aux parents parce qu'elle peut contribuer à réduire les inquiétudes de la mère au sujet de son propre niveau de stress. À l'échelle de la personne, toute femme enceinte devrait avoir accès à une aide professionnelle adaptée à ses besoins et à sa situation.

Références

1. Statistics Canada. Mental health and well-being. Perceived life stress. Disponible sur le site: http://www40.statcan.gc.ca/l01/cst01/health106b-eng.htm. Accédé le 17 octobre 2011.
2. World Health Organization. Mental health promotion: case studies from countries. Disponible sur le site: http://www.who.int/mental_health/evidence/en/country_case_studies.pdf. Accédé le 17 octobre 2011.
3. Luke B, Mamelle N, Keith L, Munoz F, Minogue J, Papiernik E, Johnson TR. The association between occupational factors and preterm birth: A United States nurses' study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1995;173:849-862.
4. Organization for Economic Co-operation and Development. Family database. Social policy division. Maternal employment rates. Disponible sur le site: http://www.oecd.org/dataoecd/29/61/38752721.pdf. Accédé le 17 octobre 2011.

Stress prénatal et développement de la progéniture chez les primates non humains

Mary L. Schneider, Ph.D., O.T.R., Colleen F. Moore, Ph.D.

University of Wisconsin-Madison, États-Unis

Mars 2011, Éd. rév.

Introduction

Le stress psychosocial pendant la grossesse a été relié à des problèmes de développement chez les enfants, notamment un faible poids à la naissance et une durée de gestation plus courte, à une diminution de l'attention et de l'habituation aux stimuli durant la période néonatale, à un risque accru de trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), à la schizophrénie, à des difficultés de langage et à des anomalies sociales.[1-6] Les études sur les primates effectuées en laboratoire ont fourni un lien inférentiel entre les études sur les rongeurs et les recherches épidémiologiques sur les humains.

Sujet

On s'inquiète de plus en plus des effets du stress maternel sur les enfants, étant donné l'augmentation du stress et de la violence dans la vie quotidienne. C'est particulièrement le cas pour les secteurs défavorisés de notre société, où les personnes sont davantage soumises à des pressions quotidiennes incontrôlables et à d'autres facteurs de stress plus graves comme la délocalisation et le chômage. Comme les femmes qui subissent du stress sont plus susceptibles de fumer, de boire et d'adopter d'autres comportements liés au stress, il y a souvent une accumulation d'événements négatifs qui peuvent aggraver les effets négatifs du stress sur le développement.

Problèmes

Les liens causals entre le stress prénatal et les problèmes de développement sont difficiles à établir dans les études sur les humains, à cause des biais de sélection et des éventuelles variables de confusion. Même en appliquant des corrections statistiques, il est impossible de s'assurer que les variables de confusion majeures ont été éliminées ou que la méthode d'ajustement a réellement éliminé les effets de ces variables. Dans les études sur les primates,

on peut effectuer des expériences aléatoires, déduire des liens causals entre le stress prénatal, d'une part, et le comportement et le développement des enfants, d'autre part. Les recherches sur les primates non humains constituent un excellent modèle pour l'étude du stress prénatal. En effet, la structure du cerveau et les processus biologiques qui interviennent dans les réactions humaines face au stress sont similaires chez les primates et chez les humains. Les autres facteurs sont la richesse de l'organisation sociale des primates non humains et leurs habiletés cognitives complexes, la possibilité d'isoler le stress prénatal des autres facteurs et de recourir à un traitement standard du stress, ainsi que la capacité de mener des recherches sur de possibles bases biologiques.[7-9]

Les inconvénients des études sur les primates non humains tiennent au fait qu'il est nécessaire d'utiliser de petits échantillons, que les coûts sont élevés comparativement à ceux des études sur les rongeurs et qu'il faut généraliser les résultats des études sur les animaux pour les appliquer aux humains, bien que ce saut inférentiel soit moins prononcé avec les primates non humains qu'avec les rongeurs.

Contexte de la recherche

Les événements stressants stimulent la libération des hormones du stress, qui peuvent pénétrer dans le placenta du primate (du moins en faible quantité) et influer sur le développement du fœtus. Les études sur les rongeurs et les primates non humains ont révélé que lorsque des mères recevaient une injection d'hormone de stress (hormone libérant la corticotrophine – CRH), ou lorsque les singes rhésus recevaient une injection d'hormone adrénocorticotropique (ACTH), leur progéniture présentait des effets similaires à ceux observés chez la progéniture qui avait vécu du stress prénatal.[10,11]

Questions clés pour la recherche

Au cours de notre recherche, nous avons eu recours à une exposition quotidienne de 3 courts bruits soudains (son de 115 dB à 1 m, 1300 Hz) utilisés comme stresseur prénatal afin de répondre aux questions suivantes :

- Le stress psychologique quotidien de nature imprévisible pendant la grossesse a-t-il des effets négatifs sur le poids à la naissance, la durée de la gestation, le comportement neurologique néonatal ou la réaction au stress?

- Existe-t-il une période sensible ou un moment de vulnérabilité accrue pour ce qui est des effets du stress?
- Les hormones maternelles du stress constituent-elles une partie importante du mécanisme déterminant les effets du stress sur la progéniture?
- Le stress prénatal interagit-il avec d'autres situations pouvant avoir des effets négatifs, comme l'exposition à l'alcool pendant la période fœtale?
- Y a-t-il une continuité entre les effets observés pendant la petite enfance et les fonctions cognitives futures?
- Le stress prénatal a-t-il des effets à long terme sur le fonctionnement du système dopaminergique qui peuvent être évalués au moyen de la *tomographie par émission de positons (TEP)*?

Résultats récents de la recherche

- Le stress prénatal n'a pas réduit la durée de la gestation, mais a entraîné une diminution importante du poids à la naissance, bien que celui de tous les sujets ait été considéré comme un poids normal pour les singes rhésus.[12] Le stress prénatal a aussi été lié à un comportement neurologique comprenant une réduction de l'attention néonatale ainsi que de la maturité et de l'activité motrices.[13-15,10] Lorsqu'ils étaient exposés à des situations stressantes, les singes qui avaient subi un stress prénatal ont fait preuve d'une plus grande agitation et ont présenté des taux d'hormones de stress plus élevés que les sujets témoins.[16-18,12]
- Les effets du stress prénatal sur le poids à la naissance et sur le comportement neurologique à un très jeune âge semblent atteindre leur plus haut niveau au début de la gestation et diminuer progressivement au cours de la deuxième moitié de la gestation.[14]
- L'activation des glandes endocrines de la mère s'est révélée être un des mécanismes sous-jacents de l'effet, puisqu'en administrant de l'ACTH aux femelles enceintes, on obtenait des effets similaires à ceux observés chez les singes soumis à un stress prénatal.[10]
- Comparativement aux sujets témoins, les petits ayant été exposés au stress et à l'alcool durant la gestation étaient ceux qui subissaient les effets les plus négatifs sur le poids à la naissance et sur le comportement.[19-21]

- On a observé une association significative entre la diminution de l’attention néonatale et les déficits d’apprentissage pendant l’adolescence chez des sujets non appariés, ce qui démontrait une certaine continuité entre les déficits pendant la prime enfance et les problèmes futurs.[20]
- On trouve chez des singes exposés au stress avant leur naissance et chez ceux qui, en plus d'avoir été exposé au stress prénatal, ont aussi été exposés à l'alcool avant leur naissance, deux différences dans la fonction dopaminergique mesurée dans le striatum, comparativement aux singes qui n'ont pas été exposés au stress prénatal : 1) un rapport plus élevé entre la liaison de la *dopamine aux récepteurs D2* et la synthèse de dopamine.[22] Comme moins de dopamine est synthétisée, le nombre de récepteurs augmente pour compenser ou réguler positivement cette insuffisance de dopamine, et 2) une liaison plus importante de la dopamine à son transporteur qui régule les concentrations extracellulaires de dopamine dans le *striatum*.

