



HAL
open science

Le stress prénatal : conséquences sur la descendance et prévention des risques chez la femme enceinte

Marie Simonot

► **To cite this version:**

Marie Simonot. Le stress prénatal : conséquences sur la descendance et prévention des risques chez la femme enceinte. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04146748

HAL Id: dumas-04146748

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04146748>

Submitted on 30 Jun 2023

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.

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

ANNEE 2023.

N°

(complété par la scolarité)

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Marie Simonot

Présentée et soutenue publiquement le (date de la soutenance)

**LE STRESS PRÉNATAL : CONSÉQUENCES SUR LA
DESCENDANCE ET PRÉVENTION DES RISQUES CHEZ LA
FEMME ENCEINTE**

Président : Mr François Lang, Professeur de Pharmacologie, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Directrice : Mme Latifa Rbah-Vidal, Maître de Conférences en Pharmacocinétique et Pharmacologie, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Membres du jury : Mme Laurence Masson, Pharmacien d'officine, Nantes ; Mme Dominique Navas, Pharmacien MCU-PH Pharmacie Clinique, Nantes

Sommaire

Résumé	4
Remerciements	5
Liste des abréviations	6
Table des illustrations	6
Liste des figures	6
Liste des tableaux	7
Liste des annexes	8
I. Introduction	9
1. Le stress biologique	9
a. Les mécanismes biologiques	9
b. L'axe du système nerveux autonome	11
c. L'axe hypothalamo-hypophysaire	12
2. Le stress psychologique	14
a. Définition	14
b. Les méthodes d'évaluation du stress	15
c. La complexité du stress et ses différentes définitions	18
3. Le stress prénatal	19
d. Études relatives au stress prénatal	22
1. Vue d'ensemble des études précliniques	22
2. Régulation hypothalamique chez les oiseaux suite à un stress prénatal chez la caille japonaise (travail réalisé lors du Master 2 – Annexe 1)	29
i. Effets du stress au début de la vie sur le comportement et l'expression des gènes hypothalamiques chez les poussins de cailles	29
ii. Effets du stress au début de la vie sur le comportement et l'expression des gènes hypothalamiques chez les poussins de cailles	34
3. Vue d'ensemble des études cliniques	36
III. Mécanismes biologiques sous-jacents	43
1. Les effets du stress prénatal sur l'axe HPA	43
2. Le dimorphisme sexuel	45
3. Les modifications structurales et de connectivité	48
4. La dérégulation des neurotransmetteurs	49
a. L'impact sur les circuits sérotoninergiques	49
b. L'impact sur les circuits noradrénergiques	50
c. L'implication de la dopamine et du glutamate	51
5. Les modifications épigénétiques	52
IV. Prévention et traitement	54
1. Les méthodes de dépistage	54
2. Les actions préventives et voies d'orientation	55
3. Les traitements pharmacologiques	56

a.	Les recommandations du centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT)	56
b.	Les recommandations en Angleterre	57
c.	Les benzodiazépines	57
d.	Les antidépresseurs	58
V.	<i>Discussion</i>	59
1.	Considérations éthiques	59
2.	La pandémie COVID-19	59
3.	Les perspectives thérapeutiques et les progrès en recherche	60
	Conclusion	63
	<i>Références bibliographiques</i>	64
	ANNEXES	77
	Annexe 1 : Régulation hypothalamique chez les oiseaux suite à un stress prénatal chez la caille japonaise	78
1.	L'appétit et l'homéostasie énergétique	78
	L'appétit et l'homéostasie énergétique chez les oiseaux	81
	Élevage	83
	Préparation de la corticostérone	84
	Injection <i>in ovo</i>	84
	Enregistrement comportemental	86
	Analyse moléculaire	87
	Quantification des neuropeptides par RT-qPCR	88
	Analyse statistique	90
2.	Résultats : Comparaison du comportement et de l'expression des gènes hypothalamiques entre les poussins de cailles nourris et à jeun	90
	Discussion	98
	Annexe 2 : NICE guidelines	100
	Annexe 3 : Recommandations HAS	101
	Annexe 4 : Recommandations du CRAT – Antidépresseurs	102
	Annexe 5 : Recommandation du CRAT – Neuroleptiques	103
	Annexe 6 : Recommandation du CRAT – Anxiolytiques	104

Résumé

Une femme sur cinq souffre de troubles anxieux durant la grossesse (1). À la suite de l'épidémie mondiale récente, ce chiffre aurait augmenté jusqu'à atteindre 60% en 2020 (2). De nombreuses études *in vitro*, *in vivo* et cliniques ont montré différents effets néfastes du stress prénatal sur le développement cérébral et le comportement de la descendance, tels que troubles anxieux, troubles de l'attention/hyperactivité et troubles du comportement. Les mécanismes en jeu et l'étendue des conséquences sont encore mal connus et les méthodes de prévention et traitements sont relativement limités.

Ce travail de thèse consiste majoritairement en une synthèse bibliographique sur le stress prénatal, définissant le stress biologique et psychologique, et résumant les résultats pré-cliniques et cliniques sur le sujet, ainsi que les recommandations et traitements disponibles. Cette synthèse bibliographique est soutenue par une étude préclinique réalisée lors du master 2 de neurosciences sur les effets du stress au début de la vie sur le comportement et l'expression des gènes hypothalamiques chez les poussins de cailles (*Coturnix japonica*).

Les études réalisées sur le sujet, aussi bien en préclinique qu'en cliniques, tendent à montrer des retards développementaux, modifications des comportements sociaux, des troubles de l'attention et neuromoteurs, une réponse de l'axe hypothalamo-hypophysaire (HPA) perturbée, une augmentation de l'incidence de schizophrénie ainsi qu'une modification des taux de cortisol, corrélés aux changements observés.

Différents mécanismes semblent à l'origine de ces perturbations, tels qu'une modification du nombre et de la densité de récepteurs aux glucocorticoïdes et aux minéralocorticoïdes, une dérégulation de multiples neurotransmetteurs ou encore des anomalies structurelles et de connectivité cérébrale. Encore peu de recommandations officielles sont mise en place et aucun traitement spécifique à la femme enceinte n'est disponible pour cette population à risque, et écartée des essais cliniques.

Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour élucider les mécanismes à l'origine des conséquences néfastes du stress prénatal ainsi que pour mieux définir la ou les périodes critiques. Une approche multidisciplinaire, ainsi qu'un renforcement de la communication entre les différents chercheurs, professionnels de santé, patients et proches permettraient de faciliter la prévention et la prise en charge de l'anxiété chez la femme enceinte.

Remerciements

Tout au long de ce projet, et de mes études de pharmacie en général, j'ai reçu beaucoup de soutien et d'aide. Avant tout, je voudrais remercier ma brillante binôme, Camille, pour son amitié, son aide, et surtout, pour tous ces fous rires qui nous ont aidé à surmonter nos divers travaux pratiques. Les examens et les épreuves paraissaient moins compliqués en duo.

Je suis également reconnaissante à tous mes professeurs de pharmacie et pharmaciens encadrant de stage, pour tout ce savoir inestimable, aussi théorique que pratique, qu'ils m'ont apporté à travers ces années, de la pharmacologie à la reconnaissance des champignons, en passant par la fabrication de gélules.

Je voudrais ensuite remercier Simone Meddle, qui m'a donné l'opportunité de réaliser mon projet de recherche de master 2. Je la remercie pour ses précieux conseils, sa gentillesse et pour avoir toujours pris le temps de me guider. Je tiens également à remercier l'équipe du laboratoire, Valerie Bishop et Alex Johnston, qui m'ont accueilli, m'ont beaucoup appris et ont toujours été disponibles pour m'aider. Dans les circonstances compliquées de la pandémie, il était inestimable de pouvoir participer activement au projet, être présente au laboratoire, et j'apprécie beaucoup la place que l'équipe m'a offerte parmi eux ainsi que le soutien qu'ils m'ont apporté. Il est également important de mentionner les caillies, sans lesquelles aucun résultat n'aurait été disponible.

Finalement, je voudrais exprimer ma gratitude à ma directrice de thèse, Latifa Rbah-Vidal, et la remercier pour sa patience, ses précieux conseils, ainsi que le temps qu'elle a pu consacrer aux corrections et relectures (au pluriel !) de ce travail, mais surtout pour son soutien et tout ce qu'elle m'a appris au cours de mes études de pharmacie, et particulièrement pour m'avoir fait découvrir le monde de la recherche, toujours avec pédagogie et bienveillance.

Liste des abréviations

5-HT : sérotonine	IV : intraveineux
6-OHDA : 6-hydroxydopamine	LC : locus coeruleus
ACTH : hormone adrénocorticotrope	LH : hypothalamus latéral
AgRP : peptide apparenté à l'agouti	LTP : potentialisation à long terme
AP : area postrema	MC4R : récepteurs MC4 de la mélanocortine
ARC : noyau arqué	MCBT : thérapie cognitive basée sur la pleine conscience
AVP : vasopressine	MDI : index de développement mental
BLA : amygdale basolatérale	mGluR : récepteur au glutamate métabotrope
BSNT : noyau du lit de la strie terminale	MR : récepteur aux minéralocorticoïdes
BZD : benzodiazépine	NA : noradrénaline
CART : transcrite de la cocaïne et de l'amphétamine	NARF : National Avian Research Facility
CORT : corticostérone	NICE : National Health Institute for Health and Care Excellence
CRAT : centre de référence sur les agents tératogènes	NMDA : N-méthyl-D-aspartate
CRH : hormone corticotrope	NPY : neuropeptide Y
CRH-R : récepteur à l'hormone corticotrope	NTS : nucleus tractus solitarius
DMH : noyau hypothalamique dorso-médial	PIT : transpondeur intégré passif
EPDS : échelle de dépression postnatale	PMI : protection maternelle et infantile
FDA : food and drug administration	POMC : pro-opiomélanocortine
GABA : acide gamma aminobutyrique	PS : stress prénatal
GAD-7 : échelle des troubles d'anxiété généralisée à 7 items	PVN : noyau paraventriculaire
GC : glucocorticoïde	RFID : identification par radiofréquence
GR : récepteur aux glucocorticoïdes	SCO : organe subcommissural
HP : hypothalamus	SLE : questionnaire des événements de vie stressants
HPA : axe hypothalamo-hypophysaire	SNA : système nerveux autonome
HTA : hypertension artérielle	SCN : noyau supra nucléique
ICV : intra-cérébroventriculaire	SNC : système nerveux central
IV : intraveineux	STP : potentialisation à court terme
IMC : indice de masse corporelle	VR : récepteur à la vasopressine
IRM : imagerie par résonance magnétique	XI : noyau moteur du XI ^{ème} nerf crânial
IRSNa : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline	α -MSH : hormone mélanotrope
IRSS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	

Table des illustrations

Liste des figures

Figure 1: Projections des neurones noradrénergiques du locus coeruleus.....	11
Figure 2: L'axe schématique de la réponse au stress.....	12
Figure 3: Effets génomiques et non génomiques des glucocorticoïdes sur le SNC	14
Figure 4: Modèle transdisciplinaire du stress psychologique (46).....	17
Figure 5: Durée moyenne du comportement moteur d'exploration	23
Figure 6: Effet du stress sur l'organisation et la morphologie des neurones pyramidaux de l'hippocampe.....	24
Figure 7: Evolution des concentrations plasmatiques de cortisol en réponse au challenge a l'ACTH	25
Figure 8: Poids corporel des poussins de caille japonaise mesuré toutes les 48 heures entre le jour 3 et le jour 5.	30
Figure 9: Pourcentage relatif de quatre comportements différents des poussins de cailles. 32	
Figure 10: Nombre moyen de visites au bol d'alimentation toutes les deux heures	32
Figure 11: Taux d'ARNm AgRP dans l'hypothalamus des poussins de caille japonaise femelle et mâle de 8 jours	33
Figure 12: Niveaux d'ARNm NPY dans l'hypothalamus des poussins de caille japonaise femelle et mâle de 8 jours	34
Figure 13: Risque relatif d'incidence de schizophrénie et autres troubles psychiatriques en fonction du temps estimé de gestation durant la guerre de juin 1967	37
Figure 14: Relation curvilinéaire entre l'IMC et l'intensité du stress prénatal vécu	38
Figure 15: Variations génétiques suite au stress maternel altérant le cerveau et le comportement de la progéniture	41
Figure 16: Effet du traitement a la DEX ou véhicule chez des rates gestantes de 15-20 jours sur l'expression des GR et des MR.....	43
Figure 17: Représentation schématique des conséquences de l'exposition au stress prénatal.....	45
Figure 18: Effet de la restriction sur l'évolution des taux moyens d'ACTH plasmatique chez les mâles et femelles.....	46
Figure 19: Taux plasmatiques de corticostérone chez les rats PS et contrôles avant et après test d'exposition en champ libre à 2 mois.....	47
Figure 20: Connectivité amygdalienne néonatale pour chaque groupe d'étude.	48
Figure 21: Liaison spécifique moyenne (fmol/mg) de [³ H]corticostérone et de [³ H]RU 28362 dans des cultures exposées à 0, 1, 10 ou 100 nM de 5-HT pendant 14 jours	49
Figure 22: Caractérisation des récepteurs aux corticostéroïdes de l'hippocampe, trois semaines après les lésions 6-OHDA du PCS.....	50
Figure 23: Fixation du [³ H]Nemonapride chez des rats adultes PS ou contrôle.	51
Figure 24: Fixation du [³ H]MK-801 chez des rats adultes PS ou contrôles.	52
Figure 25: Structure chimique de la brexanolone	61
Figure 26: Structure chimique de la zuranolone	61
Figure 27: Aperçu schématique de certains contrôles endocriniens afférents de l'alimentation à l'hypothalamus.	79

Figure 28: Diagramme schématique de l'hypothalamus médo-basal représentant les éléments de base et les interactions des neurones dans les noyaux clés impliqués dans les voies liées à l'alimentation	80
Figure 29: Expérience 1. Les effets du jeûne chez les cailles japonaises de 9 jours de l'expérience nourrie <i>versus</i> à jeun.....	82
Figure 30: Expérience 2. Les effets du stress au début de la vie chez les cailles japonaises de 9 jours.....	82
Figure 31: Champ de vision de la caméra CCTV, avec bol d'alimentation isolé et antenne RFID.	87
Figure 32: Changements du poids corporel moyen chez les cailles japonaises de 9 jours nourries <i>ad libitum</i> et à jeun de 4 heures.....	92
Figure 33: Poids intestinal moyen chez les cailles japonaises de 9 jours nourries <i>ad libitum</i> et à jeun de 4 heures.	92
Figure 34: Glycémie moyenne chez les cailles japonaises de 9 jours nourries <i>ad libitum</i> et à jeun de 4 h.....	93
Figure 35 : Pourcentage relatif de quatre comportements différents quantifiés des poussins de caille.....	94
Figure 36: Nombre total moyen de visites au bol d'alimentation par caille japonaise âgée de 8/9 jours toutes les deux heures	95
Figure 37: Expression de l'ARNm CART dans l'hypothalamus du jour 9 nourri <i>ad libitum</i> et de la caille à jeun de 6 heures.....	97
Figure 38: Expression de l'ARNm NPY dans l'hypothalamus de 4 heures nourries <i>ad libitum</i> et de caille à jeun de 6 heures.	97

Liste des tableaux

Tableau 1 : Effets du stress (non exhaustif) en conséquence de l'inhibition du système parasympathique et stimulation du système sympathique sur les différents organes (5).....	10
Tableau 2 : Aperçu des instruments identifiés comme les meilleurs moyens actuels de mesure pour chaque catégorie (45)	16
Tableau 3 : Morbidités les plus associées aux tensions durant la grossesse (54)	19
Tableau 4 : Liste non exhaustive des études <i>in vitro/in vivo</i> des conséquences du stress prénatal.....	27
Tableau 5 : Effet de l'injection <i>in ovo</i> corticostérone sur le poids corporel (g) chez les poussins de caille de 9 jours.	30
Tableau 6 : Poids corporel des poussins de caille japonaise mesuré toutes les 48 heures entre le jour 3 et le jour 5, corticostérone vs véhicule <i>in ovo</i> injecté.	31
Tableau 7 : Effet du jeûne de 4 heures aux lumières sur l'expression de l'ARNm hypothalamique chez les cailles de 8 jours.	33
Tableau 8 : Liste non-exhaustive des études cliniques.....	40
Tableau 9 : Les benzodiazépines à privilégier et à éviter en fonction du trimestre de grossesse. Les molécules à longue-demi vie sont de façon générale à éviter (146)	58
Tableau 10 : Études évaluant l'effet du jeûne sur les niveaux d'ARNm peptidique chez les cailles.....	81
Tableau 11 : Nombre de cailles par groupe dans l'expérience 1.	84
Tableau 12 : Nombre de cailles par groupe dans l'expérience 2.	84
Tableau 13 : Nombre de cailles par expérience de groupe 1 nourrie/à jeun.	85

Tableau 14 : Nombre de cailles par expérience de groupe 2 corticostérone/véhicule injectés.	85
Tableau 15 : Amorces utilisées pour la PCR en temps réel.....	90
Tableau 16 : Effet d'un jeûne de 4 h sur le poids corporel, le poids intestinal et la concentration de glucose dans le sang.	91
Tableau 17 : Effet du jeûne de 4 heures sur l'expression de l'ARNm hypothalamique chez la caille japonaise de 9 jours.....	96

Liste des annexes

Annexe 1 : Régulation hypothalamique chez les oiseaux suite à un stress prénatal.....	78
Annexe 2 : NICE guidelines.....	100
Annexe 3 : Recommandations HAS.....	101
Annexe 4 : Recommandations du CRAT – Antidépresseurs	102
Annexe 5 : Recommandation du CRAT – Neuroleptiques	103
Annexe 6 : Recommandation du CRAT – Anxiolytiques.....	104

I. Introduction

1. Le stress biologique

La définition scientifique du stress se dessine dès les années 1930, avec l'introduction de l'idée de « fight or flight » par W. Cannon (3). Il décrit ce phénomène comme la réaction du corps en présence de danger, l'aidant à mobiliser ses ressources pour réagir (par la fuite ou le combat). Concomitamment, le stress est décrit en tant que réaction physiologique à la suite d'une confrontation à une situation critique (4). D'après Hans Selye, médecin endocrinologue pionnier de la recherche sur le stress, cette réaction impliquerait notamment la glande surrénale et l'hypophyse antérieure et représenterait la tentative de l'organisme de s'adapter à ces nouvelles conditions. À cela, il ajoute la notion d'étape à cette réaction qu'il divise en trois phases : l'alarme, la résistance et enfin la phase d'épuisement.

D'après Selye, le stress est une réaction non spécifique du corps à la rencontre d'une menace. Cette définition s'est affinée avec le temps et peut aujourd'hui se résumer à un état de dysharmonie engendré par un facteur externe ou interne, contrecarré par une réponse physiologique et comportementale de l'individu pour répondre à cette menace et afin de maintenir l'homéostasie (l'équilibre idéal qu'essaye de maintenir le corps en toutes circonstances) (5).

Ce système permet, en principe, d'augmenter les chances de survie de l'individu. Dans certaines circonstances, il peut à l'inverse entraîner des effets délétères sur l'organisme. Qu'elle soit anormalement élevée ou diminuée, une dérégulation de la réponse au stress entraîne une augmentation du risque de mortalité et de morbidité (par une sous-estimation du danger ou une intégration sociale limitée, respectivement).

a. Les mécanismes biologiques

La biologie du stress implique différents systèmes, centraux et périphériques, hormonaux et nerveux : principalement l'axe hypothalamo-hypophysaire et le système nerveux autonome (SNA). Un stress aigu déclenche des modifications physiologiques et comportementales assez consistantes et limitées dans le temps.

Pour permettre à l'individu de réagir, l'organisme redirige ses ressources physiologiques (débit sanguin, sources énergétiques), diminuant les fonctions végétatives (digestion, système immunitaire, croissance) afin d'augmenter les capacités de réactivité (muscles, vigilance).

Le stress est initialement perçu par une multitude de signaux neurosensoriels tels que des informations visuelles, auditives, nociceptives ou viscérales (5) qui sont ensuite intégrés au niveau central. Parmi les multiples régions impliquées, l'hypothalamus (HP), le tronc cérébral et le locus coeruleus (LC) jouent un rôle crucial. Plus particulièrement le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (PVN), dont les neurones produisent l'hormone corticotrope (CRH) et la vasopressine (AVP).

Les principaux médiateurs moléculaires du stress sont les glucocorticoïdes, produits et régulés par l'axe hypothalamo-hypophysaire, ainsi que les catécholamines, adrénaline et noradrénaline (NA), régulées et produites par le système sympathique et la glande surrénale. L'axe HPA, hormonal, est considéré comme lent tandis que l'axe système nerveux autonome, a une action rapide. Leurs cibles sont très nombreuses et incluent, notamment, dans le système nerveux central (SNC), le système de la peur, de la récompense ou encore du sommeil, ainsi qu'en périphérie, le système digestif, cardiovasculaire et immunitaire (6). Les différents systèmes impliqués interagissent réciproquement entre eux, formant des boucles de rétroaction complexes et finement régulées.

Globalement, les fonctions végétatives telles que la croissance ou la digestion, sont inhibées pour favoriser la réactivité de l'organisme au stress en augmentant le rythme cardiaque et la vigilance ou en augmentant la libération de glucose dans le sang (7,8). Les principaux effets du stress sur certaines grandes fonctions physiologiques sont résumés dans le tableau ci-dessous (**Tableau 1**).

STIMULE	INHIBE
Rythme cardiaque et tension artérielle	Sommeil
Glycogénèse, glycogénolyse, lipolyse	Croissance
Vigilance et attention	Reproduction
Dilatation de la pupille	Digestion
Bronchodilatation	Inflammation

Tableau 1 : Effets du stress (non exhaustif) en conséquence de l'inhibition du système parasympathique et stimulation du système sympathique sur les différents organes (5).

b. L'axe du système nerveux autonome

La noradrénaline est produite par les neurones du locus coeruleus tandis que l'adrénaline est libérée dans la circulation sanguine par les cellules chromaffines de la médullosurrénale (9). Ces deux molécules exercent leurs effets centraux et périphériques via quatre récepteurs couplés à des protéines G : les récepteurs α_1 , α_2 , β_1 et β_2 , à la fois pré- et post-synaptiques. La stimulation des récepteurs bêta entraîne une augmentation de la force et de la fréquence de la contraction cardiaque (effet inotrope et chronotrope positif), une dilatation des bronches, ainsi qu'une mise au repos des muscles lisses du tractus gastro-intestinal et de la vessie. La stimulation des récepteurs alpha provoque, quant à elle, une vasoconstriction et une hypertension artérielle (HTA). Concernant le métabolisme glucidique, une action hyperglycémisante est observée via l'activation de la glycogénolyse hépatique et de la glycogénogenèse et l'inhibition de la glycogénogenèse. Par ailleurs, il existe également une activation de la lipolyse et une inhibition de la lipogenèse. Ces modifications métaboliques aboutissent à la libération de substrats énergétiques dans la circulation générale.

