



HAL
open science

Impact du stress maternel prénatal sur le développement du nourrisson et mécanismes possibles : une revue de la littérature

Coline Marthey

► To cite this version:

Coline Marthey. Impact du stress maternel prénatal sur le développement du nourrisson et mécanismes possibles : une revue de la littérature. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02512332

HAL Id: dumas-02512332

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02512332>

Submitted on 19 Mar 2020

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

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

Université de Bordeaux
UFR DES SCIENCES MEDICALES

Année 2019

Thèse N° 3089

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 30 septembre 2019

Par Madame **Coline MARTHEY**

Née le 9 décembre 1991 à Pontarlier (25)

**IMPACT DU STRESS MATERNEL PRENATAL SUR LES CARACTERISTIQUES
DEVELOPPEMENTALES DU NOURRISSON ET MECANISMES POSSIBLES :
UNE REVUE DE LA LITTERATURE**

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Anne-Laure SUTTER-DALLAY

Jury

Monsieur le Professeur Cédric GALERA, Président

Madame le Professeur Marie TOURNIER, Juge

Monsieur le Docteur Michel SPODENKIEWICZ, Juge

Madame le Docteur Marion LENOIR-ROY, Juge

Madame le Professeur Anne-Catherine ROLLAND, Rapporteur

AU RAPPORTEUR,

Madame le Professeur Anne-Catherine ROLLAND,

Professeur des Universités, Pédopsychiatre

Praticien Hospitalier,

Chef de service, Psychothérapie de l'Enfant et de l'Adolescent,

Pôle FPE (Femme-Parents-Enfant), Hôpital Robert Debré, Reims.

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger cette thèse en qualité de rapporteur et je vous en remercie.

Je vous remercie pour le temps que vous avez accordé à la lecture de mon travail et à l'élaboration de son rapport. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude et de mon respect.

AUX MEMBRES DU JURY,

Madame le Professeur Marie TOURNIER,

*Professeur des Universités,
Praticien Hospitalier, Docteur en Épidémiologie,
Pôle Universitaire de Psychiatrie Adulte (UNIVA),
Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux.*

C'est un honneur de vous compter parmi les membres de ce jury.
Je vous remercie pour la richesse de votre enseignement théorique tout au long de ma formation.
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Michel SPODENKIEWICZ,

*Maitre de Conférence Universitaire, Pédopsychiatre
Praticien Hospitalier,
Coordonnateur DES Psychiatrie subdivision Océan Indien
Centre Hospitalier et Universitaire de la Réunion, Saint-Pierre.*

Je te suis très reconnaissante d'avoir accepté de juger mon travail de thèse.
J'ai eu la chance de travailler à tes côtés et de bénéficier de la transmission de ton savoir.
J'ai apprécié ta bienveillance, ton écoute et l'investissement dont tu fais preuve dans ce que tu entreprends.
Je te prie de bien vouloir accepter le témoignage de mon respect et de ma reconnaissance.

Madame le Docteur Marion LENOIR-ROY,

*Docteur en Médecine, Psychiatre,
Praticien Hospitalier,
Pôle 3-4-7,
Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux.*

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail. J'ai eu la chance d'avoir pu travailler dans ton service lors de mon cinquième semestre. J'ai apprécié ton sens clinique et de tes qualités humaines. Ce fut un plaisir de travailler à tes côtés.
Trouve ici l'expression de ma reconnaissance et de mon respect.

AU DIRECTEUR DE THESE,

Madame le Docteur Anne-Laure SUTTER-DALLAY

Docteur en Médecine, Psychiatrie,

Praticien Hospitalier,

Réseau Mère-Enfant du Pôle Universitaire de Psychiatrie de l'Adulte,

Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux.

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ma thèse et de m'avoir accompagné tout au long de mon travail. Je vous remercie de également de votre investissement, de votre disponibilité et de vos conseils précieux.

J'ai eu la chance de passer un semestre à l'Unité Mère Enfant et de bénéficier de la richesse de votre enseignement.

Soyez assurée de mon profond respect et de mon admiration.

AU PRESIDENT DU JURY,

Monsieur le Professeur Cédric GALERA,

Professeur des Universités,

Praticien Hospitalier,

Pôle Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent,

Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux.

Je suis très honorée que vous ayez accepté de juger ce travail de thèse.

Je n'ai pas eu la chance de travailler à vos côtés mais j'ai apprécié la qualité de votre enseignement auprès des internes.

Veillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de ma reconnaissance.

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	11
INTRODUCTION.....	13
I. LE CONCEPT DE STRESS	14
1. Historique et définition.....	14
2. Modèles physiologiques du stress : grands axes des bases neurobiologiques et neuroendocrines	15
a. Le complexe amygdalien.....	15
b. L'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien	16
c. Stress chronique et neurobiologie	16
3. Modèle transactionnel du stress	17
a. Dimension cognitive.....	18
b. Stratégie d'adaptation ou <i>coping</i>	18
4. Le stress comme pourvoyeur de troubles psychiatriques caractérisés.....	19
a. Lien entre stress et anxiété.....	19
b. Lien entre stress et dépression.....	19
c. Troubles liés à des traumatismes et à des facteurs de stress	20
5. Méthodes et outils d'évaluation du stress en population générale	21
a. Évaluation du stress « objectif »	21
b. Évaluation du stress perçu	22
c. Évaluation des symptômes post-traumatiques	23
d. Évaluation de l'anxiété	23
e. Mesure physiologique du stress	23
II. CONCEPT DE SMPN ET MECANISMES POTENTIELS	25
1. Stress et grossesse	25
a. Physiologie de l'axe corticotrope au cours de la grossesse.....	25
b. Réactivité maternelle au stress et mécanisme de protection du fœtus.....	26
c. Le concept de stress prénatal	26

2.	Le concept de programmation fœtale	27
3.	L'implication de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien.....	27
a.	Association entre cortisol maternel prénatal et développement du nourrisson	27
b.	Mécanismes par lesquels l'élévation de cortisol maternel pourrait affecter le développement du fœtus	28
c.	Lien entre SMPN et cortisol maternel	28
4.	Rôle du placenta et de la 11β-HSD2.....	29
5.	Inflammation	30
6.	Génétique.....	30
7.	Épigénétique	31
a.	Méthylation du gène NR3C1	31
b.	Méthylation du gène de la 11 β -HSD2.....	32
c.	Méthylation du gène codant pour le <i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i> (BDNF)	32
8.	Microbiote intestinal.....	33
9.	Synthèse	33
III.	MATERIEL ET METHODE.....	35
1.	Objectif de notre travail	35
2.	Mode de recherche des études.....	35
3.	Critères d'inclusion et d'exclusion.....	36
4.	Méthodes d'évaluation psychométriques adaptées à l'étude des conséquences du SMPN sur le nourrisson.....	37
a.	Méthodes d'évaluation adaptées au stress maternel prénatal.....	37
b.	Méthodes d'évaluation des caractéristiques développementales du nourrisson.....	38
IV.	RESULTATS.....	40
1.	Conséquences obstétricales et néonatales du stress maternel anténatal	41
a.	Synthèse des méta-analyses existantes sur le sujet.....	41
a.	Paramètres de naissance et stress perçu.....	44
b.	Paramètres de naissance et événements de vie.....	47
c.	Paramètres de naissance et exposition à des événements potentiellement traumatisants	47
d.	Paramètres de naissance et anxiété.....	48

e.	Paramètres de naissance et stress spécifique à la grossesse.....	50
f.	Synthèse.....	50
2.	Impact du SMPN sur le développement cérébral du nourrisson	52
a.	Aspects structuraux du développement cérébral	53
b.	Connectivité fonctionnelle.....	54
3.	Impact du SMPN sur le développement psychomoteur du nourrisson.....	55
a.	Conséquences sur la motricité.....	56
b.	Conséquences sur le développement cognitif	57
c.	Conséquences sur les interactions et les compétences sociales	58
d.	Synthèse.....	60
4.	Impact du SMPN sur le tempérament du nourrisson.....	61
a.	Impact du stress spécifique à la grossesse sur le tempérament	63
b.	Impact de l'exposition maternelle aux catastrophes naturelles sur le tempérament.....	63
c.	Impact de l'anxiété sur le tempérament.....	63
d.	Impact du stress perçu sur le tempérament	65
e.	Association entre taux de cortisol maternel et tempérament	65
f.	Synthèse.....	66
5.	Impact du SMPN sur l'attention auditive.....	67
V.	DISCUSSION	68
1.	Analyse des résultats.....	68
a.	Type de stress.....	68
b.	Trimestre d'exposition.....	68
c.	Facteurs confondants	69
2.	Facteurs de modération possibles.....	69
a.	Facteurs de modération propres au nourrisson.....	69
b.	Facteurs de modération propres à la mère	69
3.	Méthodes d'évaluation	70
4.	Population étudiée	71
5.	Limites	71

6. Implications cliniques.....	72
7. Perspectives de recherche.....	73
CONCLUSION	74
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	75
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	88

LISTE DES ABREVIATIONS

11 β -HSD2 : 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2
ALES : *Appraisal of life events scale*
ASQ : *Ages and Stages Questionnaire*
BDNF : *Brain-Derived Neurotrophic Factor*
BSID : *Bayley Scales of Infant and Toddler Development*
CBG : *Corticosteroid binding globulin*
CCEI : *Crown-Crisp Experiential Index*
CRH : *Corticotropin releasing hormon*
CRHbp : *Corticotropin releasing hormon binding protein*
COMT : *Catéchol-O-méthyltransférase*
DTI : *Diffusion tensor images* ou imagerie de tenseur de diffusion
EITQ : *Early Infancy Temperament Questionnaire*
GHQ : *General Health Questionnaire*
HPA : *Hypothalamo-hypophyso-surrénalien* ou *Hypothalamic-pituitary-adrenal*
HIBR : *Harvard Infant Behavioral Reactivity*
IBQ : *Infant Behavior Questionnaire*
ICQ : *Infant Characteristics Questionnaire*
IES-R : *Impact of Event Scale Revised*
IRLE : *Interview for Recent Life Event*
IRMc : *Imagerie à résonnance magnétique cérébrale*
ITQ : *Infant Temperament Questionnaire*
LES : *Life Event Scale*
MSEL : *Mullen Scales of Early Learning*
NBAS : *Neonatal Behavioral Assessment Scale*
PAS : *Pregnancy Anxiety Scale*
PCLS : *Post Traumatic Check List Scale*
PDEQ : *Peritraumatic Dissociative Experience Questionnaire*
PDI : *Inventaire de détresse péritraumatique*
PLES : *Prenatal Life Event Scale*
PRAQ : *Pregnancy-Related Anxiety Questionnaire*
PRAS : *Pregnancy-Related Anxiety Scale*
PSA : *Pregnancy Specific Anxiety*
PSAS : *Pregnancy-Specific Anxiety Scale*
PSS : *Perceived Stress Scale*

SA : Semaines d'aménorrhée

SAS : *Self-reported Anxiety Scale*

SLE : *Scaling Life Event*

SMPN : Stress maternel prénatal

SRRS : *Social Reajustement Rating Scale*

STAI : *State Trait Anxiety Inventory*

STSI : *Short Temperament Scale for Infant*

TNF-alpha : *Tumor necrosis factor alpha* ou facteur de nécrose tumorale alpha

INTRODUCTION

Il est établi que les caractéristiques de l'environnement précoce y compris l'environnement « *in utero* », telles que la prise de toxiques, l'exposition à des médicaments ou les caractéristiques de l'alimentation, peuvent représenter des facteurs de risques pour l'incidence de pathologies physiques ou mentales ultérieures. Parmi ces facteurs, l'exposition foetale au stress maternel prénatal est communément associée, dans l'imaginaire collectif, à des conséquences négatives sur l'enfant.

La littérature scientifique sur ce sujet a connu un essor important depuis une vingtaine d'année, et est maintenant abondante. Les recherches se sont d'abord concentrées sur les conséquences néonatales et obstétricales pour le nouveau-né, puis plus récemment sur le développement émotionnel, comportemental et cognitif du nourrisson exposé au stress maternel anténatal. Pour autant, les connaissances dans ce domaine restent partielles. Bien que des études expérimentales animales tendent à confirmer cette assertion, elles restent difficilement extrapolables aux humains. Par ailleurs, dans les recherches menées chez l'homme, nombre d'études souffrent de faiblesses méthodologiques qui limitent la valeur des résultats retrouvés.

Ainsi, il est difficile de conclure sur l'impact du stress maternel prénatal (SMPN) chez le nouveau-né et le nourrisson. Dans le champ de la psychiatrie périnatale, il semble nécessaire de pouvoir infirmer ou confirmer ce propos, et ce dans une perspective préventive précoce.

L'objectif de notre travail est de faire un état des lieux des connaissances concernant le SMPN et les liens avec le développement émotionnel, cognitif et comportemental du nourrisson, ainsi que les conséquences néonatales et obstétricales afin de pouvoir les prévenir en prenant en charge la mère durant la grossesse et la dyade en post-partum.

I. LE CONCEPT DE STRESS

1. Historique et définition

Le mot « stress » vient de l'anglais « *stress* » ou « *distress* » qui trouve son origine étymologique dans le vieux français, « *estrece* » (« étroitesse, oppression ») et du latin « *stringere* » (« serrer »).

Le stress est une notion récente qui a été introduite au vingtième siècle. Walter Cannon (1871-1945) est le premier à étudier les réactions physiologiques qui se manifestent chez les animaux exposés à une menace. Il décrit la « *fight-or-flight response* », nécessaire à la survie (1). Selon ce concept, des mécanismes physiologiques préparent le corps à fuir ou à combattre dans des situations de danger.

A partir des travaux du physiologiste Claude Bernard (1813-1878) ayant mis en évidence la capacité d'un système à conserver son équilibre de fonctionnement malgré les contraintes extérieures (2), Cannon façonne la notion d'« homéostasie » (« *homeoios* », identique et « *stasis* », immobile) dans « *The wisdom of the body* » en 1932. En outre, il repère que la douleur ou les émotions majeures engendrent une sécrétion accrue d'adrénaline (3), et découvre la noradrénaline. Ainsi, il démontre le rôle crucial des catécholamines lors de l'exposition à une menace.

Hans Selye (1907-1982) est le premier à utiliser le terme « stress » au début des années 1950. Il en fait l'objet d'étude d'une grande partie de sa carrière. En 1936, il publie un court article dans *Nature* où il expose les résultats de ses expériences sur les rats. Il rapporte l'apparition d'un syndrome non spécifique lors de l'exposition à un agent nociceptif, qui se manifeste par une hypertrophie des glandes surrénales, une atrophie du thymus et des ganglions lymphatiques, et par des érosions gastriques (4). Le baptisant initialement « syndrome général d'adaptation » puis « syndrome de réponse au stress », Selye le décrit sur le plan cognitif et moteur et y distingue trois phases :

- Phase d'alarme
- Phase de résistance
- Phase d'épuisement

Repérant le rôle majeur des glandes surrénales dans cette réponse adaptative, Selye mène des études approfondies dans les années 1930 et 1940 qui aboutissent à la première classification des hormones stéroïdiennes (5). Il est le premier à suggérer l'implication non seulement des catécholamines, mais aussi des glucocorticoïdes dans la réponse au stress. En 1981, Willy Vale isole la CRH (*Corticotropin Releasing Hormone*), considérée comme l'hormone du stress (6), car impliquée dans la réaction en chaîne du stress sur le plan neuroendocrinien.

Parallèlement, de nombreux chercheurs s'intéressent aux conséquences néfastes du stress

chronique. Parmi eux, Bruce McEwen en démontre les effets délétères sur le cerveau, notamment au niveau de l'hippocampe, dont le volume est diminué lors des expositions prolongées au stress (7–9).

Dans les années 1970, on assiste à un changement de paradigme, la conception du stress passant d'un modèle purement biologique et physiologique à un modèle bio-psycho-social. Ainsi en 1984, Lazarus et Folkman proposent le modèle transactionnel du stress. Pour ces auteurs, ce ne sont pas les événements eux-mêmes qui engendrent l'apparition d'un état de stress mais les perceptions et le vécu de ces événements. Ainsi, ils définissent la réaction au stress comme « une transaction entre la personne et l'environnement dans laquelle la situation est évaluée comme débordant les ressources d'un individu et pouvant mettre en danger son bien-être ». L'individu est considéré comme un acteur de la réponse aux agents stressants, ayant la possibilité de moduler ses réactions par différentes stratégies d'adaptation cognitives ou comportementales. Cette définition peut ainsi expliquer différences individuelles quant aux réactions face aux mêmes événements potentiellement stressants.

Malgré tous ces travaux, la définition du stress reste souvent ambiguë et floue, désignant autant la cause du stress que la réponse de l'organisme à un agent stressant (10). Nous allons dans ce chapitre explorer les différents modèles et axes d'approche de la notion de stress.

2. Modèles physiologiques du stress : grands axes des bases neurobiologiques et neuroendocrines

Le « syndrome de réponse au stress » est défini comme une réponse non-spécifique du corps à divers stimuli ou agents stressants offensifs. Il est donc similaire dans sa présentation malgré la nature différente des stressseurs possibles. Ces réponses résultent principalement des réponses de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) et du système sympathique.

a. Le complexe amygdalien

L'amygdale est un noyau pair situé dans le lobe temporal médian et impliqué dans la gestion émotionnelle. Son activation est modulée par des connexions neuronales avec le cortex préfrontal (région impliquée dans l'évaluation cognitive des informations reçues) et avec l'hippocampe (rôle central dans la mémoire). Elle entre en interaction avec le système nerveux autonome par l'intermédiaire du locus coeruleus (noyau du tronc cérébral, faisant parti du système nerveux autonome). La stimulation de l'amygdale entraîne la libération rapide de neurotransmetteurs tels que la dopamine, l'acétylcholine, la sérotonine, et la noradrénaline, qui permettent, entre autres, un éveil émotionnel, une augmentation de la vigilance et du traitement des informations reçues, et conduisent au choix de la stratégie « optimale » pour faire face au stressseur (11).

b. L'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien

L'axe HPA est un système neuroendocrinien comprenant l'hypothalamus, l'hypophyse et les glandes surrénales. Tous trois interagissent les uns avec les autres pour réguler la réponse de l'organisme au stress, mais également pour réguler d'autres processus tels que la digestion et le fonctionnement immunitaire.

L'hypothalamus assure l'interface entre système nerveux et système endocrinien, tous deux impliqués dans la réponse physiologique au stress, par l'intermédiaire de la CRH qu'il secrète. Lors de la réponse au stress, la CRH agit de manière coordonnée sur différents systèmes :

- Au niveau hypophysaire : stimulation de l'hypophyse antérieure, ce qui engendre la libération d'adrénocorticotrophine (ACTH), qui va elle-même agir sur le cortex de la glande surrénale, laquelle libérera du cortisol dans le flux sanguin. Ce dernier va de lui-même, par le biais d'une boucle de rétroaction négative, en se fixant sur les récepteurs aux glucocorticoïdes, éteindre cette activation de l'axe.
- Au niveau du système nerveux autonome : la CRH active le système nerveux sympathique et inhibe le parasympathique, ce qui engendre une stimulation respiratoire et cardiaque, une inhibition digestive et une stimulation de la thermogénèse du tissu adipeux brun (12). La CRH inhibe aussi l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique, ce qui diminue l'activité reproductrice (13). Ainsi, au niveau de différentes régions cérébrales, la CRH est impliquée dans l'hypervigilance, l'anxiété, les réponses biologiques et comportementales similaires aux effets du stress, des états dysphoriques et aversifs (14).

Les glandes surrénales sont composées de deux unités. La glande externe, le cortex (corticosurrénale), qui secrète les corticoïdes (minéralo et glucocorticoïdes) et des stéroïdes sexuels. La glande interne, la médulla (médullosurrénale), secrète des catécholamines (adrénaline et noradrénaline). En périphérie, ces hormones vont agir en augmentant le tonus vasculaire, la pression artérielle et la fréquence respiratoire. Elles inhibent également les fonctions coûteuses en énergie (digestion, reproduction et croissance) afin de pouvoir mobiliser de façon optimale les muscles en cas de fuite ou de combat.

Notons que ces modifications neuroendocrinologiques doivent être limitées dans le temps pour ne pas affecter l'organisme.

c. Stress chronique et neurobiologie

La réponse au stress dans un contexte aigu et unique est considérée comme un phénomène normal et adaptatif, nécessaire au maintien de l'équilibre de l'organisme. Cependant, la sur-sollicitation de ce système de défense est associée à une altération de son fonctionnement. On parle alors de stress chronique, qui peut être à l'origine de pathologies.

En effet, la répétition des événements stressants laisse des « traces » qui perdurent dans l'organisme, objectivée sur le plan biologique (15) avec une sécrétion excessive de cortisol qui elle-même serait responsable d'une altération des fonctions cérébrales (16) :

- Au niveau de l'hippocampe puisqu'elle endommagerait les neurones hippocampiques (riches en récepteurs du cortisol) en engendrant des rétractions des dendrites neuronales et en ralentissant la neurogénèse. Ces altérations neuronales conduiraient à une levée de l'inhibition qu'exerce l'hippocampe sur l'axe corticotrope, majorant ainsi la production de cortisol. Ces modifications sont associées à des troubles de l'apprentissage et de la mémoire contextuelle.
- Au niveau du cortex préfrontal elle serait également à l'origine d'une rétraction dendritique neuronale, qui est associée à une altération de l'attention, de la mémoire de travail et de la flexibilité comportementale.

Au niveau de l'amygdale, elle engendrerait à l'inverse une hypertrophie dendritique dans le noyau baso-latéral. Ces modifications sont associées à une augmentation de l'anxiété, de l'agressivité et de la mémoire émotionnelle (11).

Si ces modifications structurelles sont réversibles à l'arrêt du stressor dans l'hippocampe et le cortex préfrontal, elles sont au contraire permanentes dans l'amygdale.

Ainsi, bien que les mécanismes neurobiologiques impliqués dans la réponse au stress soient aujourd'hui largement décrits, ils ne rendent pas compte de la variabilité des réactions individuelles pouvant être expliquée par des processus cognitifs propres au sujet.

3. Modèle transactionnel du stress

Le modèle biologique de Selye a été remis en question dans les années 1970, quand les physiologistes ont montré que les réactions hormonales (notamment adrénaline, cortisol) varient en fonction de l'individu. Ces réactions ne seraient donc pas purement réflexes mais dépendraient aussi du sujet qui y fait face. A partir de cette période, le stress n'a plus été considéré comme une réaction physiologique de cause à effet, mais comme un processus multifactoriel qui résulte d'une interaction entre un agent stressor et un sujet, influencé par les processus cognitifs, émotionnels, comportementaux et physiologiques propres à chaque individu. Selon le modèle transactionnel de Lazarus et Folkman (10), l'individu faisant face à un événement stressant va initialement évaluer la « situation problème » puis développer des stratégies d'adaptation. Cette approche permet de décrire des processus cognitifs impliqués dans la réponse au stress.

a. Dimension cognitive

L'évaluation cognitive est un processus continu par lequel le sujet évalue la situation stressante (évaluation primaire) et ses ressources pour y faire face (évaluation secondaire).

- **Évaluation primaire**

Elle donne lieu à ce que l'on appelle le « stress perçu » et évalue l'enjeu de la situation. L'individu se demande quelle est la nature de la situation à laquelle il doit faire face et quel impact elle peut avoir sur lui.

- **Évaluation secondaire**

C'est l'évaluation des ressources disponibles pour faire face à la situation. Elles peuvent être d'ordre relationnelles (réseau social), personnelles (santé, compétences), ou matérielles. Elle donne lieu à ce que l'on nomme le « contrôle perçu » ou sentiment de contrôle, qui peut être défini par « la croyance que, grâce à ses capacités et à ses actions, un individu peut déterminer son propre comportement, influencer son environnement et/ou provoquer le résultat désiré ». Il désigne ainsi des croyances mais non la maîtrise effective des situations (« contrôle effectif ») (17).

b. Stratégie d'adaptation ou *coping*

Suite à cette évaluation cognitive de la situation, l'individu met en place des stratégies d'adaptation dites de « *coping* » (du verbe « *to cope* » en anglais qui veut dire s'adapter) pour y faire face. Selon Lazarus et Folkman, le *coping* est « l'ensemble des efforts cognitifs et comportementaux, constamment changeants, (déployés) pour gérer des exigences spécifiques internes et/ou externes qui sont évaluées (par la personne) comme consommant ou excédant ses ressources ». Le *coping* pouvant passer par l'action (comportemental) ou la pensée (cognitif), il existe, d'après ces auteurs, deux stratégies de *coping*.

- *Coping* centré sur le problème (*problem focused coping*)

C'est une stratégie dite « active » qui vise à réduire l'exigence de la situation ou à augmenter ses ressources pour y faire face. Elle est mise en œuvre lorsque cette situation est perçue comme contrôlable.

- *Coping* centré sur les émotions (*emotion focused coping*)

C'est une stratégie dite « passive » qui vise à gérer les réponses émotionnelles induites par la situation. Le sujet ne va pas agir directement sur le problème mais va mobiliser des ressources afin de réguler et de réduire ses propres réponses émotionnelles. Cette stratégie est mise en œuvre lorsque la situation est perçue comme non contrôlable. Lazarus et Folkman distinguent cinq catégories de stratégies de *coping* centrées sur l'émotion : la minimisation de la menace, la réévaluation positive de la situation, l'auto-accusation, l'évitement-fuite de l'élément stressueur et la recherche de soutien social émotionnel (18).

4. Le stress comme pourvoyeur de troubles psychiatriques caractérisés

a. Lien entre stress et anxiété

Dans le langage courant, un amalgame est souvent fait entre stress et anxiété. L'anxiété est définie comme un état de tension interne désagréable. Elle possède 3 composantes principales : la perception d'un danger imminent (réel ou potentiel), une attente de ce danger, et un malaise psychologique lié à la conscience d'une impuissance face à ce danger. Elle est accompagnée de symptômes physiques d'hyperactivité du système nerveux autonome (palpitations, rougeurs, sueurs, tremblements) (19). L'existence d'un stressor n'est donc pas une condition sine qua non à l'émergence de l'anxiété, puisqu'il peut être réel ou imaginé, anticipé.

Si elle a des conséquences sur le fonctionnement quotidien du sujet, on parle de troubles anxieux, qui regroupent plusieurs entités cliniques (dont le trouble panique, l'agoraphobie, le trouble anxieux social, le trouble anxieux généralisé, la phobie spécifique), qui sont définies dans la classification internationale du DSM-5. Sur le plan neurophysiologique, certains auteurs suggèrent l'implication du système sérotoninergique dans la genèse des troubles anxieux, mais aussi du circuit de la peur (20), qui comporte l'axe HPA, occupant une place centrale dans la neurobiologie du stress (cf chapitre.I.2.).

b. Lien entre stress et dépression

Plusieurs études au cours des 20 dernières années ont traité du thème de la dépression et du stress (21,22) et permis d'établir un lien solide et causal entre les événements stressants de la vie et les épisodes dépressifs majeurs. Un corpus important de recherches utilisant des échelles d'évaluation psychométriques du stress a révélé des niveaux plus élevés de facteurs de stress significatifs avant l'apparition d'épisodes dépressifs caractérisés chez les patients par rapport aux témoins. Les facteurs de stress sont 2,5 fois plus probables chez les patients déprimés que chez les témoins, et 80% des épisodes dépressifs sont précédés d'un événement de vie majeur (23).