Conclusions

Les études sur les primates non humains, effectuées dans des conditions de laboratoire soigneusement contrôlées, sont un lien important entre la recherche sur les rongeurs et celle sur les humains. Les études sur les primates révèlent que le stress prénatal provoque un poids plus faible à la naissance, une diminution de l’attention, le ralentissement du développement moteur et de l’apprentissage, des difficultés sur le plan de la régulation des émotions ainsi que des changements à long terme dans le fonctionnement du système dopaminergique dans le striatum. Il est intéressant de noter qu’il y aurait, dans le striatum des adolescents et des adultes atteints d’un TDAH, une augmentation de 40 à 50 p. cent de la liaison de la dopamine à son transporteur, qui n’est toutefois pas démontrée par toutes les études. Le début de la gestation semble être une période particulièrement vulnérable en ce qui concerne certains des effets mentionnés, bien qu’on observe aussi des effets du stress chronique dans la deuxième moitié de la gestation. Il est nécessaire d’effectuer d’autres recherches afin d’étudier l’intensité du stress, sa durée (s’agit-il d’un stress chronique ou d’épisodes isolés?), le moment où apparaissent les événements stressants et les effets de l’accumulation des événements négatifs. Chez les humains, les stratégies d’adaptation sont très importantes pour diminuer les répercussions du stress. Or, de telles stratégies ne peuvent être étudiées chez les animaux. À ce jour, la recherche confirme l’hypothèse selon laquelle il y aurait un lien de cause à effet entre le stress prénatal et les problèmes de développement chez les humains et chez les primates non humains.

Implications

Étant donné que le développement est déterminé par un processus complexe qui implique une interaction entre facteurs biologiques et facteurs environnementaux,[23] on peut raisonnablement ajouter le stress parental à la liste des facteurs de risque qui peuvent nuire au développement, spécialement lorsqu'il est combiné à d'autres facteurs de risque. Les politiques publiques appropriées à ce champ de recherche incluent l'identification et la réduction des facteurs de risque existants et l'amélioration des facteurs de protection disponibles chez les femmes enceintes. Le public a besoin d'être renseigné sur les facteurs de risque pendant la grossesse, notamment le stress prénatal, et l'accumulation d'événements négatifs. La formation professionnelle des prestataires de services devrait inclure de l'information sur les facteurs de risque, y compris le stress et ses effets possibles sur les enfants.

Références

1. Huttunen MO, Niskanen P. Prenatal loss of father and psychiatric disorders. *Archives of General Psychiatry* 1978;35(4):429-431.
2. Lobel M. Conceptualizations, measurement, and effects of prenatal maternal stress on birth outcomes. *Journal of Behavioral Medicine* 1994;17(3):225-272.
3. McIntosh DE, Mulkins RS, Dean RS. Utilization of maternal perinatal risk indicators in the differential diagnosis of ADHD and UADD children. *International Journal of Neuroscience* 1995;81(1-2):35-46.
4. Meijer A. Child psychiatric sequelae of maternal war stress. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1985;72(6):505-511.
5. Oyemade UJ, Cole OJ, Johnson AA, Knight EM, Westney OE, Laryea H, Hill G, Cannon E, Formufod A, Westney LS, Jones S, Edwards CH. Prenatal predictors of performance on the Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale. *Journal of Nutrition* 1994;124(suppl 6):1000S-1005S.
6. Wadhwa PD. Prenatal stress and life-span development. In: Friedman HS, ed. *Encyclopedia of Mental Health*. Vol. 3. San Diego, CA: Academic Press; 1998:265-280.
7. Goldman-Rakic PS, Brown RM. Postnatal development of monoamine content and synthesis in the cerebral cortex of rhesus monkeys. *Developmental Brain Research* 1982;4(3):339-349.
8. Newell-Morris L, Fahrenbruch CE. Practical and evolutionary considerations for use of the nonhuman primate model in prenatal research. In: Watts ES, ed. *Nonhuman primate models for human growth and development*. New York, NY: A.R. Liss; 1985:9-40.
9. Suomi SJ, Higley JD. Rationale and methodologies for developing nonhuman primate models of prenatal drug exposure. In: Kilby MM, Ashgar K, eds. *Methodological issues in controlled studies on effects of prenatal exposure to drug abuse*. Rockville, Md: National Instituteof Drug Abuse; 1991:291-302. *NIDA Research Monograph*; vol. 114.
10. Schneider ML, Coe CL, Lubach GR. Endocrine activation mimics the adverse effects of prenatal stress on the neuromotor development of the infant primate. *Developmental Psychobiology* 1992;25(6):427-439.
11. Williams MT, Hennessy MB, Davis HN. CRF administered to pregnant rats alters offspring behavior and morphology. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior* 1995;52(1):161-167.

12. Schneider ML, Moore CF. Effect of prenatal stress on development: A nonhuman primate model. In: Nelson CA, ed. *Minnesota Symposium on Child Psychology*. Vol. 31: Effects of early adversity on neurobehavioral development. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates Inc; 2000:201-244.

13. Schneider ML. The effect of mild stress during pregnancy on birthweight and neuromotor maturation in rhesus monkey infants (Macaca mulatta). *Infant Behavior and Development* 1992;15(4):389-403.

14. Schneider ML, Roughton EC, Koehler AJ, Lubach GR. Growth and development following prenatal stress exposure in primates: An examination of ontogenetic vulnerability. *Child Development* 1999;70(2):263-274.

15. Schneider ML, Coe CL. Repeated social stress during pregnancy impairs neuromotor development of the primate infant. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics* 1993;14(2):81-87.

16. Clarke AS, Schneider ML. Prenatal stress has long-term effects on behavioral responses to stress in juvenile rhesus monkeys. *Developmental Psychobiology* 1993;26(5):293-304.

17. Clarke AS, Schneider ML. Effects of prenatal stress on behavior in adolescent rhesus monkeys. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1997;807:490-491.

18. Schneider ML. Prenatal stress exposure alters postnatal behavioral expression under conditions of novelty challenge in rhesus monkey infants. *Developmental Psychobiology* 1992;25(7):529-540.

19. Schneider ML, Roughton EC, Lubach GR. Moderate alcohol consumption and psychological stress during pregnancy induce attention and neuromotor impairments in primate infants. *Child Development* 1997;68(5):747-759.

20. Schneider ML, Moore CF, Kraemer GW. Moderate alcohol during pregnancy: Learning and behavior in adolescent rhesus monkeys. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2001;25(9):1383-1392.

21. Roberts AD, De Jesus OT, Schneider ML, Schueller MJ, Shelton SE, Nickles RJ. Dopamine system characterization of rhesus monkeys exposed to moderate dose alcohol in utero. Society of Nuclear Medicine 46th annual Meeting, Los Angeles, CA. *Journal of Nuclear Medicine* 1999;40(5):108.

22. Roberts AD, Moore CF, DeJesus OT, Barnhart TE, Larson JA, Mukherjee J, Schneider ML. Prenatal stress, moderate fetal alcohol, and dopamine system function in rhesus monkeys. *Neurotoxicology and Teratology* 2004;26:169-178.

23. Sameroff AJ. Developmental systems and psychopathology. *Development and Psychopathology* 2000;12(3):297-312.

Stress prénatal et développement de l'enfant : Adapter les études animales à la santé humaine

Thomas G. O'Connor, Ph.D.