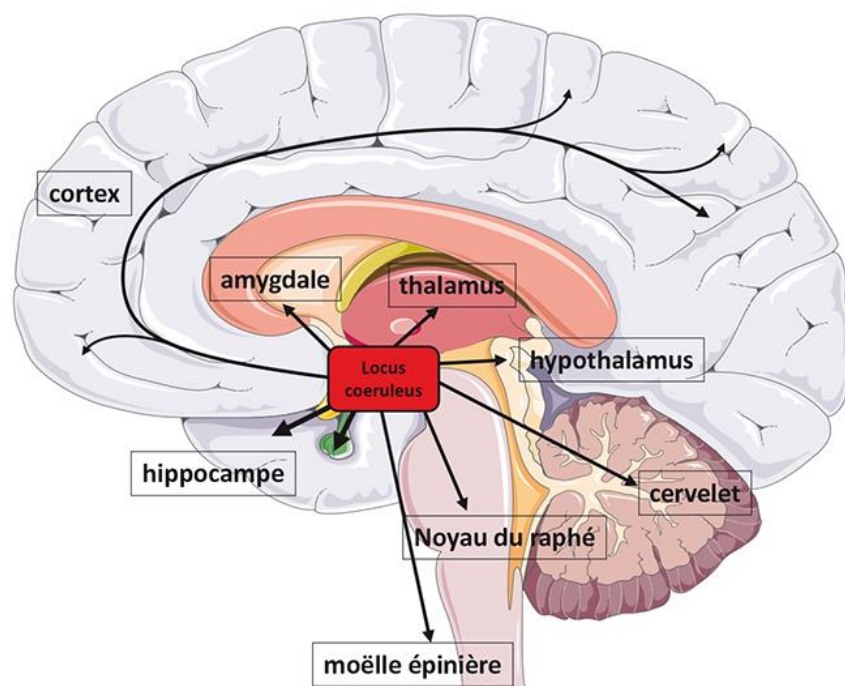


Figure 1: Projections des neurones noradrénergiques du locus coeruleus. Les neurones noradrénergiques du locus coeruleus se projettent vers les noyaux du raphé, le thalamus, l'hypothalamus, l'amygdale, le cortex, l'hippocampe, le cervelet et le système sympathique périphérique (8).

c. L'axe hypothalamo-hypophysaire

L'axe hypothalamo-hypophysaire relie un individu aux changements de son environnement. Le facteur stressant externe est perçu, analysé et transmis par le système mésocorticolimbique vers le PVN et le LC (**Figure 2**).

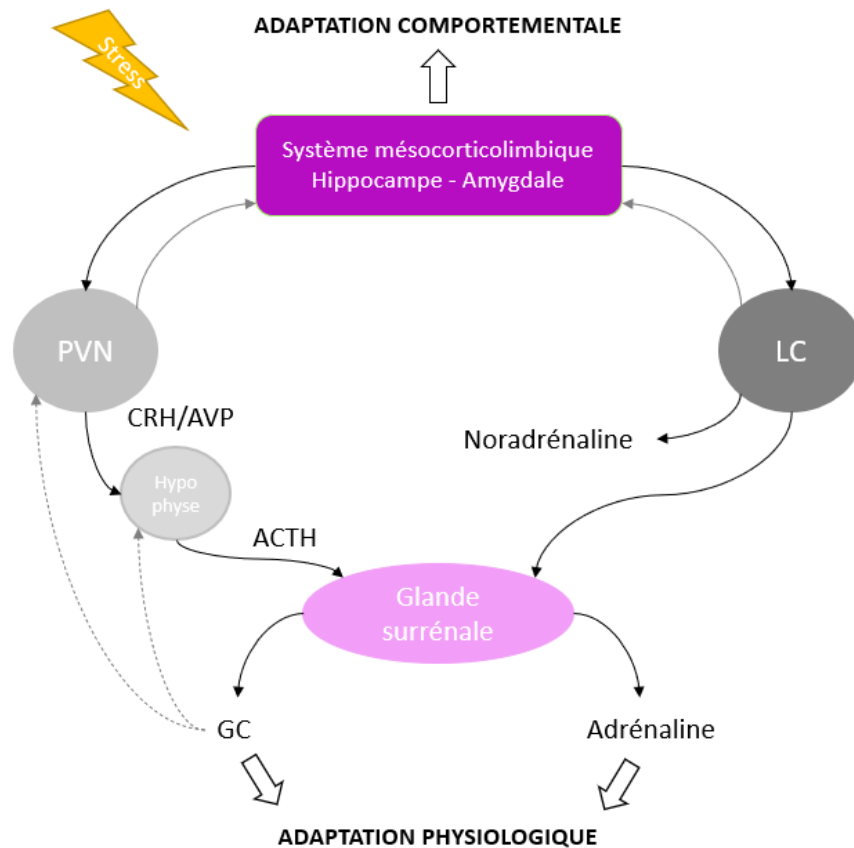


Figure 2: L'axe schématique de la réponse au stress. ACTH hormone adrénocorticotrope, AVP vasopressine, CRH hormone corticotrope, GC glucocorticoïdes, LC locus coeruleus, PVN noyau paraventriculaire.

Ce signal déclenche la libération de noradrénaline par le LC et la libération d'adrénaline dans la circulation sanguine par la glande surrénale. Le noyau PVN reçoit l'information provenant des noyaux amygdaliens, de l'hippocampe, du cortex préfrontal et du locus coeruleus. Ainsi, le PVN est une région essentielle pour l'intégration des réponses neuroendocriniennes et végétatives au stress. Les neurones parvocellulaires du PVN produisent la CRH et l'AVP, les deux hormones principales qui stimulent la sécrétion par l'hypophyse antérieure de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) dans la circulation générale. La CRH et le peptide AVP se fixent respectivement sur les récepteurs CRH-R et VR (V1a et V1b et V2). V1aR et V1bR activent les phospholipases via la protéine Gq/11 et le récepteur V2 (V2R) active l'adénylate cyclase en interagissant avec la protéine Gs. Le CRH-R, un récepteur à protéine G, est retrouvé dans de

nombreuses parties hypothalamiques comme extra-hypothalamiques, telles que le système limbique ou le système sympathique. Il est également retrouvé en périphérie, dans la glande surrénale, le système digestif ou encore la rate. Il a été démontré que l'injection de CRH au niveau central entraîne une réaction physiologique et comportementale au stress (10) confirmant son rôle crucial dans cette réaction.

L'ACTH induit ensuite la production d'hormones glucocorticoïdes (corticostérone chez les oiseaux et les rongeurs, cortisol chez l'homme) à partir du cortex surrénal, ce qui favorise la survie à court terme par des changements comportementaux (11). Les glucocorticoïdes se lient aux récepteurs intracellulaires aux glucocorticoïdes (GR) ou aux minéralocorticoïdes (MR), avec une affinité plus élevée pour les seconds, tous les deux étant des facteurs de transcription (12). Après la liaison du ligand au récepteur GR ou MR, les complexes récepteur-ligand se déplacent vers le noyau et se lient aux éléments de réponse hormonale dans la région promotrice des gènes cibles, modifiant ainsi l'expression génétique. La transcription de nombreux gènes, tels que l'annexine 1 ou NFκB (nuclear factor-kappa B), est ainsi activée ou réprimée (13).

Les récepteurs GR et MR sont largement exprimés dans l'organisme, y compris dans plusieurs régions du cerveau comme l'hippocampe, l'hypothalamus ou le tronc cérébral (14). Ainsi, les glucocorticoïdes agissent sur différents tissus et organes à travers des effets génomiques et non génomiques (15). Ces effets sont médiés par des récepteurs membranaires, des facteurs de transcription et des effets génomiques indirects (**Figure 3**). En effet, une activité non-génomique à travers des récepteurs membranaires (aux minéralocorticoïdes et glucocorticoïdes) ont été démontrés, ainsi que l'existence de récepteurs membranaires aux glucocorticoïdes (16,17).

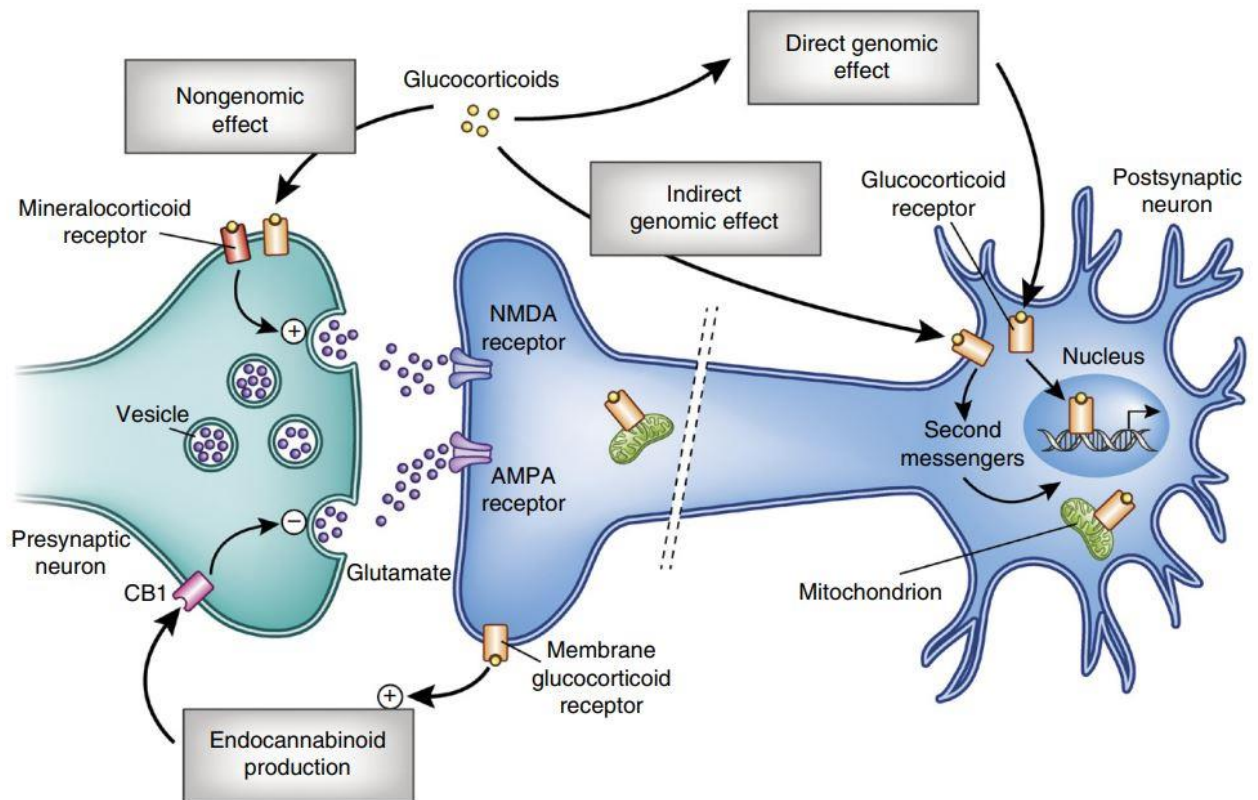


Figure 3: Effets génomiques et non génomiques des glucocorticoïdes sur le SNC (15)

2. Le stress psychologique

a. Définition

Le stress psychologique est un phénomène complexe et de nombreux modèles théoriques ont tenté d'en expliquer l'étiologie. Ces explications théoriques peuvent être catégorisées en fonction de leur conceptualisation primaire de l'expérience du stress : le stress en tant que stimulus externe; le stress en tant que réponse ; et le stress en tant qu'interaction entre l'individu et l'environnement (18,19).

Les explications transactionnelles du stress mettent l'accent sur les processus cognitifs qui permettent aux individus d'attribuer un sens à leur environnement, en soulignant la nature relationnelle et dynamique de la transaction dans laquelle le stress peut survenir (20,21). Cette interaction est bidirectionnelle, par conséquent, ce n'est ni l'individu, seul, ni l'environnement seul qui produit le stress, mais une transaction complexe entre les deux.

Selon la théorie transactionnelle du stress et de l'adaptation de Lazarus et Folkman (22), les individus évaluent constamment les stimuli de leur environnement. Ce processus d'évaluation génère des émotions, et lorsque les stimuli sont considérés comme menaçants, difficiles ou

nuisibles (c'est-à-dire des facteurs de stress), la détresse qui en résulte déclenche des stratégies d'adaptation pour gérer les émotions ou tenter de s'attaquer directement au facteur de stress lui-même. Les processus d'adaptation produisent un résultat (à savoir un changement dans la relation individu-environnement), qui est réévalué comme favorable, défavorable ou non résolu. La résolution favorable des facteurs de stress suscite des émotions positives, tandis que les résolutions non résolues ou défavorables provoquent de la détresse, incitant l'individu à envisager d'autres options d'adaptation pour tenter de résoudre le facteur de stress. Selon cette perspective, le stress est défini comme l'exposition à des stimuli évalués comme nuisibles, menaçants ou difficiles, qui dépassent la capacité de l'individu à y faire face (22).

b. Les méthodes d'évaluation du stress

Différentes approches sont possibles et ont été développées dans l'évaluation du stress (**Tableau 2**). Il faut d'abord faire la distinction entre le facteur de stress et la réponse au stress. Le premier représente un événement ou phénomène entraînant un stress (tel qu'un accident ou un décès) tandis que le deuxième correspond à la réponse psychologique et biologique à la situation stressante. La seconde méthode, bien que moins objective, permettrait une évaluation plus juste du stress. Il a en effet été montré que, confrontés à un facteur stressant identique, la réaction et les conséquences seront différentes d'un individu à l'autre (23). Dans un second temps, il faut ensuite déterminer le type de stress ainsi que l'échelle temporelle (chronique, aigu, événements de vie, quotidien).

Les questionnaires utilisés mesurent en général des événements majeurs et/ou traumatiques, ou reflétant un stress chronique/du quotidien (solitude, discrimination, difficultés financières, sentiment d'insécurité, etc.) Il est également possible de prendre des mesures comportementales ou physiologiques, qui reflètent alors souvent la réaction à un stress aigu vécu dans le cadre de l'étude (24).

Facteurs de stress	Réponse au stress
Auto-questionnaire sur les événements de vie	Auto-questionnaire sur la perception du stress
Entretien	Codage comportemental
Proximité temporelle/physique avec un événement stressant (guerre, catastrophe naturelle)	Mesures physiologiques (taux de cortisol, tension artérielle, rythme cardiaque)

Tableau 2 : Exemples de méthodes d'évaluation cliniques du stress (24)

Pour faire face au défi de l'aspect multidimensionnel du stress, les méthodes de mesures cliniques sont variées et nombreuses. Néanmoins, une harmonisation des méthodes permettrait une meilleure comparabilité entre les études. Une revue systématique de la littérature a analysé cet aspect, en sélectionnant des publications ayant évalué le stress psychosocial pendant la grossesse à l'aide de méthodes validées et permettant d'identifier les principales catégories de stress ainsi que les outils les plus appropriés (25). Les auteurs de cette étude concluent qu'il est globalement recommandable de prendre en compte à la fois l'élément stressant, la perception de l'individu et sa réaction à cet événement.

Category	Instrument	S	R	V
Anxiety	State-Trait Anxiety Inventory, trait form ²²	3	+	+
Depression	Edinburgh Postnatal Depression Scale ³⁷	5	+	+
Daily hassles	Perceived Stress Scale ⁴¹	3	+	-
Aspects of psychological symptomatology	Abbreviated Scale for the Assessment of Psychosocial Status in Pregnancy ⁴⁹	2	+	+
Life events	Prenatal Life Events Scale ⁵⁶	1	-	+
Specific socio-environmental stressors	No best measure defined ^a			
Stress related to pregnancy and parenting	Prenatal Distress Questionnaire ⁶⁸	2	+	+

^aAs the instruments in the category of specific socio-environmental factors are very diverse in nature, we identified no best currently available instrument in this category.

S, number of samples (pregnant or non-pregnant); R, reliability; V, validity; +, available data meeting the predefined criteria; -, data meeting the predefined criteria are not available.

Tableau 2 : Aperçu des instruments identifiés comme étant les meilleurs moyens actuels de mesure pour chaque catégorie (45)

Les facteurs de stress sont vécus dans le contexte de la vie d'une personne, représentés par les facteurs contextuels dans le triangle bleu (**Figure 4**). Ces facteurs comprennent les caractéristiques individuelles telles que la personnalité, et les données démographiques, l'environnement dans lequel on vit, les expositions actuelles et passées aux facteurs de stress et les facteurs de protection. L'exposition actuelle et passée aux facteurs de stress, et les facteurs de protection - tous ces facteurs se combinent pour déterminer l'état de base de la

régulation physiologique, et le prisme à travers lequel les facteurs de stress sont perçus et attribués. Les facteurs contextuels et les processus habituels influencent ensemble les réponses psychologiques et physiologiques aux facteurs de stress aigus et quotidiens. Ces réponses, si elles ne sont pas régulées, entraîneraient une charge allo statique (accumulation de stress) et, en fin de compte, un vieillissement biologique (26).

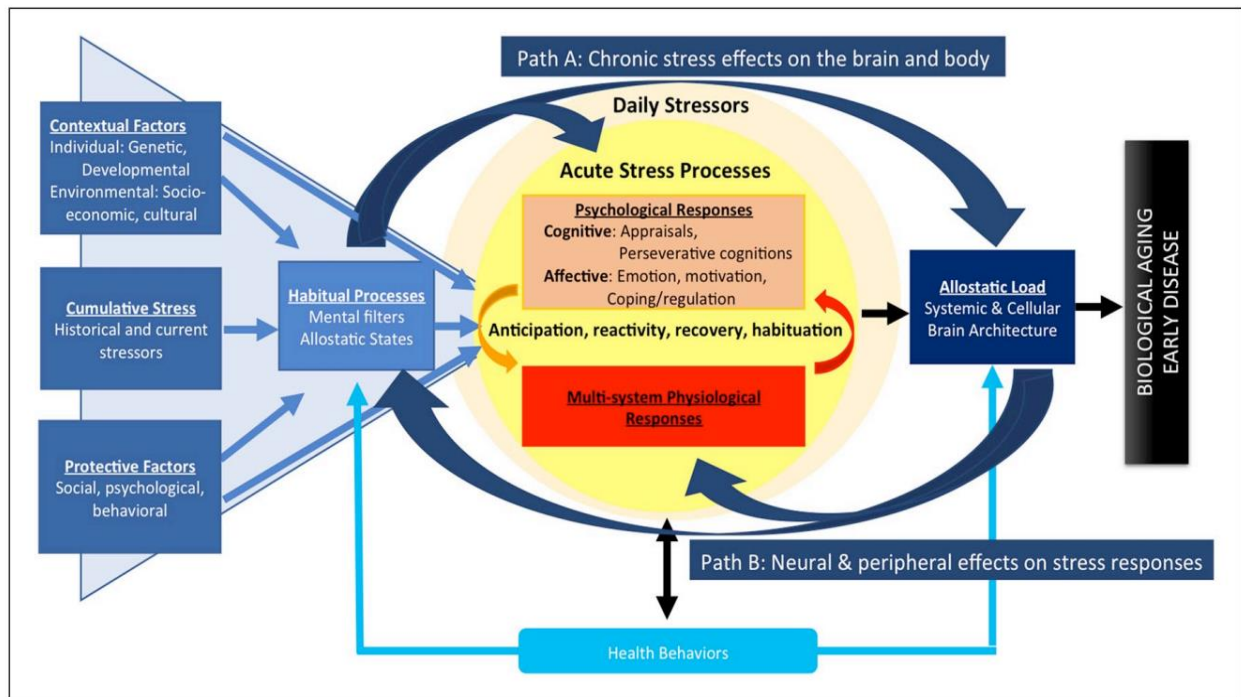


Figure 4 : Modèle transdisciplinaire du stress psychologique (46)

Ainsi, la réponse au stress est différente pour chaque individu et dépend à la fois de facteurs génétiques, environnementaux et développementaux. Ce sont les facteurs développementaux qui nous intéressent ici et que nous étudierons plus en détails.

Il est soupçonné que l'élévation des glucocorticoïdes pendant le développement embryonnaire augmenterait la susceptibilité aux maladies métaboliques en altérant les circuits hypothalamiques. En effet, l'environnement modifie la fonction de l'axe HPA dès le plus jeune âge, afin de répondre à un environnement hostile en modifiant la régulation endocrinienne, comportementale et métabolique. Ce phénomène est appelé programmation développementale, ce qui correspond à des changements permanents de la physiologie et des systèmes neuronaux suite à des expériences dès le début de la vie (27).

De nombreuses études ont montré que l'exposition *in utero* au stress aurait des impacts durables à la fois sur la structure et la fonction de plusieurs tissus. Ces modifications sont

associées à un risque plus élevé de développement de pathologies et de troubles du comportement tels que des troubles dépressifs et anxieux ou des troubles cardio-métaboliques (28,29). En effet, les changements qui sont adaptatifs dans des conditions délétères, comme le stockage des aliments sous forme de graisse et le maintien d'une glycémie élevée, deviennent alors inadaptés dans de bonnes conditions (30).

c. La complexité du stress et ses différentes définitions

Pour commencer, la définition même du stress est vaste et complexe. Le stress est non seulement défini comme une réponse (les réponses au stress) mais aussi comme un stimulus (le stresseur) ou encore comme le résultat d'une interaction entre les stimuli environnementaux et les réponses individuelles (31). La majorité des études incluses ici considèrent le stress comme un stimulus qui menace l'homéostasie et entraîne une réponse au stress. Néanmoins, la définition du stress et de ses stimuli reste ambiguë et diffère d'étude en étude. En ce qui concerne le stimulus, là encore la définition d'un stimulus efficace varie. Celle-ci peut être évaluée par le comportement qu'il engendre (anxiété) ou par la réaction biologique (réaction du système HPA). Bien que le niveau de cortisol ne semble pas corrélé au stress perçu (32). Ce qui amène à la dualité psychologique/biologique :

- Faut-il définir le stress à partir d'une mesure de la perception subjective du stress ou d'une variable physiologique quantitative ?
- Faut-il mesurer les conséquences du stress en fonction du comportement de l'enfant ou de la réactivité des systèmes biologiques impliqués dans le stress chez la descendance ?

La recherche dans ce domaine bénéficierait grandement d'une approche psychologique et biologique intégrée.

Il existe également une différence notable et, potentiellement, une variable confondante avec la dépression : la dépression maternelle peut produire des effets physiologiques et psychologiques interactifs et/ou concomitants du stress.

Enfin, la classification des événements de vie définis comme stressants reste subjective : un événement communément perçu comme positif (tel que le mariage), peut néanmoins provoquer un stress non négligeable. De plus, il a été montré que l'évaluation subjective de l'événement stressant importe plus que les conséquences objectives de l'événement (33).

3. Le stress prénatal

Le terme « stress prénatal » est apparu dans les années 70 avec les premières études précliniques et cliniques s'intéressant à l'influence environnementale sur le comportement de l'enfant. Dans les années 40, il a été remarqué que des événements stressants durant la grossesse engendraient des conséquences sur la santé physique et mentale des nouveaux nés (34).

S'appuyant sur ces résultats préliminaires, une analyse rétrospective a été réalisée sur 102 enfants (35). Différentes informations ont été recueillies sur le déroulement de la grossesse, les maladies, le début du développement et du comportement de l'enfant. L'incidence du stress durant la grossesse a été déterminée à 2,5 à 3 fois supérieure pour les enfants rencontrant des difficultés d'apprentissage, comparés au groupe contrôle non-exposé.

La difficulté de mettre en place des études prospectives au long terme a ralenti la recherche concernant ce sujet. Les études rétrospectives introduisent des biais et limitent la qualité des données recueillies, rendant leurs résultats bien moins fiables. Malgré tout, ces premiers travaux suggèrent que des événements prénatals influenceraient profondément le comportement et les fonctions neuronales de la descendance.