Sur le plan physiologique, la dérégulation des processus de stress biologique jouerait un rôle potentiel en tant que cause de la dépression. Des anomalies de l'axe HPA ont été supposées jouer un rôle critique dans le développement des symptômes dépressifs, la persistance des symptômes et la récurrence de la dépression (24,25).

Les études étayaient généralement l'hypothèse selon laquelle la vulnérabilité interpersonnelle prédit la dépression à la suite d'événements de vie stressants (26,27).

c. Troubles liés à des traumatismes et à des facteurs de stress

Ces troubles surviennent lors d'une exposition à un événement potentiellement traumatisant, lorsque le sujet est en état de stress dépassé. L'évènement potentiellement traumatisant est défini comme provoquant une exposition à la mort, à des blessures graves, ou à la violence sexuelle, effectives ou potentielles, selon le DSM-5. Peuvent être cités parmi les événements potentiellement traumatisants les événements collectifs (attentats, guerre, catastrophes naturelles), ou individuels (viols, agressions physiques, accidents de la voie publique, harcèlement, maltraitance).

Lors de la confrontation à cet événement, le sujet va devoir s'adapter et activer ses circuits de réponse au stress. Si l'évènement stressant est trop intense ou répété à de courts intervalles, il épuise les réserves énergétiques et les capacités adaptative du sujet et donne lieu alors à des modalités de stress dépassé et inadaptées.

Laurent Crocq (28) décrit 4 formes de stress dépassé :

- La sidération
- La fuite
- L'agitation stérile
- L'activité automatique

Sur le plan neurobiologique les mécanismes du trouble stress aigu et du trouble stress post-traumatique sont aujourd'hui bien identifiés. Lors de la confrontation avec un événement traumatique, les organes sensoriels activent l'amygdale qui stimule l'axe HPA (qui secrète du cortisol) et le système sympathique (qui sécrète l'adrénaline). L'amygdale ne peut pas être modulée par l'hippocampe et le cortex préfrontal car ces derniers se trouvent confrontés à une situation pour laquelle il n'existe pas de représentation mnésique. Celle-ci va donc continuer de stimuler la sécrétion d'adrénaline et de cortisol dont les taux vont devenir dangereux pour l'organisme. Devant ce risque vital, l'organisme va isoler les structures les unes des autres et entrainer l'extinction de l'amygdale, ce qui entraine les symptômes dissociatifs de dépersonnalisation et de déréalisation. Le souvenir traumatique sera alors encodé dans l'amygdale (mémoire émotionnelle) et restera actif tel quel dans celle-ci où il sera « bloqué ». Ce défaut dans le processus de mémorisation engendrera alors des reviviscences chez le sujet (29).

5. Méthodes et outils d'évaluation du stress en population générale

Il existe un grand nombre d'échelles d'évaluation psychométriques du stress. Historiquement, les outils d'évaluation du stress ont évolué parallèlement à l'évolution du concept de stress. C'est avec Meyer en 1930 que débutent les premiers travaux sur l'évaluation du stress. S'inspirant du modèle biologique de Selye, il considère que l'évènement stressant est déclencheur de la maladie psychique ou psychosomatique. Par la suite, avec l'approche transactionnelle du stress, les méthodes d'évaluation s'orientent vers l'impact de ces réactions sur l'individu (stress perçu). Nous listerons dans ce chapitre les principaux instruments d'évaluation du stress construits en fonction des modèles et axes d'approche de la notion de stress.

a. Évaluation du stress « objectif »

C'est l'évaluation du stress par la fréquence, la gravité ou l'intensité des agents stressants. C'est une approche linéaire quantitative du stress. Elle s'appuie sur le postulat selon lequel il existe une corrélation entre évènements de vie et diverses pathologies (30).

- Les évènements de vie majeurs

S'appuyant sur les modèles de Cannon et de Selye, Holmes et Rahe développent en 1967 l'Échelle de Réajustement social (*The Social Reajustement Rating Scale*), émettant l'hypothèse selon laquelle le stress est le résultat d'une accumulation de changements (agréables ou désagréables) majeurs dans la vie du sujet, nécessitant une adaptation. Cette échelle a engendré l'émergence d'autres outils d'évaluation du stress, s'en inspirant et l'enrichissant, à l'instar de Paykel en 1971 avec la *Scaling Life Event* ou l'échelle de Tennent et Andrews, *The Life Event Inventory* en 1976. Horowitz (1977), avec le *Life Event Questionnaire* introduit la notion de vécu subjectif dans l'évaluation du stress. Dans l'objectif de prendre en considération les composantes individuelles dans la mesure du stress, Dohrenwend développe en 1978 la PERI, *Life Event Scale*.

L'avantage de l'évaluation du stress par l'utilisation d'évènements de vie majeurs réside dans sa simplicité de mesure, à partir de listes d'évènements, en permettant de faire le lien direct entre stresser et conséquences. Cependant, ces échelles ne prennent en considération ni les composantes individuelles et sociales, ni les composantes cognitives et émotionnelles. Elles négligent également le contexte de survenue de ces évènements, qui peuvent avoir un impact très variable en fonction des ressources personnelles, sociales et environnementales dont dispose le sujet à un instant donné (31).

- Les évènements de vie mineurs

Plusieurs auteurs dont Lazarus estiment que les méthodes d'évaluation du stress basées sur la mesure des évènements de vie majeurs ne prennent pas non plus en considération le fait que le stress peut être le résultat de la répétition d'évènements de vie mineurs. Cette série d'évènements de vie répétés (frustrations, irritations...) pourraient selon eux avoir de plus grandes conséquences à long terme

qu'un évènement de vie majeur, unique et rare. Ainsi, Kanner et Lazarus ont élaboré l'échelle des tracasseries quotidiennes (*Daily Hassles Scale*) en 1981. S'appuyant sur le modèle transactionnel du stress établie par Lazarus, cette échelle prend en compte le contexte environnemental et les ressources individuelles du sujet. Par la suite, Monroe (Échelle d'Évènements de Vie Mineurs, 1983), Paykel (*Interview for Recent Life Event*) (32) et Kohn (*Survey of Recent Life Experiences*, 1992) vont développer différentes mesures du stress s'appuyant sur le même modèle.

Ces méthodes d'évaluation permettent une mesure non plus exclusivement quantitative mais multifactorielle. Cependant, elles ne prennent pas en compte le vécu subjectif du sujet et du stress perçu.

b. Évaluation du stress perçu

- *Perceived Stress Scale* (PSS) (Cohen et al, 1983)

En 1983, Cohen et al. émettent l'hypothèse que chaque évènement de vie est traduit cognitivement par l'individu qui le vit. Cette « traduction » dépend de processus cognitifs personnels et contextuels propres à chaque individu (33). Ainsi, un même évènement engendrera des stratégies d'ajustement différentes en fonction des individus et des contextes. Ce n'est donc pas l'évènement (objectif) en lui-même qui conditionne la réponse au stress mais les processus cognitifs et les ressources disponibles (subjectifs). S'appuyant (tel les échelles d'évènement de vie mineurs) sur le modèle transactionnel du stress (cf chapitre I.3.), Cohen développe l'échelle de stress perçu, (*Perceived Stress Scale*). Il en existe 3 versions : la PSS-14 qui comprend 14 items, la PSS-10 (items 1 à 3, 6 à 11 et 14 de la PSS-14) et la PSS-4 (items 2, 6, 7 et 14 de la PSS-14). C'est une échelle unidimensionnelle (calcul d'un seul score), dont le temps de passation est d'environ 5 minutes. Pour chaque item, le sujet estime la fréquence d'apparition par une échelle de 5 points, suivant la règle de Likert : *très souvent* : 4 points, *assez souvent* : 3 points, *parfois* : 2 points, *presque jamais* : 1 point, *jamais* : 0 point.

La PSS est corrélée positivement avec les symptômes physiques, psychologiques dépressifs et anxieux, et négativement avec des mesures de satisfaction de la vie et du soutien social. Dans l'ensemble, la PSS est un questionnaire facile à utiliser, doté de propriétés psychométriques acceptables et bien établies (34).

- *Appraisal of Life Events Scale* ou ALES (Ferguson et al. 1999)

Cette échelle conçue en 1999 et validée par Ferguson, s'appuie également sur le modèle transactionnel du stress selon Lazarus et Folkman. Le sujet doit décrire sa perception de l'évènement le plus stressant auquel il a été confronté au cours des trois derniers mois. L'échelle est composée de 16 adjectifs que le sujet cote selon la règle de Likert, de 0 (« pas du tout ») à 5 (« extrêmement ») afin d'évaluer son

expérience de l'évènement. Les adjectifs reprennent les formes d'évaluation primaires (perte, menace, défi/bénéfice) (35).

c. Évaluation des symptômes post-traumatiques

Parmi les échelles évaluant les troubles post-traumatiques, nous pouvons citer la *Post Traumatic Check List Scale* (PCLS) (36), l'*Impact of Event Scale Revised* (IES-R) (37), la *Peritraumatic Dissociative Experience Questionnaire* (PDEQ) et l'Inventaire de détresse péritraumatique (PDI) (38).

d. Évaluation de l'anxiété

Les plus couramment utilisées sont la *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI) (39), la *Beck Anxiety Inventory* (40), l'*Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety* (41), l'*Hamilton Anxiety Scale* (42), la sous échelle anxiété de la SCL 90 (43) et de la *General Health Questionnaire* (GHQ) (44).

e. Mesure physiologique du stress

Certains indicateurs physiques et endocriniens permettent de mesurer l'intensité du stress subi par l'individu. Comme indiqué précédemment (cf chapitre I.2.), l'interprétation d'une situation comme étant stressante conduit à l'activation de l'axe HPA. Les produits finaux de l'activation de cet axe (cortisol et catécholamines) sont facilement mesurables dans le sang, l'urine et la salive, ce qui n'est pas le cas pour d'autres marqueurs tels que les niveaux d'ACTH et de CRH.

- Mesure du cortisol

Sa mesure est soumise à des contraintes pratiques (température, interaction avec certains médicaments ou hormones). De plus, selon les contextes et les individus, cette réponse hormonale peut varier. Il est donc admis que le niveau de cortisol seul n'est pas un marqueur essentiel.

- La réactivité cardiovasculaire

Si la fréquence cardiaque a par le passé été utilisée pour évaluer la réponse au stress, sa spécificité est trop faible. En effet, plusieurs autres facteurs (activité physique, une température haute...) peuvent la modifier.

Ainsi, plusieurs axes de mesures du stress peuvent être utilisés. A l'image de la définition du stress qui varie et n'est pas consensuelle, les méthodes d'évaluation du stress sont débattues. Souhait-t-on mesurer les stressseurs, la réponse physiologique au stress, le stress vécu par le sujet ? Dans le domaine de la périnatalité, la question du stress maternel et de son évaluation est d'autant plus

discutée du fait des remaniements psychiques et physiologiques vécus par la femme enceinte, qui en complexifient son étude.

II. CONCEPT DE SMPN ET MECANISMES POTENTIELS

1. Stress et grossesse

La femme enceinte peut comme tout individu être soumise au stress. Du fait de changements physiologiques et hormonaux propres à la gestation, les cascades réactionnelles et les conséquences du stress vont différer par rapport à une personne qui n'est pas enceinte.

a. Physiologie de l'axe corticotrope au cours de la grossesse

L'axe corticotrope est physiologiquement modifié au cours de la grossesse. Le taux plasmatique de CRH circulant peut être multiplié par un facteur de 100 à 1000 par rapport aux valeurs normales (45,46). Son origine est placentaire. Parallèlement, le taux de *CRH binding-protein* (CRHbp), protéine qui empêche la diffusion de la CRH en se liant à cette dernière, diminue lors du dernier trimestre, ce qui conduit à l'augmentation du taux de CRH biodisponible avant terme (47). Bien qu'il reste à en clarifier le mécanisme, le rôle de cette majoration de CRH dans le déclenchement de l'accouchement est suggéré par certains travaux (48).

L'activité du cortex surrénalien est également majorée au cours de la grossesse ; le cortisol plasmatique total et libre augmente progressivement jusqu'à 2 à 3 fois les valeurs normales au 3^{ème} trimestre. La grossesse est ainsi une période transitoire et physiologique d'hypercorticisme chez la femme enceinte, essentiellement par augmentation de sa protéine de transport la CBG (*corticosteroid-binding globulin*), synthétisée dans le foie. En effet, la CBG, lie de façon irréversible 70 à 90 % du cortisol circulant mais sa capacité maximale de liaison est faible et facilement saturable dans des conditions physiologiques. La CBG constituerait un réservoir de cortisol qui ne peut être capté par le foie pour y être dégradé. Au cours de la grossesse, sa synthèse hépatique est stimulée ce qui conduit à la réduction du catabolisme du cortisol, sa mise en réserve et la possibilité d'être rapidement mis à la disposition du pool libre d'hormones par simple dissociation (47,49).

Ainsi, il existe une majoration physiologique du taux de CRH et de cortisol chez la femme enceinte. En situation de stress, ces modifications pourraient engendrer une surexposition du fœtus à ces hormones. Nous résumons ci-dessous les différents mécanismes de protection destinés à atténuer ce phénomène.

b. Réactivité maternelle au stress et mécanisme de protection du fœtus

Durant la grossesse, la réactivité maternelle au stress va se modifier, les femmes enceintes présentant une réponse physiologique atténuée comparativement à des femmes non gravides. Ainsi, l'augmentation de la tension artérielle, du rythme cardiaque et de la sécrétion de cortisol qui accompagne normalement une situation de stress aigu est nettement moins importante pendant la grossesse. Cette variation aurait pour fonction principale de protéger l'enfant contre une surexposition aux hormones de stress ou d'une diminution du flux sanguin vers l'utérus et le placenta (50-52). De plus, le placenta sécrète la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 (11 β -HSD2), enzyme qui intervient dans la transformation du cortisol en cortisone inactive. Le placenta protège ainsi le fœtus de quantités excessives de glucocorticoïdes réduisant la croissance (53).

Ces mécanismes de protection évoluent durant la gestation. La réactivité physiologique en situation de stress s'atténue et la dégradation placentaire de cortisol par la 11 β -HSD2 augmente au fur et à mesure que la grossesse progresse (54), toujours dans une recherche de protection du fœtus.

c. Le concept de stress prénatal

Marci Lobel a introduit dans les années 1990 une définition conceptuelle du SMPN, basée sur le travail fondamental de Lazarus, suggérant que le stress est constitué d'événements stressants ou stimuli, de perceptions de ces facteurs de stress et des réactions de stress telles que les émotions (55,56). La grossesse est souvent envisagée comme une crise psychique maturative comparable à celle de l'adolescence. Outre les modifications physiologiques et hormonales, la grossesse constitue une période de vulnérabilité où émergent des inquiétudes et peurs liées au déroulement de celle-ci, de l'accouchement et du post-partum. Ce stress spécifique à la grossesse est défini comme un état émotionnel négatif liés aux inquiétudes et à propos de la santé et du bien-être du bébé, de l'accouchement imminent, de l'hôpital et des expériences et soins de santé (incluant sa propre santé et survie durant la grossesse), de la naissance, du post-partum et de la parentalité (50). Ainsi, le niveau de stress spécifique au cours de la grossesse peut être représentée par une courbe en U, avec des niveaux de stress élevés au 1^{er} trimestre, une période de répit relatif lors du 2^{ème} trimestre et une augmentation à l'approche de l'accouchement (57).

Outre le stress relatif à la grossesse, une femme est susceptible de vivre au cours de sa grossesse des événements de vie personnels (deuils, séparation), ou des événements potentiellement traumatisants (tels que des catastrophes naturelles ou des attentats terroristes) mobilisant voir dépassant les ressources adaptatives de la future mère, dont la physiologie du stress est différente de celle d'un organisme hors période périnatale (cf chapitre II.1.a.), et peut être sujette à de l'anxiété générale.

On peut par conséquent se questionner sur l'impact de ce stress anténatal, et par quels mécanismes il pourrait affecter le développement du fœtus. Plusieurs pistes, que nous allons énumérer dans cette partie, émergent.

2. Le concept de programmation fœtale

La « programmation fœtale » est définie comme « l'adaptation physiologique, métabolique ou comportementale résultant de l'exposition ou du manque d'hormones, de nutriments, de stress et d'autres agents à des périodes critiques du développement embryonnaire et fœtal ». Décrit à l'origine par David Barker en 1995, le concept de programmation fœtale de la maladie fait référence à des réponses adaptatives du fœtus à des perturbations de l'environnement intra-utérin, pouvant augmenter le risque de maladies à l'âge adulte. Toutes les adaptations fœtales ne seraient pas « nocives », mais dans le cas où elles surviendraient en réponse à un environnement intra-utérin soumis à un stress maternel, elles impliqueraient un compromis en termes de croissance et de développement (58).

3. L'implication de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

a. Association entre cortisol maternel prénatal et développement du nourrisson

L'un des mécanismes supposés médier le lien entre le SMPN et le développement du nourrisson est la concentration élevée de cortisol maternel. L'association entre cortisol maternel prénatal et les paramètres de naissances (tels que le terme, le poids, le périmètre crânien) est mise en évidence dans plusieurs études, et confirmée par la revue de la littérature de Zijlmans et al. en 2015 (59) et la méta-analyse de Cherak et al. en 2018 (60). Une concentration élevée de cortisol maternel est associée à un risque plus élevé de prématurité, de retard de croissance intra-utérin et de petit poids de naissance, surtout si le cortisol est élevé en fin de grossesse.

Cette hypothèse est également appuyée par le fait qu'il existe une association entre taux de cortisol maternel et taux de cortisol de l'enfant (61). Il y a en revanche peu de preuves en ce qui concerne le lien entre cortisol maternel et développement cognitif du nourrisson, ni entre cortisol maternel et tempérament du nourrisson.

b. Mécanismes par lesquels l'élévation de cortisol maternel pourrait affecter le développement du fœtus

- Élévation du taux de CRH

Comme abordé précédemment (cf chapitre II.1.a.), le placenta synthétise de la CRH lors de la grossesse. Cette sécrétion augmente au fur et à mesure des trimestres. En effet, la régulation de la CRH placentaire est spécifique : à l'inverse de la CRH hypothalamique, inhibée par les glucocorticoïdes maternels, la CRH placentaire est stimulée par ces derniers dans une boucle de rétrocontrôle positif (62).

La libération de la CRH aurait deux conséquences sur le fœtus :

- De façon indirecte, en entraînant une augmentation de l'ACTH et des glucocorticoïdes, qui à leur tour stimulent la production de prostaglandines et le travail (63), ce qui majorerait le risque d'accouchement prématuré. Plusieurs études cliniques (64–66) étayaient ce propos en montrant que les taux de CRH pendant la grossesse ou à l'accouchement sont augmentés dans le plasma maternel et dans le sang du cordon ombilical ainsi que dans le placenta pendant les grossesses caractérisées par un travail prématuré.

- Une augmentation de la concentration de cortisol fœtal, qui peut affecter le développement du système nerveux central (67), et modifier également l'axe HPA fœtal (68).

Peu d'études prospectives ont examiné cette association, à l'exception de celle de Wadhwa et al. (69), qui trouvent que la CRH placentaire joue un rôle dans les processus associés à la croissance et à la maturation fœtale, puisque qu'un taux élevé de CRH placentaire est associé à des naissances prématurées et des petits poids de naissance.

- Diminution du débit sanguin utéro placentaire

L'augmentation des taux de cortisol maternel peut affecter indirectement le fœtus, car en réponse à une sécrétion accrue de cortisol et de catécholamines maternelles, le débit sanguin utéroplacentaire peut être réduit. À son tour, cette réduction du flux sanguin peut entraîner une restriction de la croissance fœtale (70).

c. Lien entre SMPN et cortisol maternel

Les hypothèses précédentes impliqueraient donc que le SMPN majore le cortisol maternel prénatal, ce qui n'est pas consensuel dans les études existantes sur le sujet.

Si le lien entre stress chez l'adulte et variation de cortisol plasmatique ou salivaire a été étudié dans plusieurs travaux (avec parfois des résultats contradictoires) (71), peu de chercheurs ont exploré cette association chez la femme enceinte, probablement du fait de la spécificité du fonctionnement de l'axe HPA durant la grossesse qui en complexifie l'étude. Parmi les rares travaux, Evans et al. et plus récemment Bleker et al. (72,73), n'ont pas mis en évidence d'association significative entre SMPN et cortisol plasmatique. Sarkar et al. n'ont trouvé aucune relation entre le cortisol plasmatique et

l'anxiété-trait chez des femmes en attente d'amniocentèse, et seulement une relation modérée avec l'anxiété-état, malgré des niveaux d'anxiété élevés (74). Diego et al. ont rapporté une association modeste entre anxiété maternelle et élévation d'un seul prélèvement de cortisol urinaire chez des femmes entre 16 et 29 SA (75). Seuls Obel et al. ont trouvé une augmentation du cortisol salivaire du soir en fin de grossesse (à 30 semaines de gestation) chez des femmes qui avaient vécu un événement de vie majeur ou qui présentaient des niveaux élevés d'anxiété liée à leur grossesse (76).

Ces résultats nuancent donc les hypothèses précédentes qui proposent que l'impact du SMPN soit sous-tendu par une augmentation de la concentration de cortisol chez la femme enceinte « stressée ».

4. Rôle du placenta et de la 11 β -HSD2

Le placenta joue un rôle crucial dans la modulation de l'exposition du fœtus aux facteurs maternels, y compris au taux de cortisol, par l'intermédiaire de la 11 β -HSD2 (cf chapitre II.1.b.). Le stress prénatal pourrait entraîner une diminution de l'activité 11 β -HSD2 placentaire, comme le suggère Glover et al. (77) par un mécanisme épigénétique (cf chapitre II.7.). Le placenta joue alors moins son rôle de filtre et métabolise moins de cortisol en cortisone inactive, avec des conséquences potentielles sur le développement du fœtus, du fait d'une exposition accrue aux glucocorticoïdes.

Cette assertion n'est cependant pas étayée par certaines études, qui ne retrouvent pas d'élévation du taux de cortisol dans le liquide amniotique chez les femmes (62) ou qui ne mettent pas en évidence d'association entre les taux de cortisol du sang du cordon et l'activité 11 β -HSD2 placentaire (52,78). Devant ces résultats (taux de cortisol inchangé dans le sang fœtal malgré une diminution de l'activité 11 β -HSD2 placentaire), l'étude de Holmes et al. (79) peut apporter quelques éléments de réponse. La baisse de l'activité enzymatique 11 β -HSD2 permettrait à davantage de cortisol de passer du sang maternel au sang fœtal, de provoquer une diminution de l'ACTH fœtal et d'empêcher la croissance et la maturation surrénaliennes du fœtus. Holmes en utilisant un modèle murin a montré un développement surrénal fœtal plus petit ou moins mature. Ainsi, dans un contexte de SMPN, la contribution maternelle au cortisol fœtal en circulation pourrait être augmentée, au prix d'une immaturité surrénalienne fœtale qui équilibrerait ce taux et expliquerait ces résultats.

Il est important de noter que l'étude du cortisol dans le sang de cordon ou le liquide amniotique est un indice très grossier d'exposition du fœtus au cortisol dans des tissus spécifiques, bien qu'il soit actuellement le meilleur disponible.

5. Inflammation

Des études menées en population générale ont montré que des expériences stressantes peuvent être associées à une élévation des marqueurs inflammatoires sériques tels que l'interleukine-6 et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-alpha), et ce même en l'absence d'infection (80,81). Il a été émis l'hypothèse que le stress psychosocial maternel pouvait affecter l'issue de la grossesse en modifiant les marqueurs inflammatoires via les substances neurochimiques libérées dans le cadre de la réponse physiologique au stress (82). Cependant le système immunitaire présente des changements importants pendant la grossesse. En effet, cette dernière est considérée comme une « semi-allogreffe temporaire », avec une tolérance immunitaire par la mère des antigènes fœtaux et placentaires coordonnée par le trophoblaste (83). Ainsi, la mesure dans laquelle ces résultats s'étendent à la grossesse est en partie inconnue. Plusieurs études ont établi un lien entre les symptômes de dépression, d'anxiété ou les antécédents d'abus ; et la variation des concentrations de cytokines pendant la grossesse (84–86). L'exposition à des événements stressants précoces pourrait donc agir par la modulation des réponses inflammatoires tout au long de la vie. Cependant, nous ne savons pas encore comment, le cas échéant, cela peut affecter la fonction du placenta ou le développement du fœtus (87).

6. Génétique

Qiu et al. (88) ont trouvé que l'anxiété maternelle prénatale avait un effet sur l'épaisseur corticale cérébrale du nouveau-né en fonction du polymorphisme génétique de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT). Cette enzyme est impliquée dans la dégradation des catécholamines et est codée par le gène COMT (89). Dans leur étude, Qiu et al. mettent en évidence une corrélation négative entre l'anxiété maternelle prénatale et l'épaisseur corticale néonatale dans le cortex préfrontal pour certains polymorphismes nucléotidiques individuels de COMT. Les mécanismes biologiques candidats sont encore flous et impliqueraient la voie de signalisation de la dopamine, spécifiques à la région cérébrale. Les résultats de cette étude suggèrent une interaction gène-environnement dans le développement fœtal des régions cérébrales et ce principalement pour les zones impliquées dans les fonctions cognitives et émotionnelles. Ainsi, certains enfants seraient plus vulnérables que d'autres aux conséquences du SMPN en fonction de leur bagage génétique.

7. Épigenétique

Il existe actuellement un grand intérêt pour le rôle potentiel de l'épigénétique dans les effets du SMPN sur le développement du fœtus. L'épigénétique fait référence à des modifications chimiques de la chromatine, agissant sur la régulation de la transcription génomique sous l'effet d'évènements extérieurs, métaboliques, par exemple.

Une exposition prolongée ou importante au SMPN pourrait avoir un impact sur la transcription des gènes impliqués dans les mécanismes de protection du fœtus (cf chapitre II.1.b.) en modifiant l'architecture du cerveau fœtal et en « programmant » un système de réponse au stress plus réactif chez le nouveau-né (87).

a. Méthylation du gène NR3C1

Le gène NR3C1, qui code pour les récepteurs des glucocorticoïdes, fait partie des gènes les plus étudiés dans la recherche sur le développement car c'est un élément clé impliqué dans plusieurs étapes de la régulation de l'axe HPA. La méthylation du gène NR3C1 entraîne une diminution de l'expression des récepteurs aux glucocorticoïdes dans l'hippocampe, endommageant ainsi la boucle de rétroaction négative qui ralentit l'axe HPA lorsque les taux de cortisol restent élevés pendant longtemps (90). Hompes et al. ont mis en évidence des variations épigénétiques des cellules mononucléées dans la région promotrice de ce gène en explorant le sang de cordon de mères souffrant d'anxiété liée à la grossesse (cf chapitre II.1.c.) (91). Mulligan et al. ont constaté des modifications de la méthylation de ce site chez les nouveau-nés de mères exposées à un stress prénatal, avec des conséquences sur leur poids de naissance (92). Monk et al. ont trouvé qu'un stress maternel perçu plus élevé était associé à une méthylation plus importante de NR3C1 chez les nourrissons (93).

