

STRESS ET GROSSESSE (PRÉNATAL ET PÉRINATAL)

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 Glover² et O'Connor³ se concentrent sur ce type de lien observé chez les humains, alors que l'article de Schneider⁴ 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

DiPietro¹ 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 DiPietro¹ 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.

Glover² 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'Connor³ 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 causaux 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.

Schneider⁴ 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 causaux 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 influence-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 11 β hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 (11 β 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, DiPietro¹ et O'Connor³ 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 intense¹ 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'enfant³). Glover² et Schneider³ adhèrent clairement à l'affirmation que Joffe a formulée en 1969¹⁴ : « 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 DiPietro¹ 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 11 β -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 anxiety on 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* 2008;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.