Une étude prospective sur les effets du stress prénatal, sans hypothèse de départ, a été réalisée en Écosse de 1965 à 1973, sur 153 enfants (36). En réalisant des entretiens réguliers avec les parents après la naissance, l'équipe a rassemblé des données sur la santé physique et mentale de la mère, sur les conditions et événements de vie ainsi que sur la santé et le développement de l'enfant. Les résultats montrent encore une fois une association entre le vécu du stress durant la grossesse et des anomalies dans le comportement de l'enfant (apprentissage retardé de la marche, hyperactivité).

<i>Class of morbidity</i>	<i>Mean score of P-T cases (n=14)</i>	<i>Mean score of remainder of sample (n=139)</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
Physical illness	8.21	3.92	4.2788	<0.001
Neurological dysfunction	2.00	0.95	3.9563	<0.001
Physical defects	0.64	0.37	1.1075	ns
Physical abnormality	1.50	0.47	4.5143	<0.001
Developmental lag or dysfunction	4.29	2.72	3.1369	<0.001
Behaviour disturbance	13.64	7.50	3.4519	<0.001
Total morbidity	30.29	15.94	4.9322	<0.001

Tableau 3 : Morbidités les plus associées aux tensions durant la grossesse (54)

Une autre étude épidémiologique, rétrospective cette fois, s'est penchée sur le devenir des enfants dont le père est décédé avant leur naissance (37). Leur hypothèse étant que le stress maternel affecte le développement fœtal, entraînant des modifications du comportement et du tempérament de l'enfant à naître. Considérant le décès du conjoint comme un événement de vie extrêmement stressant, ils ont étudié le nombre de patients souffrant de troubles psychiatriques dans cette population. Ils ont comparé une population d'enfants (n=167) dont le père est décédé durant la grossesse et une population dont le père est décédé durant la première année de vie (n=168). Leurs résultats montrent une augmentation significative du nombre de troubles psychiatriques (alcoolisme, trouble de la personnalité dont la schizophrénie) chez les enfants dont le père est décédé durant la grossesse. Bien que leur population soit trop faible pour conclure, leurs résultats soutiennent l'hypothèse de l'impact du stress sur le comportement de la descendance.

En parallèle de ces investigations cliniques, des études réalisées *in vivo* permettent de mieux contrôler les conditions expérimentales et viennent soutenir ces résultats, en étudiant l'influence de stress prénatal sur la descendance de rats et de souris (38–43).

Une première étude a été menée par Thompson et al. sur des femelles rats exposées durant la gestation à des conditions stressantes (peur) en partant de l'hypothèse que des événements traumatisants durant la gestation déclenchent la production et l'échange de substances (telles que la cortisone ou l'adrénaline) entre la mère et l'enfant, qui à leur tour influencent le développement fœtal (38). L'expérience a montré qu'à un jeune âge comme à l'âge adulte, les rats nés de mères stressées voyaient leur comportement altéré (niveau d'activité, latence d'activité, latence à l'alimentation) en comparaison au groupe contrôle. Bien que le nombre de rates étudiées (n=5) soit insuffisant, cette étude apporte des raisons de supposer que l'anxiété prénatale alterne le comportement de la descendance.

Cette étude a été suivie par une seconde série d'expérimentations menées afin de déterminer si le stress pouvait exercer une influence sur la descendance avant même la conception (39). Celles-ci ont permis d'écarter cette possibilité en montrant qu'aucune différence n'était détectable dans le comportement de la descendance de mères stressées avant reproduction par rapport au groupe contrôle (non traité).

L'influence d'un stress constant a été testée chez un nombre plus conséquent de souris gestantes (n=15), à travers un surpeuplement durant toute la période de la gestation (40). La descendance de souris vivant dans la cage surpeuplée répond de façon ralentie à de nouveaux stimuli et présente une activité diminuée par rapport au groupe contrôle, à 30 jours comme à 100 jours d'âge, appuyant l'hypothèse formulée par Thompson.

D'autres études ont à leur tour testé cette hypothèse en ajoutant d'autres variables. Une équipe a notamment analysé l'effet de quatre niveaux de stress différents à deux périodes distinctes de la gestation : 1 à 9 jours ou 11 à 19 jours – la gestation totale durant 21 à 23 jours (43). Ils concluent, eux aussi, à une plus grande émotivité chez la descendance de mères stressées et leurs résultats suggèrent une plus grande susceptibilité durant la fin de la gestation.

Se basant sur la corrélation entre l'émotivité et l'activité corticosurrénale, Zarrow et ses collaborateurs (44) ont réalisé une étude chez le rat, dans laquelle ils se sont intéressés au possible passage systémique de la corticostérone entre la mère et le fœtus. Leurs résultats montrent la présence de corticostérone radiomarquée au carbone-14 dans l'hypothalamus du fœtus 30 minutes seulement après son injection intraveineuse (IV) chez la mère. Il est important de noter que le nombre d'animaux testés était limité (n=3) et que la gestation en était à un stade tardif (21 jours), période où le système corticosurrénal des fœtus rats est déjà développé. Cette étude a néanmoins permis de démontrer que le passage d'hormones liées au stress était possible entre la mère et le fœtus.

À l'origine, la notion de stress était appliquée à tout changement hormonal en réponse à des stimuli négatifs (45). Bien que la plupart des études parviennent aux mêmes conclusions, de nombreux paramètres expérimentaux diffèrent et sont à prendre en compte : d'une part, la nature du stress appliqué, son intensité ainsi que sa temporalité et, d'autre part, la manière de mesurer le comportement de la descendance. Le stress est provoqué aussi bien par une simple manipulation des animaux que par des méthodes plus élaborées (nage forcée, injection d'épinéphrine ou d'hydrocortisone).

L'intensité du stress diffère, elle aussi, et des études se concentrant sur celle-ci semblent montrer une corrélation entre l'intensité du stress appliqué et la différence de comportement chez la descendance (43,46), bien que toutes les études ne soient pas concluantes (42).

En ce qui concerne les études s'intéressant à la temporalité, la gestation est généralement découpée en deux semestres ou en trimestres et le stress appliqué à l'une ou l'autre période. Bien que Havlena et Werboff (41) n'aient pas montré de différence selon le trimestre, d'autres études suggèrent un effet du stress plus marqué durant la seconde moitié/la fin de la gestation (42,43).

Les types de tests utilisés varient, néanmoins, ils mesurent pour la plupart l'activité (la latence au mouvement et la tendance à l'exploration), liée à l'émotivité de l'animal. Les résultats des différentes études ne sont pas toujours cohérents, montrant par exemple une latence augmentée et, à l'inverse, parfois diminuée. Il serait plus pertinent (et cela a été réalisé ultérieurement) de mesurer directement la réponse physiologique hormonale. En effet, ces

mesures d'activité ne sont qu'un reflet de la réponse de l'animal, supposées démontrer une « émotivité » augmentée.

Ces études préliminaires ont permis de soulever la question de l'influence du stress prénatal sur le développement de la descendance et de commencer à apporter des éléments de réponse. Suite à cela, d'autres études précliniques et cliniques plus tardives ont permis de préciser ces résultats et d'apporter des éléments de réponses quant aux mécanismes biologiques sous-jacents.

d. Études relatives au stress prénatal

1. Vue d'ensemble des études précliniques

L'utilisation du modèle animal permet aux chercheurs de contrôler un grand nombre de paramètres, à commencer par la nature, la temporalité et l'intensité du stress. Il faut prendre en compte les différences concernant la durée de gestation et la chronologie du développement du fœtus. La durée de gestation varie de 20 jours (47) pour la souris à 166 jours chez le macaque rhesus (48). Afin de faciliter la comparaison entre différents modèles, la gestation est généralement divisée en deux temps (précoce et tardive) ou en trimestres. Les modèles murins présentent l'avantage d'une gestation rapide, de coûts limités ainsi que de portées relativement nombreuses. Malgré ces intérêts, un inconvénient majeur est à souligner. En effet, et contrairement aux humains, une grande partie du développement neuroendocrinien se produit au cours de la période postnatale chez les rongeurs (49).

Lors du développement et de l'utilisation de modèles animaux de stress prénatal, plusieurs paramètres sont à prendre en compte. La nature du stress infligé à la mère ne doit pas avoir de conséquences physiques directes. Les techniques les plus souvent utilisées sont la contrainte/restreinte (cage cylindrique) ou des perturbations sonores/visuelles chroniques imprévisibles (manipulation, lumière, sons). Une approche plus directe, mais moins physiologique, consiste à injecter directement des corticoïdes chez la mère, en injection unique ou de façon répétée.

Un autre paramètre pouvant biaiser les résultats se trouve dans la différence de comportement maternel postnatal. En effet, l'exposition au stress engendre des modifications du comportement maternel postnatal qui pourrait modifier les résultats. Afin de limiter ce biais,

certaines équipes ont recours au « cross-fostering » qui consiste à retirer la descendance du contact de leur mère biologique pour les faire élever par des mères de substitution (50).

La majorité des études *in vitro* et *in vivo* démontrent un effet délétère du stress prénatal sur la descendance. L'application de contraintes, manipulations ou perturbations chroniques entraîne des retards développementaux, des modifications du comportement ou encore des troubles de l'attention, comparativement à la descendance des mères non perturbées. L'utilisation de modèles *in vivo* permet également d'étudier les mécanismes biologiques potentiellement responsables de ces changements.

Chez le singe, les conséquences de l'exposition au stress ont été étudiées à la fois au niveau comportemental et neurobiologique (51,52). Chez le singe rhésus (51), l'exposition au stress durant la gestation (J90 à 145/165) entraîne une modification du comportement chez la descendance à 6 mois. Les comportements moteurs et d'exploration sont diminués tandis que les comportements perturbateurs sont augmentés chez le groupe stress prénatal (PS) vs contrôle. On observe une légère corrélation entre le traitement et le sexe, non significative, néanmoins, les mâles semblant être plus sensibles au traitement (Figure 5) (51).

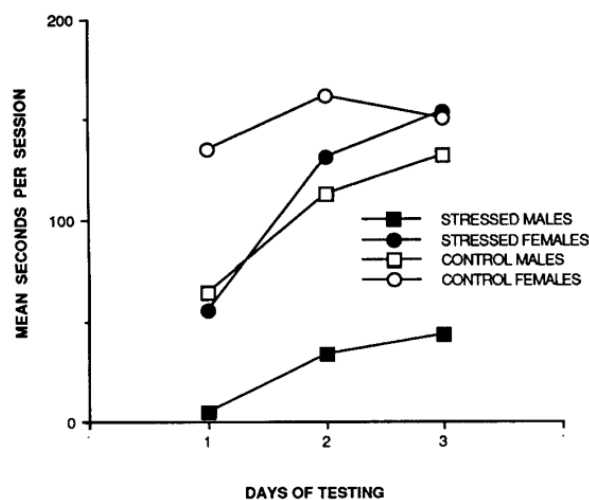
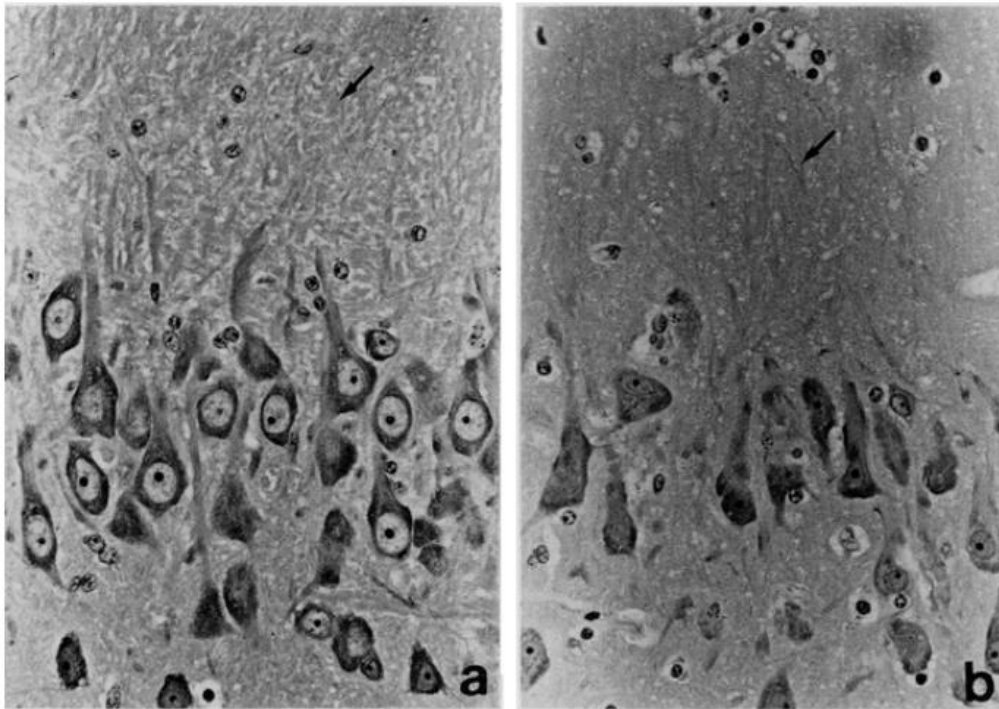


Figure 5 : Durée moyenne du comportement moteur d'exploration en fonction des jours de test, du traitement (PS vs contrôle) et du sexe (69)

D'autre part, l'administration excessive de glucocorticoïdes durant la gestation paraît provoquer la dégénérescence des neurones fœtaux de l'hippocampe (52). Uno et ses collaborateurs ont observé des neurones montrant des corps cellulaires réduits ainsi qu'une atrophie des processus dendritiques (**Figure 6**, 52). L'injection de dexaméthasone (un glucocorticoïde synthétique) à 132-133 jours de gestation chez le singe vert entraîne une diminution de 30% du volume de l'hippocampe chez la descendance à 9 mois, ainsi que des

taux de cortisol élevés au repos et après un stress aigu. Il est intéressant de noter que, encore une fois, la descendance mâle semble plus sensible avec une toxicité observée sur les neurones de l'hippocampe plus importante chez la descendance mâle que femelle.



*Figure 6 : Effet du stress sur l'organisation et la morphologie des neurones pyramidaux de l'hippocampe chez le primate singe vert (*Chlorocebus sabaeus*) de la région CA3 de l'hippocampe non stressé (contrôle) et suite au stress prénatal induit par l'injection de dexaméthasone à 132-133 jours de gestation (b)*

Il apparaît donc que les glucocorticoïdes maternels aient des effets sur le développement des neurones fœtaux de l'hippocampe dans des conditions physiologiques et de stress.

Une étude chez le rat en particulier (53), décrit une modification de la neurogenèse dans l'hippocampe, qui serait directement corrélée à l'activité des récepteurs GR et MR. Ces résultats suggèrent que les glucocorticoïdes maternels seraient essentiels pour le développement des neurones de l'hippocampe. De plus, la nature et la temporalité du stress semblent affecter toutes les deux des neurones/circuits différents, de différentes façons.

Kapoor et ses collaborateurs (54) ont étudié les effets du stress prénatal sur le comportement et l'axe HPA chez le cobaye mâle, en les exposant à un stress à deux temps différents de la grossesse (50 et 60 jours pour une gestation de 70 jours). Ils ont observé une augmentation

de l'activité ambulatoire ainsi qu'une diminution du temps passé au centre de la cage, pour le groupe PS50 comparé au groupe contrôle.

Les taux d'ACTH étaient significativement élevés chez les groupes PS50 et PS60 vs contrôle. Les taux de cortisol étaient augmentés chez le groupe PS50 mais pas PS60. À l'opposé, la réponse au challenge ACTH était augmentée chez le groupe PS60 mais pas PS50. Aussi, les concentrations en cortisol étaient globalement significativement augmentées pour le groupe P60 (Figure 7, $p < 0.01$) vs contrôle et spécifiquement à T15 et T120 ($p < 0.05$) vs contrôle. Enfin, les taux de testostérone étaient également significativement réduits pour le groupe PS50.

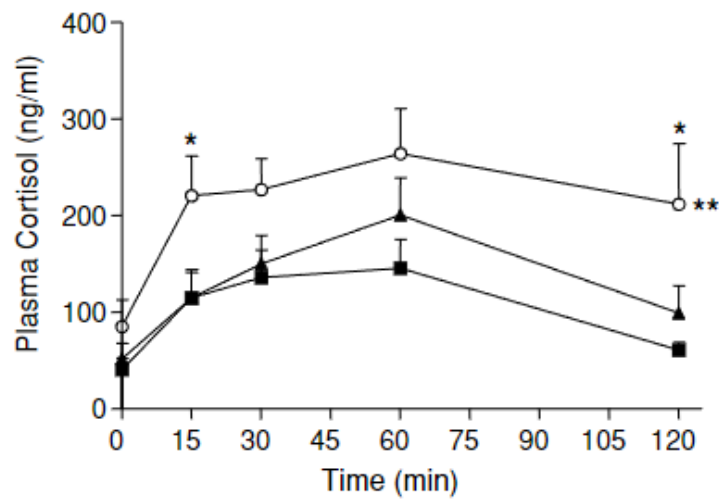


Figure 7: Evolution des concentrations plasmatiques de cortisol en réponse au challenge à l'ACTH (control ■, PS50 ▲, PS60, ○)

Le tableau (non-exhaustif) ci-dessous résume les caractéristiques des différentes études *in vitro* et *in vivo* réalisées afin de caractériser les conséquences du stress prénatal (**Tableau 4**).

Modèle	Nombres	Type de stress	Période gestationnelle	Mesure	Résultats	Source
Rat <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i>	24 (12 and 12)	Contrainte répétée	11 derniers jours de gestation	Marqueurs d'inflammation (taux CD8+, NK, IFN- γ)	Effet pro-inflammatoire long terme	Vanbesien-Mailliot et al 2007 (55)
Rat <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i>	≥ 12 (NS)	Contrainte répétée (cage cylindrique 30 ou 240 min/jour)	E15-E17	Neurogenèse hippocampe, récepteurs rôle MR et GR, électrophysiologie	Modifications Neurogenèse dépendantes du type de stress, implication de MR et GR dans le processus	Fujioka et al 2006 (53)
Souris	16	Manipulation, bruit, augmentation de la température	Dernière semaine de gestation	Développement moteur et central, réflexes	Retards développementaux, exploration augmentée à 12 jours	Meek et al 2000 (56)
Macaque rhésus	11	Perturbations chroniques imprévisibles (sonores)	2 ^{ème} moitié-fin de gestation (J90 à J145)	À 18 mois : mesures comportementales sous différentes conditions (stress, séparation)	Comportements non sociaux non affectés. Comportements sociaux significativement modifiés	Clarke & Schneider 1993 (57)
Macaque rhésus	28	Perturbations chroniques imprévisibles (sonores)	Précoce (J45 à J90) ou tardif (J90 à 145)	J4, 9, 15 et 22 : évaluation neuromotrice, du comportement et de l'attention	Troubles de l'attention et neuromoteurs dans le deux groupes (stress précoce et tardif)	Schneider et al 1999 (51)
Cobaye	33	Exposition à différentes luminosités	J50-52 (PS50) ou 60-62 (PS60)	J25, J70 : activité ambulatoire et thigmotaxie* + mesures ACTH, cortisol, réponse au stress	Diminution poids (>J50), diminution exploration (PS50), cortisol augmenté (post ACTH challenge PS60)	Kapoor et Matthews 2005 (52)
Rat	10	Restreinte, froid, nage forcée, inversion cycle jour/nuit, logement surpeuplé	J22 ou J23	J60 : évaluation de la performance (temps et justesse) à une série de choix (5C-SRTT)	Troubles de l'attention (condition stimuli de durée variable ou d'intervalles variables)	Wilson et al. 2012 (54)
Singe vervet	8	Administration de dexaméthasone (5 mg/kg) /véhicule	J132 et J133, 30 ou 240 min	J162 (histologie hippocampe) 9 mois (niveau cortisol), 20 mois (IRM),	Neuro-toxicité et diminution du volume total de l'hippocampe (20 à 30%)	Uno et al. 1994 (58)

Tableau 4 : Liste non exhaustive des études *in vitro/vivo* des conséquences du stress prénatal.

*Thigmotaxie : mouvement d'un organisme qui se rapproche ou s'éloigne de tout objet fournissant un stimulus mécanique

Les modèles animaux, largement utilisés pour étudier le stress prénatal depuis plus de vingt ans, permettent d'isoler le stress prénatal d'autres facteurs liés au mode de vie qui accompagnent le stress dans les études humaines et d'établir ainsi une relation directe entre le stress prénatal et l'issue de la progéniture. Alors que la plupart des recherches sur le stress prénatal ont été menées chez les rongeurs, les modèles de primates non humains sont particulièrement utiles en raison de la lenteur de la croissance fœtale, de la longueur de la gestation et des naissances uniques, malgré le nombre d'individus par étude limité. Par ailleurs, les études cliniques présentent des limites non négligeables concernant le stress vécu par la mère : l'absence d'une mesure normalisée du stress, l'incapacité de mesurer le stress tout au long de la grossesse ou de déterminer la durée du stress, et l'incapacité de contrôler les variables confusionnelles possibles, comme les soins prénataux, la nutrition et l'utilisation de substances nocives qui pourraient également affecter la croissance et le développement du nourrisson.

Le modèle murin est le plus couramment utilisé, et présente lui aussi des limites. La période de gestation est notamment très courte (une vingtaine de jours, selon les espèces) et le développement neuronal diffère de celui des humains. En effet, contrairement à l'homme, une grande partie du développement neuroendocrinien se produit au cours de la période postnatale chez les rongeurs (49). Or, cette période est probablement critique en ce qui concerne les modifications des comportements observées ultérieurement.

En revanche, le modèle aviaire est comparable à l'humain sur cet aspect. De plus, chez les oiseaux précociaux, les premiers stades de développement de la progéniture ont lieu *in ovo*, hors de la femelle, et les jeunes peuvent survivre sans la présence de leur mère après l'éclosion, permettant ainsi de limiter les biais liés au comportement maternel postnatal. En outre, il est facile de manipuler les niveaux de glucocorticoïdes avant l'éclosion chez les cailles en injectant de la corticostérone aux œufs, évitant ainsi les effets confondants des soins maternels post-éclosion / natalis tels qu'ils sont présents chez les oiseaux et les mammifères altriciels (59). Les oiseaux, en particulier les oiseaux précociaux, sont des modèles animaux idéaux pour étudier et comprendre ces phénomènes.

2. Régulation hypothalamique chez les oiseaux suite à un stress prénatal chez la caille japonaise (travail réalisé lors du Master 2 – **Annexe 1**)

Le premier objectif de ce projet était d'étudier les voies d'alimentation régulatrices et l'effet d'un jeûne à court terme (4 heures) sur le comportement alimentaire des jeunes cailles japonaises et les niveaux d'expression d'ARNm des neuropeptides régulateurs de l'appétit, NPY, AgRP, POMC, CART et leurs récepteurs. L'hypothèse étant que les poussins de caille à jeun augmenteraient leur apport de nourriture et leur exploration, et verraient augmenter les taux d'AgRP et de NPY et diminuer les niveaux d'ARNm de POMC et CART dans l'hypothalamus.