Dans une étude portant sur l'impact que peut avoir un évènement potentiellement traumatisant (l'exposition au génocide rwandais), sur les mécanismes régulant l'expression des gènes, Perroud et al. ont observé que des mères enceintes exposées à ce traumatisme présentaient un nombre de méthylations plus élevées de la région promotrice de NR3C1 que les mères des groupes non exposés. Il était également constaté qu'elles présentaient des taux de récepteurs de glucocorticoïdes plus faibles que les femmes non exposées. Ces modifications étaient par ailleurs transmises à l'enfant in utero puisque les nourrissons nés de mères exposées au traumatisme présentaient également un taux plus important de méthylations et un taux de récepteurs aux glucocorticoïdes plus faible (94).

Dans une revue de la littérature explorant les liens entre le stress maternel prénatal et la méthylation de l'ADN du nourrisson, Sosnowski et al. constatent que la majorité des études traitant de ce sujet suggèrent que le stress prénatal est associé à une hyperméthylation du NR3C1 chez le nouveau-né (95).

Ces auteurs suggèrent ainsi que la transmission du trouble de stress post-traumatique parental à la descendance pourrait s'expliquer par la transmission de processus épigénétiques tels que l'état de méthylation du récepteur glucocorticoïde qui engendrerait une dérégulation de l'axe HPA, persistante durablement. Ainsi la méthylation du gène NR3C1 semble être un mécanisme sous-jacent possible à l'impact du SMPN.

b. Méthylation du gène de la 11 β -HSD2

Dans l'ensemble, les études sur le sujet suggèrent une association significative entre le stress prénatal de la mère et la méthylation du gène de la 11 β -HSD2 chez le nouveau-né, ce qui pourrait expliquer la baisse son activité en cas de SMPN élevé, et l'exposition fœtale accrue au cortisol (95).

c. Méthylation du gène codant pour le *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF)

Le BDNF est une neurotrophine jouant un rôle clé dans le développement et l'activité neuronale, notamment la croissance axonale, la maturation et la survie des neurones et la plasticité synaptique. Ce facteur de croissance neuronale fait partie de la famille des facteurs de croissance polypeptidiques neurotrophiniques largement exprimés dans tout le cerveau et ayant une incidence sur un large éventail de fonctions cérébrales. Pendant la période prénatale, le BDNF potentialise le développement placentaire et facilite la différenciation, la prolifération, la migration et la survie des cytotrophoblastes nécessaires à la croissance fœtale. Si l'impact de l'expression du BDNF et de la méthylation de l'ADN ont été surtout étudiés et mis en évidence dans la dépression, la schizophrénie, le trouble bipolaire chez l'homme, il n'en reste pas moins que certaines études ont constaté un taux de méthylation du gène codant le BDNF modifié chez les sujets souffrants de troubles anxieux (96).

Dans le champ de la psychiatrie périnatale, Kertes et al. ont mis en évidence une augmentation de la méthylation des gènes du BDNF chez la mère et le nouveau-né, associée à l'exposition maternelle prénatale à un traumatisme de guerre, en République démocratique du Congo (97). Chen et al. (98) ont trouvé que l'anxiété maternelle prénatale engendrait un nombre de méthylations du gène codant le BDNF plus important pour certains polymorphismes génétiques, et que ces méthylations étaient associées à des modifications dans certaines régions cérébrales.

8. Microbiote intestinal

Il existe un intérêt croissant pour l'influence du microbiote en tant que voie de transmission des effets du stress prénatal sur le développement ultérieur de l'enfant. Le microbiote intestinal est l'ensemble des micro-organismes du tube digestif. Celui-ci joue un rôle essentiel dans la protection contre les agents pathogènes, le métabolisme des nutriments et des médicaments alimentaires, la production de vitamines, les réponses immunitaires et influe sur l'absorption et la distribution des graisses alimentaires (99). Le tube digestif comporte dans sa paroi des réseaux de neurones formant le système nerveux entérique. Ce système est composé de 200 millions de neurones et a pour rôle principal de d'assurer la fonction motrice intestinale. Une partie de ces cellules nerveuses peuvent véhiculer des informations et permettent une communication bidirectionnelle appelé « axe intestin-cerveau ». Ainsi, la perturbation du microbiote au début de la vie pourrait influencer les résultats du développement neurologique et de la santé mentale à long terme, par l'intermédiaire de cet « axe intestin-cerveau » (100).

De récentes études suggèrent qu'il pourrait exister un microbiome placentaire (101). La présence d'espèces bactériennes chez le fœtus pourrait résulter de la translocation des bactéries intestinales de la mère via la circulation sanguine et le placenta (100). Ces recherches remettent en cause le point de vue selon lequel le nouveau-né, stérile « *in utero* », se colonise grâce à la flore bactérienne de sa mère et de son environnement proche après la naissance.

En outre, lors de la grossesse, le microbiote intestinal et vaginal de la mère subissent un remodelage complet (102,103). Le stress maternel prénatal, mesuré par le stress signalé ou les niveaux élevés de cortisol, est associé à un microbiote intestinal différent (abondance accrue de protéobactéries telles qu'*Escherichia* et *Enterobacter* et diminution de l'abondance de bactéries lactiques et d'Actinobactéries) chez les nourrissons (104).

En conséquence, le SMPN pourrait avoir une influence sur le microbiote intestinal et vaginal de la mère, ce qui aurait des conséquences sur l'inoculation du fœtus (par l'intermédiaire du microbiote placentaire) et du nouveau-né à la naissance (par l'intermédiaire du microbiote intestinal et vaginal de la mère lors de l'accouchement) (105).

9. Synthèse

Ainsi, les mécanismes liant le SMPN et les caractéristiques développementales du nourrisson sont pluriels. Un consensus semble se dégager des différentes études sur le rôle de l'axe HPA, et des modulations enzymatiques (11 β -HSD2) et épigénétiques. Pour autant, d'autres pistes de recherche émergent, telles que l'inflammation et le microbiote intestinal.

Le prérequis partagé par ces différentes études est que le SMPN a un impact sur le développement du nourrisson et des conséquences à plus long terme sur l'enfant, l'adolescent et à l'âge adulte. Nous nous sommes questionnés sur la validité de cette assertion, puisqu'une vaste littérature hétérogène et contradictoire existe sur le sujet. Nous avons donc effectué une revue de la littérature afin de faire une synthèse des travaux récents existants sur le sujet, en nous intéressant plus particulièrement à l'impact du SMPN sur les caractéristiques développementales du nourrisson.

III. MATERIEL ET METHODE

1. Objectif de notre travail

L'objectif de notre travail est d'explorer les associations entre stress maternel prénatal et les variables obstétricales et néonatales ainsi que le développement cognitif, cérébral, émotionnel et comportemental du nourrisson, de la naissance jusqu'à l'âge d'un an. Nous avons pris le parti de définir le SMPN comme le stress perçu, le stress lié à des événements de vie vécus, l'anxiété, l'exposition aux événements potentiellement traumatisants (guerre, catastrophes naturelles), et le stress spécifique à la grossesse.

2. Mode de recherche des études

Nous avons effectué une revue non exhaustive de la littérature de l'année 2008 à l'année 2019 à partir des mots clés se référant à notre sujet dans les moteurs de recherche PubMed (base de données Medline), et PsyINFO. Cette revue de la littérature a été effectuée du 19 Décembre 2017 jusqu'au 10 Mai 2019.

Le mot clé « *stress* » a été associé avec « *prenatal* », puis a été associé successivement aux termes identifiés au fil des recherches, suivants : « *birth outcomes* », « *neurodevelopment* », « *cognitive development* », « *temperament* ».

Notre travail s'est également appuyé sur les ouvrages de référence sur le sujet, ainsi que sur les sources citées dans la bibliographie des articles trouvés dans les bases de données (figure 1).

3. Critères d'inclusion et d'exclusion

- Critères d'inclusion

Les articles devaient remplir cinq critères d'inclusion :

- Études évaluant l'impact du stress maternel prénatal sur le développement du nourrisson de 0 à 1 an.
- Études longitudinales prospectives car permettant un meilleur niveau de preuve et présentant moins de risque de biais que les études rétrospectives, ou études cas-témoin si l'évaluation du SMPN s'effectuait de manière prospective.
- Études dans lesquelles le stress maternel prénatal est défini comme : stress perçu, évènements de vie vécus, anxiété, exposition aux évènements potentiellement traumatisants (guerre, catastrophes naturelles), et stress spécifique à la grossesse.
- Évaluation du SMPN effectuée par des échelles psychométriques citées dans les chapitre III.4.a.
- Évaluation des caractéristiques développementales du nourrisson par les paramètres de naissances ou par une des méthodes citées dans le chapitre III.4.b.

- Critères d'exclusion

La présence d'un critère d'exclusion cité ci-dessous était suffisant pour exclure l'étude de la revue.

- Article non accessible ou dans une autre langue que l'anglais ou le français.
- Âge de l'enfant supérieur à 1 an lors de son évaluation.
- Absence d'évaluation objective du développement neurocognitif du nourrisson par au moins une des méthodes décrites dans le chapitre III.4.b.
- Absence d'évaluation validée du stress maternel prénatal par au moins une des méthodes décrites dans le chapitre III.4.a.
- Publication antérieure à 2008.
- Études fondamentales.

4. Méthodes d'évaluation psychométriques adaptées à l'étude des conséquences du SMPN sur le nourrisson

a. Méthodes d'évaluation adaptées au stress maternel prénatal

Dans ce chapitre nous présenterons les différentes méthodes d'évaluation du stress maternel, dont certaines ont été validées dans un contexte de grossesse, et sur lesquelles nous nous sommes appuyées pour l'inclusion des études dans notre revue.

- Stress spécifique à la grossesse

Dans les échelles évaluant le stress spécifique à la grossesse nous pouvons citer la *Pregnancy-Related Anxiety Questionnaire* (PRAQ) et la *Pregnancy Anxiety Scale* (PAS) qui possèdent une bonne validité psychométrique. On peut également citer la *Pregnancy-Related Anxiety Scale* (PRAS), et la *Pregnancy-Specific Anxiety Scale* (PSAS). La *Pregnancy Specific Anxiety* (PSA) a été utilisée pour mesurer les sentiments d'une femme sur sa santé pendant la grossesse, la santé de son bébé et ses sentiments sur le travail et l'accouchement. Cette mesure a été spécialement développée pour être utilisée dans la recherche sur la grossesse et présente une bonne cohérence interne (106).

- Échelles des événements de vie

Au cours de la grossesse il est possible de faire la mesure des événements de vie majeurs en utilisant des échelles spécifiques telle que la *Prenatal Life Event Scale* (PLES) ou en utilisant des échelles utilisées de façon plus générale, telles que la *Life Event Scale* (LES), la *Life History Calendar* (LHC), la *Social Reajustement Rating Scale* (SRRS), et la *Scaling Life Event* (SLE) (cf chapitre I.5.a.).

- Échelle générale de stress perçu

La PSS (cf chapitre.I.5.b.) est validée pour les femmes enceintes et peut être utilisée pour évaluer le stress perçu non spécifique à la grossesse (107).

- Anxiété et troubles de stress post-traumatiques

Parmi les échelles évaluant les troubles post-traumatiques, nous nous appuyerons sur la *Post Traumatic Check List Scale* (PCLS) (36), l'*Impact of Event Scale Revised* (IES-R) (37), l'inventaire de détresse péritraumatique (PDI) (38) et la *Peritraumatic Dissociative Experience Questionnaire* (PDEQ). Concernant les échelles évaluant l'anxiété, nous nous appuyerons sur la *Crown-Crisp Experiential Index* (CCEI) (108), la sous-échelle anxiété de la SCL-90 (43), la *State Trait Anxiety Inventory* (STAI) de Spielberger (39) qui a été validée en obstétrique lors du 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre de grossesse (109), de même que la GHQ (110).

b. Méthodes d'évaluation des caractéristiques développementales du nourrisson

L'étude de l'impact potentiel sur le nourrisson du SPMN, rends nécessaire l'utilisation de méthodes standardisées d'évaluation du développement du nourrisson. Il existe des échelles d'évaluation cognitives, émotionnelles et comportementales du nourrisson. Nous allons décrire brièvement celles dont nous nous servons dans cette revue.

- Échelles d'évaluation globales
 - Échelle de Bayley

La *Bayley Scales of Infant and Toddler Development* (BSID) évalue le développement des jeunes enfants entre 1 et 42 mois afin d'identifier un éventuel retard de développement. Elle comprend 5 sous-échelles : l'échelle cognitive, l'échelle du langage (expression et compréhension), l'échelle motrice (motricité fine et motricité globale), l'échelle socio-affective et l'échelle comportementale. La première édition a été développée en à partir de 1969 par Nancy Bayley. La passation du test est effectuée par un professionnel, les parents complétant les réponses de l'échelle socio-affective et comportementale.

- Échelles de questionnaires d'auto-évaluation passés par les parents

On peut citer l' *Ages and Stages Questionnaire* (ASQ) qui est couramment utilisé dans la pratique (111).

- Échelles d'évaluation du tempérament du nourrisson

Dans la petite enfance, la mesure des comportements régulateurs précoces est importante, car ce sont les premiers signes de problèmes comportementaux et neuropsychiatriques (112).

Les évaluations du tempérament sont le plus souvent des auto-questionnaires, ayant cependant la possibilité d'être passés par des observateurs extérieurs.

- *Infant Characteristics Questionnaire* (ICQ) de Bates, Freeland et Lounsbury (113)

Ce questionnaire est adressé à des enfants âgés de 6 à 36 mois. Les parents indiquent sur une échelle en 7 points (de très facile à très difficile) comment ils perçoivent le comportement de leur bébé quand ils le comparent à celui d'un bébé « dans la moyenne ».

- *Infant Behavior Questionnaire* (IBQ) de Rothbart (114)

Les parents évaluent la fréquence de certains comportements de l'enfant dans des situations précises en les cotant sur une échelle en 7 points entre « toujours » et « jamais ». Elle est adaptée à des nourrissons entre 3 et 12 mois. Six dimensions du tempérament de l'enfant sont examinées : 1) le niveau d'activité ; 2) la détresse aux limites ; 3) la détresse et latence à l'approche d'un stimulus intense ou un nouveau stimulus ; 4) la durée de l'orientation ; 5) le sourire et rire et 6) la facilité à être consolé.

- *Infant Temperament Questionnaire (ITQ)* et *Early Infancy Temperament Questionnaire (EITQ)*

L'ITQ a été élaboré par Carey en 1970 (115) pour les nourrissons de 4 à 10 mois, et a été révisé en 1978 (ITQ-R). En 1993, est construit l'EITQ pour enfants de 1 à 4 mois. Pour chacune de ces échelles, les parents doivent noter, sur une échelle en 6 points, la fréquence avec laquelle son enfant présente certains comportements. Les scores obtenus par l'enfant sont regroupés sous les 9 dimensions du tempérament mises en évidence par Thomas et Chess (116). Selon l'écart de ses scores avec la moyenne générale, l'enfant est repéré comme ayant un tempérament facile, difficile ou lent à s'échauffer.

- *Short Temperament Scale for Infant (STSI)*

Évaluant le tempérament chez les nourrissons âgés de 4 à 8 mois, cette mesure d'évaluation a été validée de manière approfondie chez les nourrissons australiens (117).

- *The Harvard Infant Behavioral Reactivity (HIBR)*

Cette échelle, conçue par Kagan et Snidman évalue la réactivité comportementale du nouveau-né, un corrélat précoce du tempérament timide ou inhibé (118).

- *Neonatal Behavioral Assessment Scale (NBAS)*

La NBAS a été élaborée par le Dr T. Berry Brazelton et est aujourd'hui considérée comme l'examen le plus complet disponible sur le comportement du nouveau-né. Il s'agit d'une échelle d'évaluation neurocomportementale conçue pour décrire les réactions du nouveau-né à son nouvel environnement extra-utérin et pour documenter la contribution du nouveau-né au développement de la nouvelle relation parent-enfant (119).

Le NBAS repose sur l'hypothèse que le nouveau-né est à la fois compétent et organisé de manière complexe, et ce dès la naissance. La NBAS évalue le répertoire comportemental du nouveau-né à l'aide de 28 éléments comportementaux, chacun évalué sur une échelle de 9 points. Il comprend également une évaluation de l'état neurologique du nourrisson sur 20 éléments, chacun étant noté sur une échelle de 4 points.

La passation de l'échelle est faite par un professionnel, avec la participation des parents.

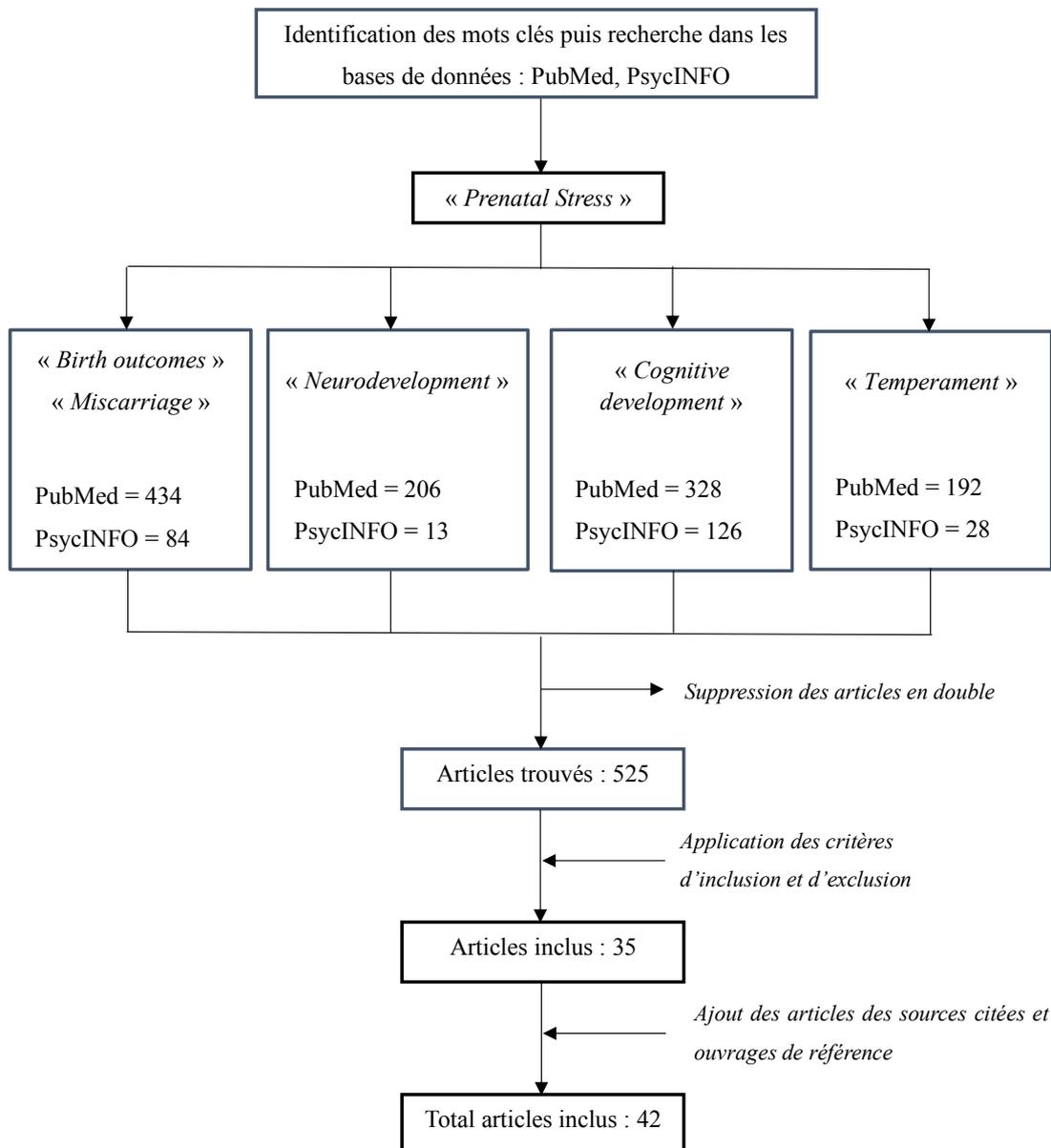
- *Mullen Scales of Early Learning (MSEL)*

Le MSEL est une évaluation standardisée couramment utilisée en psychologie clinique en tant que mesure du développement cognitif (120). La MSEL est organisée en 5 sous-échelles : (a) motricité globale, (b) motricité fine, (c) réception visuelle (ou résolution de problèmes non verbale), (d) langage réceptif et (e) langage expressif. Un score composite d'apprentissage précoce peut être dérivé des échelles de la motricité fine, de la réception visuelle, du langage réceptif et du langage expressif. L'échelle est faite par un professionnel.

IV. RESULTATS

Cinq cent vingt-cinq études ont été proposées sur les bases de données PubMed et Psycinfo. Après confrontation à nos critères d'inclusion, 42 articles ont été inclus. Il s'agit pour la plupart d'études prospectives longitudinales, mais l'on retrouve trois études cas-témoins.

Figure 1 : Flow-chart



1. Conséquences obstétricales et néonatales du stress maternel anténatal

a. Synthèse des méta-analyses existantes sur le sujet

Le stress anténatal semble impacter le développement de la grossesse et du fœtus. La prématurité et le faible poids à la naissance sont associés à une morbi-mortalité périnatales (121–124), et sont également prédicteurs de la qualité du développement ultérieur (125). Il paraît donc nécessaire pour la prévention en santé publique d'étudier l'impact du SMPN sur ces paramètres.

Plusieurs méta-analyses ont été effectuées durant la dernière décennie à ce sujet. En 2007, la méta-analyse de Littleton et al. (126) avait pour objectif de tester la corrélation entre les symptômes d'anxiété pendant la grossesse et les paramètres de naissance. Étaient incluses les études évaluant la relation entre les symptômes d'anxiété auto-déclarés (par des échelles psychométriques validées) au moins une fois pendant la grossesse et les paramètres de naissance qui comprenaient la durée totale du travail, le poids à la naissance, l'utilisation de l'analgésie pendant le travail, l'âge gestationnel à la naissance et le score Apgar de 5 minutes. Cinquante études publiées entre 1966 et 2005 et portant sur 16 604 femmes ont été incluses. Cette méta-analyse ne retrouvait pas de relation entre anxiété maternelle prénatale et paramètres de naissance défavorables.

En 2010, Littleton et al. ont exploré l'impact du stress psychosocial à travers une deuxième méta-analyse. Au total, 35 études prospectives, publiées entre 1991 et 2009 et portant sur 31 323 femmes ont été incluses. Le stress psychosocial était mesuré par des échelles psychométriques évaluant le stress perçu et les événements de vie. L'association entre stress psychosocial et paramètres de naissance de mauvaise qualité était significative, mais la taille d'effet était estimée négligeable par les auteurs (avec un coefficient de corrélation = -0.04 et un intervalle de confiance = -0.08 ; -0.01). En examinant les paramètres de naissance séparément, seule l'association avec le risque de faible poids à la naissance était statistiquement significative, mais encore une fois considérée comme négligeable, le stress psychosocial expliquant moins de 1% de la variance des résultats. Malgré le niveau de significativité faible, des facteurs modérateurs ont été mis en évidence : une association plus forte était retrouvée lorsque le stress était défini comme la survenue d'événements de vie majeurs, ou lorsque la mère était issue d'une minorité ethnique. Sur le plan méthodologique, il était noté une plus forte association pour les études de cohorte prospectives, et une association moins forte pour des études peu validées méthodologiquement (127), ce qui tend à confirmer l'assertion selon laquelle le SMPN a des conséquences néonatales. Ainsi, selon cette méta-analyse, le stress psychosocial pourrait interagir avec d'autres facteurs de risques psychosociaux et alors avoir des conséquences négatives sur les paramètres de naissance.

En 2014, Ding et al. ont effectué une méta-analyse portant uniquement sur les études prospectives existant pour l'anxiété maternelle prénatale, définie comme symptôme d'anxiété ou trouble anxieux et mesurée par une évaluation psychométrique ou un entretien psychiatrique structuré.

Quinze études ont été incluses. Les auteurs rapportent que l'anxiété maternelle évaluée de manière prospective pendant la grossesse était associée à une augmentation significative du risque de prématurité et de petit poids de naissance (128). La méta-analyse de Bussière et al. en 2015 portant sur 88 études prospectives traitant du stress maternel prénatal (défini comme anxiété, stress perçu, stress spécifique à la grossesse, événements de vie et événements potentiellement traumatisants) suggère également un lien significatif entre stress maternel prénatal, âge gestationnel et petit poids à la naissance (129).

Ainsi, selon ces méta-analyses, la méthodologie des études paraît importante pour retrouver des résultats significatifs. De plus, l'existence de facteurs de vulnérabilité maternels semblent nécessaires pour que le SMPN ait des conséquences néonatales.

Dans notre travail, nous avons inclus 16 études prospectives explorant les conséquences néonatales et obstétricales du SMPN (tableau 1). Le premier constat de ce travail est que les résultats diffèrent selon le type de stress évalué.