University of Rochester Medical Center, États-Unis

Mars 2011

Introduction

Le stress prénatal est un paradigme prédominant utilisé dans les études expérimentales animales pour démontrer que l'exposition précoce au stress peut avoir un impact durable sur le comportement et la biologie de la progéniture.[1] S'il était montré que la force, la persistance et la diversité des effets du stress prénatal observées dans ces études s'étendent aux êtres humains, les conséquences en matière de prévention et de santé publique seraient énormes. C'est pourquoi la recherche sur le stress vécu par les femmes pendant leur grossesse a connu un essor ces dernières années. Le stress prénatal constitue à présent un domaine de recherche majeur sur plusieurs continents.

Sujet

Plusieurs groupes ont discuté du modèle encadrant la recherche sur le stress prénatal chez les êtres humains.[2-3] Le point de départ en est la vulnérabilité *ontogénétique* particulière du fœtus. Cette vulnérabilité implique que l'exposition à des substances – bonnes ou mauvaises – au cours de la période fœtale puisse avoir des effets durables. Même les personnes qui ne se renseignent qu'occasionnellement à propos des découvertes de la science et de la médecine savent comment certaines molécules, telles que l'acide folique, peuvent influencer de façon spectaculaire l'évolution à long terme de la santé du fœtus en développement. Le modèle en matière de stress prénatal fait une hypothèse parallèle centrée sur l'exposition à l'hormone du stress, le *cortisol* en particulier– bien qu'un certain nombre de mécanismes puissent être impliqués. Le cortisol est produit en aval de l'*axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS)*, l'un des systèmes reliant l'esprit au corps parmi les plus étudiés. Les chercheurs se sont concentrés sur l'axe HHS pour plusieurs raisons, la première étant qu'il existe des données obtenues chez l'humain démontrant que le cortisol traverse la barrière placentaire.[4] Cette barrière élimine de nombreuses substances et une enzyme (11BHSD2) y prévient le passage du cortisol, mais cela ne se fait pas parfaitement. Ainsi, les fœtus dont les mères stressées ou anxieuses ont des taux élevés de

cortisol y sont peut-être exposés in utero. Si le stress ou l'anxiété vécus par la mère avant la naissance altéraient l'axe HHS du fœtus via une exposition fœtale précoce au cortisol, cela aurait des conséquences substantielles pour le développement de l'enfant, en raison du large impact de l'axe HHS sur de nombreux domaines de fonctionnement, notamment la physiologie du stress, la cognition et la mémoire, le système immunitaire et la santé cardiovasculaire.[5]

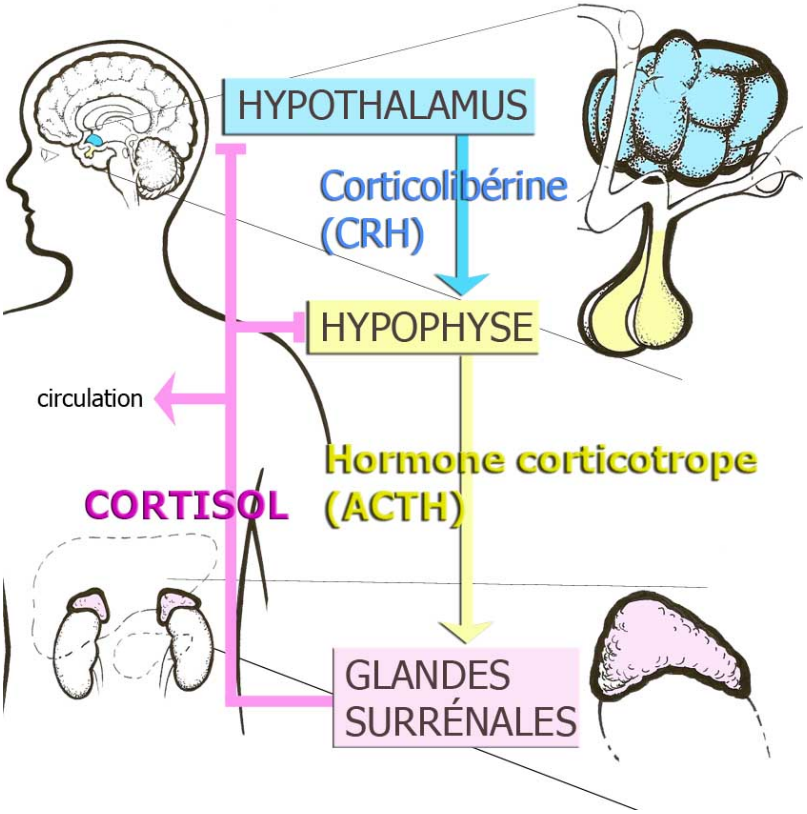


Figure 1. Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (axe HHS) ou Axe hormonal du stress

Problèmes

Le nombre d'études associant le stress ou l'anxiété au développement des enfants est imposant et ces études sont, pour la plupart, cohérentes entre elles, mais il subsiste des incertitudes quant aux mécanismes en cause. De plus, les participants à la majorité de ces études provenaient en grande partie de la classe moyenne; nous ignorons si les effets du stress prénatal s'étendent ou pas aux populations à haut risque, notamment celle des pays en développement, et cela représente une lacune importante dans la littérature.

Contexte de la recherche

La recherche sur le stress prénatal chez l'être humain suit un paradigme établi lors des travaux expérimentaux sur l'animal, qui datent de plusieurs décennies. Le contexte des recherches effectuées chez l'animal est particulièrement favorable à l'identification d'effets causaux, mais son adaptation intégrale au développement humain n'est pas possible, en partie parce que la nature bien contrôlée et d'une durée précise de l'exposition au stress utilisée dans la plupart des études animales ne s'applique pas facilement aux types de stress chroniques auxquels sont exposées les familles qui intéressent le plus les cliniciens et les décideurs de politiques sociales.

Questions clés pour la recherche

Les résultats révélés par les études menées aux États-Unis, au Canada, en Europe et en Australie laissent tous à penser qu'il existe une association entre l'anxiété ou le stress prénataux et une série d'issues développementales pour l'enfant. Les questions que doit aborder la recherche sont à présent:

- Quels sont les mécanismes via lesquels le stress ou l'anxiété prénataux causent (s'il s'agit de mécanismes causaux) un éventail de conséquences biocomportementales chez l'enfant?
- Les effets du stress ou de l'anxiété prénataux peuvent-ils être modifiés par une intervention au cours de la grossesse ou après la naissance, ou par un environnement de soins adéquat au début de la vie?
- Est-il possible en pratique de repérer les enfants qui pourraient être à risque en se basant sur un dépistage prénatal de la mère?

Résultats récents de la recherche

Les groupes de recherche de plusieurs pays relient le stress ou l'anxiété prénataux à un éventail de problèmes chez l'enfant. Les liens les plus solidement appuyés impliquent une réduction des capacités cognitive et langagière;[6] un tempérament plus difficile, inhibé ou réactif émotionnellement;[7] des problèmes comportementaux;[8] et un développement neurodéveloppemental plus faible.[9] Des études liant le stress aux problèmes chez l'enfant ont étendu le suivi longitudinal jusqu'à l'adolescence.[10]

De manière significative, le focus sur l'hypothèse du stress/de l'anxiété que vit la mère pendant la grossesse a souvent mené à négliger un autre élément clé, à savoir le rôle de l'éducation postnatale. Les études menées sur des animaux de laboratoire ont révélé qu'il est possible

d’éliminer les effets du stress prénatal par une éducation postnatal positive.[11] Malheureusement, à part de rares exceptions, les recherches menées sur l’anxiété ou le stress vécus par des femmes pendant leur grossesse ont ignoré l’environnement de soins du bébé au début de sa vie. Une étude récente[12] fait exception. Elle a d’abord révélé que des taux élevés de cortisol dans le liquide amniotique, mesurés à 17 semaines de gestation en moyenne, étaient prédictifs d’une réduction des capacités cognitives du nourrisson. Mais plus impressionnant encore était le fait que cette association était intégralement modérée par la qualité de la relation entre la mère et son bébé: le cortisol présent dans le liquide amniotique était fortement prédictif d’effets négatifs sur les capacités cognitives des nourrissons si ceux-ci recevaient après leur naissance des soins moins qu’optimaux, mais, pour les nourrissons qui ont connu un environnement de soins dans lequel ils recevaient une réponse sensible à leurs besoins, il n’y avait pas d’association entre leurs capacités cognitives et le cortisol de leur liquide amniotique.