Le deuxième objectif de cette étude est d'étudier les effets des hormones de stress au début de la vie sur les voies d'alimentation hypothalamique et le dérèglement possible du contrôle métabolique, affectant les performances et le succès de la progéniture après l'éclosion. L'hypothèse testée ici est que la corticostérone prénatale modifierait l'activité locomotrice des cailles et le temps passé à la station d'alimentation et que l'exposition au stress *in ovo* régule différemment les peptides d'alimentation régulateurs et leurs récepteurs dans les populations neuronales de la voie d'alimentation hypothalamique. Pour ce faire, nous mesurerons les changements de poids corporel, la sensibilité au glucose, le comportement de recherche de nourriture, l'expression génique des peptides liés à l'alimentation dans les neurones de contrôle métabolique ARC en utilisant le modèle d'une injection unique de corticostérone *in ovo*.

i. Effets du stress au début de la vie sur le comportement et l'expression des gènes hypothalamiques chez les poussins de cailles

Il n'y avait aucune différence dans le poids des œufs ou le poids corporel entre les groupes traités par corticostérone et les groupes traités par véhicule (**Tableau 5** et **Figure 8**). Aucune différence n'a été observée dans les niveaux de glucose dans le sang ou le poids corporel entre les poussins mâles et femelles injectés à la corticostérone et leurs homologues injectés par véhicule au jour 9 (**Tableau 6**) ; il n'y avait aucune différence entre les sexes dans l'une ou l'autre de ces mesures.

Groupe de traitement	N	Poids de l'œuf (g)	Poids corporel D1 (g)	Poids corporel D3 (g)	Poids corporel D5 (g)
Véhicule	52-54	11,82 ± 0,12	8,4 5± 0,12	10,65 ± 0,16	15,77 ± 0,36
Corticostérone	46-54	11,98 ± 0,11	8,60 ± 0,15	10,99 ± 0,20	16,35 ± 0,2

Tableau 5: Effet de l'injection in ovo corticostérone sur le poids corporel (g) chez les poussins de caille de 9 jours (moyenne ± SEM).

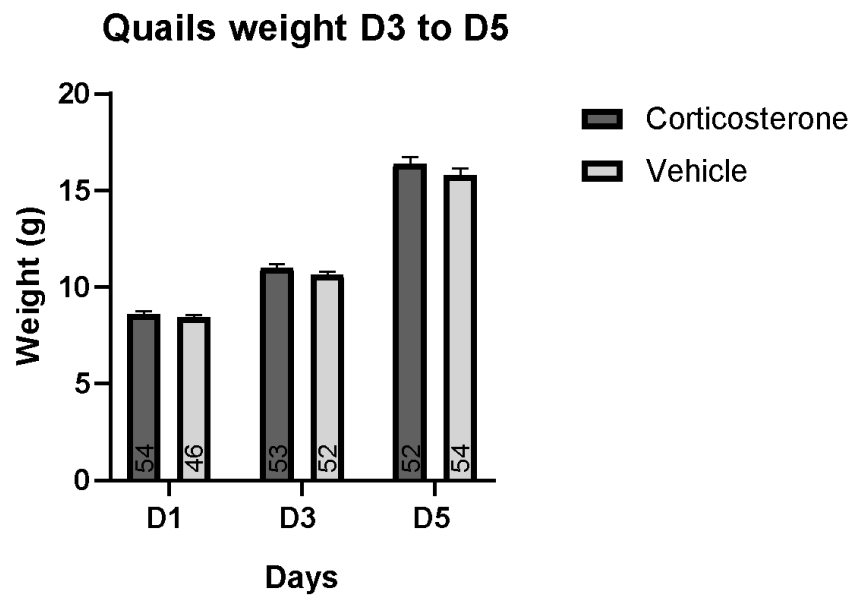


Figure 8: Poids corporel des poussins de caille japonaise mesuré toutes les 48 heures entre le jour 3 et le jour 5, corticostérone vs véhicule in ovo injecté.

Groupe de traitement	N	Poids corporel (g)	Glycémie (mM/L)
Véhicule féminin	27	33,52 ± 1,03	23,16 ± 0,25
Corticostérone féminine	22	33,75 ± 0,88	23,29 ± 0,37
Véhicule masculin	30	31,08 ± 0,84	22,96 ± 0,36
Corticostérone masculine	27	32,36 ± 0,88	23,43 ± 0,23

Tableau 6: Poids corporel des poussins de caille japonaise mesuré toutes les 48 heures entre le jour 3 et le jour 5, corticostérone vs véhicule in ovo injecté.

Dans l'obscurité, comme pour l'expérience 1, tous les poussins étaient inactifs (au repos) la plupart du temps et ne se rendaient pas aux stations d'alimentation ou de boisson. Pendant la période de jour, selon l'analyse de l'enregistrement des caméras de vidéosurveillance, les poussins de caille issus d'œufs injectés à la corticostérone ont passé moins de temps à se reposer, avec des niveaux plus faibles de comportement d'exploration par rapport aux témoins véhicule (Figure 9 ; 54,6% et 51,5%, respectivement).

En revanche, les données de l'étiquette RFID PIT ont révélé que les poussins d'œufs injectés à la corticostérone avaient une fréquence de visites au poste d'alimentation inférieure à celle du groupe témoin (Figure 10; $F_{1,96} = 12.86$; $P=0.0005$), en particulier entre 14h00 et minuit.

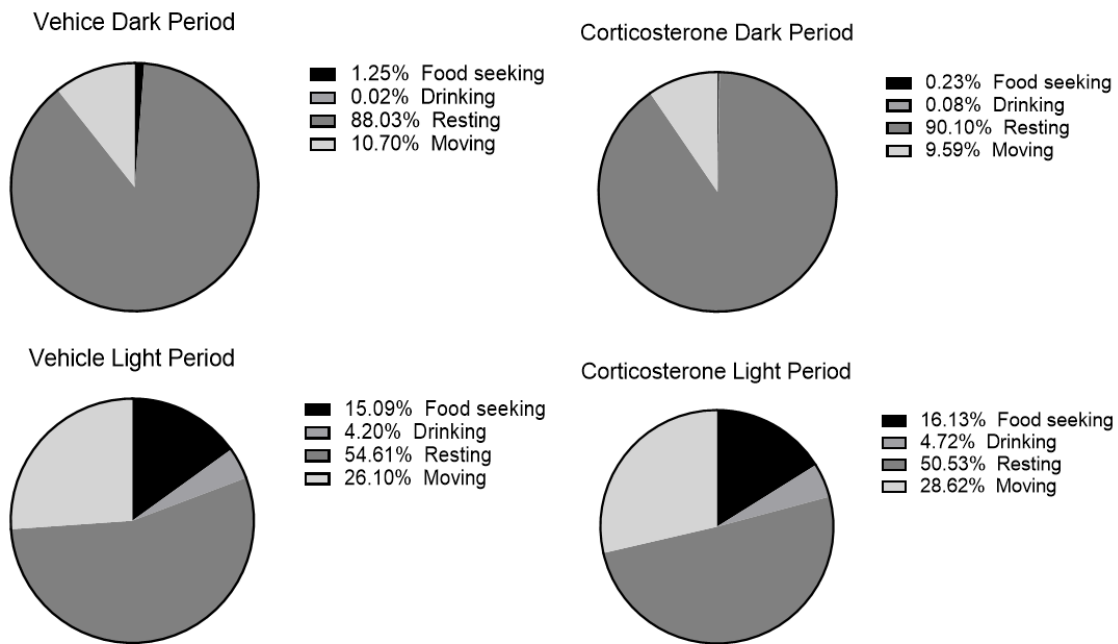


Figure 9: Pourcentage relatif de quatre comportements différents des poussins de cailles âgés de 8/9 jours pendant la période sombre (A) et la période de lumière (B) d'après l'enregistrement par caméra de vidéosurveillance. Injection in ovo véhicule (à gauche) et corticostérone (à droite).

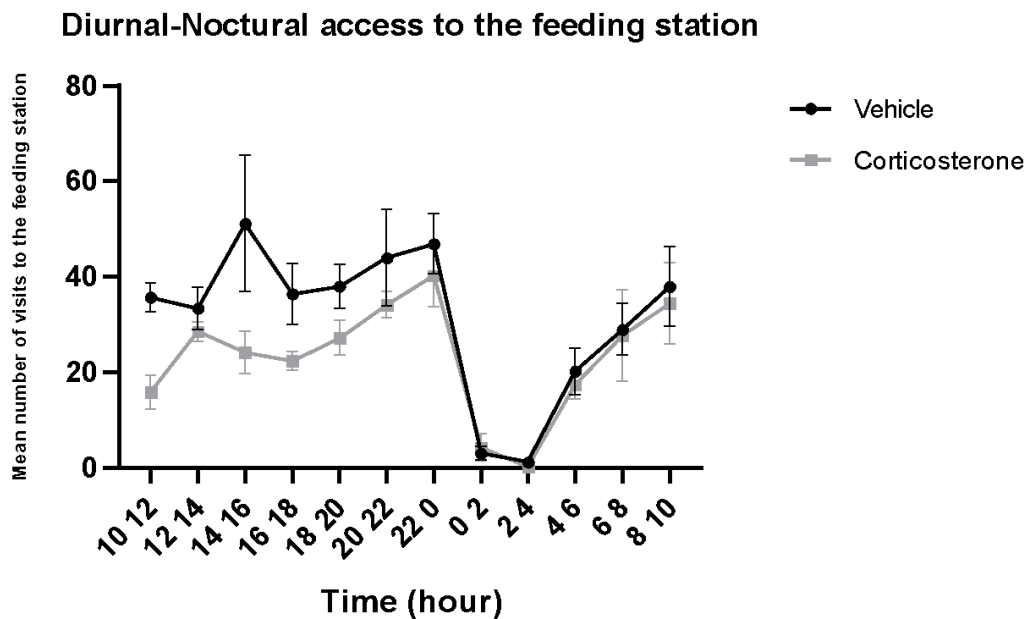


Figure 10: Nombre moyen de visites au bol d'alimentation toutes les deux heures (\pm SEM), d'après les données RFID, véhicule (N = 57) vs corticostérone (N = 49) dans l'ovo injecté.

Aucune différence significative dans l'expression de l'ARNm hypothalamique de l'AgRP (**Figure 11**) ou du NPY (**Figure 12**) n'a été observée, selon le traitement ou le sexe (**Tableau 7**).

Groupe de traitement	N	AgRP	NPY
Femelle nourrie <i>ad libitum</i>	24	3.29 ± 0. 17	4,72 ± 0. 37
Femelle à jeun	21	2,99 ± 0. 25	4,14 ± 0,43
Mâle nourri <i>ad libitum</i>	29	2,86 ± 0. 19	4,05 ± 0,30
Mâle à jeun	22	2,99 ± 0. 21	4,22 ± 0,34
Valeurs de P			
Sexe		0.085	0.393
État nutritionnel		0.142	<0.001
Sexe X État nutritionnel		0.28	0.349

Tableau 7: Effet du jeûne de 4 heures aux lumières sur l'expression de l'ARNm hypothalamique chez les caillies de 8 jours. Données exprimées en moyennes ± SEM (n = 21-26), avec les valeurs de P correspondantes.

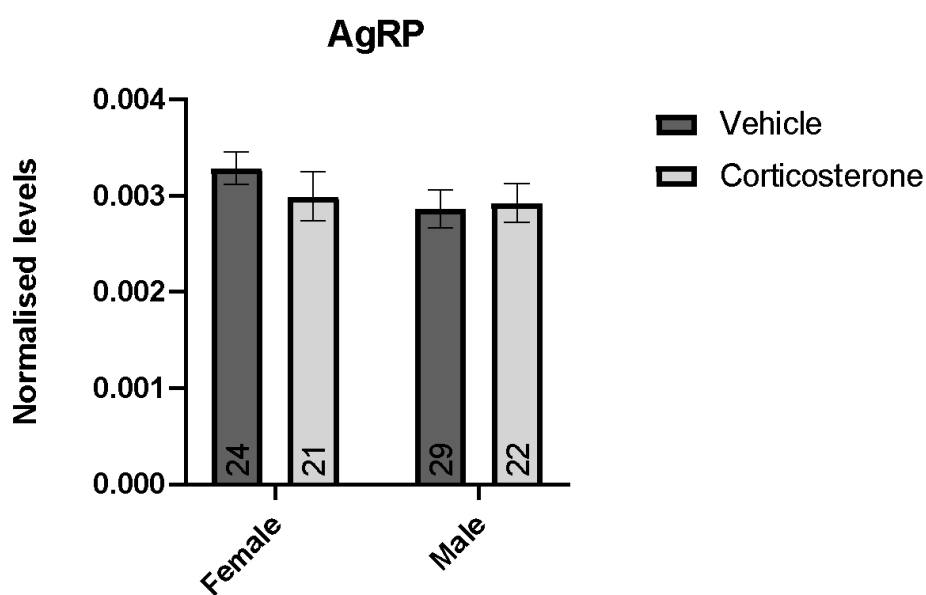


Figure 11: Taux d'ARNm AgRP dans l'hypothalamus des poussins de caille japonaise femelle et mâle de 8 jours provenant d'œufs traités à la corticostérone ou au véhicule, exprimés en moyenne ± SEM. $P > 0,05$

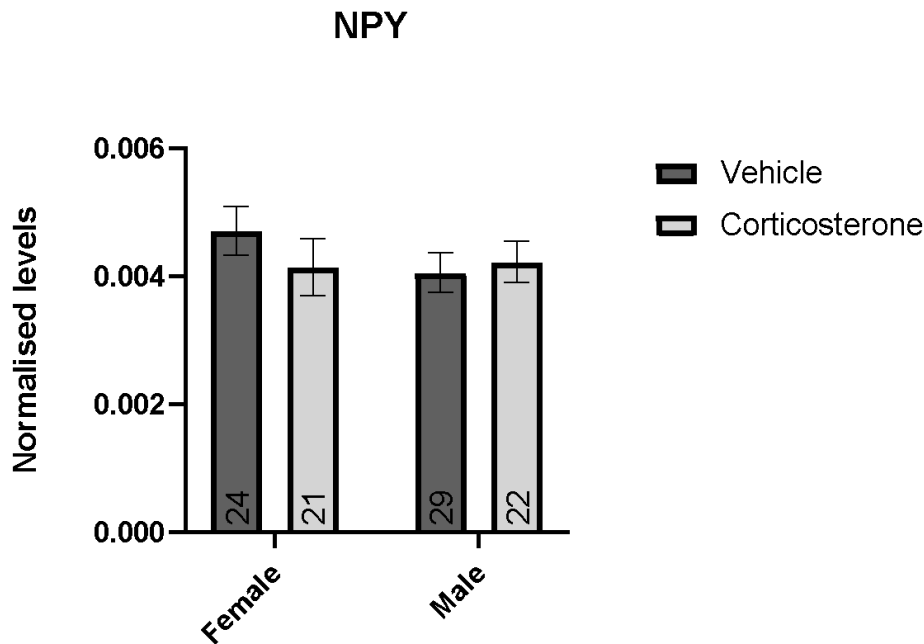


Figure 12: Niveaux d'ARNm NPY dans l'hypothalamus des poussins de caille japonaise femelle et mâle de 9 jours provenant d'œufs traités à la corticostérone ou au véhicule exprimés en moyenne \pm SEM. $P > 0.05$

ii. Effets du stress au début de la vie sur le comportement et l'expression des gènes hypothalamiques chez les poussins de cailles

Aucune différence significative n'a pu être montrée entre la corticostérone et le véhicule dans le groupe injecté. Les données RFID et les enregistrements de vidéosurveillance ont montré des effets contradictoires du traitement à la corticostérone sur le comportement. Les enregistrements de vidéosurveillance indiquent une augmentation de l'activité globale, tandis que les données RFID suggèrent une diminution du comportement de recherche de nourriture dans le groupe corticostérone, par rapport au groupe témoin. Il convient de noter que les deux méthodes donnent différentes informations et que chacune a ses propres forces et faiblesses. En effet, les enregistrements de vidéosurveillance étaient analysés toutes les 15 minutes, ne donnant que des informations à un moment donné. Pourtant, les données RFID nous ont permis de recueillir des informations en continu, mais ne représentent pas le temps passé au bol d'alimentation. Il serait intéressant dans de futures expériences de mesurer directement l'apport alimentaire au niveau du bol d'alimentation, permettant une méthode plus précise. La deuxième expérience n'a pas montré de changements significatifs dans la physiologie ou les

niveaux d'ARNm des neuropeptides après une exposition au stress prénatal, bien que les mesures comportementales montrent une tendance à la diminution du comportement de recherche de nourriture par rapport au groupe témoin. Ce comportement a également été observé chez des rats nés de mères soumises à un stress de contention pendant la grossesse (60). Le modèle utilisé actuellement, une injection unique de corticostérone *in ovo*, a déjà été utilisé chez le poulet et la caille (59,61) et a affecté la croissance, le comportement agressif et la production d'œufs. Pour confirmer l'exactitude du modèle, des recherches plus approfondies doivent être menées pour analyser les neuropeptides de l'axe HPA tels que la CRH, la vasopressine et leurs récepteurs afin d'évaluer davantage ses effets.

Comme mentionné ci-dessus, l'absence de différences de croissance est surprenante compte tenu des résultats d'études antérieures qui ont montré une augmentation plus lente du poids corporel, chez le poulet, après injection de corticostérone (62). Cet écart pourrait s'expliquer en partie par l'absence de différenciation sexuelle dans cette étude avant l'abattage. En effet, seuls les mâles ont montré une diminution de la masse corporelle dans une autre étude analysant les effets de l'injection de corticostérone dans le jaune d'œuf de caille (63). Une autre étude chez le rat a trouvé une différence substantielle entre les sexes dans les effets du stress prénatal sur les réponses HPA au stress (64). Ainsi, le stress au début de la vie pourrait affecter différemment les sexes, qui n'ont pas pu être séparés dans la présente étude en raison de l'impossibilité de différencier visuellement les poussins de caille mâles et femelles ni de les identifier individuellement avant le jour 7. De plus, ces effets rapportés n'étaient mesurables que sur de plus longues périodes, plus tard dans la vie. Le taux de croissance plus lent, par exemple, n'a pu être observé qu'avec une dose de corticostérone à partir de 3 semaines (62). Ceci pourrait être exploré dans de futures expériences dans lesquelles les cailles seraient abattues plus tard dans la vie (par exemple à maturité à l'âge de 6 à 8 semaines). De plus, on pense que le stress prénatal déclenche une réponse adaptative à un environnement hostile. Les effets des traitements combinés du stress avant et après l'éclosion se sont avérés cumulatifs, ce qui a conduit les cailles exposées aux deux à être les plus exploratoires et les plus susceptibles de trouver de la nourriture dans le nouvel environnement de tous les groupes de traitement (59), ce qui est cohérent avec la légère augmentation de l'activité mesurée chez les cailles injectées à la corticostérone dans cette étude. Ainsi, l'expérience suivante consisterait à répéter l'expérience de jeûne avec des poussins stressés prénataux pour évaluer et quantifier leur comportement et les peptides d'alimentation hypothalamique.

3. Vue d'ensemble des études cliniques

Afin de confirmer les résultats obtenus via des modèles précliniques, des études chez l'humain ont été réalisées en parallèle et *a posteriori*. De nombreuses études cliniques ont été menées dans différents contextes stressants de guerre, de catastrophe naturelle, d'évènements de vie graves, ou encore de stress quotidien. Pour des raisons éthiques évidentes, aucune étude ne peut provoquer (et donc contrôler) le stress. Cependant, certaines études prospectives ont pu être mises en place (58,65,66), permettant de limiter certains biais (de sélection, de déclaration).

Les paramètres des études varient grandement et sur tous les plans (stress vécu, mesures chez la mère et mesures chez l'enfant –**Tableau 8**). Le niveau de stress maternel peut être mesuré psychologiquement via des questionnaires et/ou biologiquement par des mesures du niveau de cortisol. Chaque méthode apporte ses avantages et ses inconvénients. Ainsi, les questionnaires apportent des résultats subjectifs et potentiellement biaisés, tandis que les mesures biologiques ne sont qu'un reflet du niveau de stress mesuré à un instant précis, hors de l'environnement habituel du sujet. De plus, des modèles cliniques ont tenté de comparer les niveaux de cortisol maternels avec le niveau de stress sans parvenir à montrer de corrélation (67,68), remettant en question la pertinence de cette mesure.

Les méthodes mesurant les effets du stress chez la descendance sont, elles, très variées et dépendent fondamentalement du sujet d'étude des différentes équipes. Nous nous sommes particulièrement intéressés ici aux modifications du comportement (sociabilité, capacités intellectuelles, schizophrénie) et du métabolisme (indice de masse corporel - IMC).

La majorité des études révèlent une corrélation négative entre le niveau de stress maternel et les compétences et/ou le développement intellectuel. Davis et Sandman ont montré qu'un niveau de cortisol bas durant le début de la grossesse (15 semaines) serait corrélé à un développement cognitif accéléré de l'enfant (69). À l'inverse, un haut niveau de cortisol durant la fin de grossesse (37 semaines) est, lui aussi, corrélé à un développement cognitif accéléré. L'incidence de schizophrénie et autres troubles psychiatriques (anxiété, troubles du comportement alimentaire, abus de substances) chez les enfants de mères stressées semble également augmentée, en comparaison à la population générale (68). L'augmentation de l'incidence semble majorée durant le deuxième mois de grossesse (Figure 13).

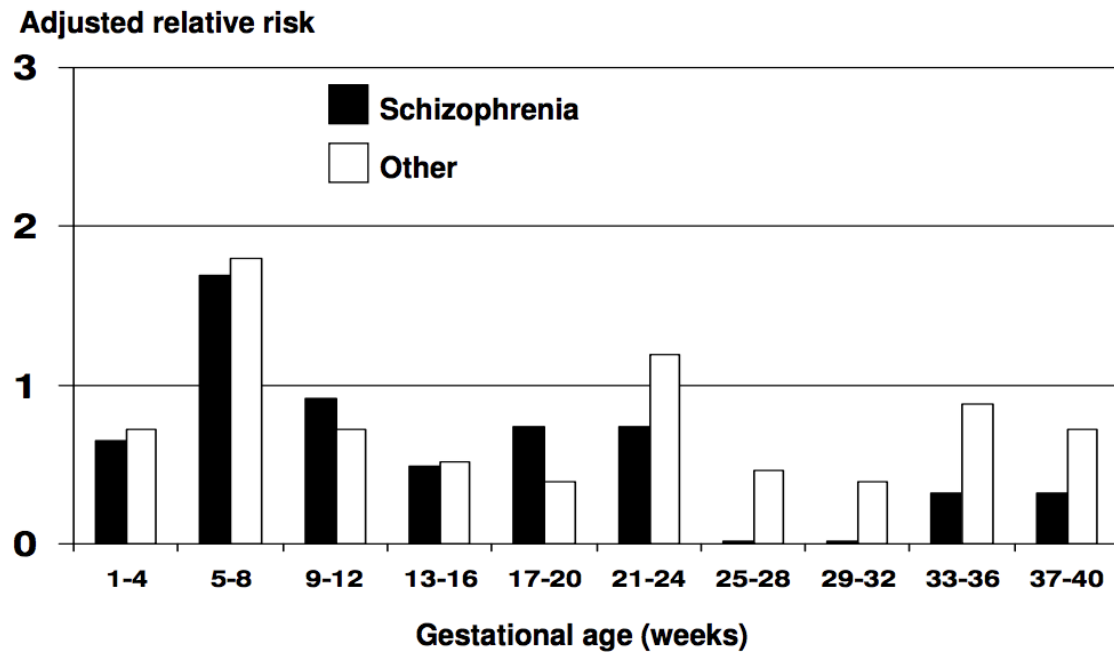


Figure 13: Risque relatif d'incidence de schizophrénie et autres troubles psychiatriques en fonction du temps estimé de gestation durant la guerre de juin 1967 (non significatif) (51)

Enfin, plusieurs études (66,70) montrent une augmentation de l'IMC des individus sujets au stress prénatal, suggérant ainsi que différents circuits neuronaux (fonctions cognitives et endocrinologiques) sont négativement impactées par le stress prénatal.