Tableau 1 : Études traitant des conséquences néonatales et obstétricales du SMPN

Auteur (année)	Design de l'étude	Population	Méthode d'évaluation du SMPN et du développement du nourrisson	Principaux résultats
Baibazarova (2013) (130)	<ul style="list-style-type: none"> Cohorte prospective évaluant l'association entre - Stress perçu et spécifique à la grossesse, anxiété, taux plasmatique de cortisol maternel, taux amniotique de cortisol - Age gestationnel, poids à la naissance et tempérament du nourrisson à 3 mois • Méthodes statistiques : <i>coefficient de corrélation de Pearson</i> 	N = 158 dyades Pays-Bas	<ul style="list-style-type: none"> - Mère : PSS, PRAQ-R et STAI (State), taux plasmatique et amniotique de cortisol au 2^{ème} trimestre - Nourrisson : âge gestationnel et poids à la naissance, IBQ-R au 3^{ème} mois 	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de corrélation entre stress perçu, stress spécifique à la grossesse, anxiété et paramètres de naissance - Taux plasmatique de cortisol corrélé positivement au taux amniotique de cortisol - Taux amniotique de cortisol corrélé négativement au petit poids de naissance et à l'âge gestationnel
Catov (2010) (131)	<ul style="list-style-type: none"> Cohorte prospective évaluant l'association entre - Anxiété - Age gestationnel, prématurité, poids de naissance, retard de croissance intra-utérin Médié par ethnies • Méthodes statistiques : <i>test de Student, coefficient de corrélation de Pearson, modèle de régression linéaire</i> 	N = 667 dyades États-Unis	<ul style="list-style-type: none"> - Mère : STAI à 18 semaines d'aménorrhée (SA) - Nourrisson : Age gestationnel, prématurité, poids de naissance, retard de croissance intra-utérin - Covariables : tabagisme, ethnies 	<ul style="list-style-type: none"> - Anxiété associée à réduction de l'âge gestationnel chez les afro-américaines seulement - Pas d'association retrouvée entre anxiété, poids de naissance
Dancause (2011) (132)	<ul style="list-style-type: none"> Cohorte prospective évaluant l'association entre - Stress suite à événement traumatique - Paramètres de naissances • Méthodes statistiques : <i>modèle de régression linéaire</i> 	N = 172 dyades Canada	<ul style="list-style-type: none"> - Mère : IES-R, GHQ-28, LES durant la grossesse - Nourrisson : âge gestationnel, taille poids et périmètre crânien à la naissance - Covariables : tabac, alcool, HTA maternelle 	<ul style="list-style-type: none"> - Age gestationnel et poids de naissance corrélés négativement avec exposition à la tempête si exposition au 1^{er} ou 2^{ème} trimestres

Tableau 1 : Études traitant des conséquences néonatales et obstétricales du SMPN (suite)

Auteur (année)	Design de l'étude	Population	Méthode d'évaluation du SMPN et du développement du nourrisson	Principaux résultats
Dominguez (2008) (133)	<ul style="list-style-type: none"> • Cohorte prospective évaluant l'association entre <ul style="list-style-type: none"> - Stress suite à événements de vie, stress perçu, anxiété, ethnie, racisme perçu - Age gestationnel et poids à la naissance • Méthodes statistiques : <i>coefficient de corrélation de Pearson, modèle de régression linéaire</i> 	N = 124 dyades États-Unis	<ul style="list-style-type: none"> - Mère : SLE et PSS à 18-20 SA et 30-32 SA - STAI à, 18-20 SA, 24-26 SA et 30-32 SA - Nourrisson : âge gestationnel et poids à la naissance 	<ul style="list-style-type: none"> - Pas d'association retrouvée entre stress/anxiété et paramètres de naissances - Association entre racisme perçu et petit poids de naissance
Field (2010) (134)	<ul style="list-style-type: none"> • Cohorte prospective évaluant l'association entre <ul style="list-style-type: none"> - Anxiété, dépression, comorbidité anxiété et dépression - Age gestationnel et poids de naissance • Méthodes statistiques : <i>analyse de la variance (ANOVA)</i> 	N = 911 dyades États-Unis	<ul style="list-style-type: none"> - Mère : STAI, CES-D, diagnostic DSM4 au 2^{ème} trimestre - Nourrisson : Age gestationnel et poids de naissance 	- Anxiété et comorbidité anxiété/dépression associé à un plus petit poids de naissance.
Hosseini (2009) (135)	<ul style="list-style-type: none"> • Cohorte prospective évaluant l'association entre <ul style="list-style-type: none"> - Anxiété - Age gestationnel, taille, périmètre crânien et poids à la naissance • Méthodes statistiques : <i>analyse de régression multivariées (ANOVA), coefficient de corrélation de Pearson</i> 	N = 763 dyades États-Unis	<ul style="list-style-type: none"> - Mère : STAI au 1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} trimestres - Nourrisson : Age gestationnel, taille, périmètre crânien et poids à la naissance - Covariables : tabac, alcool, cannabis, cocaïne, ethnie, HTA 	<ul style="list-style-type: none"> - Anxiété au 2^{ème} et 3^{ème} trimestres associé à un plus petit poids de naissance - Anxiété au 3^{ème} trimestre associé à un plus petit âge gestationnel
Ibanez (2012) (136)	<ul style="list-style-type: none"> • Étude prospective exposés/non exposés évaluant l'association entre : <ul style="list-style-type: none"> - Anxiété, dépression - Age gestationnel et poids de naissance et prématurité (spontané ou d'indication médicale) • Méthodes statistiques : <i>analyse de régression multivariées, coefficient de corrélation de Pearson, test de Student</i> 	N = 1719 dyades France	<ul style="list-style-type: none"> - Mère : STAI et CES-D entre 24 et 28 SA - Nourrisson : âge gestationnel et poids de naissance et prématurité (spontané ou d'indication médicale) - Covariables : HTA, ethnie 	<ul style="list-style-type: none"> - Comorbidité anxiété et dépression associée à naissance prématurée spontanée - Pas d'association significative entre prématurité (spontanée et d'indication médicale) et anxiété
Kramer (2009) (137)	<ul style="list-style-type: none"> • Cohorte prospective, puis cas-témoins évaluant l'association entre <ul style="list-style-type: none"> - Stress perçu, lié aux événements de vie et spécifique à la grossesse, dépression - Prématurité • Méthodes statistiques : <i>analyse de régression multiple</i> 	N = 5337 dyades Cas : 207 Témoins : 444 Canada	<ul style="list-style-type: none"> - Mère : PSS, PLES, PRA, CES-D au 1^{er} et 2^{ème} trimestre - Nourrisson : prématurité ou non - Covariables : tabac, alcool 	<ul style="list-style-type: none"> - Les mères ayant accouché prématurément avaient un stress spécifique à la grossesse significativement plus élevé que les mères ayant accouché à terme. - Pas de résultats significatifs avec le stress perçu et le stress lié aux événements de vie.
Liou (2016) (138)	<ul style="list-style-type: none"> • Cohorte prospective évaluant l'association entre <ul style="list-style-type: none"> - Stress perçu, dépression, anxiété - Age gestationnel et poids à la naissance • Méthodes statistiques : <i>analyse de régression logistique hiérarchique</i> 	N = 197 dyades Taiwan	<ul style="list-style-type: none"> - Mère : PSS, CES-D, SAS au 1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} trimestres - Nourrisson : âge gestationnel et poids à la naissance - Covariables : caractéristiques démographiques 	<ul style="list-style-type: none"> - Anxiété au 1^{er} trimestre associé à un âge gestationnel plus faible - Anxiété au 2^{ème} trimestre associée à un plus petit poids de naissance - Pas d'association entre stress perçu et paramètres de naissance
Nasreen (2010) (139)	<ul style="list-style-type: none"> • Cohorte prospective évaluant l'association entre <ul style="list-style-type: none"> - Anxiété - Age gestationnel, poids, taille et périmètre crânien à la naissance • Méthodes statistiques : <i>test de chi-2, test de Fisher, modèle de régression logistique multiple</i> 	N = 583 dyades Bangladesh	<ul style="list-style-type: none"> - Mère : STAI au 1^{er} et 3^{ème} trimestres - Nourrisson : Age gestationnel, poids, taille et périmètre crânien à la naissance - Covariables : statut socio-économique et soutien social 	- Association entre anxiété et petit poids de naissance

Tableau 1 : Études traitant des conséquences néonatales et obstétricales du SMPN (suite) :

Auteur (année)	Design de l'étude	Population	Méthode d'évaluation du SMPN et du développement du nourrisson	Principaux résultats
Seravalli (2014) (140)	<ul style="list-style-type: none"> • Cohorte prospective, puis cas témoins évaluant l'association entre - Stress perçu - Naissance prématurée • Méthodes statistiques : <i>test de Mann-Whitney, analyse de régression multivariée</i> 	N = 1069 dyades Cas : 179 Témoins : 890 États-Unis	<ul style="list-style-type: none"> - Mère : PSS à 16 SA et entre 20-24 SA - Nourrisson : prématurité ou non - Covariables : tabac, cannabis, HTA 	- Les mères ayant accouché prématurément n'avaient pas un stress perçu pendant la grossesse significativement plus élevé que les mères ayant accouché à terme.
Szegda (2017) (141)	<ul style="list-style-type: none"> • Cohorte prospective évaluant l'association entre - Stress perçu - Paramètres de naissance • Méthodes statistiques : <i>Test de Chi-2, analyse de régression multivariée</i> 	N = 1267 dyades Porto Rico	<ul style="list-style-type: none"> - Mère : PSS au 1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} trimestres - Nourrisson : âge gestationnel et poids à la naissance - Covariables : tabac, HTA 	- Stress perçu au 2 ^{ème} trimestre associé à faible poids de naissance et prématurité
Togher (2017) (142)	<ul style="list-style-type: none"> • Cohorte prospective évaluant l'association entre - Stress perçu, anxiété - Poids de naissance, Apgar, âge gestationnel • Méthodes statistiques : <i>test de Student, ANOVA, analyse de régression multivariée</i> 	N = 121 dyades Irlande	<ul style="list-style-type: none"> - Mère : PSS, STAI au 3^{ème} trimestre - Nourrisson : Apgar, âge gestationnel et poids à la naissance 	- Pas d'association entre stress, anxiété et paramètres de naissance
Wainstock (2015) (143)	<ul style="list-style-type: none"> • Étude exposés/non exposés évaluant l'association entre - Stress suite à un événement traumatique (tirs de rocket) - Paramètres de naissance Médiation par le genre • Méthodes statistiques : <i>analyse de régression multivariée</i> 	N = 4825 dyades Exposées : 1846 Non exposées : 2979 Israël	<ul style="list-style-type: none"> - Mère : évaluation de l'exposition en fonction du lieu de résidence (cible de roquettes ou non) - Nourrisson : Taille, poids et périmètre crânien à la naissance, âge gestationnel - Covariable : tabac 	- Association significative entre exposition et petit poids de naissance et petit PC, chez les filles seulement
Xiong (2008) (144)	<ul style="list-style-type: none"> • Cohorte prospective évaluant l'association entre - Stress suite à un événement traumatique (ouragan Katrina) - Paramètres de naissance • Méthodes statistiques : <i>analyse de régression logistique multiple</i> 	N = 301 dyades États-Unis	<ul style="list-style-type: none"> - Mère : PCLS lors de la grossesse - Nourrisson : âge gestationnel et poids à la naissance - Covariables : alcool, tabac 	<ul style="list-style-type: none"> - Association entre exposition et petit poids de naissance - Pas d'association entre PTSD et paramètres de naissance
Zhu (2010) (122)	<ul style="list-style-type: none"> • Cohorte prospective évaluant l'association entre - Stress lié à des événements de vie - Paramètres de naissance • Méthodes statistiques : <i>test de Chi-2, analyse de régression linéaire</i> 	N = 1800 dyades Chine	<ul style="list-style-type: none"> - Mère : LES au 1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} trimestre - Nourrisson : âge gestationnel et poids à la naissance 	<ul style="list-style-type: none"> - Association entre stress au 1^{er} et 2^{ème} trimestres et prématurité - Association entre stress au 1^{er} trimestre et petit poids de naissance

a. Paramètres de naissance et stress perçu

Sept études explorant les conséquences obstétricales et néonatales du stress perçu ont été incluses. L'évaluation du stress perçu s'est effectuée avec l'échelle PSS (33). Cinq d'entre elles sont des études prospectives longitudinales et deux sont des études cas-témoins.

- Études prospectives longitudinales

En 2013, dans une étude prospective longitudinale, Baibazarova et al. (130) évaluent chez 158 dyades l'association entre stress perçu, spécifique à la grossesse, anxiété (évalués respectivement par

l'échelle PSS, la PRAQ et la STAI), et âge gestationnel, poids à la naissance et tempérament du nourrisson à 3 mois évalué par l'IBQ-R. Ils ne retrouvaient pas de corrélation entre stress perçu, stress spécifique à la grossesse, anxiété et paramètres de naissance. Une des limites de l'étude est sa méthodologie, puisque les auteurs ne font pas d'analyses multivariées. En outre, ils ne prennent pas en compte de covariables maternelles telles que la consommation de toxiques lors de la grossesse, ce qui peut représenter un biais de confusion majeur.

En 2008, Dominguez et al. (133), dans une étude prospective longitudinales portant sur 124 dyades, évaluent l'association entre SMPN (défini par stress suite à des événements de vie, stress perçu, anxiété, racisme perçu) et âge gestationnel et poids à la naissance. Ils retrouvent des associations significatives concernant le racisme perçu, qui aurait un impact sur le poids de naissance, mais pas concernant le stress perçu. Dans cette étude, les auteurs ont exclu les femmes consommatrices de tabac et de drogues, ce qui permet de suggérer que ces résultats sont indépendants de ces variables.

En 2016, Liou et al. (138), dans une étude de cohorte menée chez 197 dyades, ont mesuré le stress perçu à l'aide de la PSS au 1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de grossesse. Ils n'ont pas retrouvé d'impact significatif du stress perçu sur les paramètres de naissance. L'analyse était multivariée et ajustée sur les caractéristiques démographiques des participantes mais pas sur une éventuelle consommation de toxiques.

En 2017, Togher et al. (142) explorent la relation entre stress perçu (évaluée par la PSS au 3^{ème} trimestre de grossesse) et paramètre de naissance dans une étude prospective longitudinale menée chez 121 dyades. Après analyse multivariée ajustée sur l'âge maternel, la classe sociale et l'indice de masse corporelle, ils ne retrouvent pas d'impact du stress perçu sur les paramètres de naissance.

En 2017, Szegda et al. (141) dans une étude de cohorte prospective, évaluent l'association entre stress perçu (mesuré au cours des 3 trimestres de grossesse) et paramètres de naissance chez 1267 dyades. Ils concluent à une association significative entre stress perçu au 2^{ème} trimestre de grossesse et risque de prématurité et de petit poids de naissance, après ajustement par la consommation maternelle de tabac et les caractéristiques démographiques.

- Études cas-témoins

En 2009, Kramer et al. (137), effectuent une étude cas-témoins évaluant l'association entre stress perçu et prématurité chez 5337 dyades. Ils ont évalué le SMPN à l'aide de l'échelle PSS lors de la grossesse (au 1^{er} et 2^{ème} trimestre) puis ont sélectionné 207 cas (mère ayant accouché prématurément avant 37 SA) et 444 témoins (mères ayant accouché à terme). Les mères ayant accouché prématurément n'avaient pas significativement plus de stress perçu lors de la grossesse que les mères n'ayant pas déclaré de niveau de stress perçu élevé au 1^{er} et 2^{ème} trimestre de grossesse. Notons que ces auteurs ont pris en compte les covariables maternelles telles que la consommation de tabac lors de la grossesse et le niveau socio-économique.

En 2014, Seravalli et al. (140) ont mené une étude cas-témoin évaluant le stress perçu chez 1069 dyades et ont sélectionné 179 cas de mères ayant accouché prématurément (avant 37 SA) et 890 témoins (mères ayant accouché à terme). En comparant les niveaux de stress perçu entre ces deux groupes, ils n'ont pas retrouvé de différences significatives, les mères ayant accouché prématurément ne déclaraient pas plus de niveau de stress élevés lors de leur grossesse que les mères ayant accouché à terme. Ces auteurs ont également pris en compte les covariables maternelles telles que la consommation de tabac lors de la grossesse, les antécédents d'hypertension et de prééclampsie, et l'indice de masse corporelle.

En résumé, les études de Baibazarova et al. (130), de Dominguez et al. (133), de Liou et al. (138) et de Togher et al. (142) ne retrouvent pas d'association entre stress perçu et augmentation du risque de prématurité et de petit poids de naissance, à l'inverse de Szegda et al. (141) qui trouvent une association significative. Si les méthodologies sont plutôt homogènes entre les études longitudinales prospectives, les populations étudiées diffèrent. L'étude de Szegda et al. (141) s'intéresse à une population de 1267 dyades à Porto Rico, alors que les autres études ont inclus entre 121 et 158 dyades. Cette différence de résultat pourrait provenir des différentes tailles d'échantillon, avec la nécessité d'inclure une population plus importante pour mettre en évidence des résultats significatifs.

En outre, cette différence de résultats pourrait être corrélée à l'ethnie dont est issue la population étudiée, notamment les femmes portoricaines incluses dans l'article de Szegda qui avaient un niveau de stress perçu plus élevé que dans la moyenne au États-Unis (145). Dominguez et al. (133) n'ont pas trouvé de lien significatif entre SMPN et paramètres de naissance défavorables mais ont mis en évidence un lien significatif entre racisme perçu dans la population afro-américaine de son étude et prématurité et faible poids de naissance. Être issu des minorités ethniques pourrait être un facteur favorisant le stress perçu avec comme corollaire une association qui deviendrait significative avec les conséquences sur le nouveau-né. Certaines autres variables socio-culturelles non explorées dans ces études telles que l'alimentation ou le type de travail pourraient également expliquer cette différence de résultats.

Il est également à noter que selon les études, l'évaluation du SMPN n'est pas effectuée au même trimestre de grossesse, ce qui pourrait influencer les résultats.

Les deux autres études sont des études cas-témoins ayant évalué prospectivement le stress perçu lors de la grossesse et ayant comparé deux groupes sur une complication néonatale particulière qu'est la prématurité. Même si Seravalli et al. (140) mettent en évidence une tendance à l'association entre le fait d'avoir un niveau de stress perçu élevé pendant la grossesse et le fait d'avoir eu un accouchement prématuré comparé aux mères ayant eu un accouchement à terme, les résultats ne sont pas significatifs, de même que pour Kramer et al. (137).

b. Paramètres de naissance et évènements de vie

Trois des études incluses explorent l'impact des évènements de vie majeurs maternels (122,133,137) durant la grossesse. L'évaluation du SMPN par la mesure des évènements de vie majeurs s'appuie sur l'hypothèse selon laquelle le stress est le résultat d'une accumulation de changements (agréables ou désagréables) majeurs dans la vie du sujet, nécessitant une adaptation. Elle s'effectue à partir d'une liste d'évènements et constitue une approche linéaire et quantitative du stress (cf chapitre I.5.a.).

En 2010, Zhu et al. (122) dans une étude prospective sur 1800 dyades trouvent que les évènements de vie au 1^{er} et 2^{ème} trimestres sont associés significativement dans une analyse multivariée à un risque de prématurité, et également associés à un petit poids de naissance au 1^{er} trimestre. Si les résultats sont ajustés avec les caractéristiques sociodémographiques maternelles, ils ne le sont pas avec d'éventuelles consommations de tabac ou d'autres toxiques pendant la grossesse, ce qui représente un biais majeur. Dominguez et al. (133) dans l'étude décrite précédemment, ne retrouve pas d'association significative entre évènements de vie vécus par la mère et prématurité et petit poids de naissance. Enfin, dans l'étude cas-témoins de Kramer et al. (137) décrite précédemment, les mères ayant accouché prématurément n'avaient pas un stress lié à des évènements de vie significativement plus élevé que les mères ayant accouché à terme.

c. Paramètres de naissance et exposition à des évènements potentiellement traumatisants

Trois des études incluses mesuraient l'impact du stress maternel prénatal lors de l'exposition à des catastrophes naturelle ou évènements de guerre, à savoir l'ouragan Katrina (144), le conflit israélo-palestinien (143) et les tempêtes de verglas au Québec (132). Ce sont toutes trois des études de cohorte ayant mis en évidence une association entre une exposition lors de la grossesse et les paramètres de naissance.

Xiong et al. (144), ont évalué l'impact de l'exposition maternelle prénatale à l'ouragan Katrina. Une exposition élevée à l'ouragan était définie comme la présence d'au moins trois expériences graves des événements suivants : sentir sa vie en danger, être malade ou se blesser, traverser les eaux de crue, subir des dommages matériels importants, ne pas avoir l'électricité pendant plus d'une semaine, voir quelqu'un mourir. Les symptômes de stress post-traumatique étaient évalués à l'aide de l'échelle PCLS. Selon Xiong et al. (144), les nouveau-nés des 301 femmes exposées à l'ouragan Katrina pendant leur grossesse étaient plus susceptibles de présenter un petit poids de naissance et d'être prématurés comparativement aux nouveau-nés de femmes non exposées. En revanche, il n'était pas retrouvé d'association entre symptôme d'état de stress post-traumatique et paramètres de naissance.

En 2015, Wainstock et al. (143) ont exploré l'impact de l'exposition maternelle prénatale aux tirs de roquettes lors du conflit israélo-palestinien sur les paramètres de naissance chez 4830 dyades. Ils ont trouvé que les nouveau-nés de sexe féminin nés de mères ayant été exposées aux tirs de roquettes lors de leur grossesse avaient plus de risque d'être d'avoir un faible périmètre crânien et un faible poids de naissance que les nouveau-nés nés de mère non exposées.

Le « *Project Ice Storm* » a été mis en place suite à une série de tempêtes de verglas frappant le Québec en 1998. Dancause et al. (132) en ont exploré les conséquences néonatales et obstétricales sur 172 femmes exposées. Les auteurs ont évalué l'exposition objective à l'aide d'un questionnaire incluant des questions spécifiques à la tempête de verglas, telles que les journées sans électricité, les dangers liés à la chute de glace ou à la perte de branches d'arbres et le temps passé dans des abris temporaires. Le vécu subjectif de l'exposition était évalué à l'aide de l'échelle IES. Les femmes ayant été exposées objectivement lors du 1^{er} et du 2^{ème} trimestre de grossesse avaient un risque significativement majoré de donner naissance prématurément et que leur nouveau-né ait un petit poids de naissance.

Ces trois études ont ajusté leurs résultats sur les covariables susceptibles de représenter des facteurs de confusion telles que la consommation maternelle de tabac et d'alcool pendant la grossesse. Elles ont trouvé des résultats comparables, et appuient l'hypothèse selon laquelle l'exposition à des événements potentiellement traumatisant lors de la grossesse peut avoir des conséquences obstétricales et néonatales défavorables, notamment en termes de prématurité. Cela suggère qu'il faudrait des événements de vie plutôt aigus lors de la grossesse, mettant en jeu un niveau de stress élevé puisque le risque vital existe, comparativement aux événements de vie majeurs, s'inscrivant vraisemblablement plus dans un stress chronique, de moindre intensité.

d. Paramètres de naissance et anxiété

Neuf articles explorent les conséquences néonatales et obstétricales de l'anxiété sur les paramètres de naissance. Ce sont toutes des études prospectives de cohorte.

En 2009, Hosseini et al. (135), dans une étude de cohorte prospective portant sur 763 dyades, trouvent qu'une anxiété maternelle (évaluée par l'échelle STAI) au 2^{ème} trimestre de grossesse est significativement associée à un poids de naissance plus faible. Si l'anxiété survient au 3^{ème} trimestre de grossesse, le nouveau-né aura un risque plus élevé de naître prématuré et d'avoir un faible poids de naissance, et ce indépendamment des consommations de tabac et d'alcool.

En 2010, Nasreen et al. (139) ont effectué une étude prospective de cohorte évaluant l'association entre anxiété prénatale maternelle (évaluée par la STAI) chez 583 dyades et ont trouvé que les nouveau-nés de mères anxieuses pendant la grossesse avaient plus fréquemment un plus faible poids de naissance que les enfants nés de mères non anxieuses. Ces résultats font suite à des analyses multivariées ajustées sur le statut socio-économique et le soutien social de la mère.

En 2010, Field et al. (134) ont trouvé que l'anxiété et la comorbidité anxiété/dépression étaient significativement associées à un plus petit poids de naissance dans une étude de cohorte prospective menée sur 911 dyades. Les auteurs n'ont pas effectué d'analyses multivariées et n'ont donc pas pris en compte les potentiels facteurs confondants.

En 2012, Ibanez et al. (136) dans une étude prospective longitudinale faite en France, évaluent l'anxiété prénatale au 2^{ème} semestre de grossesse chez 1719 dyades. Les auteurs ne retrouvent pas d'association significative entre prématurité (spontanée et d'indication médicale) et anxiété maternelle prénatale. Concernant la comorbidité anxiété/dépression, ils trouvent que celle-ci est associée à un risque de naissance prématurée spontanée et ce indépendamment des consommations de tabac ou d'alcool pendant la grossesse.

En 2016, Liou et al. (138) dans une étude de cohorte prospective ont utilisé l'échelle SAS au 1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de grossesse, chez 197 femmes enceinte. Ils retrouvent qu'une anxiété au 1^{er} trimestre est significativement associée à un risque de prématurité et une anxiété au 2^{ème} trimestre est associée à un risque de petit poids à la naissance (138), indépendamment des caractéristiques démographiques maternelles, mais pas des éventuelles consommations de toxiques.

En 2010, Catov et al. (131) mènent une étude de cohorte prospective évaluant l'association entre anxiété maternelle prénatale et paramètre de naissance. Ils ont exploré également le rôle de l'ethnie maternelle comme facteur de modulation. Ils retrouvent une association entre anxiété maternelle prénatale et petit poids de naissance chez les afro-américaines, avec un résultat non significatif dans les ethnies blanches, et ce indépendamment des consommations de toxiques lors de la grossesse.

Baibazarova et al., Dominguez et al. et Togher et al. (130,133,142), dont la méthodologie est précisée précédemment, n'ont pas retrouvé d'associations significatives en ce qui concerne l'anxiété générale maternelle prénatale et les paramètres de naissance.

En résumé, Hosseini et al. (135), Nasreen et al. (139), Liou et al. (138), Catov et al. (131) retrouvent des résultats significatifs. Field et al., tout comme Ibanez et al. retrouvent un impact significatif de l'anxiété uniquement si elle est associée à une comorbidité dépressive, avec des effets sur le poids de naissance retrouvé par Field et al., et un risque de prématurité pour Ibanez et al. (134,136). Ces études sont plutôt homogènes entre elles sur le plan méthodologique puisqu'elles sont toutes des études de cohorte prospectives. Pour évaluer l'anxiété maternelle anténatale elles utilisent toutes l'échelle STAI, à l'exception de Liou et al. (138) qui utilisent la *Self-reported Anxiety Scale* (SAS), une échelle d'évaluation de l'anxiété adaptée à certaines spécificités culturelles asiatiques. A notre connaissance, il n'existe pas d'études comparant ces deux échelles.

Il est à noter que les études qui retrouvent des résultats significatifs sont celles qui incluent le plus de dyades, suggérant qu'une puissance statistique suffisante est nécessaire pour arriver à un résultat et donc que les études sur de petits échantillons doivent être observées avec nuance. En effet,

Hosseini et al. (135), Nasreen et al. (139), Field et al. (134) incluent respectivement 763, 583 et 911 dyades, alors que Baibazarova et al. (130), Dominguez et al. (133) et Togher et al. (142) en incluent respectivement 158, 124 et 121. Il est également à noter que Baibazarova et al. (130), Togher et al. (142), tout comme Ibanez et al. (136), dont l'étude porte sur 1719 dyades, et Catov et al. (131) n'effectuent qu'une seule mesure de l'anxiété sur la durée de la grossesse. On ne sait donc pas si l'anxiété s'inscrit dans une dynamique plutôt aigüe ou chronique et si les conséquences sur le nourrisson dépendent de la durée d'exposition fœtale ou non.

Certaines de ces études souffrent également de faiblesses méthodologiques, en n'ajustant pas leurs résultats sur des covariables potentielles, à l'instar de Baibazarova et al. (130), Liou et al. (138), Nasreen et al. (139), Field et al. (134), qui ne prennent pas en compte les consommations maternelles de tabac et d'alcool durant la grossesse.

e. Paramètres de naissance et stress spécifique à la grossesse

Deux études s'intéressent à l'impact du stress spécifique de la grossesse sur les paramètres de naissance. Baibazarova et al. (130) ont utilisé l'échelle PRAQ au 2^{ème} trimestre de grossesse chez 158 femmes dans son étude de cohorte prospective. Cette étude n'a pas trouvé d'association significative entre le stress spécifique de la grossesse et l'augmentation du risque de prématurité et de petit poids de naissance.

Kramer et al., dans leur étude cas-témoins mettent en évidence une augmentation du risque de naissance prématurée chez les femmes ayant été exposées au stress spécifique de la grossesse (137).