Lacunes de la recherche

Deux lacunes importantes subsistent dans la recherche menée sur le stress ou l’anxiété prénataux et le développement des enfants. La première est la confirmation du ou des mécanisme(s) en cause. Le cortisol, comme on l’a noté, est le principal mécanisme en lice, mais il reste encore à démontrer qu’il est clairement le médiateur des effets du stress maternel prénatal sur le développement de l’enfant; en fait, une étude rapporte plutôt qu’il ne semble pas médiateur.[12] Par ailleurs, il est primordial de ne pas considérer l’exposition au cortisol comme si elle était totalement indésirable. Le cortisol, et plus généralement les *glucocorticoïdes*, exercent plusieurs fonctions biologiques et jouent notamment un rôle dans la naissance des bébés. Il est donc important de comprendre que le cortisol joue à la fois des rôles essentiels, fonctionnels et d’éventuels rôles indésirables dans le développement de l’être humain – un équilibre délicat qui n’est pas encore fermement enraciné dans la façon dont la recherche est menée.

La deuxième grosse lacune concerne les interventions. On pourrait spéculer que le fait de réduire l’anxiété ou le stress vécus au cours de la grossesse par une batterie de traitements psychologiques pourrait prévenir les effets indésirables chez l’enfant. Malheureusement, il n’existe encore aucun appui scientifique manifeste à cette hypothèse. Des essais contrôlés et randomisés capitalisant sur la force des études d’intervention fourniraient la démonstration la plus puissante d’un effet causal et offriraient des indications concrètes sur le plan clinique pour les professionnels qui œuvrent auprès de femmes enceintes stressées et anxieuses. Il est regrettable qu’autant d’attention sur le traitement s’attache aux médicaments psychiatriques.

Les traitements psychologiques tels que les thérapies cognitivo-comportementales sont efficaces et dépourvues de risque *iatrogène*.

Conclusions

Diverses études ont démontré que le stress ou l'anxiété de la mère pendant la grossesse est un facteur de risque d'un développement appauvri ou compromis de l'enfant, comme le répertorient les mesures des capacités cognitives et langagières, du tempérament, du développement neural et de l'adaptation comportementale et sociale. Le poids des résultats scientifiques permet de considérer à juste titre qu'il s'agit d'un problème potentiel sur le plan clinique et de la santé publique, qui justifie une attention particulière. Aucun lien causal n'a encore pu être dégagé en raison de la puissance limitée des études menées sur des sujets humains publiées jusqu'à présent. Une grande partie des spéculations sur les mécanismes mettent l'accent sur l'axe HHS et le cortisol. La recherche en est beaucoup facilitée puisqu'il est possible de mesurer le taux de cortisol dans la salive. Ce marqueur biologique du stress de la mère et du risque pour l'enfant est donc accessible, à défaut d'être entièrement compris. L'un des résultats les plus remarquables provenant des études récentes est que la qualité de la relation parent-enfant au début de la vie est susceptible d'éliminer ou de modifier les effets du stress prénatal sur l'enfant. Cela a des implications pour l'intervention qui commencent seulement à faire l'objet d'études.

Implications pour les parents, les services et les politiques

La détermination du mécanisme causal est importante pour les scientifiques afin qu'ils puissent proposer des théories et des modèles biologiques. Elle l'est également pour les cliniciens, dont le développement des interventions repose sur une compréhension claire et complète de leur fonctionnement. Les décideurs politiques ont tout autant besoin de comprendre les mécanismes causaux pour que l'argent ne soit pas gaspillé dans des programmes mal ciblés. Les arguments en faveur de la compréhension de ces mécanismes par les parents – pour qu'ils comprennent mieux le développement de leurs enfants – sont aussi évidents. Ainsi, la question à savoir pourquoi le stress prénatal pourrait poser un risque n'est pas qu'académique.

La prévention est une implication plus évidente. S'il était possible de prévenir les effets indésirables sur l'enfant du stress ou de l'anxiété de la mère pendant la grossesse – ce qui n'a pas encore été démontré de façon irréfutable – des politiques pourraient alors être adoptées afin de promouvoir de manière rentable le bien-être des femmes et de leurs enfants. En effet,

plusieurs effets associés au stress ou à l'anxiété pendant la grossesse, à savoir l'insuffisance pondérale à la naissance, la prématurité et les problèmes neurodéveloppementaux des enfants, comportent des coûts assez considérables et les efforts de prévention n'ont pas été très fructueux. Il n'est pas certain que le fait de réduire le stress ou l'anxiété des mères pendant leur grossesse diminuerait la probabilité de ces effets, mais même la possibilité que cela puisse arriver devrait inciter à faire des efforts systématiques pour investiguer cette piste et des études cliniques sur ce sujet. Des travaux de ce genre auraient un effet secondaire positif : celui de déterminer directement lesquels des nombreux programmes recommandés pour les femmes enceintes (la plupart ne repose pas sur des données probantes) profitent réellement à la mère ou à l'enfant.

Références

1. Schneider ML, Moore CF, Kraemer GW, Roberts AD, DeJesus OT. The impact of prenatal stress, fetal alcohol exposure, or both on development: perspectives from a primate model. *Psychoneuroendocrinology* 2002;27(1-2):285-298.
2. O'Donnell K, O'Connor TG, Glover V. Prenatal stress and neurodevelopment of the child: focus on the HPA axis and role of the placenta. *Developmental Neuroscience* 2009;31(4):285-292.
3. Wadhwa PD, Sandman CA, Porto M, Dunkel-Schetter C, Garite TJ. The association between prenatal stress and infant birth weight and gestational age at birth: a prospective investigation. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 1993;169(4):858-865.
4. Sarkar P, Bergman K, Fisk NM, O'Connor TG, Glover V. Ontogeny of foetal exposure to maternal cortisol using midtrimester amniotic fluid as a biomarker. *Clinical Endocrinology* 2007;66(5):636-640.
5. Kapoor A, Matthews SG. Prenatal stress modifies behavior and hypothalamic-pituitary-adrenal function in female guinea pig offspring: effects of timing of prenatal stress and stage of reproductive cycle. *Endocrinology* 2008;149(12):6406-6415.
6. Laplante DP, Brunet A, Schmitz N, Ciampi A, King S. Project Ice Storm: prenatal maternal stress affects cognitive and linguistic functioning in 5½-year-old children. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2008;47(9):1063-1072.
7. Davis EP, Glynn LM, Schetter CD, Hobel C, Chicz-Demet A, Sandman CA. Prenatal exposure to maternal depression and cortisol influences infant temperament. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2007;46(6):737-746.
8. O'Connor TG, Heron J, Golding J, Beveridge M, Glover V. Maternal antenatal anxiety and children's behavioural/emotional problems at 4 years. Report from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *British Journal of Psychiatry* 2002;180:502-508.
9. Obel C, Hedegaard M, Henriksen TB, Secher NJ, Olsen J. Psychological factors in pregnancy and mixed-handedness in the offspring. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2003;45(8):557-561.
10. van den Bergh BR, Marcoen A. High antenatal maternal anxiety is related to ADHD symptoms, externalizing problems, and anxiety in 8- and 9-year-olds. *Child Development* 2004;75(4):1085-1097.
11. Maccari S, Piazza PV, Kabbaj M, Barbazanges A, Simon H, Le Moal M. Adoption reverses the long-term impairment in glucocorticoid feedback induced by prenatal stress. *Journal of Neuroscience* 1995;15(1 Pt 1):110-116.