Néanmoins, les effets observés ne sont pas toujours délétères. En effet, selon l'intensité, la chronicité et la période de gestation affectée, les effets peuvent s'inverser et entraîner une diminution de l'IMC (**Figure 14**) ou encore une amélioration des scores aux tests cognitifs. Ainsi, une étude a montré que les enfants ayant obtenus des scores élevés au test MDI (Mental Developmental Index) à l'âge de 12 mois ont été exposés à de faibles concentrations de cortisol maternel en début de grossesse, à une trajectoire accélérée du cortisol tout au long de la gestation ou à des concentrations élevées de cortisol vers la fin de la grossesse.

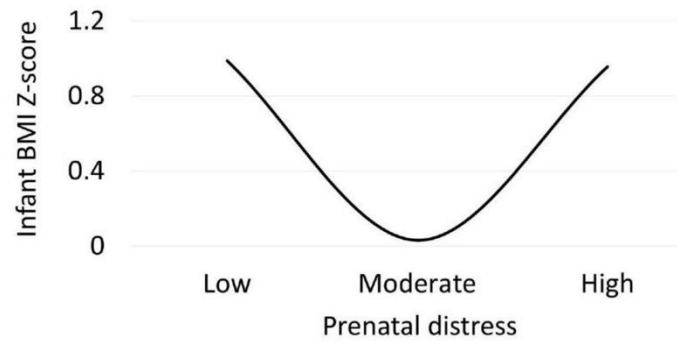


Figure 14: Relation curvilinéaire significative entre l'IMC et l'intensité du stress prénatal vécu avec un IMC qui augmente chez la descendance de mères soumises à un stress à la fois peu et très élevé. (78)

Le tableau (non-exhaustif) ci-dessous résume les caractéristiques des différentes études cliniques réalisées afin de caractériser les conséquences du stress prénatal sur la descendance (**Tableau 8**).

Type	Nombre de patients	Stress	Durée	Mesure	Résultats	Source
Étude prospective	247 femmes	NA	Mesures à la semaine 19, 24 et 30 de grossesse	Questionnaire stress, niveau cortisol salivaire et comportement de l'enfant à 8 semaines	Niveau de cortisol au 3eme trimestre et état de stress corrélés à une réactivité négative de l'enfant	Davis et al 2007 (47)
Étude prospective	58 enfants	Catastrophe (tempête de neige)	Enfants 26 mois	Questionnaires stress, capacités intellectuelles et verbales	PS associé à une baisse générale des résultats	Laplante 2004 (48)
Étude prospective	310 femmes, 54 enfants	NA	4-12 mois	Questionnaire (Kessler-10 Distress Scale*), IMC	Relation curvilinéaires entre l'IMC et le stress prénatal	Therrien 2020 (49)
Cohorte	88 829	Guerre (Jérusalem Juin 1967)	NA	RR de schizophrénie selon différents facteurs	Augmentation de l'incidence de schizophrénie (particulièrement 2eme mois de gestation)	Malaspina 2008 (53)
Cohorte	688 146	Événements de vie graves chez un proche (décès, cancer etc)	>10 ans jusqu'aux premiers symptômes/décès/perte de vue	RR de schizophrénie selon la temporalité de l'exposition	Tendance à l'augmentation aux second et troisième trimestres	Khashan 2008 (54)
Cohorte	459	Perte d'un proche maternel	Mesures annuelles (7-13 ans)	IMC, facteurs socio-économiques, données de naissance	Augmentation de l'IMC à chaque âge	Li 2009 (52)
Longitudinale	125	NA	5 mesures maternelles : semaines 15, 19, 25, 30 et 36 3 mesures descendance : 3, 6 et 12 mois	Cortisol maternel, questionnaires stress et développement mental et moteur	Corrélation entre niveau de cortisol et développement mental	Davis et Sandman 2010 (51)

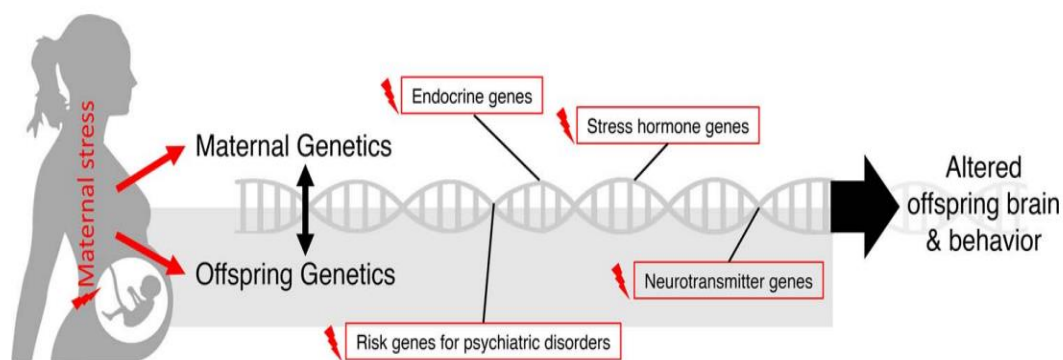
Tableau 8: Liste non-exhaustive des études cliniques

*Kessler-10 Distress Scale : questionnaire en 10 points destiné à fournir une mesure globale de la détresse. Détresse basée sur des questions concernant les symptômes anxieux et dépressifs qu'une personne a ressentis au cours de la période la plus récente de 4 semaines.

Les mécanismes biologiques à l'origine des effets observés sur la descendance restent à élucider. Il existe néanmoins des pistes et des hypothèses permettant d'apporter des explications quant aux conséquences du stress prénatal.

Il est toutefois difficile de prouver que le stress prénatal impacte directement la progéniture. En effet, plusieurs autres paramètres entrent en compte et peuvent, potentiellement, biaiser les résultats. Parmi eux, le développement in utero ainsi que la susceptibilité au stress est influencé par des caractéristiques maternelles héréditaires (71).

En fonction des variabilités génétiques, le sujet (la mère et/ou la descendance) peut être plus ou moins susceptible au stress et plus ou moins vulnérable aux conséquences du stress prénatal. Le choix du modèle d'étude (*in vivo*) ou de la population (en clinique) aura des répercussions à prendre en compte dans l'interprétation des résultats (voir revue de la littérature des articles étudiant la contribution génétique - récepteurs, transporteurs, enzymes de métabolisation - et son interaction avec le stress prénatal - 72). En effet, les variations génétiques de la mère et de la progéniture interagissent durant la période prénatale suite au stress maternel et modifient de façon persistante le cerveau et le comportement de la progéniture (**Figure 15**).



11

Figure 15: Variations génétiques suite au stress maternel altérant le cerveau et le comportement de la progéniture (72)

Afin de tester l'influence de l'hérédité *in utero*, une étude clinique a utilisé la fécondation *in vitro* pour comparer les effets du stress prénatal entre mère porteuse/mère biologique

génétiqnement liées ou non (73). Ils observent une corrélation entre le comportement antisocial et l'anxiété des enfants et le niveau de stress prénatal aussi bien dans le groupe mère porteuse/mère biologique génétiquement non liées que dans le groupe contrôle. Ces résultats semblent confirmer une influence environnementale, s'ajoutant à la génétique, sur le comportement de la descendance.

III. Mécanismes biologiques sous-jacents

1. Les effets du stress prénatal sur l'axe HPA

Il est connu que le SNC en développement est sensible à différents facteurs, notamment hormonaux (74). Parmi ces hormones, les corticoïdes semblent jouer un rôle important. Le PS semble entraîner une diminution des taux de mRNA des GR et MR au niveau de l'hippocampe tout en les augmentant dans l'amygdale (75,76).

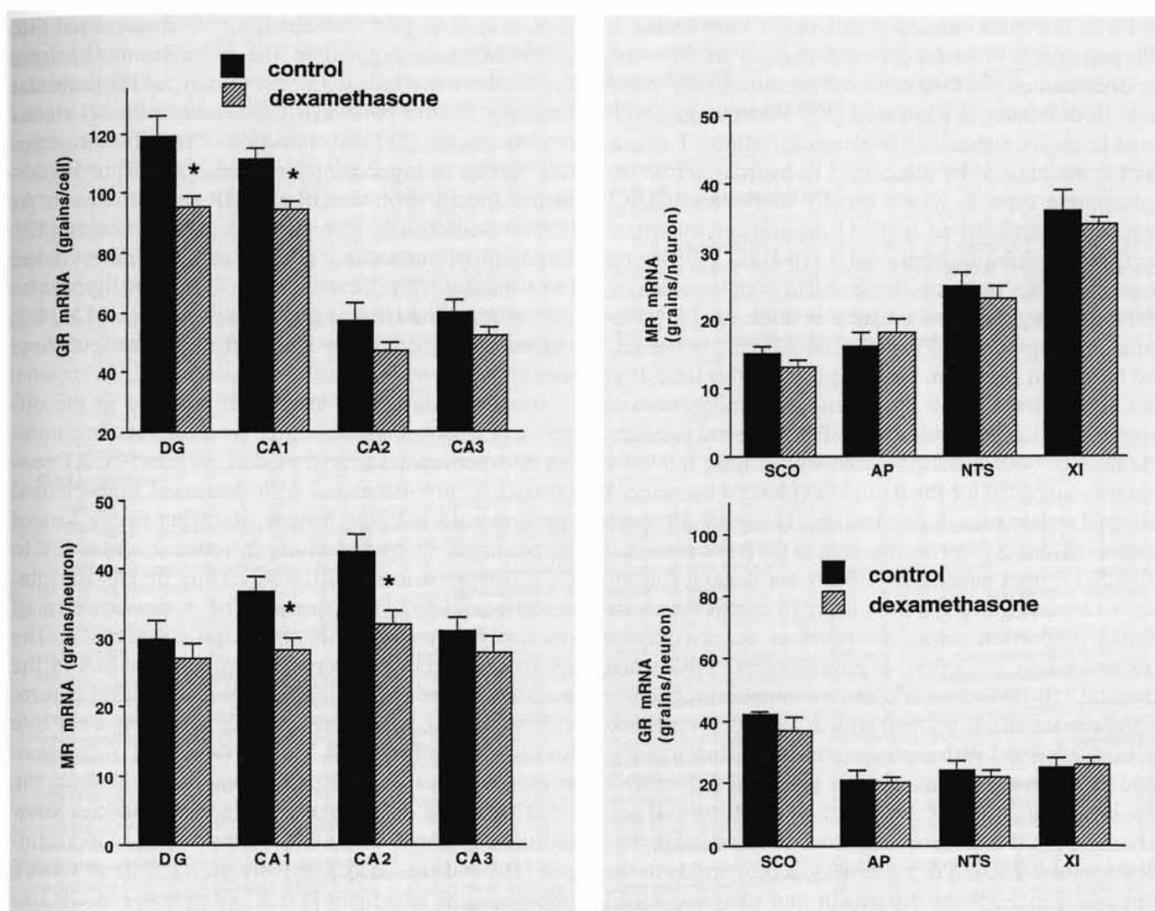


Figure 16: Effet du traitement avec la DEX ou véhicule chez des rates gestantes de 15-20 jours sur l'expression des GR (haut) et des MR (bas) dans différentes parties du SNC (105)

On observe une diminution significative des GR et MR dans des parties distinctes de l'hippocampe (figure 9, SCO = organe sub-commissural ; AP = area postrema ; NTS = nucleus tractus solitarius ; XI = noyau moteur du XI^e nerf crânial) et aucun changement significatif dans les autres régions testées (75).

Cet effet pourrait refléter un effet distinct des corticoïdes sur des promoteurs tissu-spécifiques (77). Or, dans des conditions physiologiques, chez l'adulte, les MR, qui ont une affinité importante pour les GC, sont responsables de la régulation tonique de la sécrétion de corticostéroïdes. À l'opposé, les GR, avec une affinité plus faible, sont impliqués dans le rétrocontrôle négatif (28,78).

Chez le fœtus de rat, les MR semblent également montrer une affinité plus importante pour leur ligand durant les premiers jours après la naissance chez le rat comparé à l'âge adulte (79).

Chez le rat, les GR sont détectables vers 12 jours (période embryonnaire) dans l'hypothalamus et vers 13 jours dans l'hippocampe. En revanche, les MR sont seulement détectables à 16 jours dans l'hippocampe et 19 dans l'hypothalamus (80). Ce décalage entre les différents récepteurs et les différentes régions impliquées dans l'axe HPA pourrait expliquer la disparité des effets du PS en fonction de la période de gestation touchée.

Une étude clinique longitudinale d'imagerie par résonance magnétique (IRM), a montré une connectivité structurelle augmentée entre le cortex préfrontal médian (mPFC) et l'amygdale à 5 mois, chez les enfants de mères stressées (81). Ces modifications structurelles pourraient être expliquées par l'activité directe (sur leurs récepteurs présents dans ces régions) ou indirecte (sur l'activité de protéines tierces) des glucocorticoïdes. Étant donné que les neurones en développement de cette région réagissent à la CORT et à la CRH maternelles (82), une quantité excessive d'hormones et de récepteurs pourrait entraîner des changements permanents dans la réactivité de l'amygdale en réponse au stress.

Il a été confirmé dans une autre étude clinique que ces observations peuvent être corrélées aux modifications du comportement chez la descendance (83). Chez les filles (11 ans) de mères enceintes durant une tempête de neige au Québec, une augmentation du volume de l'amygdale a été observée. Cette augmentation était significativement associée à une amplification des troubles du comportement externalisés (la tendance similaire chez les garçons était non significative).

Les conséquences du PS pourraient donc découler d'une augmentation des GC dans l'amygdale en raison des taux de corticostérone/cortisol élevés dans le sang (**Figure 17**). Celle-ci entraîne une augmentation de l'expression des MR et GR dans l'amygdale basolatérale (BLA). Le BLA projette à son tour vers le noyau central de l'amygdale (CeA) et

ce signal entraîne une augmentation de la production de CRH. Cette augmentation perturbe les capacités d'adaptation au stress et intensifie l'anxiété (28).

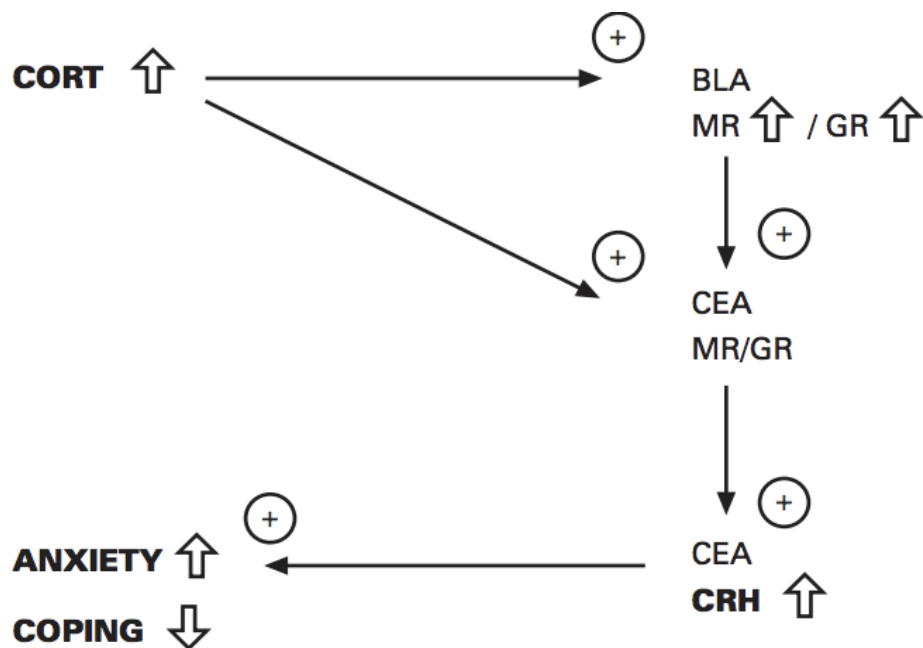
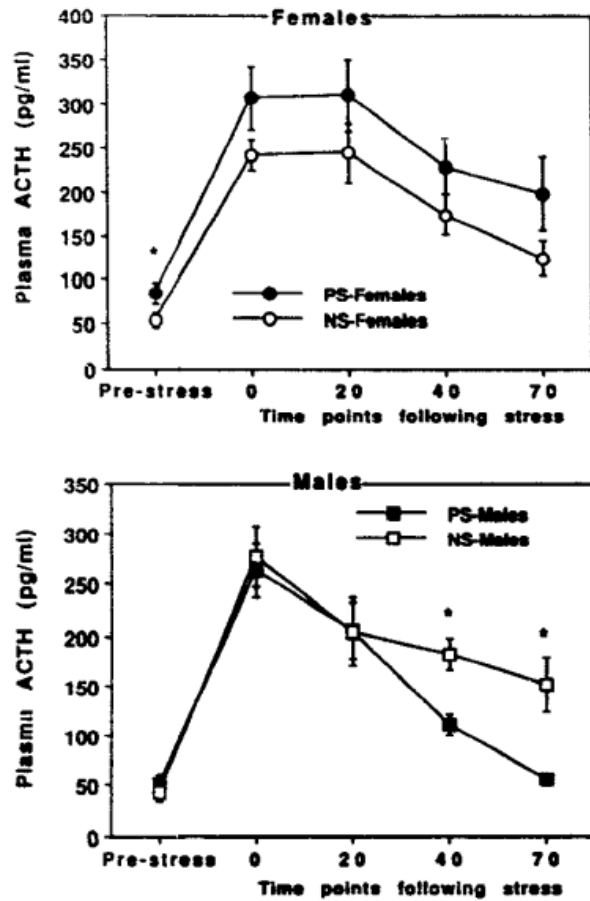


Figure 17: Représentation schématique des conséquences de l'exposition au stress prénatal.

2. Le dimorphisme sexuel

Le stress prénatal ne semble pas impacter mâles et femelles de la même manière. Les femelles de mères stressées ont montré des taux de mRNA POMC hypothalamique réduit alors qu'aucun effet n'a été observé chez les mâles (84). De plus, le niveau d'ACTH après restriction est diminué chez mâle rats PS vs contrôle alors que le niveau d'ACTH est significativement élevé chez les femelles PS vs contrôle (64).



*Figure 18 : Effet de la restriction sur l'évolution des taux moyens d'ACTH plasmatique chez les mâles et femelles. Taux moyens d'ACTH plasmatique (pg/mL, plus ou moins SEM) avant, pendant et après la période de restriction de 20 mins chez les femelles (en haut) et les mâles (en bas) PS et contrôle, n=6-9/point et *P<0.05 (95)*

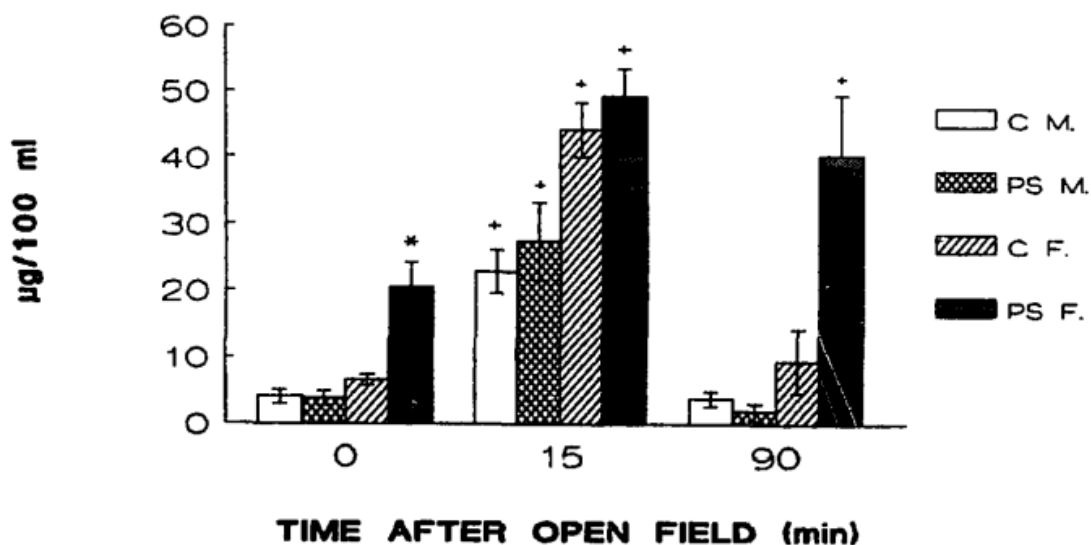


Figure 19 : Taux plasmatiques de corticostérone chez les rats PS et contrôles avant et après test d'exposition en champ libre à 2 mois. * $P < 0.01$ vs contrôle femelle. + $P < 0.01$ vs temps 0.

Les taux de corticostérone augmentent dans les groupes après le test (**Figure 19**), néanmoins, une augmentation significative est observée chez le groupe PS femelles, à chaque temps (84).

De plus, une altération de l'expression des GR de l'hippocampe chez la progéniture féminine masculinisée à la naissance a été observée, confirmant l'importance des hormones sexuelles dans le développement des circuits du stress (85).

Une méta-analyse de 50 articles évaluant la potentielle sexe-dépendance du PS conclut notamment en recommandant de considérer de façon systématique l'influence du sexe de l'enfant lors d'études concernant les effets du PS. En effet, la majorité des articles inclus dans l'étude montrent au minimum une association entre le sexe de l'enfant et les résultats mesurés suite à l'exposition au PS (86).

Ces résultats pourraient être expliqués par la théorie évolutionniste selon laquelle, face à l'adversité intra-utérine, des fœtus féminins modulent leur croissance pour améliorer leur viabilité tandis que les fœtus mâles continuent de donner la priorité à la croissance (87).

3. Les modifications structurales et de connectivité

Différentes techniques d'imagerie permettent d'étudier et de visualiser les altérations du développement cérébral engendrées par le stress prénatal. L'imagerie par résonance magnétique (IRM), permet notamment d'étudier les structures cérébrales chez des sujets très jeunes, sans risques d'irradiation. Une étude en particulier a exploré l'impact du stress prénatal (classification rétrospective basée sur le diagnostic d'anxiété et/ou de dépression) via deux cohortes indépendantes. La première constituée d'enfants nés prématurés et de leur contrôle et la deuxième d'enfants prématurés exposés ou non au stress *in utero*.

Comparé à leurs contrôles prématurés, la descendance exposée au stress présente une connectivité significativement diminuée entre l'amygdale gauche et le thalamus et l'hypothalamus à l'IRM fonctionnelle (**Figure 20**, 88).

Les circuits liés à l'amygdale sont essentiels dans le développement et semblent vulnérables au stress prénatal. Cette étude suggère que le stress prénatal renforcerait les effets néfastes de la prématurité sur la connectivité de l'amygdale.