La différence de résultats entre ces études pourrait être expliquée par leur méthodologie. En effet, dans l'études cas-témoins de Kramer et al. on peut se questionner sur le déroulé de la grossesse des futures mères, qui pourraient avoir eu un diagnostic de pathologie obstétricale pendant leur grossesse, à l'origine éventuellement de leur accouchement prématuré, et qui aurait pu majorer leur inquiétude spécifiquement vis-à-vis de leur grossesse. Il pourrait donc exister un biais, le stress spécifique à la grossesse étant issu du risque de prématurité, et non l'inverse.

f. Synthèse

Ainsi, l'impact du stress maternel prénatal sur les paramètres de naissance varie selon les études. Bien que les variables mesurées soient différentes, treize études sur les seize incluses trouvent au moins une association significative entre SMPN et faible âge gestationnel et/ou poids de naissance. La taille des échantillons a tendance à être plus importante dans les études qui retrouvent une association (avec une dispersion allant de 124 à 4825 dyades incluses) que dans les études ne trouvant pas d'association significative (avec une dispersion allant de 121 à 1069 dyades incluses). Concernant les paramètres de naissances, les résultats les plus robustes sont pour le critère de jugement « faible

poids de naissance » avec dix études sur quatorze retrouvant une association significative après ajustement. Pour le critère « faible âge gestationnel », la moitié des études retrouvent une corrélation significative.

On peut noter qu'en fonction du type de stress étudié, les résultats ne sont pas des mêmes. Selon cette revue, l'exposition maternelle à des événements potentiellement traumatisant tels que la guerre ou les catastrophes naturelles a des conséquences obstétricales et néonatales défavorables sur le nouveau-né dans les trois études incluses. Il est noté dans cette revue que l'anxiété et le stress perçu par la mère lors de sa grossesse ont des conséquences significatives seulement dans les études incluant un nombre plus important de dyades que les autres. En ce qui concerne le stress spécifique à la grossesse, les résultats sont contradictoires, la seule étude ayant mis en évidence un lien significatif souffre de faiblesses méthodologiques majeures, puisqu'elle ne prend pas en compte les consommations de tabac lors de la grossesse, qui représentent un facteur de confusion majeur pour les paramètres étudiés.

Les résultats diffèrent en fonction de la taille des échantillons, les études portant sur des échantillons inférieurs à 150, ne retrouvant pas d'association significative entre SMPN et paramètres de naissance. Pour les études retrouvant des résultats significatifs, les Odd Ratio varient de 1,30 (143) à 3,5 (141).

Les résultats varient également en fonctions du trimestre d'exposition au SMPN. Huit études sur dix évaluant le SMPN au second trimestre mettent en évidence une association significative. Trois des six études évaluant le SMPN au 1^{er} trimestre de grossesse trouvent une association significative, de même que quatre des neuf études évaluant le SMPN au 3^{ème} trimestre. Ces études suggèrent que le 2^{ème} trimestre constitue une période sensible d'exposition.

2. Impact du SMPN sur le développement cérébral du nourrisson

Six études traitant de l'impact du stress maternel prénatal sur le développement cérébral du nourrisson ont été incluses et résumées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Études traitant de l'impact du SMPN sur le développement cérébral du nourrisson

Auteur (année)	Design de l'étude	Population	Méthode d'évaluation du SMPN et du développement du nourrisson	Résultats
Chen (2015) (98)	<ul style="list-style-type: none"> Cohorte prospective évaluant l'association entre : <ul style="list-style-type: none"> - Anxiété - Volume cérébral et méthylation du gène de BDNF Médiée par le polymorphisme du gène BDNF Méthodes statistiques : <i>modèle de régression linéaire, coefficient de corrélation de Pearson, test de chi2</i> 	N = 237 dyades Singapour	<ul style="list-style-type: none"> - Mère : STAI à 26 SA - Nourrisson : méthylation du gène codant le BDNF, imagerie à résonance magnétique cérébrale (IRMc) entre le 7^{ème} et le 15^{ème} jour de vie 	<ul style="list-style-type: none"> - Association significative entre anxiété et méthylation du gène du BDNF, si polymorphisme Met/Met - Variation des volumes cérébraux en fonction du nombre de méthylation du gène de BDNF, en fonction des polymorphismes
Field (2010) (134)	<ul style="list-style-type: none"> Cohorte prospective évaluant l'association entre <ul style="list-style-type: none"> - Anxiété, dépression, comorbidité anxiété et dépression - EEG Méthodes statistiques : <i>analyse de la variance ANOVA</i> 	N = 911 dyades États-Unis	<ul style="list-style-type: none"> - Mère : STAI, CES-D, diagnostic DSM4 au 2^{ème} trimestre, EEG en post-partum - Nourrisson : Age gestationnel et poids de naissance, EEG à la naissance 	<ul style="list-style-type: none"> - Nouveau-nés des groupes comorbides anxieux et déprimés : une activation frontale plus grandes que les nouveau-nés des groupes anxieux et non déprimés
Qiu (2013) (146)	<ul style="list-style-type: none"> Cohorte prospective évaluant l'association entre <ul style="list-style-type: none"> - Anxiété - Développement de l'hippocampe Méthodes statistiques : <i>analyse de régression multiple, coefficient de corrélation de Pearson, test de Student</i> 	N = 175 dyades Singapour	<ul style="list-style-type: none"> - Mère : STAI à 26 SA et au 3^{ème} mois post-partum - Nourrisson : IRMc à la naissance, TDMc au 6^{ème} mois de vie 	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de corrélation entre anxiété et volume de l'hippocampe à la naissance. - Corrélation entre anxiété et volume de l'hippocampe droit chez les nourrissons de 6 mois (croissance plus lente), si contrôle par anxiété postnatale
Qiu (2014) (88)	<ul style="list-style-type: none"> Cohorte prospective évaluant l'association entre <ul style="list-style-type: none"> - Anxiété généralisée - Morphologie corticale, Médié par le polymorphisme du gène COMT Méthodes statistiques : <i>analyse de régression linéaire, coefficient de corrélation de Pearson</i> 	N = 189 dyades Singapour	<ul style="list-style-type: none"> - Mère : STAI à 26 SA - Nourrisson : IRMc séquence T2 entre le 7^{ème} et 15^{ème} jour de vie - Génotypage sur sang de cordon 	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de corrélation entre anxiété maternelle prénatale et épaisseur corticale néonatale - Association entre anxiété maternelle prénatale et épaisseur corticale néonatale modulée par génotype COMT dans différentes régions cérébrales
Rifkin-Graboi (2015) (147)	<ul style="list-style-type: none"> Cohorte prospective évaluant l'association entre : <ul style="list-style-type: none"> - Anxiété - Variations des structures cérébrales impliquées dans les troubles anxieux Méthodes statistiques : <i>analyse de régression linéaire, coefficient de corrélation de Pearson, test de chi2</i> 	N = 54 dyades Singapour	<ul style="list-style-type: none"> - Mère : STAI à 26 SA - Nourrisson : IRMc (technique imagerie du tenseur de diffusion (DTI)) entre le 7^{ème} et le 15^{ème} jour de vie 	<ul style="list-style-type: none"> - Anxiété prénatale associée à des altération de fibre de substance blanche dans plusieurs régions cérébrales impliquées dans le développement cognitif et émotionnel
Scheinost (2016) (148)	<ul style="list-style-type: none"> Étude cas-témoins évaluant l'association entre <ul style="list-style-type: none"> - Anxiété - Connectivité fonctionnelle de l'amygdale chez les prématurés Méthodes statistiques : <i>t-test, Mann-Whitney test</i> 	N = 63 dyades, États-Unis	<ul style="list-style-type: none"> - Mère : évaluation du stress : revue rétrospective des dossiers : diagnostic d'anxiété - Nourrisson : IRMc fonctionnelle entre le 7^{ème} et 14^{ème} jour de vie 	<ul style="list-style-type: none"> - Connectivité fonctionnelle de l'amygdale aux autres régions sous corticales est diminuée chez les nouveaux nés prématurés, potentialisée par l'anxiété maternelle prénatale

a. Aspects structuraux du développement cérébral

La cohorte prospective « *Growing up in Singapore Towards Healthy Outcomes* » (GUSTO) porte sur 1247 femmes recrutées à Singapour. L'un de ses objectifs est de déterminer les rôles de certains facteurs de début de vie sur le développement cérébral du nourrisson, et notamment du rôle de l'anxiété maternelle prénatale et de potentiels processus épigénétiques. Quatre études de la cohorte (88,98,146,147) explorent cette problématique. Nous allons les résumer ci-dessous.

Dans ces quatre études, les femmes enceintes ont été recrutées à 13 SA. L'anxiété maternelle a été évaluée à 26 SA avec l'échelle STAI. L'effet de l'exposition prénatale à l'anxiété maternelle a été examinée chez les nourrissons 4 à 17 jours après la naissance et à 6 mois avec une IRM cérébrale.

Rifkin-Graboi et al. (147) n'ont pas trouvé d'effet de l'anxiété maternelle pendant la grossesse sur la structure de l'amygdale. Ils ont cependant trouvé que l'anxiété maternelle était associée à des altérations de faisceaux de fibres de substance blanche dans plusieurs régions: le cortex préfrontal dorsolatéral et cortex insulaire droit (régions impliquées dans les réponses cognitives-émotionnelles au stress) ; le cortex occipital moyen droit (impliqué dans le traitement sensoriel) ; le gyrus angulaire droit, le fascicule diffus, le cingulaire postérieur et le gyrus para-hippocampique (impliqués dans la cognition sociale et le fonctionnement socio-émotionnel) et le cervelet droit (impliqué dans l'apprentissage et les fonctions cognitives supérieures).

Qiu et al. (146) ont trouvé que l'anxiété maternelle lors de la grossesse engendrait une croissance plus lente de l'hippocampe droit chez les nourrissons à 9 mois, après contrôle de l'anxiété maternelle postnatale. Ils se sont également interrogés sur l'impact de l'anxiété sur l'épaisseur corticale néonatale et ont mis en évidence une association, modulée par le polymorphisme génétique de COMT dans différentes régions cérébrales, notamment celles impliquées dans la régulation émotionnelle (88).

Chen et al. (98) ont examiné l'influence d'une variante du gène du BDNF (Val66Met), qui sous-tend la plasticité synaptique dans l'ensemble du système nerveux central (cf chapitre II.7.c), sur le degré d'anxiété maternelle prénatale associée à la méthylation de l'ADN néonatal. Ils ont également examiné l'association entre la méthylation de l'ADN néonatal et le volume de différentes structures du cerveau, en fonction du génotype du BDNF. Pour chaque mère et chaque nourrisson de la cohorte GUSTO, ils ont identifié le polymorphisme du gène Val66Met du BDNF, à savoir Met/Met, Met/Val ou Val/Val. Dans le groupe du polymorphisme Met/Met, l'anxiété maternelle prénatale avait un impact plus important sur la méthylation de l'ADN que dans les autres groupes. Il a été également constaté que le volume cérébral de l'amygdale droite présentait un nombre de méthylations plus importante dans le groupe Met/Met que dans les autres groupes.

Ces études suggèrent un impact de l'anxiété maternelle prénatale sur le développement de différentes régions cérébrales du nourrisson, cet impact semblant médié par le polymorphisme génétique de ce dernier.

b. Connectivité fonctionnelle

Deux études incluses traitant des conséquences du SMPN sur la connectivité fonctionnelle cérébrale ont été incluse (134,148).

Scheinost et al. (148) dans une étude cas-témoins, ont utilisé l'IRM fonctionnelle pour comparer la connectivité fonctionnelle dans 4 groupes d'enfants : un groupe d'enfants extrêmement prématurés (nés avant 28 SA) exposés à l'anxiété maternelle prénatale (n=10) ; un groupe d'enfants extrêmement prématurés non exposés à l'anxiété maternelle prénatale (n=16) ; un groupe contrôle de nouveau-nés très prématurés (nés avant 32 SA) non exposés à l'anxiété maternelle (n=12) ; et un groupe contrôle d'enfants nés à terme non exposés à l'anxiété maternelle (n=25). L'exposition prénatale à l'anxiété était codée comme une variable binaire, c'est-à-dire si un diagnostic d'anxiété avait été retrouvé dans la fiche médicale maternelle obstétricale. Les résultats mettent en évidence que la connectivité fonctionnelle de l'amygdale est réduite chez les nouveau-nés très prématurés par rapport aux témoins à terme. Ils montrent également que cette diminution est majorée chez les nouveau-nés prématurés exposés à l'anxiété maternelle prénatale. Cette étude suggère que la connectivité fonctionnelle de l'amygdale aux autres régions sous-corticales est impactée chez les nouveau-nés prématurés et que l'anxiété maternelle prénatale potentialiserait cette diminution de connectivité.

Field et al. (134), dans une étude prospective de cohorte, ont exploré les effets de la dépression et de l'anxiété associées à la grossesse (mesurés par la CES-D et la STAI à 20 SA) et ont trouvé que les nouveau-nés des groupes comorbides anxieux et déprimés présentaient une activation frontale (mesurée à l'EEG) plus grandes que les nouveau-nés des groupes anxieux et non déprimés. Ces résultats n'étaient pas retrouvés pour les groupes anxiété et dépression seuls. Il est à noter que le groupe comorbide a signalé plus de « situations stressantes pendant la grossesse » et était plus souvent « mécontents de la situation » de grossesse que les autres groupes. Il aurait peut-être donc été pertinent d'établir la mesure du SMPN avec des échelles de stress spécifique à la grossesse, ou des échelles d'évènement de vie.

Ainsi, ces différentes études mettent en évidence une possible influence du SMPN sur le développement cérébral. Le fait que les examens d'imagerie soient effectués en post-partum précoce limitent les potentiels biais de confusion que peuvent représenter la qualité de l'environnement familial au début la vie. Pour autant, il est noté dans ces différents articles que le SMPN n'est pas le seul facteur influençant la trajectoire développementale du cerveau et qu'il doit être appréhendé dans le cadre plus large des interactions gène-environnement.

3. Impact du SMPN sur le développement psychomoteur du nourrisson

Tableau 3 : Études traitant de l'impact du SMPN sur le développement psychomoteur

Auteur (année)	Design	Population	Méthodes d'évaluation du SMPN et du développement du nourrisson	Principaux résultats
Davis (2010) (149)	<ul style="list-style-type: none"> • Cohorte prospective évaluant l'association entre - Stress perçu et spécifique à la grossesse, anxiété - Développement neurocognitif • Méthodes statistiques : <i>analyse de régression logistique hiérarchique</i> 	N= 125 dyades États-Unis	<ul style="list-style-type: none"> - Mère : STAI, PSS, PSA et cortisol salivaire à 15, 19, 25, 30, 36 SA - Nourrisson : BSID-II au 3^{ème}, 6^{ème} et 12^{ème} mois - Covariables : HTA, diabète, stress postnatal 	<ul style="list-style-type: none"> - 2^{ème} trimestre : score de Bayley plus faible à 12 mois si cortisol salivaire élevé ou stress spécifique pendant le 2^{ème} trimestre - 3^{ème} trimestre : meilleur score de Bayley si cortisol salivaire élevé pendant le 3^{ème} trimestre, Score de Bayley plus faible si stress spécifique
Figueiredo (2010) (150)	<ul style="list-style-type: none"> • Étude prospective longitudinale exposés/non exposés évaluant l'association entre - Anxiété maternelle prénatale - Préférences du nouveau-né pour la voix/le visage d'un étranger par rapport à la voix/le visage de sa mère • Méthodes statistiques : <i>test de Mann-Whitney, analyse de régression multiple</i> 	N = 100 dyades Portugal	<ul style="list-style-type: none"> - Mère : STAI au 3^{ème} trimestre et à la naissance - Nourrisson : entre le 1^{er} et le 5^{ème} jour de vie : <i>Mother versus stranger's face/voice visual preference paradigm</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - Moins de compétence sociale pour les nouveaux nés exposés à l'anxiété lors du 3^{ème} trimestre de grossesse
Keim (2011) (151)	<ul style="list-style-type: none"> • Cohorte prospective évaluant l'association entre - Anxiété - Développement moteur et cognitif • Méthodes statistiques : <i>modèle de régression linéaire multiple</i> 	N = 358 dyades États-Unis	<ul style="list-style-type: none"> - Mère : STAI et PSS à 20 SA - Nourrisson : MSEL à 12 mois - Covariables : stress postpartum 	<ul style="list-style-type: none"> - Relation non linéaire entre anxiété et développement moteur : bas niveau d'anxiété et haut niveau d'anxiété associés significativement à de meilleurs résultats moteur - Association positive significative entre stress perçu et résultats cognitifs - Association négative significative entre anxiété prénatale et résultats cognitifs
Polanska (2017) (152)	<ul style="list-style-type: none"> • Cohorte prospective évaluant l'association entre - Stress perçu et lié à des événements de vie - Développement neuro cognitif • Méthodes statistiques : <i>modèle multivarié</i> 	N = 372 dyades Pologne	<ul style="list-style-type: none"> - Mère : PSS au 2^{ème} trimestre, SRRS au 3^{ème} trimestre - Nourrisson : BSID-III au 12^{ème} et 24^{ème} mois de vie - Covariables : tabac, alcool 	<ul style="list-style-type: none"> - Pas d'association significative au 12^{ème} mois - Association significative négative entre stress perçu pendant la grossesse et développement cognitif à l'âge de 2 ans.
Simcock (2016a) (153)	<ul style="list-style-type: none"> • Cohorte prospective évaluant l'association entre - Stress suite à un événement traumatisant - Développement moteur • Méthodes statistiques : <i>modèle de régression linéaire multiple</i> 	N = 191 dyades Australie	<ul style="list-style-type: none"> - Mère : QFOSS (exposition objective), COSMOSS (exposition subjective) - Nourrisson : ASQ (aspects motricité fine et globale) au 2^{ème}, 6^{ème} et 16^{ème} mois de vie 	<ul style="list-style-type: none"> - Association positive entre stress prénatal et développement moteur du nourrisson au 2^{ème} mois de vie. - Association négative entre stress prénatal et développement moteur du nourrisson au 6^{ème} mois de vie surtout si SMPN pendant 3^{ème} trimestre
Simcock (2016b) (154)	<ul style="list-style-type: none"> • Cohorte prospective évaluant l'association entre - Stress suite à une événement traumatisant - Neurodéveloppement • Méthodes statistiques : <i>modèle de régression hiérarchique</i> 	N = 115 dyades Australie	<ul style="list-style-type: none"> - Mère : QFOSS, IES-R, PDI, PDEQ, COSMOSS - Nourrisson : ASQ-III (aspects communication, résolution de problème et compétences sociales) au 6^{ème} mois de vie - Covariables : anxiété et dépression en post-partum 	<ul style="list-style-type: none"> - Stress objectif et subjectif associés négativement aux compétences sociales et résolution de problème surtout si exposition au 3^{ème} trimestre - Résultats plus importants chez filles - Pas d'effet sur la communication
Wolf (2017) (155)	<ul style="list-style-type: none"> • Étude prospective exposé-non exposées comparant les interactions de la dyade chez - les mères stressées lors de la grossesse - les mères non stressées lors de la grossesse • Méthodes statistiques : <i>coefficient de corrélation de Pearson, ANCOVA</i> 	N = 134 Allemagne	<ul style="list-style-type: none"> - Interactions : vidéo, <i>still-face</i> au 6^{ème} mois - Mère : cortisol salivaire et PSS au 3^{ème} trimestre - Covariables : stress perçu en post-partum 	<ul style="list-style-type: none"> - Meilleures interactions chez dyades exposées à un haut stress perçu lors de la grossesse

Sept études explorant les conséquences du SMPN sur le développement psychomoteur du nourrisson ont été incluses et résumées dans le tableau 3.

a. Conséquences sur la motricité

Deux études explorant l'impact du SMPN sur le développement moteur du nourrisson ont été incluses (151,153).

Dans la *Queensland Flood Study* (étude prospective de cohorte australienne QF2011 incluant des personnes touchées par les inondations dans le Queensland), Simcock et al. (153) trouvent que l'exposition au stress prénatal aurait des conséquences sur le développement moteur du nourrisson évalué par l'échelle ASQ (aspects motricité fine et globale). À l'âge de 2 mois, il existait une corrélation positive, faible mais significative, entre le degré d'exposition maternelle à l'inondation (évalué d'après des mesures objectives de la menace, de la perte, de l'ampleur et du changement) et la motricité globale du nourrisson. Cet effet positif ne persiste pas dans le temps. À des âges plus avancés, bien que les auteurs ne mettent pas en évidence d'association significative entre le stress maternel subjectif (symptômes du syndrome du stress post-traumatique, détresse péritraumatique et dissociation lors de l'inondation) et le développement psychomoteur du nourrisson, une exposition objective plus importante prédisait un plus mauvais fonctionnement moteur déclaré par la mère aux âges de 6 mois, en particulier si l'exposition à l'inondation s'était produite plus tard au cours de la grossesse et si les mères avaient estimé que l'inondation était une expérience négative. Cela pourrait suggérer un impact retardé du SMPN sur le développement moteur du nourrisson. Il est possible également que les effets deviennent plus évidents lors de transitions motrices majeures qui se produisent aux alentours de 6 mois (manipulation d'objet à une puis deux mains, et acquisition de la station assise sans appui). Il est à souligner que l'ASQ est un questionnaire rempli par les parents, donc pouvant être un biais important.

Keim et al. (151) ont suivi 358 femmes enceintes au cours de leur grossesse et ont évalué l'association entre anxiété maternelle prénatale mesurée par la STAI et la PSS à 20 SA et développement du nourrisson par la MSEL. Ils ont mis en évidence une relation non linéaire entre anxiété et développement moteur : les nourrissons âgés d'un an et exposés lors de la grossesse à des bas niveaux d'anxiété ou des hauts niveaux d'anxiété présentaient de meilleurs résultats moteurs sur la sous échelle motricité globale de la MSEL, et ce indépendamment du stress maternel postnatal. Les auteurs obtenaient également une relation non linéaire entre stress perçu et développement moteur : les enfants exposés à de hauts et bas scores de stress ayant obtenu de meilleurs résultats au test de motricité globale que les enfants proches de la médiane.

Ces deux études sont difficilement comparables étant donné qu'elles n'utilisent pas les mêmes échelles d'évaluation du développement du nourrisson et qu'elles n'évaluent pas le même type de stress. Il semblerait en revanche pertinent de pouvoir suivre plus longtemps les nouveaux nés de

l'étude de Keim et al. afin de voir si comme pour Simcock et al., l'impact initialement positif du SMPN sur la motricité perdure dans le temps ou non.

b. Conséquences sur le développement cognitif

- Résumé de la méta-analyse existante sur ce sujet

En 2014, Tarabulsy et al. (156) ont effectué une méta-analyse portant sur la relation entre SMPN et développement cognitif chez les jeunes enfants. Au total, 11 articles ont été inclus dans cette méta-analyse, dont 3 études ayant évalué le SMPN de façon rétrospective. Leurs résultats mettent en évidence une association négative significative entre le SMPN et le développement cognitif. Cependant, l'hétérogénéité des résultats entre les différentes études les ont menés à explorer des facteurs de modulation potentiels. Leurs travaux suggèrent que le moment auquel le stress est mesuré pendant la grossesse pouvait expliquer les variations de résultats. Ils n'ont cependant pas trouvé de différence significative en fonction des trimestres de passation des échelles d'évaluation de stress. Ils ont ensuite suggéré que les résultats pouvaient différer en fonction du type de stress évalué. Ils ont en effet trouvé une force d'association plus importante entre le stress lié à des événements de vie et le développement cognitif par rapport aux autres types de stress (tel que le stress spécifique à la grossesse).

- Études incluses

Dans notre revue de la littérature, trois études longitudinales prospectives ont été incluses (149,151,152).

En 2010, dans une étude prospective portant sur 125 dyades, Davis et al. (149) ont évalué l'association entre SMPN, cortisol salivaire maternel et développement psychomoteur, en prenant en compte l'anxiété postnatale. Le stress spécifique à la grossesse était significativement associé à de moins bons scores de Bayley (*Mental Developmental Index* de la BSID-II). Ils n'ont pas trouvé de résultats significatifs en ce qui concerne le stress perçu.

En 2017, Polanska et al. (152) n'ont pas trouvé d'impact négatif significatif du stress perçu prénatal (évalué à l'aide de la PSS chez 372 femmes lors du 2^{ème} trimestre de grossesse) sur le développement cognitif du nourrisson (évalué à l'aide de la sous-échelle de la BSID-III) au 12^{ème} mois de vie. Les résultats se sont avérés significatif lorsque l'évaluation a été faite à l'âge de 2 ans, avec des résultats cognitifs plus faibles.

Keim et al. (151), ont inclus 358 dyades dans leur étude. Ils ont mis en évidence un impact positif du stress perçu (évalué à l'aide de la PSS) sur le développement cognitif du nourrisson à l'âge d'un an. Les scores de stress perçus étaient positivement associés à la capacité cognitive globale et ce indépendamment du stress maternel en post-partum. En revanche, il n'y avait pas d'association entre anxiété maternelle prénatale et capacité cognitive du nourrisson.

Les résultats concernant le stress perçu sont contradictoires puisque Keim et al. (151) trouvent un impact positif, alors que Polanska et al. (152) trouvent un impact négatif et Davis et al. (149) ne mettent pas en évidence d'association entre stress perçu et développement cognitif. Concernant l'anxiété, Keim et al. (151) trouvent une association négative significative avec les résultats cognitifs, alors que Davis ne met pas en évidence d'impact de l'anxiété maternelle prénatale. Seul Davis et al. (149) ont évalué l'association entre stress spécifique de la grossesse et développement cognitif et ont mis en évidence un impact négatif sur les résultats cognitifs.

Sur le plan méthodologique, les 3 études diffèrent puisqu'elles n'utilisent pas les mêmes échelles d'évaluation du développement, Keim et al. (151) utilisant le MSEL, et Davis et al. (149) et Polanska et al. (152) utilisant tous deux la BSID mais dans une version différente. L'échelle mentale de la BSID-II fournit un score cognitif global MDI (*Mental Development Index*) alors que la BSID-III fournit des scores séparés pour différents domaines comme les cognitions ou le langage. Les comparaisons de la BSID-III avec la BSID-II sont donc compliquées.

Comme abordé précédemment, la méta-analyse de Tarabusly et al. (156) trouve une force d'association plus importante entre le stress lié à des événements de vie et le développement cognitif par rapport aux autres types de stress. N'ayant pas inclus d'études portant sur l'impact des événements de vie majeurs lors de la grossesse, nous ne sommes pas en mesure d'étayer ou non cette assertion.

c. Conséquences sur les interactions et les compétences sociales

Le regard est l'un des canaux de communication majeur utilisé par le bébé dans l'interaction parents-enfant. Le fait que le nouveau-né soit capable de reconnaître la voix de sa mère et de la regarder en réponse constitue un atout dans l'établissement de la relation mère-enfant (157). En 1984, dans une des premières études traitant de ce sujet, Field et al. ont trouvé que les nouveau-nés préféraient le visage de leur mère (par opposition au visage d'un inconnu), mais s'y habituaient après plusieurs présentations successives et que leur préférence passait du visage maternel à un nouveau stimulus (le visage d'un inconnu) (158).