12. Bergman K, Sarkar P, Glover V, O'Connor TG. Maternal prenatal cortisol and infant cognitive development: moderation by infant-mother attachment. *Biological Psychiatry* 2010;67(11):1026-1032.

Les effets du stress prénatal sur le développement comportemental et cognitif des enfants

Vivette Glover, M.A., Ph.D., D.Sc.

Institute of Reproductive and Developmental Biology, Imperial College London, Royaume-Uni

Avril 2019, Éd. rév.

Introduction

L'importance du développement au cours de la période fœtale est bien connue, étant donné le lien entre la croissance du bébé dans l'utérus et la vulnérabilité ultérieure à des troubles physiques comme les maladies cardiovasculaires et d'autres maladies du syndrome métabolique.[1] Il est maintenant clair que, lors de la période fœtale, l'environnement a aussi des effets sur le développement affectif, comportemental et cognitif de l'enfant à naître. Des études animales ont montré que le stress pendant la grossesse peut avoir des effets à long terme sur le développement neurologique de la progéniture.[2]

Sujet et contexte de la recherche

Partout dans le monde, plusieurs groupes étudient la façon dont l'état émotif de la mère pendant la grossesse peut avoir des effets à long terme sur le développement psychologique de son enfant.[3,4] Certains de ces groupes étudient de grandes cohortes de populations, ce qui permet, sur le plan statistique, de tenir compte de plusieurs facteurs confusionnels, dont l'humeur de la mère après l'accouchement.[5] Les autres recherches sont de plus petites études d'observation, dans lesquelles l'enfant peut être étudié plus en détails.[6] Le stress est un terme générique qui englobe l'anxiété et la dépression, mais aussi la détresse causée par des relations interpersonnelles difficiles et la réaction à un grand désastre. Il a été montré que toutes ces facettes du stress sont liées à des effets négatifs sur le développement de l'enfant.

Questions clés pour la recherche

Quels types et quels niveaux de stress prénatal ont un effet sur le fœtus et l'enfant? À quels âges gestationnels le fœtus est-il vulnérable aux différentes difficultés développementales? Quels sont les différents effets du stress sur l'enfant et combien de temps durent-ils? De quelle façon le stress prénatal interagit-il avec les vulnérabilités génétiques? Comment les effets du stress

prénatal sont-ils modérés par la qualité des soins postnataux. De quelle façon les résultats varient-ils entre les différents groupes ethniques et les diverses parties du monde?[7]

Résultats de recherche récents

Plusieurs études prospectives indépendantes ont montré que si la mère est stressée, anxieuse ou déprimée pendant la grossesse, son enfant est plus à risque d'éprouver un certain nombre de problèmes, notamment des problèmes affectifs, un trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), des troubles des conduites et un développement cognitif altéré. Le stress prénatal est lié à la fois à des altérations de la structure[8] et des fonctions[9] cérébrales, et également aux traumatismes de la mère pendant l'enfance.[10] La transmission génétique et la qualité des soins postnataux seraient impliquées dans certains de ces résultats d'association. Cependant, des preuves solides stipulent également le rôle de l'état émotionnel de la mère pendant la grossesse. Certaines études ont mis en évidence des relations plus étroites avec l'humeur maternelle pendant la grossesse, par rapport à l'humeur paternelle.[11] Plusieurs études ont montré que les effets observés sont indépendants des possibles facteurs confusionnels, comme le poids à la naissance, l'âge gestationnel, l'éducation de la mère, l'usage de tabac, la consommation d'alcool et, plus important encore, l'anxiété et la dépression postnatales.[5] Par conséquent, bien que l'état émotif de la mère après l'accouchement et la qualité des soins postnataux soient clairement impliqués dans plusieurs aspects du développement de l'enfant, les résultats scientifiques suggèrent que les facteurs prénataux ont aussi des effets considérables.

Nous avons établi que, au sein d'une population normale, les enfants des mères les plus anxieuses au cours de la grossesse (les 15 % plus anxieuses) étaient deux fois plus à risque d'éprouver des problèmes affectifs et des problèmes de comportement que les enfants des mères moins anxieuses.[5] La plupart des enfants n'étaient pas touchés et ceux qui l'étaient, l'étaient de différentes façons. Cependant, le fait que le risque soit deux fois plus grand est considérablement important sur le plan clinique. Plusieurs études révèlent que les garçons et les filles peuvent être affectés de manière différente.[3] Il existe probablement une interaction gènes-environnement, c'est-à-dire qu'il est plus probable qu'un enfant ayant une certaine vulnérabilité génétique soit affecté d'une façon particulière.[12]

Il est clair que ce n'est pas seulement le stress prénatal toxique ou extrême qui importe, car plusieurs études ont montré que les problèmes comme les tracas quotidiens, l'anxiété liée à la grossesse ou les tensions dans les relations interpersonnelles6 peuvent avoir des effets négatifs

sur le développement du fœtus. Les effets qu'ont certains événements désastreux comme les attentats du 11 septembre 2011[13] ont aussi été montrés. Différentes études ont établi que les fœtus étaient vulnérables à différents âges gestationnels. En fait, il semble que l'âge gestationnel de vulnérabilité varie selon l'aspect du développement touché. Une vulnérabilité accrue à la schizophrénie s'est révélée être liée à des niveaux de stress extrêmes au cours du premier trimestre[14] de la grossesse. Les risques d'apparition d'autres problèmes comme le TDAH se sont révélés être liés au stress vécu plus tard pendant la grossesse.[5]

Les mécanismes à la base de tous ces effets commencent à peine à être compris. L'altération des fonctions du placenta, permettant à plus de cortisol (l'hormone du stress) d'atteindre le fœtus, pourrait bien être importante,[15] tout comme le serait le système immunitaire maternel.[16]

Lacunes de la recherche

Des recherches ont suggéré que de faibles niveaux de stress ont en fait des effets positifs sur le développement de l'enfant; DiPietro a d'ailleurs montré ces effets sur le développement moteur et cognitif.[17] Il se peut que cela soit dû au fait que les divers aspects du développement soient influencés de différentes façons. Par exemple, le stress prénatal peut entraîner une accélération du développement physique de l'enfant et une augmentation de son niveau d'anxiété. Il reste beaucoup à apprendre sur le sujet pour comprendre quels types et quels niveaux de stress ont des effets sur le développement du fœtus. Nous n'en savons que très peu sur les effets qu'exercent les divers types de stress professionnel au cours de la grossesse. Nous devons en apprendre davantage sur les âges gestationnels au cours desquels le fœtus est vulnérable au stress et quels aspects de son développement peuvent être touchés à ces âges. Nous ne comprenons pas encore pleinement l'interaction entre le stress prénatal et les prédispositions génétiques de la mère et de l'enfant. Nous devons aussi explorer davantage dans quelle mesure et à quels moments des soins postnataux adaptés et sensibles peuvent contrecarrer les effets du stress prénatal.