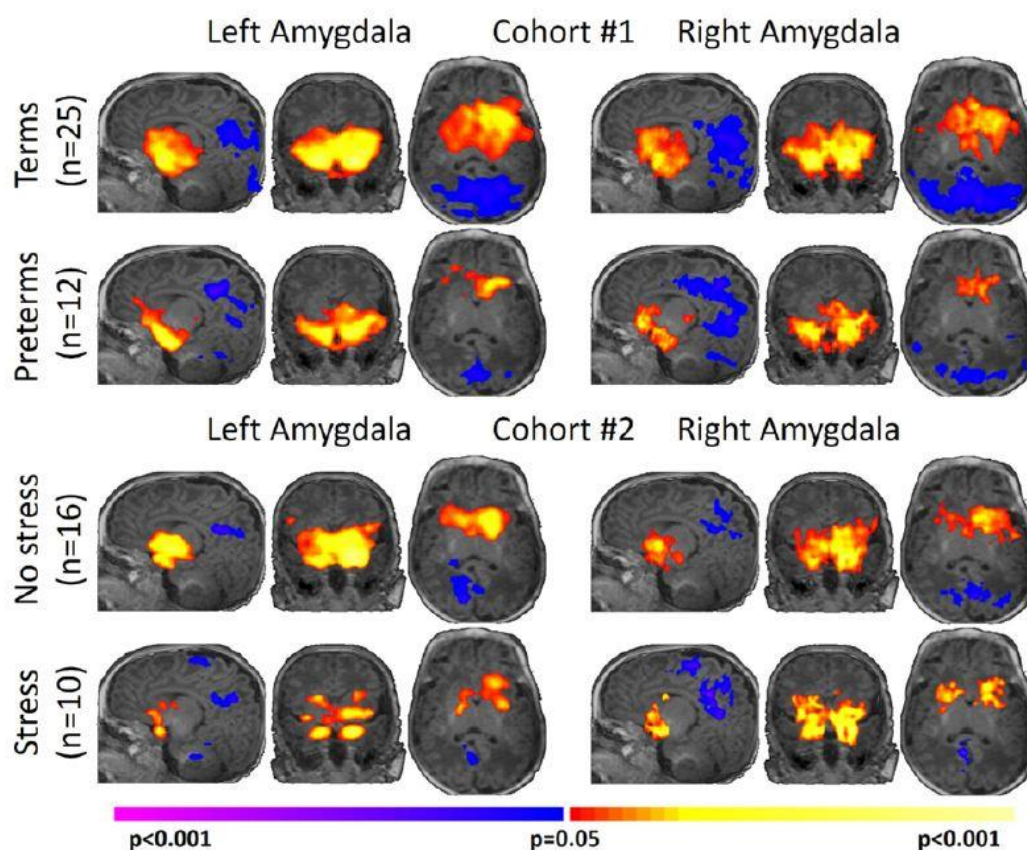


Figure 20 : Connectivité amygdalienne néonatale pour chaque groupe d'étude. Les couleurs chaudes représentent les zones de connectivité positive à l'amygdale (débit sanguin augmenté), les couleurs froides représentent les zones de connectivité négative à l'amygdale (débit sanguin diminué). Cohorte 1 : 12 nouveau-nés prématurés et 25 témoins à terme, tous sans exposition au stress prénatal. Cohorte 2 : 16 nouveau-nés

4. La dérégulation des neurotransmetteurs

a. L'impact sur les circuits sérotoninergiques

L'interaction entre les neurones sérotoninergiques (5-HT) et les neurones CORT a été démontrée électrophysiologiquement et anatomiquement (89,90). Une étude *in vitro* des neurones d'hippocampe de fœtus de rat a démontré une augmentation des récepteurs GR suite à l'augmentation des concentrations de 5-HT jusqu'à une semaine après l'exposition – effet longue durée (91). La sérotonine pourrait donc être un facteur promouvant la maturation des récepteurs GR de l'hippocampe, modifiant ainsi la réponse au stress.

D'autre part, l'exposition au stress prénatal entraîne une diminution significative du volume du noyau du lit de la strie terminale (BSNT) chez les rats mâles et femelles, ainsi qu'une diminution significative des niveaux de norépinéphrine et de dopamine chez les rattes vs contrôle (92). De plus, le volume de la zone CA3 ventrale de l'hippocampe semble diminuer chez les mâles. À l'opposé, une augmentation significative du volume des régions dorsales a été observée chez les mâles PS vs contrôle. Enfin, une diminution des niveaux de 5-HT a été mesurée chez les deux sexes. Ces altérations des niveaux des systèmes sérotoninergiques pourraient expliquer les traits dépressifs observés chez la descendance de mères stressées (93).

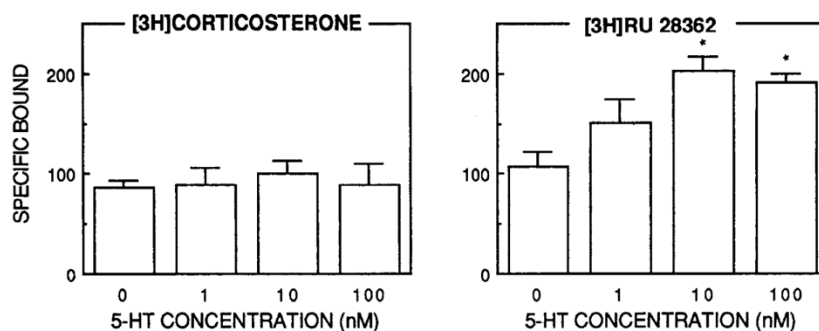


Figure 21 : Liaison spécifique moyenne (fmol/mg) de [³H]corticostérone (radiomarquée au tritium, à gauche) et de [³H]RU 28362 (agoniste synthétique sélectif des GR, à droite) dans des cultures exposées à 0, 1, 10 ou 100 nM de 5-HT pendant 14 jours à partir du troisième jour après l'ensemencement. **p*<0.05 vs contrôle (0 nM de 5-HT) (91)

b. L'impact sur les circuits noradrénergiques

Il a été observé que la lésion du système NA (suite à l'injection de 6-hydroxydopamine ; 6-OHDA) entraînerait une diminution du niveau de corticostérone systémique chez le rat mâle (78). Cette diminution est associée à une diminution du nombre de récepteurs MR dans l'hippocampe. La lésion induit une diminution de la capacité maximale de liaison (Bmax) des récepteurs I, alors que celle des récepteurs II reste inchangée (**Figure 22**). L'affinité apparente (=Kd) des récepteurs de type II est diminuée chez les animaux lésés alors que celle des récepteurs de type I n'est pas modifiée. Les résultats sont exprimés en pourcentage des valeurs contrôles.

Le système NA semble donc influencer l'activité de l'axe HPA par la régulation du nombre de récepteurs aux glucocorticoïdes et aux minéralocorticoïdes.

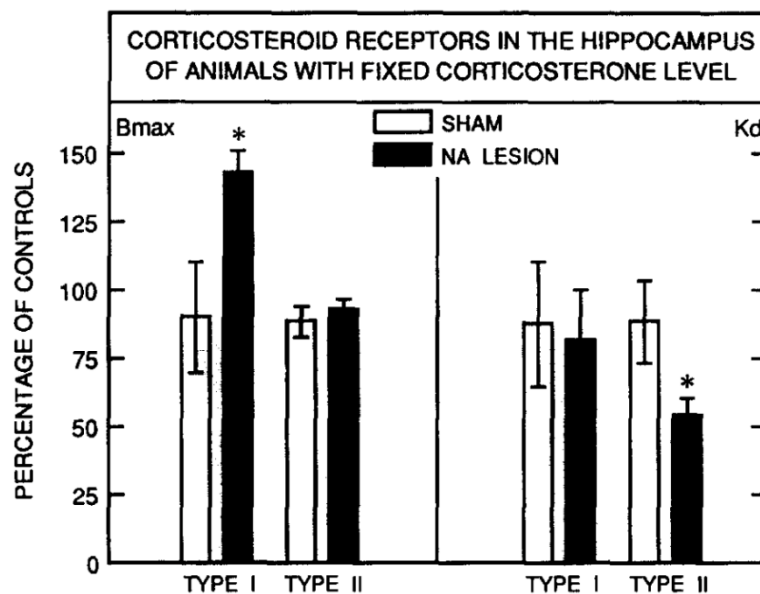


Figure 22 : Caractérisation des récepteurs aux corticostéroïdes de l'hippocampe, trois semaines après les lésions 6-OHDA du PCS chez les animaux recevant corticostérone replacement. * $p < 0.05$

Une autre étude a comparé l'effet de la noradrénaline sur la potentialisation à long terme (LTP) des récepteurs bêta 1 sur des coupes d'hippocampes de rats juvéniles PS ou contrôle (94). Leurs résultats indiquent que la transmission basale (court-terme) est comparable entre les groupes, et ne semble donc pas atteinte par le PS.

En revanche, la conversion de la potentialisation à court terme (STP) – vers la potentialisation à long terme (LTP) est facilitée par la stimulation des récepteurs β_1 dans la zone dorsale de l'hippocampe du groupe contrôle alors qu'elle l'est dans la région ventrale du groupe PS.

Il est intéressant de noter que la région dorsale, ayant des projections au cortex, est associée aux fonctions cognitives de l'hippocampe. Au contraire, la zone centrale est connectée à l'amygdale et à l'hypothalamus. Cette observation semble confirmer l'implication de l'amygdale dans les effets du PS et suggérer un rôle de la noradrénaline dans ces modifications.

c. L'implication de la dopamine et du glutamate

Une dérégulation des circuits dopaminergiques est impliquée dans la pathophysiologie de plusieurs troubles psychiatriques (95) et pourrait également être impliquée dans les conséquences comportementales du PS.

Une étude chez la progéniture mâle adulte de rat soumise à un stress prénatal de contention durant la dernière semaine de gestation a montré une augmentation des récepteurs D2 et NMDA/mGluR III dans le cortex dorso-frontal médial préfrontal, la région CA1 de l'hippocampe et le noyau accumbens (**Figure 23**; 126).

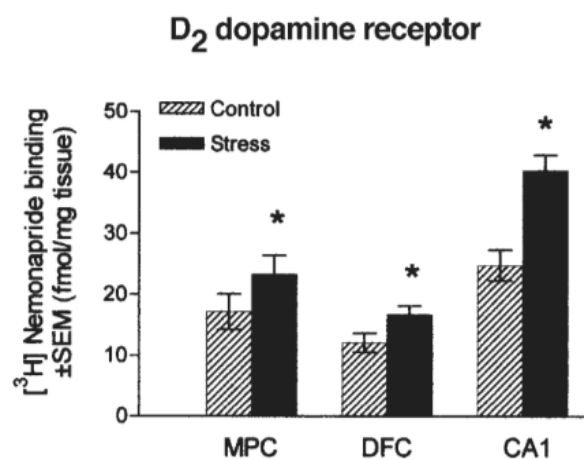


Figure 23 : Fixation du [³H]Nemonapride (agoniste D₂, radiomarqué au tritium) chez des rats adultes PS ou contrôle. Les coupes coronales de cerveau sont incubées avec 1 nM de [³H]Nemonapride puis traitées par autoradiographie quantitative. *p<0.001 (125)

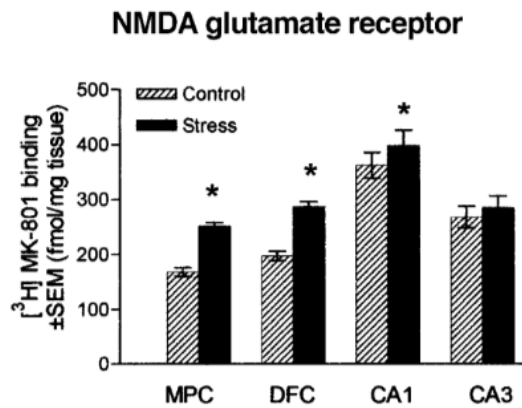


Figure 24 : Fixation du [³H]MK-801 chez des rats adultes PS ou contrôles. Coupes coronales de cerveau incubées avec 10 nM de [³H]MK-801 (antagoniste NMDA) traitées par autoradiographie quantitative. **p*<0.05 (125)

Ces mêmes modifications ne sont pas observées au jeune âge (3-21 jours) (97). En revanche, il est notable que les altérations de l'activité locomotrice spontanée et induite par l'apomorphine chez la descendance adulte ne sont observées qu'après la puberté, ce qui suggère que ces changements pourraient être liés à une éventuelle activation des hormones gonadiques (98). Ces observations pourraient indiquer que le stress prénatal modifierait la sensibilité de ces récepteurs par la modulation des hormones sexuelles lors de la puberté (96).

5. Les modifications épigénétiques

Les modifications épigénétiques altèrent l'expression du génome sans pour autant modifier les séquences nucléotidiques. La méthylation de l'ADN, notamment, entraîne une modification de l'expression des gènes. L'altération de l'humeur maternelle (dépression) modifie la méthylation d'un exon dans la région promotrice du gène NR3C1, gène codant pour le récepteur aux glucocorticoïdes, chez l'homme (99).

Une tendance à l'augmentation (*p*=0.057) de la méthylation de NR3C1 a été également observée chez la descendance féminine de mères stressées (stress mesuré via un questionnaire des événements de vie stressants - SLE), de la même façon qu'une association entre la méthylation et le comportement craintif, et ce, uniquement chez la descendance féminine (100).

Les phénomènes moléculaires à l'origine des effets à long terme du PS restent obscurs. Néanmoins, il est probable que la régulation épigénétique soit impliquée. Le réglage épigénétique au début de la vie pourrait préparer les gènes à répondre à de futurs seconds déclencheurs (101).

IV. Prévention et traitement

Étant donné l'ensemble des évidences disponibles sur les conséquences du stress prénatal sur la descendance, il paraît essentiel de développer des moyens de prévention. Environ 20% des femmes rapportent des symptômes d'anxiété au cours du 3^e trimestre (102) et la majorité n'est probablement pas diagnostiquée ni traitée (103).

Les soins émotionnels semblent être souvent négligés en médecine obstétrique. Plusieurs limites se posent à la mise en place de mesures de préventions. Les essais cliniques randomisés appliquant ces mesures sont très limités et rares sont les méthodes dont l'efficacité est établie ou un consensus atteint. De plus, l'aspect financier et pratique (zones rurales ou mal desservies) peut ralentir leur mise en place (104). En dehors des aspects pratiques, des difficultés sont aussi rencontrées dans l'aspect humain : les professionnels de santé ont parfois peur de diagnostiquer quelque chose qu'ils ne savent pas traiter (105) et la stigmatisation culturelle négative autour de la santé mentale a tendance à persister encore aujourd'hui. La moitié des praticiens ne sauraient pas quel service contacter pour référer leurs patientes (105) et la plupart des professionnels de santé sont plus familiers avec la dépression post-partum que les problèmes de santé mentale anténatale.

Malgré ces obstacles, des solutions existent et sont en développement. Plusieurs étapes sont à mettre en place afin de prévenir et, le cas échéant, de traiter les problèmes liés au stress chez la femme enceinte.

1. Les méthodes de dépistage

Afin de pouvoir prévenir le stress, il faut d'abord identifier les besoins et donc les populations à risques ou souffrant déjà de problèmes de santé mentale. La question se pose de quels outils utiliser dans quelles circonstances. En Angleterre notamment, il existe des recommandations pré et postnatales (106) informant les professionnels de santé sur les démarches à suivre en termes de suivi, de conseil et de traitement.

Les recommandations incluent par exemple, des questionnaires d'auto-évaluation validés, tels que l'échelle de dépression postnatale d'Édimbourg (EPDS), le questionnaire sur la santé des patients (PHQ-9) ou l'échelle de trouble d'anxiété généralisée à 7 items (GAD-7).

Avant tout suivi particulier ou traitement, une liste de quelques simples questions sont proposées lors du premier contact et au début de la période postnatale, pour identifier la

dépression dans le cadre d'une discussion générale sur la santé mentale et le bien-être de la femme (**Annexe 2**).

En France, la Haute Autorité de Santé recommande de mettre en place un entretien individuel durant la grossesse, afin d'identifier de potentiels facteurs de stress, au cours de la 2^{ème} consultation (**Annexe 3**). Cet entretien permet de repérer les situations de vulnérabilité ou d'éventuelles violences domestiques et d'orienter, le cas échéant, les patientes vers des services appropriés (soutien, protection, réseaux) (107).

2. Les actions préventives et voies d'orientation

Avant même de traiter, il apparaît important d'éduquer les femmes enceintes en général à l'existence ainsi que les symptômes d'anxiété et de dépression. En effet, une étude suggère que la majorité des femmes n'ont pas conscience de ce qui est considéré comme 'normal' ou non en termes d'anxiété et 70% d'entre elles estiment que leurs symptômes prénataux d'anxiété faisaient partie de la grossesse (108).

Il existe des mesures relativement simples et faciles à mettre en place permettant de diminuer le niveau de stress des femmes enceintes. Différentes méthodes de suivi de grossesse ont été comparées suite à l'exposition à un stress important (109). Il apparaît que le suivi par une même sage-femme au cours de la grossesse permettrait de créer un lien de confiance, un meilleur suivi et de limiter l'impact du stress prénatal sur la descendance avec de meilleurs résultats en termes de motricité fine ainsi que de résolution de problèmes. De plus, d'après une étude longitudinale prospective, le soutien social et notamment celui du partenaire, permettrait de réduire la détresse maternelle et d'augmenter le bien-être du nourrisson (110).

Il est également possible d'ajouter à ces mesures des méthodes ou outils afin d'améliorer la gestion du stress. Une méthode de pleine conscience a notamment été testée dans une étude sur une population de femmes enceintes exposées à un risque de dépression périnatale (111). La pleine conscience consiste à se concentrer sur les sensations (souvent la respiration) et à viser une attitude patiente, d'acceptation et de non-jugement. L'objectif est de parvenir à gérer le plaisir et la douleur tout en faisant preuve de compassion et de discernement. L'étude a montré une diminution du stress et de la dépression ainsi qu'une augmentation des états d'esprit positifs dans le groupe traité par MCBT (mindfulness based cognitive therapy), par rapport à un groupe contrôle actif.

3. Les traitements pharmacologiques

Concernant les traitements médicamenteux, la principale préoccupation est d'évaluer la balance bénéfique/risque entre les effets délétères des psychotropes sur le fœtus et les potentielles conséquences néfastes d'un stress non pris en charge. La priorité demeure les traitements non médicamenteux, tels que la thérapie cognitive. Malgré cela, ces méthodes ne sont pas toujours suffisamment efficaces et un traitement pharmacologique peut s'avérer nécessaire. Toutefois, tous les médicaments psychotropes passent la barrière foeto-placentaire (112) et leurs effets sur le fœtus sont peu documentés puisqu'aucun d'entre eux n'est indiqué chez la femme enceinte.

a. Les recommandations du centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT)

Le CRAT recommande de ne pas arrêter un traitement brutalement et de garder à l'esprit les potentielles répercussions sur le déroulement de la grossesse d'une pathologie dépressive/psychotique non traitée (113–115). Il est néanmoins conseillé de faire un point stratégique sur le bienfondé de la thérapie et d'envisager des traitements non médicamenteux, voire de reconsidérer l'opportunité d'une grossesse en cas de pathologie psychiatrique déséquilibrée et/ou de traitement psychotrope lourd. Si la femme enceinte nécessite un traitement, il faut utiliser les posologies minimums sans pour autant sous-traiter et de préférence, pour les antidépresseurs, utiliser les molécules suivantes : citalopram, escitalopram, fluoxétine, paroxétine ou sertraline pour les IRSS ; duloxétine ou venlafaxine pour les IRSNa (**Annexe 4**). Pour ce qui est des neuroleptiques, il est conseillé de privilégier aripiprazole, olanzapine, quetiapine ou risperidone (**Annexe 5**).

En ce qui concerne les anxiolytiques, il est fortement conseillé d'éviter leur utilisation chez la femme enceinte. Il est préférable d'envisager des thérapies non médicamenteuses ou des antidépresseurs pour les troubles anxieux généralisés ou trouble panique. Si la prise d'anxiolytique est indispensable, leur utilisation doit être de courte durée et de préférence choisir l'hydroxyzine ou l'oxazépam (**Annexe 6**).

b. Les recommandations en Angleterre

L'institut d'excellence de la santé et des soins en Angleterre (National Institute for Health and Care Excellence - NICE) recommande une prise en charge en plusieurs étapes (106):

- S'assurer d'un soutien psychologique, discuter la balance bénéfice risque d'un potentiel arrêt d'un traitement également.
- Se renseigner ou déléguer auprès d'un spécialiste en santé mentale périnatale.
- Choisir le médicament avec le moins d'effets secondaires sur l'enfant et la mère, en se basant, si possible, sur les antécédents de la mère. Envisager de changer d'un traitement à l'autre.

Toujours d'après ces recommandations, il faut avant tout, savoir reconnaître les problèmes de santé mentale et reconnaître que les femmes suivies peuvent être réticentes à discuter de leurs problèmes de peur de stigmatisation ou de perception négative. Elles peuvent également avoir des difficultés à s'engager dans un traitement, en raison de l'évitement lié à leur problème de santé mentale et/ou de dépendance.

Concernant les classes médicamenteuses spécifiquement, les benzodiazépines sont déconseillées sauf pour une courte période et de l'anxiété extrême. En ce qui concerne les antipsychotiques, il est important de prendre en compte les effets indésirables, notamment une potentielle augmentation du niveau de prolactine, une prise de poids, ou le développement d'un diabète.

c. Les benzodiazépines

Dans la population générale, les benzodiazépines et zolpidem/zopiclone sont les plus largement prescrits pour les troubles anxieux (112), particulièrement le diazépam. A priori, cette classe ne présente pas de problème de tératogénie majeur (116), des études dont les résultats sont à mettre en perspective du nombre restreint de fœtus exposés. Une toxicité néonatale (à court terme) a néanmoins été observée, avec des symptômes tels que la léthargie, les troubles du tonus musculaire (hypotonie, hypertonie), l'hyporéflexie, l'hyperréflexie, les convulsions et l'irritabilité, témoignant d'une imprégnation aux benzodiazépines ou d'un sevrage. De plus, l'utilisation de BZD durant la grossesse augmenterait le risque de prématurité et autres complications périnatales (117).

	À privilégier	À éviter
1 ^{er} trimestre	lorazépam oxazépam	BZD à longue demi-vie
2 ^e trimestre	idem 1 ^{er} trimestre	idem 1 ^{er} trimestre
3 ^e trimestre	idem 1 ^{er} trimestre	idem 1 ^{er} trimestre

Tableau 9 : Les benzodiazépines à privilégier et à éviter en fonction du trimestre de grossesse. Les molécules à longue-demi vie sont de façon générale à éviter (146)

d. Les antidépresseurs

Les effets tératogènes des antidépresseurs tricycliques ont été démontrés par plusieurs études (118,119). En termes de conséquences comportementales, des déficits de l'apprentissage et des anomalies comportementales ont également été rapportés suite à l'utilisation d'antidépresseurs tricycliques (120,121).

Peu d'études ont été réalisées sur les effets tératogènes des IRSS, et peu ou pas d'effets tératogènes ont été reportés (122). En ce qui concerne les conséquences comportementales, là encore peu d'études sont disponibles, mais aucun effet ne semble être observé pour les SSRI (123).