Parmi les études incluses dans notre travail, Figueiredo et al. (150) ont évalué l'anxiété maternelle lors du 3^{ème} trimestre de grossesse chez 100 femmes, et les préférences visuelles du nouveau-né pour la voix et le visage d'un étranger par rapport à ceux de sa mère lors des 5 premiers jours de vie. Le test se déroulait en trois phases. La première phase consistait à évaluer les préférences visuelles initiales du nouveau-né. La deuxième phase était la phase d'habituation au visage de la mère. La troisième phase évaluait les préférences visuelles du nouveau-né après la phase d'habituation. Les nouveau-nés de mères anxieuses ne manifestaient pas de préférence visuelle significative pour le visage ou la voix de leur mère par rapport à ceux de l'étranger, contrairement aux nouveau-nés du groupe des mères non anxieuses, qui se sont intéressés de façon significative plus à leur mère qu'à l'étranger. Cela suggère l'atteinte de cette compétence perceptuelle chez les nouveau-nés de mères

anxieuses. Lors de la deuxième phase, aucune différence significative n'a été obtenue entre le nombre d'essais nécessaires pour s'habituer au visage et à la voix de la mère entre les nouveau-nés de mères anxieuses et les nouveau-nés de mères non anxieuses. Les nouveau-nés de mères anxieuses n'ont pas accordé plus d'intérêt à l'étranger après habituation qu'avant habituation alors que les nouveau-nés de mères non anxieuses s'intéressaient significativement plus à l'étranger dans la préférence visuelle après habituation qu'avant habituation. Les nouveau-nés de mères anxieuses n'améliorent pas leur attention sur l'étranger après habituation, ce qui suggère un intérêt social moins marqué chez les nouveau-nés de mères anxieuses, que chez les nouveau-nés de mères non anxieuses.

Wolf et al. (155) ont exploré l'influence du SMPN sur les interactions dyadiques. Les interactions mère-enfant ont été enregistrées par vidéo six mois après la naissance à l'aide du *Still-face Paradigm*, puis ont été codées avec l'*Infant and Caregiver Engagement Phases* selon trois modèles dyadiques lors des phases de jeu : (1) interactions positives ; (2) protestation du nourrisson et mère positive ; et (3) négation de la protestation de l'enfant et mère négative. Les auteurs concluent que les comparaisons entre groupes ont trouvé que les dyades de mères présentant un stress perçu élevé durant la grossesse présentaient des schémas d'interaction nettement plus positifs par rapport aux dyades peu stressées.

Simcock et al. (154) ont évalué l'association entre SMPN lors de l'exposition à des inondation en Australie et les compétences sociales et de communication du nourrisson à l'âge de 6 mois. Ils ont trouvé que le stress objectif (évalué avec la QFOSS) et le stress subjectif (évalué avec la COSMOSS) étaient associés à de plus faibles compétences sociales et de capacités de résolution de problème de l'enfant, surtout si l'exposition intervenait au 3^{ème} trimestre de grossesse, et ce indépendamment d'une éventuelle dépression ou anxiété maternelle en post-partum. La force d'association était plus forte pour les filles.

Ainsi, concernant les interactions dyadiques et les compétences sociales du nourrisson, les études incluses présentent des résultats contradictoires. Simcock et al. (154) et Figueiredo et al. (150) suggèrent que le SMPN influe de façon négative les compétences sociales et interactives du nouveau-né, alors que Wolf et al. (155) mettent en évidence de meilleures interactions mères-bébé lorsque le stress maternel durant la grossesse est important. Les méthodologies de ces trois études sont hétérogènes, rendant ces trois études non comparables : Wolf évalue le stress perçu, Figueiredo l'anxiété et Simcock l'exposition objective à des événements potentiellement traumatisants. Elles ne possèdent pas non plus la même construction méthodologique ni les mêmes méthodes statistiques, Figueiredo et Simcock utilisant un modèle de régression multivariée, et Wolf étudiant les corrélations. Il n'est donc pas possible de conclure concernant l'impact du SMPN sur les interactions dyadiques et les compétences sociales du nourrisson.

d. Synthèse

Les sept études incluses mettent en évidence un impact du SMPN sur le développement psychomoteur du nourrisson, avec des résultats divergents pour les deux études dont le critère de jugement est la motricité, de même que celles évaluant les compétences sociales.

Le stress perçu est évalué dans quatre des études avec des résultats contradictoires, deux des études suggérant un impact positif du stress perçu sur le développement psychomoteur, avec de meilleurs résultats cognitifs et de meilleures interactions mère-bébé. Deux des trois évaluant l'anxiété retrouvent un impact négatif sur le développement psychomoteur du nourrisson.

Ces résultats font questionner sur des éventuelles conséquences retardées du SMPN sur le développement du nourrisson, puisqu'une des études ne retrouve pas de résultats significatifs à un an mais en trouve à deux ans.

Ici encore, la grande variabilité des échantillons et surtout des types de stress étudiés rendent les études peu comparables entre elles. Cela souligne l'importance d'effectuer d'autres études basées sur le modèle prospectif, avec une évaluation des différents types de stress et ce de façon répétée au cours de la grossesse afin de mettre en évidence un faisceau d'argument plus robuste en faveur de l'association entre SMPN et développement psychomoteur du nourrisson.

4. Impact du SMPN sur le tempérament du nourrisson

La découverte de l'influence du nourrisson sur les interactions mère-enfant ont permis de prendre en compte ses caractéristiques dites « tempéramentales ». T. Brazelton a mis en évidence en 1973 (119) la variabilité interindividuelles des nourrissons, qui concerne toute une gamme de comportements néonataux. Les différences entre nouveau-nés révèlent les caractéristiques propres à chaque enfant, ce que Brazelton et Cramer (159) appellent « la signature » du bébé. Cette variabilité interindividuelle est à la base de la constitution de tout tempérament (160).

Dans cette revue, treize études incluses explorent les effets de SMPN sur le tempérament du nourrisson (tableau 4).

Tableau 4 : Études explorant l'impact du SMPN sur le tempérament du nourrisson

Auteur (année)	Design	Population	Méthodes d'évaluation du SMPN et du tempérament du nourrisson	Principaux résultats
Bhat (2015) (161)	<ul style="list-style-type: none"> Étude prospective exposé-non exposés comparant le tempérament du nourrisson si exposé ou non à l'anxiété maternelle prénatale Méthodes statistiques : <i>modèle de régression non linéaire</i> 	N = 100 dyades Inde	<ul style="list-style-type: none"> Mère : GHQ au 3^{ème} trimestre Nourrisson : EITQ entre le 1^{er} et 4^{ème} mois Pas de prise en compte de l'état maternel en post-partum 	- Pas d'association significative retrouvée
Baibazarova (2013) (130)	<ul style="list-style-type: none"> Cohorte prospective évaluant l'association entre - Stress perçu et spécifique à la grossesse, anxiété, taux plasmatique de cortisol maternel, taux amniotique de cortisol - Paramètres de naissance et tempérament à 3 mois Méthodes statistiques : <i>coefficient de corrélation de Pearson</i> 	N = 158 dyades Pays-Bas	<ul style="list-style-type: none"> Mère : PSS, PRAQ-R et STAI (State), taux plasmatique et amniotique de cortisol au 2^{ème} trimestre Nourrisson : IBQ-R à 3 mois Pas de prise en compte de l'état maternel en post-partum 	<ul style="list-style-type: none"> - Stress perçu corrélé à une moins bonne capacité à supporter la frustration - Pas d'association entre anxiété et tempérament
Braithwaite (2013) (162)	<ul style="list-style-type: none"> Cohorte prospective évaluant l'association entre - Anxiété maternelle - Tempérament du nourrisson Médiation par le polymorphisme de 5-HTTLPR du nourrisson Méthodes statistiques : <i>modèle de régression linéaire</i> 	N = 3946 dyades Royaume-Unis	<ul style="list-style-type: none"> Mère : CCEI au 2^{ème} et 3^{ème} trimestres Nourrisson : ITQ à 6 mois Ajustement sur les symptômes de dépression en post-partum 	<ul style="list-style-type: none"> - Association entre anxiété et tempérament réactif à 6 mois - Pas de médiation par le polymorphisme de 5-HTTLPR
Braithwaite (2017) (163)	<ul style="list-style-type: none"> Cohorte prospective évaluant l'association entre - Cortisol salivaire maternel - Émotivité négative du nourrisson - Modération par sexe Méthodes statistiques : <i>modèle de régression linéaire</i> 	N = 282 dyades Royaume-Unis	<ul style="list-style-type: none"> Mère : cortisol salivaire à 32 SA Nourrisson : NBAS à 5 semaines de vie, sous-échelle « irritabilité » Covariables : dépression postnatale, tabac, alcool 	<ul style="list-style-type: none"> - Association positive entre cortisol salivaire et émotivité négative chez les filles - Association négative entre cortisol salivaire et émotivité négative chez les garçons
Bush (2017) (164)	<ul style="list-style-type: none"> Cohorte prospective évaluant l'association entre - Stress perçu maternel - Tempérament du nourrisson Méthodes statistiques : <i>coefficient de corrélation de Pearson, modèle de régression linéaire</i> 	N = 151 dyades, États-Unis	<ul style="list-style-type: none"> Mère : PSS durant la grossesse (trimestre non spécifié) Nourrisson : IBQ-R au 6^{ème} mois Ajustement par stress maternel postnatal 	- Association entre stress perçu et tempérament réactif à 6 mois

Tableau 4 : Études explorant l'impact du SMPN sur le tempérament du nourrisson (suite)

Auteur (année)	Design	Population	Méthodes d'évaluation du SMPN et du tempérament du nourrisson	Principaux résultats
Chong (2016) (165)	<ul style="list-style-type: none"> Cohorte prospective évaluant l'association entre <ul style="list-style-type: none"> Anxiété maternelle Tempérament du nourrisson Méthodes statistiques : <i>modèle de régression linéaire, coefficient de corrélation de Pearson</i> 	N = 609 dyades Singapour	<ul style="list-style-type: none"> Mère : STAI à 26 SA Nourrisson : EITQ au 3^{ème} mois Ajustement par anxiété maternelle postnatale 	<ul style="list-style-type: none"> Association significative entre anxiété et affects négatifs Association significative entre anxiété et faible régulation attentionnelle
Hill (2013) (166)	<ul style="list-style-type: none"> Cohorte prospective évaluant l'association entre <ul style="list-style-type: none"> Stress lié à des événements de vie, anxiété Émotivité négative Modération par polymorphisme du gène codant l'IMAO Méthodes statistiques : <i>modèle de régression linéaire multiple</i> 	N = 209 dyades Royaume-Unis	<ul style="list-style-type: none"> Mère : LHC (<i>Life History Calendar</i>) et STAI au 3^{ème} trimestre Nourrisson : NBAS à la 5^{ème} semaine, sous-échelle « irritabilité » Génotypage à partir d'échantillon de salive Covariables : dépression post-partum 	<ul style="list-style-type: none"> Association significative entre anxiété et émotivité négative Association significative positive entre stress lié à des événements de vie et émotivité négative Modération par polymorphisme IMAO (<i>low activity</i>)
Lin (2014) (167)	<ul style="list-style-type: none"> Cohorte prospective évaluant l'association entre <ul style="list-style-type: none"> Stress maternel Tempérament du nourrisson Méthodes statistiques : <i>coefficient de corrélation de Pearson, test de chi-2</i> 	N = 295 dyades Mexique	<ul style="list-style-type: none"> Mère : HSI (<i>Hispanic Stress Inventory</i>) entre 24 et 42 SA Nourrisson : IBQ-R à 6 semaines de vie Pas de prise en compte du stress maternel postnatal 	Association positive entre stress prénatal et tempérament négatif du nourrisson (<i>Negative Affectivity</i> et <i>Extraversion/ Surgency</i>)
Mc Mahon (2013) (168)	<ul style="list-style-type: none"> Cohorte prospective évaluant l'association entre <ul style="list-style-type: none"> Anxiété maternelle Tempérament du nourrisson Méthodes statistiques : <i>analyse de régression linéaire hiérarchique, coefficient de corrélation de Pearson, test de chi-2</i> 	N = 512 dyades Australie	<ul style="list-style-type: none"> Mère : STAI au 3^{ème} trimestre Nourrisson : STSI entre le 4^{ème} et le 8^{ème} mois de vie Contrôle par anxiété postnatale 	Association entre anxiété trait et tempérament difficile du nourrisson
Nolvi (2016) (169)	<ul style="list-style-type: none"> Étude exposés/non exposés, évaluant l'association entre <ul style="list-style-type: none"> Anxiété, stress spécifique à la grossesse Tempérament du nourrisson Méthodes statistiques : <i>analyse de régression multiple, coefficient de corrélation de Pearson, t-test</i> 	N = 282 dyades Finlande	<ul style="list-style-type: none"> Mère : SCL-90 et PRAQ au 1^{er}, 2^{èmes} et 3^{èmes} trimestres Nourrisson : IBQ-R au 6^{ème} mois de vie Contrôle par anxiété et dépression postnatales 	<ul style="list-style-type: none"> Association significative entre stress spécifique à la grossesse et réactivité émotionnelle négative (<i>fearfulness, falling reactivity</i>) Pas d'association entre anxiété et tempérament négatif
Simcock (2017) (170)	<ul style="list-style-type: none"> Cohorte prospective évaluant l'association entre <ul style="list-style-type: none"> Stress suite à un événement traumatisant Tempérament Méthodes statistiques : <i>analyse de régression linéaire hiérarchique, coefficient de corrélation de Pearson</i> 	N = 121 dyades Australie	<ul style="list-style-type: none"> Mère : QFOSS, IES-R, PDI, PDEQ, Composite subjective stress (COSMOSS) Nourrisson : STSI au 6^{ème} mois de vie Contrôle par anxiété et dépression postnatales 	<ul style="list-style-type: none"> Association entre exposition et tempérament négatif au 1^{er} trimestre (<i>arrhythmique</i>), chez les garçons (<i>irritability</i>) Association entre stress subjectif et tempérament négatif (<i>active-reactive</i>)
Van Den Heuvel (2015) (171)	<ul style="list-style-type: none"> Cohorte prospective évaluant l'association entre : <ul style="list-style-type: none"> Anxiété maternelle Pratique de la <i>mindfulness</i> Tempérament Méthodes statistiques : <i>analyse de régression linéaire, coefficient de corrélation de Pearson</i> 	N = 90 Allemagne	<ul style="list-style-type: none"> Mère : SCL-90 au 2^{ème} trimestre Nourrisson : IBQ-R et ASQ à 10 mois Contrôle par anxiété postnatale 	<ul style="list-style-type: none"> Association positive entre anxiété maternelle et affects négatifs du nourrisson Association positive entre la pratique de la <i>mindfulness</i> et meilleure régulation émotionnelle
Werner (2013) (172)	<ul style="list-style-type: none"> Cohorte prospective évaluant l'association entre <ul style="list-style-type: none"> Anxiété, stress perçu, cortisol salivaire Tempérament du nourrisson Méthodes statistiques : <i>modèle de régression linéaire multiple</i> 	N = 103 dyades États-Unis	<ul style="list-style-type: none"> Mère : Cortisol salivaire, STAI, PSS au 3^{ème} trimestre Nourrisson : IBQ, HIBR au 4^{ème} mois de vie Covariables : caractéristiques sociodémographiques 	<ul style="list-style-type: none"> Association positive entre cortisol maternel et haute réactivité Pas d'association entre stress/anxiété et réactivité de l'enfant Pas d'association entre stress perçu et cortisol salivaire

a. Impact du stress spécifique à la grossesse sur le tempérament

Nolvi et al. (169), dans une étude exposés/non exposés incluant 282 dyades et évaluant le stress spécifique à la grossesse à l'aide de l'échelle PRAQ, trouvent que les nourrissons exposés au stress spécifique à la grossesse ont une plus grande réactivité émotionnelle négative globale sur l'échelle IBQ, notamment sur les aspects *fearfulness* et *falling reactivity*. L'une des limites de l'étude est que les analyses n'ajustent pas sur l'anxiété et la dépression maternelle postnatales.

b. Impact de l'exposition maternelle aux catastrophes naturelles sur le tempérament

Les résultats de l'étude de Simcock et al. (170) (*Queensland Flood Study*) ont trouvé une association significative entre l'exposition à des inondations chez 236 femmes enceintes (évaluation objective du stress et stress subjectif lié à cette exposition) et certaines caractéristiques négatives du tempérament des enfants (irritabilité et rythmicité). Les résultats suggèrent que l'exposition aux inondations prédit un tempérament difficile chez les nourrissons au 6^{ème} mois de vie, surtout chez les garçons lorsque l'exposition intervient au 1^{er} trimestre de grossesse, et ce indépendamment de l'anxiété et la dépression maternelles postnatales.

c. Impact de l'anxiété sur le tempérament

Neuf études incluses dans cette revue traitent de l'impact de l'anxiété maternelle prénatale sur le tempérament du nourrisson.

En 2013, dans une étude prospective de cohorte menée sur 3946 dyades, Braithwaite et al. (162) évaluent l'association entre l'anxiété maternelle (mesurée par la CCEI au 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de grossesse) et le tempérament du nourrisson évalué par l'ITQ à 6 mois de vie, en prenant en compte la dépression postnatale comme covariable. Ils trouvent une association entre anxiété maternelle prénatale et réactivité du tempérament au 6^{ème} mois de vie et ce indépendamment d'éventuels symptômes dépressifs maternels en post-partum.

Chong et al. (165) et McMahon et al. (168) dans deux études prospectives de cohorte portant respectivement sur 609 dyades asiatiques et 512 dyades australiennes, retrouvent également des associations significatives entre anxiété maternelle prénatale et tempérament difficile du nourrisson, notamment si l'exposition intervient lors du 2^{ème} trimestre de grossesse pour Chong et al. et au 3^{ème} trimestre pour McMahon et al. Tous deux ont pris en compte l'anxiété maternelle postnatale comme covariables dans leurs analyses statistiques.

Van Den Heuvel et al. (171) ont évalué les associations entre la pratique du *mindfulness* lors de la grossesse, l'anxiété maternelle prénatale et les caractéristiques tempéramentales du nourrisson à l'âge de 10 mois dans une étude prospective portant sur 90 dyades. Ils ont retrouvé une association

significative entre anxiété maternelle prénatale et tempérament difficile, et ce indépendamment de l'anxiété postnatale.

En 2013, Hill et al. (166) ont évalué le lien entre anxiété maternelle prénatale au 3^{ème} trimestre de grossesse et « émotivité négative » du nourrisson chez 209 dyades à l'aide de la sous-échelle « irritabilité » de la NBAS. Ils ont trouvé que les nouveau-nés issus de mères anxieuses présentaient plus fréquemment une émotivité négative à 5 semaines de vie et ce indépendamment de symptômes dépressifs en post-partum.

Ces cinq études suggèrent que l'anxiété maternelle prénatale serait associée à la présence d'un tempérament « difficile » chez le nourrisson, et ce indépendamment de l'anxiété maternelle postnatale puisque ce potentiel biais a été contrôlé dans toutes les études. Cependant, si Chong et al. (165) et McMahon et al. (168) ont évalué l'anxiété maternelle prénatale à l'aide de la STAI, ce n'est pas le cas pour Braithwaite et al. (162) qui ont utilisé la CCEI, utilisée en population générale, et Van Den Heuvel et al. (171) qui ont utilisé la SCL-90.

D'autres études ne retrouvent cependant pas ces associations. En 2013, Baibazarova et al. (130) n'ont pas trouvé de lien entre anxiété maternelle prénatale et tempérament infantile dans leur étude de cohorte longitudinale évaluant le lien entre anxiété maternelle prénatale lors du 2^{ème} trimestre chez 158 mères en attente d'amniocentèse, et le tempérament du nourrisson à 3 mois.

En 2015, Bhat et al. (161) n'ont trouvé aucune association entre l'anxiété maternelle pendant la grossesse et le tempérament infantile. La méthodologie de l'étude de Bhat et al. se distingue des autres études puisqu'ils ont comparé le tempérament de deux groupes de nourrissons, le premier étant exposé (n = 15) à une anxiété maternelle prénatale (défini par GHQ supérieur à 7 au 3^{ème} trimestre) et le deuxième n'étant pas exposé (n = 85).

En 2013, Werner et al. (172) ont évalué le stress perçu au 3^{ème} trimestre de grossesse chez 103 futures mères. Ils n'ont pas mis en évidence d'association significative entre l'anxiété évaluée avec la STAI et tempérament négatif du nourrisson au 4^{ème} mois de vie.

Nolvi et al. (169) n'ont pas trouvé de corrélation entre anxiété maternelle prénatale (évaluée par la SCL-90) chez 282 femmes enceintes et des caractéristiques négatives du tempérament de leur nourrisson au 6^{ème} mois de vie.

Les études ayant trouvé une association significative entre anxiété maternelle prénatale et tempérament du nourrisson sont celles ayant une construction méthodologique plus robuste, avec des analyses multivariées et la prise en compte de covariables telles que la dépression ou l'anxiété postnatales. Ces 5 études avaient une taille d'échantillon plus élevée (avec une dispersion de 90 à 3946 dyades) que les 4 études n'ayant pas trouvé de résultats significatifs (avec une dispersion de 100 à 282 dyades). Concernant le trimestre d'exposition à l'anxiété, on ne note aucune période semblant être plus à risque que d'autre.

d. Impact du stress perçu sur le tempérament

En 2017, Bush et al. (164) ont évalué le stress perçu chez 151 femmes enceintes, et le tempérament du nourrisson à 6 mois à l'aide de l'échelle IBQ-R en prenant en compte dans leur analyse statistique le stress postnatal. Ils ont mis en évidence une association positive significative entre stress perçu et tempérament réactif à 6 mois.

Baibazarova et al. (130), ont trouvé que le stress perçu (évalué par l'échelle PSS au 2^{ème} trimestre de grossesse) avait un impact significatif sur le tempérament de l'enfant à 3 mois, avec une moins bonne capacité à supporter la frustration. Dans cet article, les facteurs de confusions potentiels tels que le stress maternel postnatal n'ont pas été pris en compte, ce qui doit mener à nuancer les résultats.

En 2013, Werner et al. (172) ont évalué le stress perçu au 3^{ème} trimestre de grossesse chez 103 futures mères. Ils n'ont pas mis en évidence d'association significative entre stress perçu et tempérament négatif du nourrisson au 4^{ème} mois de vie. Ils ont toutefois constaté que les femmes ayant déclaré des hauts niveaux de stress lors de leur grossesse étaient celles qui étaient perdues de vue lors de la passation de l'échelle IBQ et HIBR, ce qui pourrait expliquer selon eux ces résultats non significatifs.

En résumé, deux des trois études explorant l'impact du stress perçu prénatal trouvent une association significative entre stress perçu maternel et tempérament difficile du nourrisson. L'une d'entre elles possède une construction méthodologique contestable étant donné que c'est une analyse univariée ne prenant pas en compte les potentiels facteurs confondants. Ces trois études possèdent des tailles d'échantillon plutôt faibles (entre 103 et 158), ce qui limite les forces d'association. Il semblerait nécessaire d'effectuer des études incluant plus de dyades, ayant une méthodologie plus robuste avec des analyses multivariées pour pouvoir tirer des conclusions quant à l'impact du stress perçu sur le tempérament du nourrisson.

e. Association entre taux de cortisol maternel et tempérament

Braithwaite et al. (163) trouvent que le cortisol salivaire maternel, mesuré à la 32^{ème} SA, est associé à une émotivité négative (évaluée par la sous-échelle « irritabilité » de la NBAS) chez les filles. Chez les garçons, le taux de cortisol salivaire maternel est au contraire corrélé négativement avec l'émotivité négative des nourrissons.

Werner et al. (172) ont mis en évidence une association significative entre taux de cortisol salivaire maternel (mesurés au 3^{ème} trimestre) et réactivité émotionnelle, évaluée par l'IBQ-R. Notons que les conclusions sont à nuancer puisque le cortisol maternel comme seul marqueur de stress maternel est débattu, d'autant plus que le cortisol salivaire maternel n'était pas corrélé au stress perçu dans l'étude de Werner et al. (172).

f. Synthèse

Onze des douze études incluses retrouvent une association significative entre SMPN et tempérament du nourrisson. Cinq des neuf études évaluant l'anxiété comme type de stress retrouvent des résultats significatifs et deux des trois études évaluant le stress perçu trouvent une corrélation. Toutes les études ayant pris en compte l'état psychique de la mère en post-partum comme covariable ont retrouvé des résultats significatifs.

Cependant, ces études traitant de l'impact du SMPN sur le tempérament du nourrisson ont leurs limites. En effet, les échelles d'évaluation des nourrissons sont majoritairement effectuées par les mères, ce qui peut constituer un biais de mesure, car même si les questionnaires sont standardisés, les observations restent subjectives. Seules les études de Hill et al. (166) et Braithwaite et al. (163) utilisent l'échelle NBAS, dont la passation est faite par un professionnel, ce qui limite les biais. On peut effectivement penser que les mères stressées pendant la grossesse auront plus tendance à observer des caractéristiques négatives du tempérament chez leur nourrissons que les mères non stressées. Nous avons noté que les forces d'association étaient plus importantes lorsque les échelles étaient déclaratives. Dans chaque étude, il n'y a qu'une seule mesure du tempérament du nourrisson et une seule mesure du SMPN pendant la grossesse, ce qui pose problème sur le plan de la modélisation statistique pour mettre en évidence un lien statistiquement significatif, puisqu'on sait que le SMPN peut varier au cours de la grossesse, tout comme le tempérament du nourrisson qui peut évoluer au fur et à mesure des mois.

La majorité des études prennent en compte les covariables maternelles telles que l'anxiété maternelle postnatal. En revanche, la dépression du post-partum n'est considérée comme covariable que dans cinq des études, alors qu'elle pourrait avoir des conséquences sur le fonctionnement interactif mère-bébé, et ce de manière bidirectionnelle. Une mère dépressive peut percevoir leur enfant comme ayant un tempérament plus « difficile » que les mères non dépressives, et inversement, un tempérament considéré comme « difficile » peut avoir un impact sur les interactions de la dyade et un rôle dans l'étiologie de la dépression du post-partum (160,173). Malgré l'ajustement sur la symptomatologie dépressive en postpartum, quatre des cinq études trouvent des résultats significatifs, ce qui suggère tout de même une association entre SMPN et tempérament du nourrisson, indépendamment de la dépression postnatale.

5. Impact du SMPN sur l'attention auditive

L'attention auditive est un aspect clé du fonctionnement neurocognitif précoce et est vitale pour l'acquisition ultérieure de compétences langagières (174).

Deux études de notre revue ont porté sur les effets de l'anxiété maternelle pendant la grossesse sur l'attention auditive du nourrisson et ont mesuré les potentiels évoqués cognitifs en réponse à des stimuli auditifs.