Conclusions

Le stress de la mère pendant la grossesse augmente le risque d'apparition d'une quantité de problèmes de développement neurologique chez l'enfant. Le stress peut être de différents types et, pour certains aspects du développement du moins, son effet semble suivre une relation linéaire dose-réponse. Tous les enfants ne sont pas touchés, et ceux qui le sont, le sont de

différentes façons. L'âge gestationnel auquel ils sont vulnérables change probablement selon les différents aspects du développement concernés. Il est intéressant de considérer ce phénomène du point de vue de notre évolution. Dans un environnement stressant, il était peut-être adapté pour nos ancêtres d'avoir des enfants plus vigilants (anxieux), ou dont l'attention était facilement distraite (TDAH) ou dont le développement moteur était possiblement plus rapide. Toutefois, dans notre société moderne, plusieurs de ces changements peuvent être inadaptés et causer des problèmes à l'enfant et à sa famille.

Implications pour les parents, les services et les politiques

Pour assurer le meilleur développement possible de nos enfants, nous devons offrir les meilleurs soins de santé émotionnelle possibles aux femmes enceintes. Nous devons accroître l'éducation de la population sur cette question de santé publique et les femmes enceintes devraient être encouragées à entretenir leur santé émotionnelle et à demander de l'aide en cas de besoin. Pour le moment, la plupart des symptômes d'anxiété et de dépression chez les femmes enceintes ne sont ni décelés ni traités. Nous devons nous assurer que les questions qui sont posées aux femmes enceintes sur leurs antécédents émotionnels et leur état émotif actuel sont appropriées et sensibles lorsqu'elles entrent en contact avec des professionnels de la santé. Il est important de noter qu'il n'y a pas que les troubles pouvant être diagnostiqués qui influent sur le développement du fœtus, mais aussi toute une gamme de symptômes de stress, d'anxiété et de dépression ainsi qu'une relation difficile avec le partenaire. On devrait fournir une aide appropriée et personnalisée à chacune des femmes. Cette mesure pourrait prévenir plusieurs problèmes de développement neurologique observés chez une proportion cliniquement significative d'enfants.

Références

1. Barker DJ. The developmental origins of adult disease. *European Journal of Epidemiology* 2003;18(8):733-6.
2. Weinstock M. The potential influence of maternal stress hormones on development and mental health of the offspring. *Brain, Behavior, and Immunity* 2005;19(4):296-308.
3. Van den Bergh BRH, van den Heuvel MI, Lahti M, Braeken M, de Rooij SR, Entringer S, Hoyer D, Roseboom T, Räikkönen K, King S, Schwab M. Prenatal developmental origins of behavior and mental health: the influence of maternal stress in pregnancy. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2017. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.07.003. [Epub ahead of print]
4. Monk C, Lugo-Candelas C, Trumpff C. Prenatal developmental origins of future psychopathology: mechanisms and pathways. *Annual Review of Clinical Psychology*. 2019. doi:10.1146/annurev-clinpsy-050718-095539. [Epub ahead of print]
5. O'Donnell ḴJ, Glover V, Barker ED, O'Connor TG.The persisting effect of maternal mood in pregnancy on childhood psychopathology. *Developmental Psychopathology*. 2014;26(2):393-403.

6. Bergman K, Sarkar P, Glover V, O'Connor TG Maternal stress during pregnancy predicts cognitive ability and fearfulness in infancy. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* 2007;46(11):1454-1463.

7. Glover V, O'Donnell KJ, O'Connor TG, Fisher J. Prenatal maternal stress, fetal programming, and mechanisms underlying later psychopathology-A global perspective. Dev Psychopathol, 2018. 30(3): p. 843-854.

8. Buss C, Davis EP, Muftuler LT, Head K, Sandman CA. High pregnancy anxiety during mid-gestation is associated with decreased gray matter density in 6-9-year-old children. *Psychoneuroendocrinology.* 2010;35(1):141-53.

9. Mennes M, Van den Bergh B, Lagae L, Stiers P. Developmental brain alterations in 17 year old boys are related to antenatal maternal anxiety. *Clinical Neurophysiology.* 2009;120(6):1116-1122.

10. Moog NK, Entringer S, Rasmussen JM, Styner M, Gilmore JH, Kathmann N, Heim CM, Wadhwa PD, Buss C. Intergenerational effect of maternal exposure to childhood maltreatment on newborn brain anatomy. *Biological Psychiatry.* 2018;83(2):120-127.

11. Capron LE, Glover V, Pearson RM, Evans J, O'Connor TG, Stein A, Murphy SE, Ramchandani PG. Associations of maternal and paternal antenatal mood with offspring anxiety disorder at age 18 years. *Journal of Affective Disorders.* 2015;187:20-26.

12. O'Donnell KJ, Glover V, Lahti J, Lahti M, Edgar RD, Räikkönen K, O'Connor TG. Maternal prenatal anxiety and child COMT genotype predict working memory and symptoms of ADHD. *PLoS One.* 2017;12(6):e0177506.

13. Yehuda R, Engel SM, Brand SR, Seckl J, Marcus SM, Berkowitz GS. Transgenerational effects of posttraumatic stress disorder in babies of mothers exposed to the World Trade Center attacks during pregnancy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2005;90(7):4115-4118.

14. Khashan AS, Abel KM, McNamee R, Pedersen MG, Webb RT, Baker PN, Kenny LC, Mortensen PB Higher risk of offspring schizophrenia following antenatal maternal exposure to severe adverse life events. *Archives of General Psychiatry.* 2008;65(2):146-152.

15. O'Donnell KJ, Bugge Jensen A, Freeman L, Khalife N, O'Connor TG, Glover V. Maternal prenatal anxiety and downregulation of placental 11beta-HSD2. *Psychoneuroendocrinology,* 2012;37(6):818-826.

16. Rasmussen JM, Graham AM, Entringer S, Gilmore JH, Styner M, Fair DA, Wadhwa PD, Buss C. Maternal Interleukin-6 concentration during pregnancy is associated with variation in frontolimbic white matter and cognitive development in early life. *Neuroimage*, 2019;185:825-835.

17. DiPietro JA, Novak MF, Costigan KA, Atella LD, Reusing SP., Maternal psychological distress during pregnancy in relation to child development at age two. *Child Development.* 2006;77(3):573-587.

Le stress prénatal et périnatal et son incidence sur le développement typique et atypique de la progéniture : Commentaire sur DiPietro, Schneider, O'Connor et Glover

Bea R. H. Van den Bergh, Ph.D.

Tilburg University, Pays-Bas

Mai 2011

Introduction

Il existe une hypothèse selon laquelle l'interaction entre le stress environnemental prénatal/périnatal et une vulnérabilité génétique entraîne une vulnérabilité neurobiologique ultérieure aux problèmes de santé et au développement atypique chez la progéniture. Les articles de DiPietro,[1] Glover[2] et O'Connor[3] se concentrent sur ce type de lien observé chez les humains, alors que l'article de Schneider[4] porte principalement sur le développement de la progéniture chez les primates non humains. L'interprétation que chaque auteur fait des résultats de la recherche dans ce domaine semble légitime dans le cadre choisi. Apparemment, ceci ne signifie pas que leurs interprétations ne soient pas contradictoires pour autant. Chez les humains, les recherches effectuées au cours des 25 dernières années ont en général généré des résultats empiriques qui font état d'un lien entre le stress maternel, l'anxiété et la dépression pendant la grossesse et des mesures comportementales, physiologiques et neurocomportementales chez la progéniture. Alors que les résultats montrant une interaction directe avec des facteurs génétiques sont observés depuis un certain temps chez les animaux,[5] ce n'est que depuis peu le cas chez les humains.[6] Nous décrivons ici brièvement le domaine de recherche et ses conséquences politiques selon la vision de chaque auteur et présentons quelques réflexions critiques.