V. Discussion

1. Considérations éthiques

La réticence à l'inclusion des femmes enceintes dans les essais cliniques est historiquement fondée. Les conséquences désastreuses à la fois humaine, médicales et légales de l'administration de thalidomide ou du diéthylstilbestrol ont poussé à une régulation extrêmement stricte (124). De plus, l'évaluation de la balance bénéfique/risque est complexifiée par la relation mère-fœtus. Les régulations en place sont basées tant sur le plan éthique que juridique et permettent un équilibre entre le respect et la dignité des patients, de la femme enceinte et de son fœtus.

En revanche, cela entraîne l'exclusion quasiment systématique des femmes enceintes dans les essais cliniques et, en conséquence, une approche empirique du traitement de la femme enceinte et un manque de données concernant cette population (125). La pandémie récente de COVID-19 a montré les limites de cette politique (126), excluant leur participation aux essais cliniques quant aux vaccins et soulevant à nouveau la question d'un potentiel assouplissement de ces réglementations.

Afin de faire face à ce défi, un groupe de travail sur la recherche spécifique aux femmes enceintes et aux femmes allaitantes a été mis en place dans le but de fournir des conseils aux agences réglementaires afin d'adresser ces lacunes en termes de recherche sûre et efficace durant la grossesse. Un rapport incluant des recommandations a été publié et un plan a été mis en œuvre dans le but de mettre celles-ci en place, conseillant les autorités, industriels et professionnels de santé à y participer conjointement (127).

2. La pandémie COVID-19

La pandémie de COVID-19 représente également une expérience traumatique et internationale extrêmement récente qui permet d'étudier les effets du stress prénatal à travers de nouvelles études prospectives/rétrospectives se fondant sur les grossesses s'étant déroulées durant l'épidémie et les confinements (128–130). En effet, un niveau élevé d'anxiété a été reporté chez les femmes enceintes durant cette période (131), fournissant ainsi une abondante source de données cliniques. En outre, ces études apportent des pistes de

solutions et méthodes à mettre en place, telles que la prise en charge des signaux précoces de troubles du comportement chez les nourrissons nés durant la crise COVID-19 (128).

3. Les perspectives thérapeutiques et les progrès en recherche

Le développement de nouvelles techniques permet d'avancer dans la recherche. L'optogénétique, développée dans les années 2000 (132), permet de mesurer l'activité électro-neurophysiologique *in vivo*. Cette méthode a notamment permis de montrer une augmentation basale de l'activité des neurones du noyau accumbens et du cortex cingulaire antérieur ainsi qu'une perturbation de la réponse du noyau accumbens provoquée par le du cortex cingulaire antérieur chez le rat (133). Ces noyaux sont impliqués dans les comportements liés à la récompense et la motivation et le contrôle exécutif et émotionnel, respectivement.

Les progrès dans le développement d'outils en imagerie médicale, tels qu'avec l'IRM (IRM de diffusion, anisotropie fractionnelle), permettent eux aussi d'apporter certaines réponses, telles que des informations sur le développement des circuits neuronaux touchés par le stress prénatal, et apportent une possibilité de mesures répétées et/ou longitudinales. En effet, l'IRM fœtale, non invasive et non irradiante, ne présente pas de risque connu pour le fœtus (134). Cette modalité d'imagerie permettrait d'identifier les différents impacts du stress prénatal en fonction du type, de la durée et de la temporalité du stress durant la grossesse (135).

Des pistes, pour de nouveaux traitements, apportent de nouvelles perspectives et espoirs. Chez le rat, par exemple, l'administration de mitoquinone liée à des nanoparticules (MitoQ-NP, une molécule antioxydante liée à une nanoparticule de 125 μ M) antérieurement à l'exposition au stress prénatal semble prévenir le développement de comportement anxieux chez la descendance mâle (136).

Plus avancé dans les étapes de développement, la molécule brexanolone est le premier traitement approuvé (par la Food and Drug Administration (FDA) uniquement) spécifiquement pour la dépression post-partum (137). La molécule active de ce traitement injectable est un dérivé synthétique de l'allopregnanolone, un stéroïde neuroactif modulateur allostérique des récepteurs GABA-A pré et postsynaptiques. (Figure 25). Ses principaux effets indésirables sont liés à son mécanisme d'action : sédation et somnolence. Son mode d'administration, en

revanche, limite son utilisation. En effet, les patientes reçoivent le traitement sous supervision d'un professionnel de santé durant toute la durée de l'infusion (60 heures).

Afin de faciliter l'administration des traitements, d'autres stéroïdes neuroactifs ont été développés, avec une biodisponibilité orale augmentée (138). Une forme orale, zuranolone (Figure 26) est testée dans un essai clinique de phase III (139), démontrant une efficacité clinique jusqu'à 45 jours. Un traitement court, de deux semaines, est prometteur. Ces traitements ne sont pas indiqués dans la grossesse, mais ils représentent néanmoins de nouvelles pistes et espoirs pour le traitement des troubles anxieux/dépressifs périnataux.

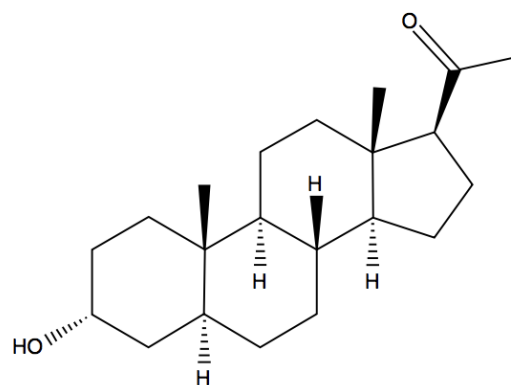


Figure 25: Structure chimique de la brexanolone

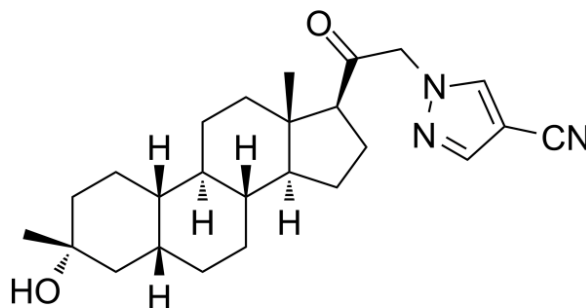


Figure 26: Structure chimique de la zuranolone

Une autre piste en développement réside dans les traitements épigénétiques. En effet, il a été démontré que des changements dans la méthylation de certains gènes (notamment GAD1)

sont corrélés aux troubles anxieux (140). Se basant sur cette observation, plusieurs inhibiteurs d'histones désacétylases sont en évaluation pour le traitement de l'anxiété, notamment en conséquence de paramètres périnatal (consommation excessive d'alcool par la mère - (141), stress précoce par séparation maternelle - (142). Bien que leur évaluation n'en soit qu'au stade préclinique, ces traitements pourraient offrir un espoir de corriger, ne serait-ce qu'en partie, les effets néfastes du stress prénatal, à la différence d'un traitement symptomatique.

Conclusion

De nombreuses publications démontrent depuis les années. Les effets néfastes du stress prénatal. Bien que la nature, l'origine et l'étendue de ces effets ne soient pas encore éclaircis, les études réalisées indiquent globalement que les expériences prénatales de stress modifient le comportement social et anxieux, l'apprentissage ainsi que la mémoire. La régulation du stress semble perturbée, parallèlement à l'altération de l'expression des gènes de l'hippocampe, des sous-types de neurones inhibiteurs corticaux et la réponse de l'axe HPA ou la réactivité du cortisol.

Le sujet est complexe, regroupe plusieurs définitions du stress, différentes approches et méthodes d'analyse, et s'étudie sur une population très spécifique, la femme enceinte. Une approche multidisciplinaire, ainsi qu'une amélioration de la communication chercheur-professionnel de santé et patient-proches sont à privilégier et à renforcer afin d'augmenter les connaissances et la prise en charge de l'anxiété durant la grossesse.

La considération du stress prénatal s'inscrit dans une préoccupation actuelle concernant la santé mentale, particulièrement à l'ère post COVID-19. Il semble important de développer des stratégies neuroprotectrices et mettre en place des recommandations claires et d'intégrer son diagnostic, sa prévention et son traitement à la formation des professionnels de santé.

Références bibliographiques

1. Fawcett EJ, Fairbrother N, Cox ML, White IR, Fawcett JM. The Prevalence of Anxiety Disorders during Pregnancy and the Postpartum Period: A Multivariate Bayesian Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry*. 2019 Jul 23;80(4):18r12527.
2. Lebel C, MacKinnon A, Bagshawe M, Tomfohr-Madsen L, Giesbrecht G. Elevated depression and anxiety symptoms among pregnant individuals during the COVID-19 pandemic. *J Affect Disord*. 2020 Dec 1;277:5–13.
3. Cannon WB. *The wisdom of the body*. New York, NY, US: W W Norton & Co; 1932. 312 p. (The wisdom of the body).
4. A Syndrome produced by Diverse Nocuous Agents | *Nature* [Internet]. 2022 [cited 2022 Jun 21]. Available from: <https://www.nature.com/articles/138032a0>
5. Tsigos C, Kyrou I, Kassi E, Chrousos GP. Stress: Endocrine Physiology and Pathophysiology. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatriya K, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cited 2022 Jun 21]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278995/>
6. Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol*. 2009 Jul;5(7):374–81.
7. Cool J, Zappetti D. The Physiology of Stress. In: Zappetti D, Avery JD, editors. *Medical Student Well-Being: An Essential Guide* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [cited 2022 Aug 20]. p. 1–15. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-030-16558-1_1
8. Everly GS, Lating JM. The Anatomy and Physiology of the Human Stress Response. In: Everly Jr George S, Lating JM, editors. *A Clinical Guide to the Treatment of the Human Stress Response* [Internet]. New York, NY: Springer; 2019 [cited 2022 Aug 20]. p. 19–56. Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9098-6_2
9. Chu B, Marwaha K, Sanvictores T, Ayers D. Physiology, Stress Reaction. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Jun 21]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541120/>
10. Dunn SA, Sparrow JG. Stress dependence of specific heat: observations on the TERSA technique. *Strain*. 1990;26(2):51–3.
11. van der Laan S, Meijer OC. Pharmacology of glucocorticoids: Beyond receptors. *European Journal of Pharmacology*. 2008 May;585(2–3):483–91.
12. Morimoto M, Morita N, Ozawa H, Yokoyama K, Kawata M. Distribution of glucocorticoid receptor immunoreactivity and mRNA in the rat brain: an immunohistochemical and in situ hybridization study. *Neuroscience Research*. 1996 Nov;26(3):235–69.
13. Roumestan C, Gougat C, Jaffuel D, Mathieu M. Les glucocorticoïdes et leur récepteur : mécanismes d'action et conséquences cliniques. *La Revue de Médecine Interne*. 2004 Sep 1;25(9):636–47.
14. Arriza JL. The Neuronal Mineralocorticoid as a Mediator of Glucocorticoid Receptor Response. *Neuron*. 1988 Nov;1:887–900.

15. McEwen BS, Bowles NP, Gray JD, Hill MN, Hunter RG, Karatsoreos IN, et al. Mechanisms of stress in the brain. *Nat Neurosci*. 2015 Oct;18(10):1353–63.
16. Song IH, Buttgeriet F. Non-genomic glucocorticoid effects to provide the basis for new drug developments. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2006 Feb 26;246(1):142–6.
17. Bartholome B, Spies CM, Gaber T, Schuchmann S, Berki T, Kunkel D, et al. Membrane glucocorticoid receptors (mGCR) are expressed in normal human peripheral blood mononuclear cells and up-regulated after in vitro stimulation and in patients with rheumatoid arthritis. *The FASEB Journal*. 2004;18(1):70–80.
18. Brough P, O’Driscoll M, Kalliath T, Cooper CL, Poelmans SAY. *Workplace psychological health: Current research and practice*. Northampton, MA, US: Edward Elgar Publishing; 2009. xiv, 207 p. (Workplace psychological health: Current research and practice).
19. Cox T, Griffiths A. Work-related stress: a theoretical perspective. In: Leka S, Houndmont J, editors. Oxford, UK: Wiley Blackwell; 2010 [cited 2022 Jun 21]. p. 31–56. Available from: <http://eu.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-1405191155,descCd-tableOfContents.html>
20. Lazarus RS. *Psychological stress and the coping process*. New York, NY, US: McGraw-Hill; 1966. (Psychological stress and the coping process).
21. PhD RSL, PhD SF. *Stress, Appraisal, and Coping*. Springer Publishing Company; 1984. 460 p.
22. Biggs A, Brough P, Drummond S. Lazarus and Folkman’s psychological stress and coping theory. In: *The handbook of stress and health: A guide to research and practice*. Hoboken, NJ, US: Wiley Blackwell; 2017. p. 351–64.
23. Breslau N, Peterson EL, Kessler RC, Schultz LR. Short Screening Scale for DSM-IV Posttraumatic Stress Disorder. *AJP*. 1999 Jun;156(6):908–11.
24. Best practices for stress measurement: How to measure psychological stress in health research - Alexandra D Crosswell, Kimberly G Lockwood, 2020 [Internet]. 2022 [cited 2022 Jun 22]. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2055102920933072>
25. Nast I, Bolten M, Meinschmidt G, Hellhammer DH. How to measure prenatal stress? A systematic review of psychometric instruments to assess psychosocial stress during pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2013 Jul;27(4):313–22.
26. Sandifer PA, Juster RP, Seeman TE, Lichtveld MY, Singer BH. Allostatic load in the context of disasters. *Psychoneuroendocrinology*. 2022 Jun 1;140:105725.
27. Harris A, Seckl J. Glucocorticoids, prenatal stress and the programming of disease. *Hormones and Behavior*. 2011 Mar;59(3):279–89.
28. Welberg LAM, Seckl JR. Prenatal Stress, Glucocorticoids and the Programming of the Brain. *Journal of Neuroendocrinology*. 2001;16.
29. Monaghan P. Early growth conditions, phenotypic development and environmental change. *Phil Trans R Soc B*. 2008 May 12;363(1497):1635–45.

30. Padilla SL, Carmody JS, Zeltser LM. Pomc-expressing progenitors give rise to antagonistic neuronal populations in hypothalamic feeding circuits. *Nat Med*. 2010 Apr;16(4):403–5.
31. Graignic-Philippe R, Dayan J, Chokron S, Jacquet AY, Tordjman S. Effects of prenatal stress on fetal and child development: A critical literature review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2014 Jun 1;43:137–62.
32. Bolten MI, Wurmser H, Buske-Kirschbaum A, Papoušek M, Pirke KM, Hellhammer D. Cortisol levels in pregnancy as a psychobiological predictor for birth weight. *Arch Womens Ment Health*. 2011 Feb 1;14(1):33–41.
33. Lindsay PH, Norman DA. Traitement de l'information et comportement humain: une introduction a la psychologie [Internet]. Montreal: Editions Etudes vivantes; 1980 [cited 2022 Oct 18]. 754 p. Available from: <https://bac-lac.on.worldcat.org/oclc/15914434>
34. SONTAG LW. EFFECT OF FETAL ACTIVITY ON THE NUTRITIONAL STATE OF THE INFANT AT BIRTH. *American Journal of Diseases of Children*. 1940 Sep 1;60(3):621–30.
35. Stott DH. Evidence for Pre-natal Impairment of Temperament in Mentally Retarded Children. *Vita Humana*. 1959;2(3/4):125–48.
36. Stott DH. Follow-up Study from Birth of the Effects of Prenatal Stresses. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1973;15(6):770–87.
37. Huttunen MO, Niskanen P. Prenatal Loss of Father and Psychiatric Disorders. *Archives of General Psychiatry*. 1978 Apr 1;35(4):429–31.
38. Thompson WR. Influence of prenatal maternal anxiety on emotionality in young rats. *Science*. 1957 Apr 12;125(3250):698–9.
39. Thompson WR, Watson J, Charlesworth WR. The effects of prenatal maternal stress on offspring behavior in rats. *Psychological Monographs: General and Applied*. 1962;76(38):1–26.
40. Keeley K. Prenatal influence on behavior of offspring of crowded mice. *Science*. 1962 Jan 5;135(3497):44–5.
41. Havlena J, Werboff J. Adrenalectomy of the Pregnant Rat and Behavior of the Offspring. *Psychol Rep*. 1963 Apr 1;12(2):348–50.
42. Behavioral Effects of Maternal Adrenalin Injection during Pregnancy in Rat Offspring - William R. Thompson, L. Goldenberg, J. Watson, M. Watson, 1963 [Internet]. 2022 [cited 2022 Apr 2]. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.2466/pr0.1963.12.1.279>
43. Morra M. Level of maternal stress during two pregnancy periods on rat offspring behaviors. *Psychonomic Science*. 1965;3(1):7–8.
44. Zarrow MX, Philpott JE, Denenberg VH. Passage of 14C-4-Corticosterone from the Rat Mother to the Foetus and Neonate. *Nature*. 1970 Jun;226(5250):1058–9.
45. Selye H. Stress and the General Adaptation Syndrome. *Br Med J*. 1950 Jun 17;1(4667):1383–92.

46. Thompson WR, Quinby S. Prenatal maternal anxiety and offspring behavior: Parental activity and level of anxiety. *The Journal of Genetic Psychology: Research and Theory on Human Development*. 1964;105(2):359–71.
47. Andersen MD, Alstrup AKO, Duvald CS, Mikkelsen EFR, Vendelbo MH, Ovesen PG, et al. Animal Models of Fetal Medicine and Obstetrics [Internet]. *Experimental Animal Models of Human Diseases - An Effective Therapeutic Strategy*. IntechOpen; 2018 [cited 2022 Apr 3]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/60219>
48. Silk J, Short J, Roberts J, Kusnitz J. Gestation length in rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *International Journal of Primatology*. 1993 Feb 1;14(1):95–104.
49. Kapoor A, Dunn E, Kostaki A, Andrews MH, Matthews SG. Fetal programming of hypothalamo-pituitary-adrenal function: prenatal stress and glucocorticoids: Fetal programming of HPA function. *The Journal of Physiology*. 2006 Apr;572(1):31–44.
50. Bartolomucci A, Gioiosa L, Chirieleison A, Ceresini G, Parmigiani S, Palanza P. Cross fostering in mice: behavioral and physiological carry-over effects in adulthood. *Genes, Brain and Behavior*. 2004;3(2):115–22.
51. Schneider ML. Prenatal stress exposure alters postnatal behavioral expression under conditions of novelty challenge in rhesus monkey infants. *Developmental Psychobiology*. 1992;25(7):529–40.
52. Uno H, Lohmiller L, Thieme C, Kemnitz JW, Engle MJ, Roecker EB, et al. Brain damage induced by prenatal exposure to dexamethasone in fetal rhesus macaques. I. Hippocampus. *Developmental Brain Research*. 1990 May 1;53(2):157–67.
53. Fujioka A, Fujioka T, Ishida Y, Maekawa T, Nakamura S. Differential effects of prenatal stress on the morphological maturation of hippocampal neurons. *Neuroscience*. 2006 Jan 1;141(2):907–15.
54. Kapoor A, Matthews SG. Short periods of prenatal stress affect growth, behaviour and hypothalamo-pituitary-adrenal axis activity in male guinea pig offspring. *J Physiol*. 2005 Aug 1;566(Pt 3):967–77.
55. Vanbesien-Mailliot CCA, Wolowczuk I, Mairesse J, Viltart O, Delacre M, Khalife J, et al. Prenatal stress has pro-inflammatory consequences on the immune system in adult rats. *Psychoneuroendocrinology*. 2007 Feb 1;32(2):114–24.
56. Meek LR, Burda KM, Paster E. Effects of prenatal stress on development in mice: maturation and learning. *Physiology & Behavior*. 2000 Dec 1;71(5):543–9.
57. Clarke AS, Schneider ML. Prenatal stress has long-term effects on behavioral responses to stress in juvenile rhesus monkeys. *Developmental Psychobiology*. 1993;26(5):293–304.
58. Davis EP, Glynn LM, Waffarn F, Sandman CA. Prenatal Maternal Stress Programs Infant Stress Regulation. *J Child Psychol Psychiatry*. 2011 Feb;52(2):119–29.
59. Zimmer C, Boogert NJ, Spencer KA. Developmental programming: Cumulative effects of increased pre-hatching corticosterone levels and post-hatching unpredictable food availability on physiology and behaviour in adulthood. *Hormones and Behavior*. 2013 Aug;64(3):494–500.

60. Vallée M, Mayo W, Maccari S, Le Moal M, Simon H. Long-term effects of prenatal stress and handling on metabolic parameters: relationship to corticosterone secretion response. *Brain Research*. 1996 Mar;712(2):287–92.
61. Hall KD, Hammond RA, Rahmandad H. Dynamic Interplay Among Homeostatic, Hedonic, and Cognitive Feedback Circuits Regulating Body Weight. *Am J Public Health*. 2014 Jul;104(7):1169–75.
62. Ahmed AA, Ma W, Ni Y, Wang S, Zhao R. Corticosterone in ovo modifies aggressive behaviors and reproductive performances through alterations of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in the chicken. *Animal Reproduction Science*. 2014 May;146(3–4):193–201.
63. Hayward LS, Richardson JB, Grogan MN, Wingfield JC. Sex differences in the organizational effects of corticosterone in the egg yolk of quail. *General and Comparative Endocrinology*. 2006 Apr;146(2):144–8.
64. McCormick C. Sex-specific effects of prenatal stress on hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress and brain glucocorticoid receptor density in adult rats. *Developmental Brain Research*. 1995;(84):55–61.
65. Laplante DP, Barr RG, Brunet A, Galbaud du Fort G, Meaney ML, Saucier JF, et al. Stress during pregnancy affects general intellectual and language functioning in human toddlers. *Pediatr Res*. 2004 Sep;56(3):400–10.
66. Therrien AS, Buffa G, Roome AB, Standard E, Pomer A, Obed J, et al. Relationships between Prenatal Distress and Infant Body Mass Index in the First Year of Life in a Lower-Middle Income Country. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Oct 8;17(19):E7351.
67. 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*. 2013 Jun 1;38(6):907–15.
68. Malaspina D, Corcoran C, Kleinhaus K, Perrin M, Fennig S, Nahon D, et al. Acute maternal stress in pregnancy and schizophrenia in offspring: A cohort prospective study. *BMC Psychiatry*. 2008 Aug 21;8(1):71.
69. Davis EP, Sandman CA. The Timing of Prenatal Exposure to Maternal Cortisol and Psychosocial Stress Is Associated With Human Infant Cognitive Development. *Child Development*. 2010;81(1):131–48.
70. Li J, Vestergaard M, Obel C, Precht DH, Christensen J, Lu M, et al. Prenatal stress and cerebral palsy: a nationwide cohort study in Denmark. *Psychosom Med*. 2009 Jul;71(6):615–8.
71. Kendler KS, Prescott CA. *Genes, Environment, and Psychopathology: Understanding the Causes of Psychiatric and Substance Use Disorders*. Guilford Press; 2007. 434 p.
72. Abbott PW, Gumusoglu SB, Bittle J, Beversdorf DQ, Stevens HE. Prenatal stress and genetic risk: How prenatal stress interacts with genetics to alter risk for psychiatric illness. *Psychoneuroendocrinology*. 2018 Apr 1;90:9–21.

