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]

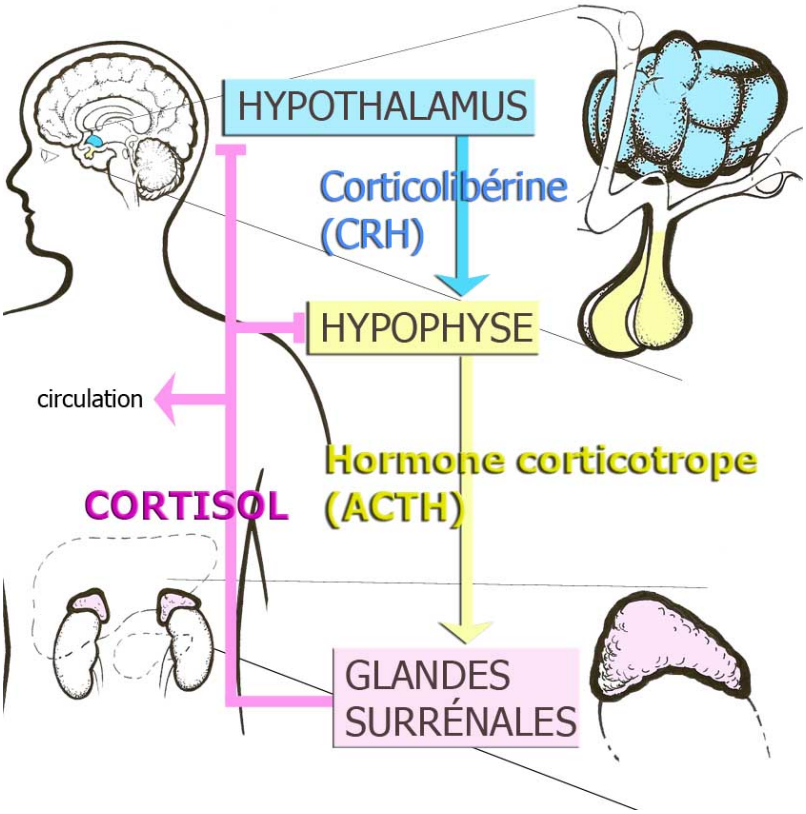

Figure 1. Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (axe HHS) ou Axe hormonal du stress

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.