Recherche et conclusion

DiPietro[1] met l'accent sur le fait que la recherche dans le domaine prénatal et périnatal est enracinée dans les traditions culturelles (c.-à-d. les croyances selon lesquelles les émotions négatives de la mère peuvent nuire au fœtus). Elle voit les études sur les liens entre le stress maternel et l'anxiété chez les humains comme des enquêtes scientifiques portant sur ces

croyances. La définition du stress et la distinction entre le stress et les autres caractéristiques psychologiques et traits de personnalité sont considérées comme un problème important. Elle suggère donc que se concentrer sur les paramètres neuroendocriniens et physiologiques plutôt que sur les mesures auto-rapportées par les mères serait une bonne piste de recherche dans ce domaine. Elle soutient que les effets du stress maternel sur l'environnement postnatal risquent d'avoir des conséquences plus lourdes que les effets biologiques de l'exposition prénatale au stress. Elle affirme également que, parce que le stress est une question d'évaluation subjective, une politique publique ne devrait pas régir le comportement ou les activités des femmes enceintes dans le but de favoriser certains résultats sur le plan du développement des enfants. L'opinion de DiPietro[1] en matière de politique publique s'appuie sur ses résultats, qui montrent qu'un niveau de stress modéré (mais pas trop intense) peut d'une certaine façon favoriser le développement.

Glover[2] commence par s'intéresser à *hypothèse de Barker* et à l'hypothèse sur les origines développementales de la santé et de la maladie. Elle considère les études portant sur les effets du stress prénatal sur le comportement et le développement cognitif et affectif comme une extension de ces hypothèses. Le stress de la mère pendant la grossesse entraîne des altérations neurodéveloppementales et ces altérations peuvent être inadaptées et causer des problèmes à l'enfant et à sa famille. Elle soutient donc qu'on devrait offrir les meilleurs soins de santé émotionnelle possibles aux femmes enceintes, accroître l'éducation en santé publique et institutionnaliser des soins personnalisés appropriés.

O'Connor[3] affirme que, lorsque les résultats des recherches animales montrant un effet durable sur le comportement et la biologie de la progéniture pourront être appliqués aux humains, les implications potentielles en matière de santé publique et de prévention seront énormes. Il écrit cependant que la portée des études chez les humains est limitée jusqu'à présent et qu'aucun lien causal ne peut encore être établi. Par conséquent, plus de recherches devraient se concentrer sur l'identification des mécanismes causals sous-jacents (p. ex., s'intéresser au concept de la vulnérabilité *ontogénétique*, étudier le rôle du *cortisol* plus en profondeur et commencer à investiguer le rôle d'autres facteurs). Même s'il n'est pas certain qu'une réduction du niveau de stress ou d'anxiété de la mère favorise le développement de l'enfant, cette possibilité devrait mener à la réalisation d'essais cliniques où l'on utiliserait non seulement des médicaments psychiatriques, mais aussi différentes formes de thérapies comportementales.

Schneider[4] considère que les études sur les primates fournissent un lien inférentiel entre les études sur les rongeurs et les études épidémiologiques. L'étude des mécanismes d'adaptation et des changements à long terme dans le fonctionnement du système dopaminergique constituent des sujets importants pour la recherche future chez les humains. Les politiques publiques devraient trouver des moyens d'identifier et de réduire les facteurs de risque et de renforcer les facteurs de protection chez les femmes enceintes. Elles devraient également prévoir que les fournisseurs de services bénéficient d'une formation professionnelle sur la santé de la femme avant et pendant la grossesse.

Implications pour le développement et les politiques

Je suis d'accord avec le point de vue des quatre auteurs sur le fait que l'identification des mécanismes causals est une question hautement prioritaire dans le programme de politiques en sciences. Les questions critiques qui restent pour l'instant sans réponse ou sur lesquelles on aurait besoin d'effectuer beaucoup plus de recherches concernent : 1) la mère; 2) l'interaction mère-fœtus-placenta; 3) l'enfant après la naissance.

1. Certaines femmes sont-elles plus vulnérables que d'autres aux influences négatives du stress? La sensibilité au stress dépend de l'activité du système nerveux autonome et de l'axe *hypothalamohypophyso-surrénalien (HHS)*. Il faut effectuer plus de recherches centrées sur l'axe HHS et le système nerveux autonome. De plus, l'interaction entre la vulnérabilité (génétique et acquise) de la femme enceinte et ses conditions de vie actuelles (p. ex., la relation avec le partenaire, les inquiétudes liées à la grossesse, le stress au travail, le stress familial, le type de soutien social ou le manque de soutien) devrait être étudiée.
2. De quelles façons le stress maternel influe-t-il sur les structures et le fonctionnement du fœtus et du placenta? On sait que les glucocorticoïdes exercent plusieurs actions qui peuvent influencer aussi bien négativement que positivement les principaux aspects du début de la grossesse et du développement du fœtus pendant la grossesse.[7] L'enzyme placentaire 11βhydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 (11β HSD2) est une enzyme importante qui régule de façon sélective le passage transplacentaire des *glucocorticoïdes*, car elle convertit le cortisol en cortisone inactive.[8] Une diminution de la barrière placentaire sélective aux glucocorticoïdes, par exemple en raison d'un stress maternel en début de grossesse menant à des niveaux élevés de *catécholamine* chez la mère ou le

fœtus,[9] peut augmenter l'exposition du fœtus aux glucocorticoïdes maternels. La surexposition fœtale aux glucocorticoïdes peut altérer la programmation du développement du cerveau, amener des changements dans la trajectoire développementale de la progéniture et augmenter la vulnérabilité aux maladies physiques et mentales.[10,11]

3. Quels types de mesures du comportement, du comportement du cerveau et de la physiologie du nouveau-né et de l'enfant sont assez sensibles pour déceler les effets des influences prénatales? Pourquoi les événements qui se produisent pendant la période prénatale et au début de la vie augmentent-ils le risque de développement de problèmes comportementaux et de troubles liés au stress? Quels sont les mécanismes sous-jacents?[12] De quelle façon l'interaction entre la vulnérabilité génétique et la vulnérabilité acquise peut-elle être étudiée?[13]

Est-il nécessaire ou souhaitable de prendre des mesures préventives? En ce qui concerne les politiques internationales, nationales et régionales sur la santé et le bien-être, DiPietro[1] et O'Connor[3] considèrent les politiques publiques qui promeuvent le bien-être des femmes enceintes comme « conditionnelles » (c.-à-d. que la prévention est nécessaire seulement lorsque le stress prénatal est trop intense[1] et on ne devrait faire de la prévention qu'après avoir montré qu'il est possible de prévenir les effets négatifs du stress ou de l'anxiété de la mère sur l'enfant[3]). Glover[2] et Schneider[3] adhèrent clairement à l'affirmation que Joffe a formulée en 1969[14] : « Même s'il existe une incertitude en ce qui concerne les relations étiologiques, les études chez les humains offrent suffisamment de résultats significatifs pour permettre la mise en œuvre de mesures de prévention de divers troubles chez l'enfant, sans devoir attendre que les questions méthodologiques soient éclaircies, bien qu'il soit possible que les mesures soient plus efficaces lorsque ces questions seront plus claires. » Van den Bergh et coll.[15] avaient déjà exprimé leur accord avec l'affirmation de Joffe et leur opinion demeure inchangée. « Il y a assez de résultats scientifiques pour justifier la réalisation de recherches axées sur les programmes de prévention, d'intervention et de soutien visant à réduire le stress et l'anxiété pendant la grossesse et leurs effets sur le développement de l'enfant. La recherche sur les mécanismes sous-jacents, sur les effets liés au moment où le stress et l'anxiété sont vécus, sur leur intensité et leur durée et sur l'effet du sexe de l'enfant peut être menée en parallèle et bénéficierait en fait de stratégies d'intervention efficaces. »[15]