Tableau 5 : Études explorant l'impact du SMPN sur l'attention auditive du nourrisson

Auteur (année)	Design	Population	Méthodes d'évaluation	Principaux résultats
Otte (2015) (175)	<ul style="list-style-type: none"> • Cohorte prospective évaluant l'association entre - Anxiété - Attention auditive du nourrisson • Méthodes statistiques : <i>ANCOVA</i> 	N = 82 dyades Pays-Bas	<ul style="list-style-type: none"> - Mère : STAI et SCL-90 à 15 SA - Nourrisson : stimuli visuel/auditif et potentiels évoqués cognitifs mesurés par l'EEG à 9 mois - Contrôle par anxiété postnatale 	- Amplitudes P350 plus grandes en réponse à des vocalisations craintives
Van Den Heuvel (2015) (176)	<ul style="list-style-type: none"> • Cohorte prospective évaluant l'association entre - Anxiété maternelle - Attention auditive du nourrisson • Méthodes statistiques : <i>coefficient de corrélation de Pearson, ANCOVA</i> 	N = 79 dyades Pays-Bas	<ul style="list-style-type: none"> - Mère : SCL-90 à 15 SA - Nourrisson : potentiels évoqués cognitifs mesurés par EEG à 9 mois - Contrôle par anxiété postnatale 	- Association positive significative entre l'anxiété maternelle prénatale et hautes amplitude N250

Otte et al. (175) ont étudié des nourrissons âgés de 9 mois ; il a été présenté à des nourrissons des expressions faciales émotionnelles (heureuses/craintives) suivies d'une vocalisation congruente ou non (heureuse/craintive). Ces stimuli visuels et auditifs émanaient de femmes inconnues des nourrissons. Un EEG mesurait parallèlement les potentiels évoqués cognitifs. Les résultats ont indiqué que les nourrissons exposés à des niveaux plus élevés d'anxiété maternelle avant la naissance (à 15 SA) présentaient des réponses cérébrales électro-physiologiques plus grandes en réponse à des vocalisations craintives, quel que soit le type d'expression faciale. Cette réponse peut indiquer une attention accrue (ou une vigilance accrue) aux vocalisations craintives.

Dans l'étude de cohorte de Van Den Heuvel et al. (176), 79 femmes enceintes ont rempli des questionnaires d'auto-évaluation tous les trimestres de la grossesse. Les résultats ont trouvé que les nourrissons âgés de 9 mois exposés à des mères ayant un niveau d'anxiété maternelle élevé à 15-22 SA allouaient davantage de ressources attentionnelles à des sons standard fréquents. Cela pourrait indiquer une vigilance accrue chez les nourrissons nés de mères très anxieuses lors de la grossesse, et ce indépendamment d'une anxiété postnatale.

V. DISCUSSION

1. Analyse des résultats

Dans cette revue non exhaustive de la littérature, nous avons exploré les connaissances actuelles à propos de l'impact du SMPN sur les caractéristiques néonatales et développementales du nourrisson. Il en résulte un faisceau d'arguments en faveur de l'assertion selon laquelle le stress ou l'anxiété de la mère pendant la grossesse peuvent modifier le développement de son fœtus et de son enfant.

a. Type de stress

Dans cette revue, nous avons trouvé que l'association entre SMPN et caractéristiques développementales du nourrisson paraissait plus « robuste » lorsque le SMPN était défini comme l'exposition à des événements potentiellement traumatisant durant la grossesse ou comme l'anxiété maternelle prénatale. En effet, les six études traitant de l'exposition à un événement traumatique ont toutes trouvé des impacts sur les caractéristiques développementales du nourrisson. Même si le nombre d'études incluses pour ce type de stress est faible, c'est le seul pour lequel les résultats sont homogènes. L'anxiété prénatale semble avoir également des conséquences sur le nourrisson puisque 19 des 28 études incluses trouvaient des résultats significatifs.

Concernant le stress spécifique de la grossesse et le stress lié à des événements de vie, les résultats sont nuancés car la moitié des articles ne retrouvent pas d'association. L'association la moins « robuste » semble concerner le stress perçu, puisque seulement quatre des quatorze études incluses ont retrouvé une association significative entre stress perçu et caractéristiques développementales du nourrisson.

b. Trimestre d'exposition

Dans notre revue, nous avons trouvé que l'association entre SMPN et caractéristiques développementales du nourrisson paraît plus forte lorsque l'exposition au SMPN intervient durant le 1^{er} et le 2^{ème} trimestre de grossesse par rapport au 3^{ème} trimestre.

c. Facteurs confondants

La plupart des études ayant pris en compte d'éventuels facteurs confondants, tels que la consommation de tabac et l'état psychique maternel en post-partum trouvent que le SMPN a tout de même un impact sur la trajectoire développementale du nourrisson. En effet, quatorze des quinze études incluant ces covariables dans leurs analyses statistiques mettent en évidence l'association entre SMPN et caractéristiques développementales du nourrisson, ce qui suggérerait un impact direct du SMPN, indépendamment des consommations de toxiques et du stress postnatal.

Notre travail n'étant pas une méta-analyse, nous ne pouvons évidemment pas conclure à un lien de causalité entre SMPN et certaines caractéristiques développementales du nourrisson. Le SMPN semble à appréhender dans un processus multifactoriel plus large avec des facteurs modérateurs propres au bébé, à la mère, à l'environnement et à la période postnatale.

2. Facteurs de modération possibles

a. Facteurs de modération propres au nourrisson

Parmi ces facteurs intrinsèques à l'enfant, plusieurs pistes semblent se dégager. Le sexe du nourrisson pourrait jouer un rôle puisque que les conséquences du SMPN ne sont pas les mêmes dans certaines études selon le sexe, le SMPN ayant un impact sur le tempérament préférentiellement chez les garçons (163,170), et sur les paramètres de naissance préférentiellement chez les filles (143,154). Le SMPN est également à envisager dans le cadre plus large des interactions gènes-environnement avec l'implication du bagage génétique, et notamment des polymorphismes de certains gènes de l'enfant (88,98), comme modérateur du lien entre SMPN et caractéristiques développementales du nourrisson. Ces facteurs modérateurs génétiques pourraient expliquer les différences phénotypiques trouvées dans les résultats. Cela irait dans le sens de l'hypothèse de sensibilisation au stress suggérant que les réactions de stress dysfonctionnelles au cours de la vie sont liées à la fois à une prédisposition génétique et à des facteurs de stress précoces (notamment prénatals) qui conduisent à une altération du fonctionnement de l'axe HPA (177).

b. Facteurs de modération propres à la mère

Plusieurs études ont mis en évidence une modération de l'impact du SMPN par des facteurs intrinsèques à la mère. Parmi eux, les caractéristiques ethniques et le soutien social se posent comme potentiel facteur modérateur de cette association (133,141). Le SMPN peut également avoir des conséquences via des changements comportementaux observés chez la mère soumise au SMPN,

comme la consommation de tabac et autres toxiques. On sait qu'une mère stressée aura plus tendance à consommer du tabac à visée auto-thérapeutique, et que cette consommation peut avoir des conséquences sur le développement du fœtus, avec un risque de prématurité et de faible poids de naissance (178). L'anxiété et la dépression maternelle en post-partum peuvent être considérés comme facteurs confondant, puisque cela peut avoir des conséquences sur les interactions mère-enfant.

Les facteurs modérateurs propres à la mère ont cependant été pris en compte dans une grande majorité des études incluses, avec des résultats ajustés qui restent significatifs. Cela suggère qu'il existerait une association directe entre SMPN et caractéristiques développementales du nourrisson et que les facteurs maternels peuvent donc expliquer une part mais pas la totalité de ces associations.

3. Méthodes d'évaluation

Cette dimension est ressortie comme un facteur majeur de limitation dans notre travail. Nous l'avons vu, la définition du SMPN ne fait pas consensus, beaucoup d'études définissant le SMPN comme un état émotionnel incluant aussi bien les troubles anxieux, les troubles de stress post-traumatiques que les événements de vie, et utilisant donc des méthodes d'évaluation variées. Les méthodes d'évaluation du SMPN sont de ce fait hétérogènes et dépendent de la définition conceptuelle que l'auteur utilise pour définir le « stress ». Il s'agit d'outils psychométriques, qui même s'ils sont validés méthodologiquement, restent des mesures subjectives du SMPN, à fortiori lorsque ce sont des auto-questionnaires. En outre, certaines échelles utilisées n'ont pas toutes été validées méthodologiquement chez la femme enceinte sachant que cette période est potentiellement parfois anxiogène.

Les méthodes d'évaluation neurocognitive des nourrissons sont également discutables puisque ce sont des mesures transversales, à un instant T dans la vie du bébé. Selon les études, la passation des échelles s'effectue à différents moments de la vie du nourrisson, et peuvent être passées à quelques jours de vie comme à 6 mois après la naissance. Certaines d'entre elles se basent sur la perception qu'a la mère de son nourrisson puisque ce sont des échelles déclaratives, ce qui rend les résultats subjectifs.

4. Population étudiée

Nous pouvons constater que la population étudiée est en majorité occidentale, et que peu d'études sont effectuées dans des pays à faibles revenus ou à revenus intermédiaires. Les résultats sont donc non extrapolables à l'ensemble de la population mondiale.

Il est à noter qu'aucune des études de notre revue n'a pris en compte les caractéristiques psychologiques du partenaire, au-delà du soutien social qu'il peut représenter pour la mère. Cela semble problématique puisque qu'un stress ou une dépression postnatale chez le partenaire pourrait également avoir des conséquences sur les liens d'attachement parent-enfant, engendrer un impact négatif sur le développement de l'enfant, et devenir un possible biais.

5. Limites

Plusieurs limites sont à souligner dans notre étude. Il s'agit d'une revue non exhaustive des études portant sur le SMPN et son impact sur les caractéristiques développementales du nourrisson, elle présente donc un plus faible niveau de preuve qu'une revue exhaustive ou qu'une méta-analyse.

En dépit du fait d'avoir « uniformisé » les études incluses dans notre revue en incluant les études prospectives longitudinales ayant des constructions méthodologiques similaires et comparables, tirer des conclusions de l'ensemble de ces études semble complexe puisque les articles inclus possèdent des critères de qualité de niveau B, au stade de présomption scientifique.

Concernant les méthodes d'évaluation du SMPN et du développement du nourrisson, il ne nous a pas toujours été possible d'accéder aux échelles psychométriques d'évaluation sélectionnées pour notre revue, ce qui ne nous a limité dans notre discussion de la problématique.

Par ailleurs, l'évaluation du développement du nourrisson à un instant T ne permet pas d'appréhender son développement de façon longitudinale et exhaustive et il manque des études en ce sens.

Pour finir, notre travail de recherche s'est concentré sur les articles publiés. Les articles n'ayant pas été publiés étant en général ceux qui ne retrouvent pas de résultats significatifs, cela représente un biais non négligeable.

6. Implications cliniques

Notre travail a permis de souligner l'intérêt d'être attentif à la santé mentale des femmes durant leur grossesse. La Haute Autorité de Santé recommande la réalisation d'un entretien prénatal précoce durant le 1^{er} trimestre de grossesse. Il s'agit d'un entretien individuel ou en couple, qui devrait être systématiquement proposé. L'objectif est d'apprécier la santé globale de la femme enceinte, de conforter le couple dans son projet de naissance, de les informer sur les recommandations de suivi et de repérer les situations de vulnérabilité parentale (179). Même s'il ne s'agit pas d'un entretien psychiatrique, ce temps d'échange pourrait constituer un moment propice à la recherche d'un stress maternel prénatal, en questionnant sur l'existence d'une anxiété maternelle ou d'éventuels événements de vie, pour ensuite orienter et cibler plus précisément le dépistage à l'aide d'échelles d'évaluation psychométriques du SMPN. Il paraît également nécessaire d'effectuer une évaluation répétée lors des consultations de suivi de grossesse qui très majoritairement sont normales sur le plan obstétrical. Ce dépistage permettrait de repérer les femmes vulnérables sur le plan psychique et de pouvoir mettre en place des interventions en prénatal et en post-partum.

Concernant les perspectives interventionnelles, plusieurs méthodes, tel le yoga ou la musique, se révèlent efficaces pour réduire l'anxiété et le stress prénatal (180,181). Néanmoins, peu d'études prospectives ont évalué l'effet de ces interventions sur le nouveau-né. Van den Heuvel suggère que la pratique de la pleine conscience (*mindfulness*) chez la mère pendant la grossesse pourrait avoir des effets positifs sur le développement du nourrisson. Cette association peut être médiée par les symptômes d'anxiété chez les femmes enceintes (171). Hall et al. (182) suggèrent que les recherches sur l'efficacité de la pleine conscience lors de la grossesse sur les caractéristiques développementales du nourrisson sont insuffisantes et préconisent la conduite d'essais contrôlés randomisés longitudinaux. Seules quelques études ont examiné les effets des facteurs favorisant le bien-être émotionnel de la femme enceinte. Selon Stapleton et al., les mères bénéficiant d'un soutien important de la part de leurs partenaires pendant la grossesse signalaient moins de caractéristiques émotionnelles négatives chez le nouveau-né (183).

7. Perspectives de recherche

Au regard de notre travail, il conviendrait de pouvoir homogénéiser la définition du stress maternel prénatal pour les recherches futures. Il semblerait également nécessaire de pouvoir se centrer sur les facteurs modérant l'association entre SMPN et caractéristiques développementales du nourrisson. Il paraît en outre indispensable d'orienter la recherche sur le rôle du partenaire et de son état psychique, au-delà du soutien social qu'il peut apporter à la mère. Enfin, au vu du contexte sociétal actuel, il semble important d'acquérir des données concernant les populations migrantes, les femmes enceintes issues de ces populations ayant plus de risques de vivre un événement potentiellement traumatisant et du stress au quotidien (que ce soit dans leur pays d'origine ou lors du déplacement migratoire), dans le but de pouvoir les prendre en charge de manière adaptée.

Notre travail met en lumière la nécessité de dépister les stress durant la grossesse, afin de rechercher les futures mères vulnérables pour ensuite intervenir sur plusieurs niveaux. Avant tout, effectuer de la prévention primaire en prenant en charge les femmes enceintes stressées pour éviter des éventuelles conséquences négatives sur le nourrisson. Dans un second temps, prendre en charge la dyade dans un réseau de périnatalité afin d'éviter la pérennisation à long terme des conséquences négatives sur le plan émotionnel, comportementale et cognitif chez le nourrisson.

CONCLUSION

Malgré certaines limites méthodologiques, il existe maintenant un faisceau de preuves pour dire que le stress maternel prénatal pourrait influencer le développement du nourrisson et ses caractéristiques néonatales. Ainsi, il paraît indispensable d'évaluer régulièrement les affects de la future mère lors du suivi classique de grossesse.

Pour autant, les soins émotionnels chez la femme enceinte semblent être à l'heure actuelle un aspect souvent négligé de la médecine obstétricale. Lors du suivi de grossesse, l'évaluation du stress prénatal chez les femmes enceintes par différentes échelles psychométriques validées pourrait être opportun pour dépister les femmes stressées, les prendre en charge, et prévenir les conséquences négatives sur le nourrisson. Une attention particulière pourrait être portée au 2^{ème} trimestre de grossesse, qui semble être une période de sensibilité accrue du fœtus au SMPN.

Plusieurs pistes de réflexion semblent pertinentes pour l'avenir : premièrement, la mise en place d'autres études afin de préciser les éventuelles vulnérabilités fœtales individuelles. Ces médiations par certains facteurs intrinsèques fœtaux pourraient expliquer l'hétérogénéité des résultats dans le domaine et donner des perspectives quant à un dépistage ciblé du SMPN chez la femme enceinte. Deuxièmement, une évaluation de l'efficacité des programmes de prise en charge du SMPN non seulement sur le stress prénatal mais aussi sur les caractéristiques développementales du nourrisson. Enfin, pouvoir mieux identifier les périodes de vulnérabilité accrue pendant la grossesse, en utilisant des mesures répétées du SMPN, qui permettraient de préciser l'impact d'un stress aigu par rapport à une exposition plutôt chronique.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Cannon WB. Bodily changes in pain, hunger, fear and rage. D. Appleton and compagny; 1929.
2. Bernard C. Introduction à l'étude de la médecine expérimentale. Paris: JB Baillières et fils; 1865.
3. Cannon WB. The emergency function of the adrenal medulla in pain and the major emotions. *Am J Physiol.* 2 févr 1914;33(2):356-72.
4. Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1 mai 1998;10(2):230a-231.
5. Selye H. Pharmacological classification of steroid hormones. *Nature.* juill 1941;148(3742):84-5.
6. Vale W, Spiess J, Rivier C, Rivier J. Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin. *Science.* 18 sept 1981;213(4514):1394-7.
7. McEwen BS. Neurobiological and systemic effects of chronic stress. *Chronic Stress* Thousand Oaks. 2017;1.
8. McEwen BS. Stress and hippocampal plasticity. *Annu Rev Neurosci.* juill 1999;22(1):105.
9. McEwen BS, Bowles NP, Gray JD, Hill MN, Hunter RG, Karatsoreos IN, et al. Mechanisms of stress in the brain. *Nat Neurosci.* oct 2015;18(10):1353-63.
10. Lazarus R, Folkman S. *Stress, Appraisal, and Coping.* New-York: Springer; 1984.
11. Roozendaal B, McEwen BS, Chattarji S. Stress, memory and the amygdala. *Nat Rev Neurosci.* juin 2009;10(6):423-33.
12. Rothwell NJ. Central effects of CRF on metabolism and energy balance. *Neurosci Biobehav Rev.* 5 déc 1989;14:263-71.
13. Rivest S, Rivier C. The Role of Corticotropin-Releasing Factor and Interleukin-1 in the Regulation of Neurons Controlling Reproductive Functions. *Endocr Rev.* avr 1995;16(2):177-99.
14. Koob GF. Corticotropin-releasing factor, norepinephrine, and stress. *Biol Psychiatry.* 1 nov 1999;46(9):1167-80.
15. Moisan M-P, Le Moal M. Le stress dans tous ses états. *médecine/sciences.* juin 2012;28(6-7):612-7.
16. Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS. The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocr Rev.* août 1986;7(3):284-301.
17. Palazzolo J, Arnaud J. Contrôle perçu et lieu de contrôle : une approche plurifactorielle. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* juin 2015;173(5):412-8.

18. Endler NS, Parker JD. Multidimensional assessment of coping: A critical evaluation. *J Pers Soc Psychol.* mai 1990;58(5):844-54.
19. Bridou M, Aguerre C. L'anxiété envers la santé : définition et intérêt clinique d'un concept novateur et heuristique. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* août 2012;170(6):375-81.
20. Bourin M. Bases anatomiques et neurobiologiques de l'anxiété. *Psychiatre Sci Hum Neurosci.* 2013;11(3):39-52.
21. Paykel ES. Life events and affective disorders. *Acta Psychiatr Scand.* 2003;108(s418):61-6.
22. Tennant C. Life events, stress and depression: a review of recent findings. *Aust N Z J Psychiatry.* avr 2002;36(2):173-82.
23. Hammen C. Stress and depression. *Annu Rev Clin Psychol.* avr 2005;1(1):293-319.
24. Gold PW. Clinical and biochemical manifestations of depression. *N Engl J Med.* 18 août 1988;319(7):413-20.
25. Plotsky PM, Owens MJ, Nemeroff CB. Psychoneuroendocrinology of depression : hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychiatr Clin North Am.* 1 juin 1998;21(2):293-307.
26. Bifulco A, Brown GW, Moran P, Ball C, Campbell C. Predicting depression in women: the role of past and present vulnerability. *Psychol Med.* janv 1998;28(1):39-50.
27. Brown GW, Andrews B, Bifulco A, Veiel H. Self-esteem and depression. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* juill 1990;25(4):200-9.
28. Crocq L. Stress et trauma. In: *Traumatismes psychiques Prise en charge psychologique des victimes.* Issy-les-Moulineaux; 2007. p. 8-16.
29. LeDoux JE. Emotion Circuits in the Brain. *Annu Rev Neurosci.* juill 2000;23(1):155.
30. Holmes TH, Rahe RH. The social readjustment rating scale. *J Psychosom Res.* août 1967;11(2):213-8.
31. Guillet L, Hermand D. Critique de la mesure du stress. *Année Psychol.* 2006;106(1):129-63.
32. Paykel ES. The interview for recent life events. *Psychol Med.* mars 1997;27(2):301-10.
33. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A Global Measure of Perceived Stress. *J Health Soc Behav.* déc 1983;24(4):385-96.
34. Lee E-H. Review of the psychometric evidence of the perceived stress scale. *Asian Nurs Res.* 1 déc 2012;6(4):121-7.
35. Ferguson E, Matthews G, Cox T. The appraisal of life events (ALE) scale: reliability and validity. *Br J Health Psychol.* mai 1999;4(2):97-116.
36. Blanchard EB, Jones-Alexander J, Buckley TC, Forneris CA. Psychometric properties of the PTSD checklist (PCL). *Behav Res Ther.* août 1996;34(8):669-73.
37. Weiss DS. The Impact of Event Scale: Revised. In: *Cross-cultural assessment of psychological trauma and PTSD international and cultural psychology series.* Winston JP, Tang CS (eds). Boston: Springer; 2007. p. 219-38.

38. Brunet A, Weiss DS, Metzler TJ, Best SR, Neylan TC, Rogers C, et al. The peritraumatic distress inventory: a proposed measure of PTSD criterion A2. *Am J Psychiatry*. sept 2001;158(9):1480-5.
39. Spielberger CD, Gorsuch R, Lushene R. *The State-Trait Anxiety Inventory (Test Manuel)*. Palo Alto, California: Consulting Psychologists Press; 1970.
40. Beck AT, Brown G, Steer RTA. An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*. 1988;893–897.
41. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-70.
42. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32:50-5.
43. Derogatis LR, Lipman RS, Covi L. SCL-90: an outpatient psychiatric rating scale--preliminary report. *Psychopharmacol Bull*. janv 1973;9(1):13-28.
44. Goldberg DP, Hillier VF. A scaled version of the General Health Questionnaire. *Psychol Med*. févr 1979;9(1):139-45.
45. Goland RS, Wardlaw SL, Blum M, Tropper PJ, Stark RI. Biologically active corticotropin-releasing hormone in maternal and fetal plasma during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. oct 1988;159(4):884-90.
46. Riley SC, Challis JRG. Corticotrophin-releasing hormone production by the placenta and fetal membranes. *Placenta*. mars 1991;12(2):105-19.
47. Bertherat J, Billaud L, Guilhaume B. Pathologie de l'axe corticotrope et grossesse. *Ann Endocrinol*. 2002;63(5):452-6.
48. Grammatopoulos D, Milton NGN, Hillhouse EW. The human myometrial CRH receptor: G proteins and second messengers. *Mol Cell Endocrinol*. mars 1994;99(2):245-50.
49. Rosner W. The functions of corticosteroid-binding globulin and sex hormone-binding globulin: recent advances. *Endocr Rev*. févr 1990;11(1):80-91.
50. Lorenzino L, Mikolajczak M. Maman stressée, grossesse perturbée ? Influences du stress prénatal sur la grossesse et l'enfant. In *Stress et défis de la parentalité*. De Boeck Supérieur. 2015. p. 41-60.
51. Christian LM. Physiological reactivity to psychological stress in human pregnancy: current knowledge and future directions. *Prog Neurobiol*. nov 2012;99(2):106-16.
52. Lockwood CJ, Radunovic N, Nastic D, Petkovic S, Aigner S, Berkowitz GS. Corticotropin-releasing hormone and related pituitary-adrenal axis hormones in fetal and maternal blood during the second half of pregnancy. *J Perinat Med*. 1996;24:243-51.
53. Kajantie E, Dunkel L, Turpeinen U, Stenman U-H, Wood PJ, Nuutila M, et al. Placental 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase-2 and fetal cortisol/cortisone shuttle in small preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 janv 2003;88(1):493-500.

54. Entringer S, Buss C, Shirtcliff EA, Cammack AL, Yim IS, Chicz-DeMet A, et al. Attenuation of maternal psychophysiological stress responses and the maternal cortisol awakening response over the course of human pregnancy. *Stress Amst Neth.* mai 2010;13(3):258-68.
55. Lobel M, Dunkel-schetter C. Conceptualizing stress to study effects on health: environmental, perceptual, and emotional components. *Anxiety Res.* nov 1990;3(3):213-30.
56. Lobel M, Dunkel-Schetter C, Scrimshaw SC. Prenatal maternal stress and prematurity: a prospective study of socioeconomically disadvantaged women. *Health Psychol.* 1992;11(1):32-40.
57. Rallis S, Skouteris H, McCabe M, Milgrom J. A prospective examination of depression, anxiety and stress throughout pregnancy. *Women Birth.* 1 déc 2014;27(4):e36-42.
58. DeSocio JE. Epigenetics, maternal prenatal psychosocial stress, and infant mental health. *Arch Psychiatr Nurs.* 1 déc 2018;32(6):901-6.
59. Zijlmans MAC, Riksen-Walraven JM, de Weerth C. Associations between maternal prenatal cortisol concentrations and child outcomes: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* juin 2015;53:1-24.
60. Cherak SJ, Giesbrecht GF, Metcalfe A, Ronksley PE, Malebranche ME. The effect of gestational period on the association between maternal prenatal salivary cortisol and birth weight: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 1 août 2018;94:49-62.
61. Davis EP, Glynn LM, Waffarn F, Sandman CA. Prenatal Maternal Stress Programs Infant Stress Regulation. *J Child Psychol Psychiatry.* févr 2011;52(2):119-29.
62. 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. *Dev Neurosci.* 2009;31(4):285-92.
63. Challis JRG, Sloboda D, Matthews SG, Holloway A, Alfaidy N, Patel FA, et al. The fetal placental hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis, parturition and post natal health. *Mol Cell Endocrinol.* 20 déc 2001;185(1):135-44.
64. Holzman C, Jetton J, Siler-Khodr T, Fisher R, Rip T. Second trimester corticotropin-releasing hormone levels in relation to preterm delivery and ethnicity. *Obstet Gynecol.* 1 mai 2001;97(5, Part 1):657-63.
65. McLean M, Bisits A, Davies J, Woods R, Lowry P, Smith R. A placental clock controlling the length of human pregnancy. *Nat Med.* mai 1995;1(5):460-3.
66. Wadhwa PD, Porto M, Garite TJ, Chicz-DeMet A, Sandman CA. Maternal corticotropin-releasing hormone levels in the early third trimester predict length of gestation in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1 oct 1998;179(4):1079-85.
67. Meaney MJ, Diorio J, Francis D, Widdowson J, LaPlante P, Caldji C, et al. Early environmental regulation of forebrain glucocorticoid receptor gene expression: implications for adrenocortical responses to stress. *Dev Neurosci.* 1996;18(1-2):49-60.
68. Huizink AC, Mulder EJH, Buitelaar JK. Prenatal stress and risk for psychopathology: specific

- effects or induction of general susceptibility? *Psychol Bull.* janv 2004;130(1):115-42.
69. Wadhwa PD, Garite TJ, Porto M, Glynn L, Chicz-DeMet A, Dunkel-Schetter C, et al. Placental corticotropin-releasing hormone (CRH), spontaneous preterm birth, and fetal growth restriction: A prospective investigation. *Am J Obstet Gynecol.* 1 oct 2004;191(4):1063-9.
70. Teixeira JMA, Fisk NM, Glover V. Association between maternal anxiety in pregnancy and increased uterine artery resistance index: cohort based study. *BMJ.* 16 janv 1999;318(7177):153-7.
71. Vreeburg SA, Zitman FG, van Pelt J, DeRijk RH, Verhagen JCM, van Dyck R, et al. Salivary Cortisol Levels in Persons With and Without Different Anxiety Disorders: *Psychosom Med.* mai 2010;72(4):340-7.
72. Evans LM, Myers MM, Monk C. Pregnant women's cortisol is elevated with anxiety and depression — but only when comorbid. *Arch Womens Ment Health.* juill 2008;11(3):239-48.
73. Bleker LS, Roseboom TJ, Vrijkotte TG, Reynolds RM, de Rooij SR. Determinants of cortisol during pregnancy – The ABCD cohort. *Psychoneuroendocrinology.* 1 sept 2017;83:172-81.
74. Sarkar P, Bergman K, Fisk NM, Glover V. Maternal anxiety at amniocentesis and plasma cortisol. *Prenat Diagn.* 1 juin 2006;26(6):505-9.
75. Diego MA, Jones NA, Field T, Hernandez-Reif M, Schanberg S, Kuhn C, et al. Maternal Psychological Distress, Prenatal Cortisol, and Fetal Weight: *Psychosom Med.* sept 2006;68(5):747-53.
76. Obel C, Hedegaard M, Henriksen TB, Secher NJ, Olsen J, Levine S. Stress and salivary cortisol during pregnancy. *Psychoneuroendocrinology.* août 2005;30(7):647-56.
77. Glover V, Bergman K, Sarkar P, O'Connor TG. Association between maternal and amniotic fluid cortisol is moderated by maternal anxiety. *Psychoneuroendocrinology.* avr 2009;34(3):430-5.
78. Kajantie E, Dunkel L, Turpeinen U, Stenman U-H, Andersson S. Placental 11 β -HSD2 activity, early postnatal clinical course, and adrenal function in extremely low birth weight infants. *Pediatr Res.* 1 avr 2006;59(4):575-8.
79. Holmes MC. The mother or the fetus? 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 null mice provide evidence for direct fetal programming of behavior by endogenous glucocorticoids. *J Neurosci.* 5 avr 2006;26(14):3840-4.
80. Felger JC. Imaging the role of inflammation in mood and anxiety-related disorders. *Curr Neuropharmacol.* juin 2018;16(5):533-58.
81. Miller AH, Haroon E, Raison CL, Felger JC. Cytokine targets in the brain: impact on neurotransmitters and neurocircuits. *Depress Anxiety.* avr 2013;30(4):297-306.
82. Diz-Chaves Y, Astiz M, Bellini MJ, Garcia-Segura LM. Prenatal stress increases the expression of proinflammatory cytokines and exacerbates the inflammatory response to LPS in the hippocampal formation of adult male mice. *Brain Behav Immun.* 1 févr 2013;28:196-206.
83. Hanssens S, Salzet M, Vinatier D. Aspects immunologiques de la grossesse. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 20 oct 2012;41(7):595-611.

84. Karlsson L, Nousiainen N, Scheinin NM, Maksimow M, Salmi M, Lehto SM, et al. Cytokine profile and maternal depression and anxiety symptoms in mid-pregnancy—the FinnBrain Birth Cohort Study. *Arch Womens Ment Health*. févr 2017;20(1):39-48.
85. Walsh K, Basu A, Werner E, Lee S, Feng T, Osborne LM, et al. Associations among child abuse, depression, and interleukin 6 in pregnant adolescents. *Psychosom Med*. oct 2016;78(8):920-30.
86. Blackmore ER, Moynihan JA, Rubinow DR, Pressman EK, Gilchrist M, O'Connor TG. Psychiatric symptoms and proinflammatory cytokines in pregnancy. *Psychosom Med*. oct 2011;73(8):656-63.
87. 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*. août 2018;30(03):843-54.
88. Qiu A, Tuan TA, Ong ML, Li Y, Chen H, Rifkin-Graboi A, et al. COMT haplotypes modulate associations of antenatal maternal anxiety and neonatal cortical morphology. *Am J Psychiatry*. 31 oct 2014;172(2):163-72.
89. Grossman MH, Emanuel BS, Budarf ML. Chromosomal mapping of the human catechol-O-methyltransferase gene to 22q11.1→q11.2. *Genomics*. 1 avr 1992;12(4):822-5.
90. Braithwaite E, Kundakovic M, Ramchandani P, Murphy S, Champagne F. Maternal prenatal depressive symptoms predict infant NR3C1 1F and BDNF IV DNA methylation. *Epigenetics*. 15 avr 2015;10(5):408-17.
91. Hompes T, Izzi B, Gellens E, Morreels M, Fieuws S, Pexsters A, et al. Investigating the influence of maternal cortisol and emotional state during pregnancy on the DNA methylation status of the glucocorticoid receptor gene (NR3C1) promoter region in cord blood. *J Psychiatr Res*. 1 juill 2013;47(7):880-91.
92. Mulligan C, D'Errico N, Stees J, Hughes D. Methylation changes at NR3C1 in newborns associate with maternal prenatal stress exposure and newborn birth weight. *Epigenetics*. 1 août 2012;7(8):853-7.
93. Monk C, Feng T, Lee S, Krupka I, Champagne FA, Tycko B. Distress during pregnancy: epigenetic regulation of placenta glucocorticoid-related genes and fetal neurobehavior. *Am J Psychiatry*. 1 juill 2016;173(7):705-13.
94. Perroud N, Rutembesa E, Paoloni-Giacobino A, Mutabaruka J, Mutesa L, Stenz L, et al. The Tutsi genocide and transgenerational transmission of maternal stress: epigenetics and biology of the HPA axis. *World J Biol Psychiatry*. mai 2014;15(4):334-45.
95. Sosnowski DW, Booth C, York TP, Amstadter AB, Kliwer W. Maternal prenatal stress and infant DNA methylation: A systematic review. *Dev Psychobiol*. mars 2018;60(2):127-39.
96. Chagnon YC, Potvin O, Hudon C, Prévaille M. DNA methylation and single nucleotide variants in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and oxytocin receptor (OXTR) genes are associated with anxiety/depression in older women. *Front Genet*. 30 juin 2015;6:230.

97. Kertes DA, Bhatt SS, Kamin HS, Hughes DA, Rodney NC, Mulligan CJ. BDNF methylation in mothers and newborns is associated with maternal exposure to war trauma. *Clin Epigenetics*. 30 juin 2017;9:68.
98. Chen L, Pan H, Tuan TA, Teh AL, MacIsaac JL, Mah SM, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism influences the association of the methylome with maternal anxiety and neonatal brain volumes. *Dev Psychopathol*. févr 2015;27(1):137-50.
99. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet*. avr 2012;13(4):260-70.
100. Borre YE, O’Keeffe GW, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med*. 1 sept 2014;20(9):509-18.
101. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The Placenta Harbors a Unique Microbiome. *Sci Transl Med*. 21 mai 2014;6(237):237ra65.
102. Aagaard K, Riehle K, Ma J, Segata N, Mistretta T-A, Coarfa C, et al. A Metagenomic Approach to Characterization of the Vaginal Microbiome Signature in Pregnancy. *PLoS ONE*. 13 juin 2012;7(6):e36466.
103. Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, Spor A, Laitinen K, Kling Bäckhed H, et al. Host Remodeling of the Gut Microbiome and Metabolic Changes during Pregnancy. *Cell*. 3 août 2012;150(3):470-80.
104. Zijlmans MAC, Korpela K, Riksen-Walraven JM, de Vos WM, de Weerth C. Maternal prenatal stress is associated with the infant intestinal microbiota. *Psychoneuroendocrinology*. mars 2015;53:233-45.
105. O’Mahony SM, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. Early-life adversity and brain development: Is the microbiome a missing piece of the puzzle? *Neuroscience*. 7 févr 2017;342:37-54.
106. Brunton RJ, Dryer R, Saliba A, Kohlhoff J. Pregnancy anxiety: a systematic review of current scales. *J Affect Disord*. mai 2015;176:24-34.
107. Solivan AE, Xiong X, Harville EW, Buekens P. Measurement of perceived stress among pregnant women: a comparison of two different instruments. *Matern Child Health J*. sept 2015;19(9):1910-5.
108. Birtchnell J, Evans C, Kennard J. The total score of the Crown-Crisp Experiential Index: a useful and valid measure of psychoneurotic pathology. *Br J Med Psychol*. sept 1988;61 (Pt 3):255-66.
109. Newham JJ, Westwood M, Aplin JD, Wittkowski A. State–trait anxiety inventory (STAI) scores during pregnancy following intervention with complementary therapies. *J Affect Disord*. déc 2012;142(1-3):22-30.
110. Meades R, Ayers S. Anxiety measures validated in perinatal populations: A systematic review. *J Affect Disord*. 1 sept 2011;133(1):1-15.
111. Glascoe FP. Early detection of developmental and behavioral problems. *Pediatr Rev*. 1 août

2000;21(8):272-80.

112. Räikkönen K, Pesonen A-K, O'Reilly JR, Tuovinen S, Kajantie E, Villa P, et al. Maternal depressive symptoms during pregnancy, placental expression of genes regulating glucocorticoid and serotonin function and infant regulatory behaviors. *Psychol Med.* nov 2015;45(15):3217-26.
113. Bates JE, Freeland CAB, Lounsbury ML. Measurement of Infant Difficultness. *Child Dev.* 1979;50(3):794-803.
114. Rothbart MK. Measurement of Temperament in Infancy. *Child Dev.* 1981;52:569-78.
115. Carey WB. A simplified method for measuring infant temperament. *J Pediatr.* 1 août 1970;77(2):188-94.
116. Thomas A, Chess S. Temperament and development. Oxford, England: Brunner/Mazel; 1977. 270 p.
117. Sanson A, Prior M, Garino E, Oberklaid F, Sewell J. The structure of infant temperament: factor analysis of the revised infant temperament questionnaire. *Infant Behav Dev.* janv 1987;10(1):97-104.
118. Kagan J, Snidman N. Infant predictors of inhibited and uninhibited profiles. *Psychol Sci.* 1991;2(1):40-4.
119. Brazelton TB. Neonatal behavioral assessment scale. London: Philadelphia: Spastics International Medical Publications: Heinemann Medical; J. B. Lippincott; 1973. 66 p. (Clinics in developmental medicine; no. 50).
120. Mullen E. Mullen Scales of Early Learning. AGS. American Guidance service; 1995.
121. Valero de Bernabé J, Soriano T, Albaladejo R, Juarranz M, Calle ME, Martínez D, et al. Risk factors for low birth weight: a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 10 sept 2004;116(1):3-15.
122. Zhu P, Tao F, Hao J, Sun Y, Jiang X. Prenatal life events stress: implications for preterm birth and infant birthweight. *Am J Obstet Gynecol.* 1 juill 2010;203(1):34.e1-34.e8.
123. Patel RM. Short and long-term outcomes for extremely preterm infants. *Am J Perinatol.* févr 2016;33(3):318.
124. Agarwal PK, Shi L, Rajadurai VS, Zheng Q, Yang PH, Khoo PC, et al. Factors affecting neurodevelopmental outcome at 2 years in very preterm infants below 1250 grams: a prospective study. *J Perinatol.* 1 juin 2018;38:1093-100.
125. Breslau N. Psychiatric Sequelae of Low Birth Weight. *Epidemiol Rev.* 1 janv 1995;17(1):96-106.
126. Littleton HL, Breitkopf CR, Berenson AB. Correlates of anxiety symptoms during pregnancy and association with perinatal outcomes: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 1 mai 2007;196(5):424-32.
127. Littleton HL, Bye K, Buck K, Amacker A. Psychosocial stress during pregnancy and perinatal outcomes: a meta-analytic review. *J Psychosom Obstet Gynecol.* déc 2010;31(4):219-28.
128. Ding X-X, Wu Y-L, Xu S-J, Zhu R-P, Jia X-M, Zhang S-F, et al. Maternal anxiety during

pregnancy and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *J Affect Disord.* 20 avr 2014;159:103-10.

129. Bussi eres E-L, Tarabulsky GM, Pearson J, Tessier R, Forest J-C, Gigu ere Y. Maternal prenatal stress and infant birth weight and gestational age: a meta-analysis of prospective studies. *Dev Rev.* juin 2015;36:179-99.

130. Baibazarova E, Van de Beek C, Cohen-Kettenis PT, Buitelaar J, Shelton KH, Van Goozen SHM. Influence of prenatal maternal stress, maternal plasma cortisol and cortisol in the amniotic fluid on birth outcomes and child temperament at 3 months. *Psychoneuroendocrinology.* juin 2013;38(6):907-15.

131. Catov JM, Abatamarco DJ, Markovic N, Roberts JM. Anxiety and optimism associated with gestational age at birth and fetal growth. *Matern Child Health J.* sept 2010;14(5):758-64.

132. Dancause KN, Laplante DP, Oremus C, Fraser S, Brunet A, King S. Disaster-related prenatal maternal stress influences birth outcomes: Project Ice Storm. *Early Hum Dev.* 1 d ec 2011;87(12):813-20.

133. Dominguez TP, Dunkel-Schetter C, Glynn LM, Hobel C, Sandman CA. Racial differences in birth outcomes: the role of general, pregnancy, and racism stress. *Health Psychol.* 2008;27(2):194-203.

134. Field T, Diego M, Hernandez-Reif M, Figueiredo B, Deeds O, Ascencio A, et al. Comorbid depression and anxiety effects on pregnancy and neonatal outcome. *Infant Behav Dev.* f evr 2010;33(1):23.

135. Hosseini SM, Biglan MW, Larkby C, Brooks MM, Gorin MB, Day NL. Trait anxiety in pregnant women predicts offspring birth outcomes. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2009;23(6):557-66.

136. Ibanez G, Charles M-A, Forhan A, Magnin G, Thiebaugeorges O, Kaminski M, et al. Depression and anxiety in women during pregnancy and neonatal outcome: Data from the EDEN mother-child cohort. *Early Hum Dev.* ao t 2012;88(8):643-9.

137. Kramer MS, Lydon J, Seguin L, Goulet L, Kahn SR, McNamara H, et al. Stress pathways to spontaneous preterm birth: the role of stressors, psychological distress, and stress hormones. *Am J Epidemiol.* 1 juin 2009;169(11):1319-26.

138. Liou S-R, Wang P, Cheng C-Y. Effects of prenatal maternal mental distress on birth outcomes. *Women Birth.* 1 ao t 2016;29(4):376-80.

139. Nasreen HE, Kabir ZN, Forsell Y, Edhborg M. Low birth weight in offspring of women with depressive and anxiety symptoms during pregnancy: results from a population based study in Bangladesh. *BMC Public Health.* d ec 2010;10:515.

140. Seravalli L, Patterson F, Nelson DB. Role of perceived stress in the occurrence of preterm labor and preterm birth among urban women. *J Midwifery Womens Health.* juill 2014;59(4):374-9.

141. Szegda K, Bertone-Johnson ER, Pekow P, Powers S, Markenson G, Dole N, et al. Prenatal perceived stress and adverse birth outcomes among puerto rican women. *J Womens Health.* mai 2018;27(5):699-708.

142. Togher KL, Treacy E, O’Keeffe GW, Kenny LC. Maternal distress in late pregnancy alters obstetric outcomes and the expression of genes important for placental glucocorticoid signalling. *Psychiatry Res.* 1 sept 2017;255:17-26.
143. Wainstock T, Shoham-Vardi I, Glasser S, Anteby E, Lerner-Geva L. Fetal sex modifies effects of prenatal stress exposure and adverse birth outcomes. *Stress.* 2 janv 2015;18(1):49-56.
144. Xiong X, Harville EW, Buekens P, Mattison DR, Elkind-Hirsch K, Pridjian G. Exposure to Hurricane Katrina, post-traumatic stress disorder and birth outcomes. *Am J Med Sci.* août 2008;336(2):111-5.
145. Cohen S, Williamson G, Spacapan S, Oskamp S, Cohen S, Williamson G, et al. Perceived stress in a probability sample of the United States. In: *The Claremont Symposium on Applied Social Psychology The social psychology of health.* Thousand Oaks, CA, US: S. Spacapan & Oskamp (Eds.); 1988. p. 31-67.
146. Qiu A, Rifkin-Graboi A, Chen H, Chong Y-S, Kwek K, Gluckman PD, et al. Maternal anxiety and infants’ hippocampal development: timing matters. *Transl Psychiatry.* sept 2013;3(9):e306.
147. Rifkin-Graboi A, Meaney MJ, Chen H, Bai J, Hameed WB, Tint MT, et al. Antenatal Maternal Anxiety Predicts Variations in Neural Structures Implicated in Anxiety Disorders in Newborns. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* avr 2015;54(4):313-321.e2.
148. Scheinost D, Kwon SH, Lacadie C, Sze G, Sinha R, Constable RT, et al. Prenatal stress alters amygdala functional connectivity in preterm neonates. *NeuroImage Clin.* 10 août 2016;12:381-8.
149. Davis EP, Sandman CA. The timing of prenatal exposure to maternal cortisol and psychosocial stress is associated with human infant cognitive development. *Child Dev.* janv 2010;81(1):131-48.
150. Figueiredo B, Pacheco A, Costa R, Conde A, Teixeira C. Mother’s anxiety and depression during the third pregnancy trimester and neonate’s mother versus stranger’s face/voice visual preference. *Early Hum Dev.* août 2010;86(8):479-85.
151. Keim SA, Daniels JL, Dole N, Herring AH, Siega-Riz AM, Scheidt PC. A prospective study of maternal anxiety, perceived stress, and depressive symptoms in relation to infant cognitive development. *Early Hum Dev.* mai 2011;87(5):373-80.
152. Polanska K, Krol A, Merez-Kot D, Jurewicz J, Makowiec-Dabrowska T, Chiarotti F, et al. Maternal stress during pregnancy and neurodevelopmental outcomes of children during the first 2 years of life: prenatal stress and child development. *J Paediatr Child Health.* mars 2017;53(3):263-70.
153. Simcock G, Kildea S, Elgbeili G, Laplante DP, Stapleton H, Cobham V, et al. Age-related changes in the effects of stress in pregnancy on infant motor development by maternal report: The Queensland Flood Study. *Dev Psychobiol.* 1 juill 2016;58(5):640-59.
154. Simcock G, Laplante DP, Elgbeili G, Kildea S, Cobham V, Stapleton H, et al. Infant Neurodevelopment is Affected by Prenatal Maternal Stress: The QF2011 Queensland Flood Study. *Infancy.* mai 2017;22(3):282-302.

155. Wolf IA-C, Gilles M, Peus V, Scharnholtz B, Seibert J, Jennen-Steinmetz C, et al. Impact of prenatal stress on the dyadic behavior of mothers and their 6-month-old infants during a play situation: role of different dimensions of stress. *J Neural Transm.* 1 oct 2017;124(10):1251-60.
156. Tarabulsky GM, Pearson J, Vaillancourt-Morel M-P, Bussi eres E-L, Madigan S, Lemelin J-P, et al. Meta-Analytic Findings of the Relation Between Maternal Prenatal Stress and Anxiety and Child Cognitive Outcome: *J Dev Behav Pediatr.* janv 2014;35(1):38-43.
157. Kisilevsky BS, Hains SMJ, Lee K, Xie X, Huang H, Ye HH, et al. Effects of experience on fetal voice recognition. *Psychol Sci* 0956-7976. mai 2003;14(3):220-4.
158. Field TM, Cohen D, Garcia R, Greenberg R. Mother-stranger face discrimination by the newborn. *Infant Behav Dev.* 1 janv 1984;7(1):19-25.
159. Brazelton T, Cramer B. *Les premiers liens.* Paris: Laurence Pernoud; 1990.
160. Hubin-Gayte M. Le temp erament du nourrisson : un concept   red couvrir ou   r inventer ? *Devenir.* 2006;Vol. 18(3):221-43.
161. Bhat A, Chowdayya R, Selvam S, Khan A, Kolts R, Srinivasan K. Maternal prenatal psychological distress and temperament in 1–4 month old infants – A study in a non-western population. *Infant Behav Dev.* 1 mai 2015;39:35-41.
162. Braithwaite EC, Ramchandani PG, O’Connor TG, van IJzendoorn MH, Bakermans-Kranenburg MJ, Glover V, et al. No moderating effect of 5-HTTLPR on associations between antenatal anxiety and infant behavior. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* mai 2013;52(5):519-26.
163. Braithwaite EC, Pickles A, Sharp H, Glover V, O’Donnell KJ, Tibu F, et al. Maternal prenatal cortisol predicts infant negative emotionality in a sex-dependent manner. *Physiol Behav.* 1 juin 2017;175(Supplement C):31-6.
164. Bush NR, Jones-Mason K, Coccia M, Caron Z, Alkon A, Thomas M, et al. Effects of pre- and postnatal maternal stress on infant temperament and autonomic nervous system reactivity and regulation in a diverse, low-income population. *Dev Psychopathol.* d c 2017;29(05):1553-71.
165. Chong S-C, Broekman BF, Qiu A, Aris IM, Chan YH, Rifkin-Graboi A, et al. Anxiety and depression during pregnancy and temperament in early infancy: findings from a multi-ethnic, asian, prospective birth cohort study. *Infant Ment Health J.* 9 oct 2016;37(5):584-98.
166. Hill J, Breen G, Quinn J, Tibu F, Sharp H, Pickles A. Evidence for interplay between genes and maternal stress in utero: monoamine oxidase A polymorphism moderates effects of life events during pregnancy on infant negative emotionality at 5 weeks. *Genes Brain Behav.* 1 juin 2013;12(4):388-96.
167. Lin B, Crnic KA, Luecken LJ, Gonzales NA. Maternal prenatal stress and infant regulatory capacity in Mexican Americans. *Infant Behav Dev.* 1 nov 2014;37(4):571-82.
168. McMahon CA, Boivin J, Gibson FL, Hammarberg K, Wynter K, Saunders D, et al. Pregnancy-specific anxiety, ART conception and infant temperament at 4 months post-partum. *Hum*

Reprod. 1 avr 2013;28(4):997-1005.

169. Nolvi S, Karlsson L, Bridgett DJ, Korja R, Huizink AC, Kataja E-L, et al. Maternal prenatal stress and infant emotional reactivity six months postpartum. *J Affect Disord.* 15 juill 2016;199:163-70.
170. Simcock G, Elgbeili G, Laplante DP, Kildea S, Cobham V, Stapleton H, et al. The effects of prenatal maternal stress on early temperament: the 2011 Queensland Flood Study. *J Dev Behav Pediatr JDBP.* juin 2017;38(5):310-21.
171. Van Den Heuvel MI, Johannes MA, Henrichs J, Van den Bergh BRH. Maternal mindfulness during pregnancy and infant socio-emotional development and temperament: the mediating role of maternal anxiety. *Early Hum Dev.* 1 févr 2015;91(2):103-8.
172. Werner E, Zhao Y, Evans L, Kinsella M, Kurzius L, Altincatal A, et al. Higher maternal prenatal cortisol and younger age predict greater infant reactivity to novelty at 4 months: An observation-based study. *Dev Psychobiol.* 1 nov 2013;55(7):707-18.
173. Sutter-Dallay A-L, Murray L, Glatigny-Dallay E, Verdoux H. Newborn Behavior and Risk of Postnatal Depression in the Mother. *Infancy.* 2003;4(4):589-602.
174. Benasich AA, Choudhury N, Friedman JT, Realpe-Bonilla T, Chojnowska C, Gou Z. The infant as a prelinguistic model for language learning impairments: Predicting from event-related potentials to behavior. *Neuropsychologia.* 2006;44(3):396-411.
175. Otte RA, Donkers FCL, Braeken MAK, Van den Bergh BRH. Multimodal processing of emotional information in 9-month-old infants II: Prenatal exposure to maternal anxiety. *Brain Cogn.* 1 avr 2015;95:107-17.
176. Van Den Heuvel MI, Donkers FCL, Winkler I, Otte RA, Van den Bergh BRH. Maternal mindfulness and anxiety during pregnancy affect infants' neural responses to sounds. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 1 mars 2015;10(3):453-60.
177. Post R. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry.* 1 avr 2006;149(8):999-1010.
178. DiFranza JR, Aligne CA, Weitzman M. Prenatal and Postnatal Environmental Tobacco Smoke Exposure and Children's Health. *Pediatrics.* 1 avr 2004;113(Supplement 3):1007-15.
179. HAS. Recommandations pour la pratique clinique. Préparation à la naissance et à la parentalité. Paris; 2005.
180. Jiang Q, Wu Z, Zhou L, Dunlop J, Chen P. Effects of yoga intervention during pregnancy: a review for current status. *Am J Perinatol.* 23 déc 2014;32(06):503-14.
181. Corbijn van Willenswaard K, Lynn F, McNeill J, McQueen K, Dennis C-L, Lobel M, et al. Music interventions to reduce stress and anxiety in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 27 juill 2017;17:271.

182. Hall HG, Beattie J, Lau R, East C, Anne Biro M. Mindfulness and perinatal mental health: A systematic review. *Women Birth*. 1 févr 2016;29(1):62-71.
183. Stapleton LRT, Schetter CD, Westling E, Rini C, Glynn LM, Hobel CJ, et al. Perceived partner support in pregnancy predicts lower maternal and infant distress. *J Fam Psychol*. juin 2012;26(3):453-63.

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque. »

Version du Serment d'Hippocrate réactualisée et publiée dans le Bulletin de l'Ordre National des Médecins (Avril 1996, n°4)

RESUME

Introduction : Le stress maternel prénatal (SMPN) suscite un attrait croissant pour l'étude de son impact sur les caractéristiques développementales du nourrisson et pour la recherche de potentiels mécanismes à l'origine de ce retentissement. Si une vaste littérature abonde sur ce sujet, elle est cependant souvent hétérogène et contradictoire.

Objectif : Effectuer une synthèse des différents mécanismes supposés sous-tendre l'association entre SMPN et développement du nourrisson, et préciser quel retentissement a le SMPN sur les variables néonatales, le développement cognitif, cérébral, émotionnel et comportemental du nourrisson.

Méthodes : Une revue non exhaustive de la littérature a été menée sur les bases de données Pubmed et Psycinfo. Quarante-deux études, publiées entre 2008 et 2018 ont été incluses. Ces études exploraient l'association entre SMPN et développement du nourrisson avant l'âge d'un an.

Résultats : Nous avons trouvé un impact du SMPN sur le développement du nourrisson avant l'âge d'un an, et ce indépendamment de certaines caractéristiques maternelles (telles que la consommation de toxiques ou l'état psychique postnatal). Ces résultats semblent médiés par des facteurs modérateurs intrinsèques au nourrisson. Les limites méthodologiques de ces études ont été discutées.

Conclusion : Le SMPN a un impact direct sur les caractéristiques développementales du nourrisson, motivant une vigilance accrue sur la santé mentale des femmes lors du suivi de grossesse. D'autres études semblent nécessaires pour explorer les potentiels facteurs modérateurs de cette association, et pour évaluer les programmes d'intervention lors de la prise en charge des femmes enceintes stressées.

Mots clés : Stress ; prénatal ; paramètres de naissance ; développement psychomoteur ; développement cognitif ; tempérament ; développement cérébral

Discipline : Psychiatrie