Pour mettre à jour cette opinion partagée, on propose les deux commentaires suivants :

Premièrement, il serait réaliste de s'attendre à ce qu'il soit seulement possible d'observer des liens significatifs entre les émotions négatives de la mère et les troubles chez l'enfant dans les études où une proportion considérable des femmes enceintes affichent un niveau élevé d'anxiété, de stress ou de dépression. Cependant, même dans ces échantillons, il est possible que les liens ne soient pas découverts à l'aide d'une méthode centrée sur les variables, selon laquelle on fait la moyenne des valeurs de tout l'échantillon utilisé. On recommande donc d'utiliser des méthodes centrées sur la personne, par lesquelles des sous-groupes (ou grappes) de femmes qui vivent des émotions similaires peuvent être détectés, comme l'analyse typologique (par « clusters ») ou l'analyse de structure latente.[16-18] Par exemple, les femmes qui affichent des niveaux élevés de dépression et d'anxiété peuvent être distinguées de celles qui affichent seulement un niveau élevé d'anxiété ou de dépression ou de celles dont les niveaux d'anxiété et de dépression sont tous les deux bas. Il est intéressant de constater que ces méthodes peuvent aussi prendre en compte les différences entre les trajectoires individuelles des émotions (les changements qui surviennent pendant la grossesse). Par exemple, les femmes qui affichent des niveaux élevés au cours de tous les trimestres de la grossesse peuvent être distinguées de celles chez qui les niveaux sont élevés pendant un seul des trimestres et de celles chez qui les niveaux sont bas au cours de tous les trimestres. Une fois que ces sous-groupes sont détectés, on peut étudier les différences dans les mesures du développement de la progéniture des différents groupes à l'aide de méthodes statistiques. Il est clair qu'on devrait mettre en œuvre les mesures de prévention et d'intervention appropriées, en particulier pour les groupes de mères dont la grossesse ne se déroule pas dans des conditions qui favorisent le développement de l'enfant.

Deuxièmement, bien que nous soyons d'accord avec DiPietro[1] sur le fait qu'il pourrait être intéressant de se concentrer sur les mesures physiologiques dans les recherches futures, il faut être conscient qu'en remplaçant les variables psychologiques par des mesures physiologiques (ou marqueurs biologiques), on risque aussi de ne pas découvrir des liens significatifs potentiellement présents. Tant que nous ne disposerons pas de marqueurs biologiques sensibles et que les études n'examineront pas assez de femmes enceintes ayant une forte réactivité au stress ou de la difficulté à gérer leur stress, il sera difficile de découvrir des liens.

Références

1. DiPietro J. Prenatal/perinatal stress and its impact on psychosocial child development. Rev. ed. In: Tremblay RE, Barr RG, Peters RDeV, Boivin M, eds. *Encyclopedia on Early Childhood Development* [online]. Montreal, Quebec: Centre of Excellence for Early Childhood Development; 2002:1-6. Available at: http://www.child-encyclopedia.com/Pages/PDF/DiPietroANGxp2.pdf. Accessed May 18, 2011.

2. Glover V. The effects of prenatal stress on child behavioural and cognitive outcomes start at the beginning. In: Tremblay RE, Barr RG, Peters RDeV, Boivin M, eds. *Encyclopedia on Early Childhood Development* [online]. Montreal, Quebec: Centre of Excellence for Early Childhood Development; 2011:1-5. Available at: http://www.child-encyclopedia.com/Pages/PDF/GloverANGxp1-Original.pdf. Accessed May 18, 2011.
3. O'Connor TG. Prenatal stress and child development: Translating animal studies to human health. In: Tremblay RE, Barr RG, Peters RDeV, Boivin M, eds. *Encyclopedia on Early Childhood Development* [online]. Montreal, Quebec: Centre of Excellence for Early Childhood Development; 2011:1-5. Available at: http://www.child-encyclopedia.com/Pages/PDF/OConnorANGxp1.pdf. Accessed May 18, 2011.
4. Schneider ML, Moore CF. Prenatal stress and offspring development in nonhuman primates. Rev ed. In: Tremblay RE, Barr RG, Peters RDeV, Boivin M. eds. *Encyclopedia on Early Childhood Development* [online]. Montreal, Quebec: Centre of Excellence for Early Childhood Development; 2011:1-5. Available at: http://www.child-encyclopedia.com/Pages/PDF/Schneider-MooreANGxp2.pdf. Accessed May 18, 2011.
5. Lucassen PJ, Bosch OJ, Jousma E, Krömer SA, Andrew R, Seckl JR & Neumann I. D. Prenatal stress reduces postnatal neurogenesis in rats selectively bred for high, but not low, anxiety: possible key role of placental 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 2. *European Journal of Neuroscience* 2009;29:97-103.
6. Pluess M, Velders FP, Belsky J, van IJzendoorn MH, Bakermans-Kranenburg MJ, Jaddoe VW, Hofman A, Pascal P. Arp PP, Verhulst FC, Tiemeier H. Serotonin transporter polymorphism moderates effects of prenatal maternal anxietyon infant negative emotionality. *Biological Psychiatry* 2011;69:520–525
7. Michael AE, Papageorghiou AT 2008. Potential significance of physiological and pharmacological glucocorticoids in early pregnancy. *Human Reproduction Update* 2008l;14(5):497-517.
8. Sarkar S, Tsai SW, Nguyen TT, Plevyak M, Padbury JF, Rubin LP. Inhibition of placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 by catecholamines via alpha-adrenergic signaling. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2001;281(6):R1966-74.
9. Benediktsson R, Lindsay RS, Noble J, Seckl JR, Edwards CRW. Glucocorticoid exposure in utero: new model for adult hypertension. *Lancet* 1993;341:339-341.
10. Harris A, Seckl R. Glucocorticoids, prenatal stress and the programming of disease, *Hormones and Behavior* 2011;59(3):279-289. doi:10.1016/j.yhbeh.2010.06.007. Accessed March 31, 2011.
11. Gluckman P, Hanson M. Living with the past: evolution, development and patterns of disease. *Science* 2004;305:1733-1736.
12. Van den Bergh BRH. Developmental programming of early brain and behaviour development and mental health: a conceptual framework. *Developmental Medicine and Child Neurology*. In press.
13. Schmidt LA, Fowa NA , Perez-Edgar K, Hamer DH. Linking gene, brain and behaviour: DRD4, Frontal asymmetry, and temperament. *Psychological Science* 2009:20(7):831-837.
14. Joffe JM. *Prenatal determinants of behaviour*. Oxford; Pergamon Press: 1969.
15. Van den Bergh BRH, Mennes M, Oosterlaan J, Stevens V, Stiers P, Marcoen A, Lagae, L. High antenatal maternal anxiety is related to impulsivity during performance on cognitive tasks in 14- and 15- year- olds. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2005;29:259-269.
16. Bergman LR, Trost K. The person-oriented versus the variable-oriented approach: are they complementary, opposites, or exploring different worlds? *Merril-Palmer Quarterly* 2006;52:601-32.
17. Vermunt JK. Growth Models for Categorical Response Variables: Standard, Latent-class, and Hybrid Approaches. In: K van Montfort, H Oud, A Satorra, eds. *Longitudinal Models in the Behavioral and Related Sciences*. New York, NY: Erlbaum; 2007:139-58.

18. Muthen B. Latent Variable Analysis: Growth Mixture Modeling and Related Techniques for Longitudinal Data. In: D Kaplan, ed. *Handbook of Quantitative Methodology for the Social Sciences*. CA: Sage Publications; 2004:345-68.