73. Rice F, Harold GT, Boivin J, van den Bree M, Hay DF, Thapar A. The links between prenatal stress and offspring development and psychopathology: disentangling environmental and inherited influences. *Psychol Med*. 2010 Feb;40(2):335–45.
74. Matsumoto A, Arai Y. Sexual differentiation of neural circuitry in the neuroendocrine hypothalamus. *Biomedical Reviews*. 1997 Jun 30;7(0):5–15.
75. Levitt NS, Lindsay RS, Holmes MC, Seckl JR. Dexamethasone in the last week of pregnancy attenuates hippocampal glucocorticoid receptor gene expression and elevates blood pressure in the adult offspring in the rat. *Neuroendocrinology*. 1996 Dec;64(6):412–8.
76. Welberg LA, Seckl JR, Holmes MC. Inhibition of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase, the foeto-placental barrier to maternal glucocorticoids, permanently programs amygdala GR mRNA expression and anxiety-like behaviour in the offspring. *Eur J Neurosci*. 2000 Mar;12(3):1047–54.
77. McCormick JA, Lyons V, Jacobson MD, Noble J, Diorio J, Nyirenda M, et al. 5'-heterogeneity of glucocorticoid receptor messenger RNA is tissue specific: differential regulation of variant transcripts by early-life events. *Mol Endocrinol*. 2000 Apr;14(4):506–17.
78. Maccari S, Mormède P, Piazza PV, Simon H, Angelucci L, Le Moal M. Hippocampal type I and type II corticosteroid receptors are modulated by central noradrenergic systems. *Psychoneuroendocrinology*. 1992 Jul;17(2–3):103–12.
79. van Eekelen JA, Bohn MC, de Kloet ER. Postnatal ontogeny of mineralocorticoid and glucocorticoid receptor gene expression in regions of the rat tel- and diencephalon. *Brain Res Dev Brain Res*. 1991 Jul 16;61(1):33–43.
80. Diaz R, Brown RW, Seckl JR. Distinct ontogeny of glucocorticoid and mineralocorticoid receptor and 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase types I and II mRNAs in the fetal rat brain suggest a complex control of glucocorticoid actions. *J Neurosci*. 1998 Apr 1;18(7):2570–80.
81. Humphreys KL, Camacho MC, Roth MC, Estes EC. Prenatal stress exposure and multimodal assessment of amygdala–medial prefrontal cortex connectivity in infants. *Developmental Cognitive Neuroscience*. 2020 Dec 1;46:100877.
82. Ulupinar E. Effects of prenatal stress on developmental anatomy of the brain and adult behavioural pathology. *Anatomy (International Journal of Experimental and Clinical Anatomy)*. 2009 Jan 1;3:3–13.
83. Jones SL, Dufoix R, Laplante DP, Elgbeili G, Patel R, Chakravarty MM, et al. Larger Amygdala Volume Mediates the Association Between Prenatal Maternal Stress and Higher Levels of Externalizing Behaviors: Sex Specific Effects in Project Ice Storm. *Frontiers in Human Neuroscience* [Internet]. 2019 [cited 2022 Aug 29];13. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2019.00144>
84. Weinstock M, Matlina E, Maor GI, Rosen H, McEwen BS. Prenatal stress selectively alters the reactivity of the hypothalamic-pituitary adrenal system in the female rat. *Brain Research*. 1992 Nov 13;595(2):195–200.

85. Goel N, Bale TL. Organizational and activational effects of testosterone on masculinization of female physiological and behavioral stress responses. *Endocrinology*. 2008 Dec;149(12):6399–405.
86. Sutherland S, Brunwasser SM. Sex Differences in Vulnerability to Prenatal Stress: a Review of the Recent Literature. *Curr Psychiatry Rep*. 2018 Sep 18;20(11):102.
87. Clifton VL. Review: Sex and the human placenta: mediating differential strategies of fetal growth and survival. *Placenta*. 2010 Mar;31 Suppl:S33-39.
88. 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*. 2016;12:381–8.
89. Azmitia EC, McNaughton N, Tsaltas L, Fillenz M, Gray JA. Interactions between hippocampal serotonin and the pituitary-adrenal axis in the septal driving of hippocampal theta-rhythm. *Neuroendocrinology*. 1984 Nov;39(5):471–5.
90. Gerlach JL, McEwen BS. Rat brain binds adrenal steroid hormone: radioautography of hippocampus with corticosterone. *Science*. 1972 Mar 10;175(4026):1133–6.
91. Mitchell JB, Rowe W, Boksa P, Meaney MJ. Serotonin regulates type II corticosteroid receptor binding in hippocampal cell cultures. *J Neurosci*. 1990 Jun;10(6):1745–52.
92. Soares-Cunha C, Coimbra B, Borges S, Domingues AV, Silva D, Sousa N, et al. Mild Prenatal Stress Causes Emotional and Brain Structural Modifications in Rats of Both Sexes. *Front Behav Neurosci*. 2018 Jul 2;12:129.
93. Mahar I, Bambico FR, Mechawar N, Nobrega JN. Stress, serotonin, and hippocampal neurogenesis in relation to depression and antidepressant effects. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014 Jan;38:173–92.
94. Grigoryan G, Korkotian E, Segal M. Selective facilitation of LTP in the ventral hippocampus by calcium stores. *Hippocampus*. 2012 Jul;22(7):1635–44.
95. Foley PB. Dopamine in psychiatry: a historical perspective. *J Neural Transm (Vienna)*. 2019 Apr;126(4):473–9.
96. Berger MA, Barros VG, Sarchi MI, Tarazi FI, Antonelli MC. Long-Term Effects of Prenatal Stress on Dopamine and Glutamate Receptors in Adult Rat Brain. *Neurochem Res*. 2002 Nov 1;27(11):1525–33.
97. Henry C, Guegant G, Cador M, Arnould E, Arsaut J, Le Moal M, et al. Prenatal stress in rats facilitates amphetamine-induced sensitization and induces long-lasting changes in dopamine receptors in the nucleus accumbens. *Brain Res*. 1995 Jul 10;685(1–2):179–86.
98. Diaz R, Sokoloff P, Fuxe K. Codistribution of the dopamine D3 receptor and glucocorticoid receptor mRNAs during striatal prenatal development in the rat. *Neurosci Lett*. 1997 May 16;227(2):119–22.
99. Oberlander TF, Weinberg J, Papsdorf M, Grunau R, Misri S, Devlin AM. Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses. *Epigenetics*. 2008 Mar 24;3(2):97–106.

100. Ostlund BD, Conradt E, Crowell SE, Tyrka AR, Marsit CJ, Lester BM. Prenatal Stress, Fearfulness, and the Epigenome: Exploratory Analysis of Sex Differences in DNA Methylation of the Glucocorticoid Receptor Gene. *Front Behav Neurosci*. 2016;10:147.
101. Vaiserman AM. Epigenetic programming by early-life stress: Evidence from human populations. *Developmental Dynamics*. 2015;244(3):254–65.
102. Dennis CL, Falah-Hassani K, Shiri R. Prevalence of antenatal and postnatal anxiety: Systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*. 2017 May;210(5):315–23.
103. Alder J, Fink N, Urech C, Hösli I, Bitzer J. Identification of antenatal depression in obstetric care. *Arch Gynecol Obstet*. 2011 Dec 1;284(6):1403–9.
104. Trussell TM, Ward WL, Connors Edge NA. The Impact of Maternal Depression on Children: A Call for Maternal Depression Screening. *Clin Pediatr (Phila)*. 2018 Sep;57(10):1137–47.
105. Stanley N, Borthwick R, Macleod A. Antenatal depression: mothers' awareness and professional responses. *Primary Health Care Research & Development*. 2006 Jul;7(3):257–68.
106. Recommendations | Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance | Guidance | NICE [Internet]. 2022 [cited 2022 Jun 21]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg192/chapter/Recommendations>
107. Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées. *La Revue Sage-Femme*. 2007 Dec;6(4):216–8.
108. Lemon EL, Vanderkruik R, Dimidjian S. Treatment of anxiety during pregnancy: room to grow. *Arch Womens Ment Health*. 2015 Jun 1;18(3):569–70.
109. Simcock G, Kildea S, Kruske S, Laplante DP, Elgbeili G, King S. Disaster in pregnancy: midwifery continuity positively impacts infant neurodevelopment, QF2011 study. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2018 Jul 27;18(1):309.
110. Tanner Stapleton LR, 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*. 2012 Jun;26(3):453–63.
111. Lönnberg G, Nissen E, Niemi M. What is learned from Mindfulness Based Childbirth and Parenting Education? – Participants' experiences. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018 Dec 3;18:466.
112. McGrath C, Buist A, Norman TR. Treatment of Anxiety During Pregnancy. *Drug-Safety*. 1999 Feb 1;20(2):171–86.
113. CRAT. Antidépresseurs - Grossesse et allaitement [Internet]. 2020 [cited 2022 Aug 27]. Available from: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=20
114. CRAT. Neuroleptiques/antipsychotiques et grossesse [Internet]. 2021 [cited 2022 Aug 27]. Available from: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=115

115. CRAT. Anxiolytiques et grossesse [Internet]. 2020 [cited 2022 Aug 27]. Available from: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=21
116. Dzaja A, Dalal MA, Himmerich H, Uhr M, Pollmächer T, Schuld A. Sleep enhances nocturnal plasma ghrelin levels in healthy subjects. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2004 Jun;286(6):E963–7.
117. Calderon-Margalit R, Qiu C, Ornoy A, Siscovick DS, Williams MA. Risk of preterm delivery and other adverse perinatal outcomes in relation to maternal use of psychotropic medications during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Dec;201(6):579.e1-8.
118. Guram MS, Gill TS, Geber WF. Comparative teratogenicity of chlordiazepoxide, amitriptyline, and a combination of the two compounds in the fetal hamster. *Neurotoxicology*. 1982 Nov;3(3):83–90.
119. Freeman R. Limb deformities: possible association with drugs. *Med J Aust*. 1972 Mar 18;1(12):606–7.
120. Drago F, Scapagnini U. Effects of endogenous hyperprolactinaemia on opiate-induced behavioral changes in rats. *Brain Res*. 1985 Jun 17;336(2):215–21.
121. Rodríguez Echandía EL, Broitman ST. Effect of prenatal and postnatal exposure to therapeutic doses of chlorimipramine on emotionality in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*. 1983;79(2–3):236–41.
122. Kulin NA, Pastuszak A, Sage SR, Schick-Boschetto B, Spivey G, Feldkamp M, et al. Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors: a prospective controlled multicenter study. *JAMA*. 1998 Feb 25;279(8):609–10.
123. Nulman I, Rovet J, Stewart DE, Wolpin J, Gardner HA, Theis JG, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *N Engl J Med*. 1997 Jan 23;336(4):258–62.
124. Allesee L, Gallagher CM. Pregnancy and Protection: The Ethics of Limiting a Pregnant Woman's Participation in Clinical Trials. *J Clin Res Bioeth*. 2011 Mar 31;2(108):1000108.
125. Improving the Representation of Women and Underrepresented Minorities in Clinical Trials and Research Report Launch | National Academies [Internet]. [cited 2022 Oct 10]. Available from: <https://www.nationalacademies.org/event/05-17-2022/improving-the-representation-of-women-and-underrepresented-minorities-in-clinical-trials-and-research-report-launch>
126. Farrell R, Michie M, Pope R. Pregnant Women in Trials of Covid-19: A Critical Time to Consider Ethical Frameworks of Inclusion in Clinical Trials. *Ethics & Human Research*. 2020;42(4):17–23.
127. Byrne JJ, Saucedo AM, Spong CY. Task force on research specific to pregnant and lactating women. *Seminars in Perinatology*. 2020 Apr 1;44(3):151226.
128. Provenzi L, Grumi S, Altieri L, Bensi G, Bertazzoli E, Biasucci G, et al. Prenatal maternal stress during the COVID-19 pandemic and infant regulatory capacity at 3 months: A longitudinal study. *Development and Psychopathology*. 2021 Jul 2;1–9.

129. Provenzi L, Mambretti F, Villa M, Grumi S, Citterio A, Bertazzoli E, et al. Hidden pandemic: COVID-19-related stress, SLC6A4 methylation, and infants' temperament at 3 months. *Sci Rep*. 2021 Aug 2;11(1):15658.
130. Colli C, Penengo C, Garzitto M, Driul L, Sala A, Degano M, et al. Prenatal Stress and Psychiatric Symptoms During Early Phases of the COVID-19 Pandemic in Italy. *Int J Womens Health*. 2021 Jul 6;13:653–62.
131. Cameron EE, Joyce KM, Delaquis CP, Reynolds K, Protudjer JLP, Roos LE. Maternal psychological distress & mental health service use during the COVID-19 pandemic. *Journal of Affective Disorders*. 2020 Nov 1;276:765–74.
132. Éclairez-moi : c'est quoi l'optogénétique ? · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cited 2022 Nov 1]. Available from: <https://www.inserm.fr/c-est-quoi/eclairez-moi-c-est-quoi-optogenetique/>
133. Domingues AV, Coimbra B, Correia R, Deseyve C, Vieitas-Gaspar N, Floresco SB, et al. Prenatal dexamethasone exposure alters effort decision making and triggers nucleus accumbens and anterior cingulate cortex functional changes in male rats. *Transl Psychiatry*. 2022 Aug 19;12(1):1–11.
134. Brasseur-Daudruy M, Ickowicz V, Eurin D. IRM fœtale : indications, limites et dangers. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2007 Jul 1;35(7):678–83.
135. Scheinost D, Sinha R, Cross SN, Kwon SH, Sze G, Constable RT, et al. Does prenatal stress alter the developing connectome? *Pediatr Res*. 2017 Jan;81(1–2):214–26.
136. Scott H, Phillips TJ, Sze Y, Alfieri A, Rogers MF, Volpato V, et al. Maternal antioxidant treatment prevents the adverse effects of prenatal stress on the offspring's brain and behavior. *Neurobiol Stress*. 2020 Nov;13:100281.
137. Scott LJ. Brexanolone: First Global Approval. *Drugs*. 2019 May;79(7):779–83.
138. Althaus AL, Ackley MA, Belfort GM, Gee SM, Dai J, Nguyen DP, et al. Preclinical characterization of zuranolone (SAGE-217), a selective neuroactive steroid GABAA receptor positive allosteric modulator. *Neuropharmacology*. 2020 Dec 15;181:108333.
139. Deligiannidis KM, Meltzer-Brody S, Gunduz-Bruce H, Doherty J, Jonas J, Li S, et al. Effect of Zuranolone vs Placebo in Postpartum Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2021 Sep 1;78(9):951–9.
140. Peedicayil J. The Potential Role of Epigenetic Drugs in the Treatment of Anxiety Disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020 Mar 2;16:597–606.
141. Montagud-Romero S, Cantacorps L, Valverde O. Histone deacetylases inhibitor trichostatin A reverses anxiety-like symptoms and memory impairments induced by maternal binge alcohol drinking in mice. *J Psychopharmacol*. 2019 Dec;33(12):1573–87.
142. Moloney RD, Stilling RM, Dinan TG, Cryan JF. Early-life stress-induced visceral hypersensitivity and anxiety behavior is reversed by histone deacetylase inhibition. *Neurogastroenterol Motil*. 2015 Dec;27(12):1831–6.
143. Dickson SL, Mercer JG. Neuroendocrinology of Appetite. :308.

144. Clemmensen C, Müller TD, Woods SC, Berthoud HR, Seeley RJ, Tschöp MH. Gut-Brain Cross-Talk in Metabolic Control. *Cell*. 2017 Feb;168(5):758–74.
145. Krashes MJ, Shah BP, Madara JC, Olson DP, Strohlic DE, Garfield AS, et al. An excitatory paraventricular nucleus to AgRP neuron circuit that drives hunger. *Nature*. 2014 Mar;507(7491):238–42.
146. Cone RD. Anatomy and regulation of the central melanocortin system. *Nat Neurosci*. 2005 May;8(5):571–8.
147. Elmquist JK. From Lesions to Leptin: Hypothalamic Control of Food Intake and Body Weight. *Neuron*. 1999 Feb;22:221–32.
148. van den Top M, Lee K, Whyment AD, Blanks AM, Spanswick D. Orexigen-sensitive NPY/AgRP pacemaker neurons in the hypothalamic arcuate nucleus. *Nat Neurosci*. 2004 May;7(5):493–4.
149. Benelam B. Satiety, satiety and their effects on eating behaviour. *Nutrition Bulletin*. 2009 Jun;34(2):126–73.
150. Aponte Y, Atasoy D, Sternson SM. AGRP neurons are sufficient to orchestrate feeding behavior rapidly and without training. *Nat Neurosci*. 2011 Mar;14(3):351–5.
151. Kristensen P, Judge ME, Thim L, Ribel U, Christjansen KN, Wulff BS, et al. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature*. 1998 May;393(6680):72–6.
152. Ong ZY, McNally GP. CART in energy balance and drug addiction: Current insights and mechanisms. *Brain Research*. 2020 Aug;1740:146852.
153. Cowley MA, Smart JL, Rubinstein M, Cerdán MG, Diano S, Horvath TL, et al. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature*. 2001 May;411(6836):480–4.
154. Krashes MJ, Shah BP, Koda S, Lowell BB. Rapid versus Delayed Stimulation of Feeding by the Endogenously Released AgRP Neuron Mediators GABA, NPY, and AgRP. *Cell Metabolism*. 2013 Oct;18(4):588–95.
155. Mercer AJ, Hentges ST, Meshul CK, Low MJ. Unraveling the Central Proopiomelanocortin Neural Circuits. *Front Neurosci* [Internet]. 2013 [cited 2021 Jul 9];7. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2013.00019/abstract>
156. Sohn JW, Elmquist JK, Williams KW. Neuronal circuits that regulate feeding behavior and metabolism. *Trends in Neurosciences*. 2013 Sep;36(9):504–12.
157. Rossi MA, Stuber GD. Overlapping Brain Circuits for Homeostatic and Hedonic Feeding. *Cell Metabolism*. 2018 Jan 9;27(1):42–56.
158. Egecioglu E, Skibicka KP, Hansson C, Alvarez-Crespo M, Friberg PA, Jerlhag E, et al. Hedonic and incentive signals for body weight control. *Rev Endocr Metab Disord*. 2011 Sep 1;12(3):141–51.
159. Kalra SP. Interacting Appetite-Regulating Pathways in the Hypothalamic Regulation of Body Weight. *Endocrine Reviews*. 1999;20:68–100.

160. Bungo T, Shimojo M, Masuda Y, Tachibanab T, Tanaka S ji, Sugahara K, et al. Intracerebroventricular administration of mouse leptin does not reduce food intake in the chicken. *Brain Research*. 1999 Jan;817(1–2):196–8.
161. Ando R, Bungo T, Kawakami SI, Shimojo M, Masuda Y, Furuse M. Intracerebroventricular injection of mammalian motilin, melanin-concentrating hormone or galanin does not stimulate food intake in neonatal chicks. *British Poultry Science*. 2000 Sep;41(4):508–11.
162. Tachibana T, Tsutsui K. Neuropeptide Control of Feeding Behavior in Birds and Its Difference with Mammals. *Front Neurosci* [Internet]. 2016 Nov 2 [cited 2020 Dec 11];10. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2016.00485/full>
163. McConn BR. Appetite-associated responses to central neuropeptide Y injection in quail. 2018;10.
164. Boswell T, Li Q, Takeuchi S. Neurons expressing neuropeptide Y mRNA in the infundibular hypothalamus of Japanese quail are activated by fasting and co-express agouti-related protein mRNA. *Molecular Brain Research*. 2002 Apr;100(1–2):31–42.
165. Phillips-Singh D, Li Q, Takeuchi S, Ohkubo T, Sharp PJ, Boswell T. Fasting differentially regulates expression of agouti-related peptide, pro-opiomelanocortin, prepro-orexin, and vasoactive intestinal polypeptide mRNAs in the hypothalamus of Japanese quail. *Cell and Tissue Research*. 2003 Aug 1;313(2):217–25.
166. Johansson A, Fredriksson R, Winnergren S, Hulting AL, Schiöth HB, Lindblom J. The relative impact of chronic food restriction and acute food deprivation on plasma hormone levels and hypothalamic neuropeptide expression. *Peptides*. 2008 Sep 1;29(9):1588–95.
167. Didier R. Changes in glucose and lipid metabolism in starved or starved-refed Japanese Quail (*Coturnix japonica*) in relation to fine structure of liver cells. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*. 1983;74(4):848.
168. Lamošová D, Máčajová M, Zeman M. Effects of Short-term Fasting on Selected Physiological Functions in Adult Male and Female Japanese Quail. *Acta Vet Brno*. 2004;73(1):9–16.
169. Sartori DRS, Migliorini RH, Veiga JAS, Moura JL, Kettelhut IC, Linder C. Metabolic adaptations induced by long-term fasting in quails. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Physiology*. 1995 Jul;111(3):487–93.
170. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short Sleep Duration Is Associated with Reduced Leptin, Elevated Ghrelin, and Increased Body Mass Index. *Froguel P*, editor. *PLoS Med*. 2004 Dec 7;1(3):e62.
171. Kalsbeek A, Fliers E, Romijn JA, Fleur SEL, Wortel J, Bakker O, et al. The Suprachiasmatic Nucleus Generates the Diurnal Changes in Plasma Leptin Levels. 2001;142(6):9.
172. Dunn IC, Wilson PW, Smulders TV, Sandilands V, D'Eath RB, Boswell T. Hypothalamic Agouti-Related Protein Expression Is Affected by Both Acute and Chronic Experience of Food Restriction and Re-Feeding in Chickens. *Journal of Neuroendocrinology*. 2013;25(10):920–8.

173. McConn BR, Gilbert ER, Cline MA. Fasting and refeeding induce differential changes in hypothalamic mRNA abundance of appetite-associated factors in 7 day-old Japanese quail, *Coturnix japonica*. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*. 2019 Jan;227:60–7.
174. Palou M, Sánchez J, Rodríguez AM, Priego T, Picó C, Palou A. Induction of NPY/AgRP Orexigenic Peptide Expression in Rat Hypothalamus is an early Event in Fasting: Relationship with Circulating Leptin, Insulin and Glucose. *Cell Physiol Biochem*. 2009;23(1–3):115–24.
175. Hahn TM, Breininger JF, Baskin DG, Schwartz MW. Coexpression of *Agrp* and NPY in fasting-activated hypothalamic neurons. *Nat Neurosci*. 1998 Aug;1(4):271–2.
176. Clark JT. Neuropeptide Y Stimulates Feeding but Inhibits Sexual Behavior in Rats. 1985;8.
177. Chen Y, Lin YC, Kuo TW, Knight ZA. Sensory Detection of Food Rapidly Modulates Arcuate Feeding Circuits. *Cell*. 2015 Feb;160(5):829–41.

ANNEXES

Annexe 1 : Régulation hypothalamique chez les oiseaux suite à un stress prénatal chez la caille japonaise

Étude réalisée lors du Master 2

1. L'appétit et l'homéostasie énergétique

Dans le système nerveux central des vertébrés, des voies neurobiologiques étendues, des neuropeptides et des neurotransmetteurs sont impliqués dans le contrôle de l'appétit. Ces voies neuronales comprennent la surveillance des besoins énergétiques, le traitement des informations sur la faim et la satiété du tractus gastro-intestinal et des tissus périphériques, la valeur énergétique et la récompense des aliments, ainsi que celles qui génèrent un résultat comportemental qui aboutit à une réponse alimentaire (143). Ensemble, ces voies neuronales assurent l'homéostasie énergétique globale, équilibrant l'apport alimentaire et la dépense énergétique. Parmi les multiples régions du cerveau impliquées dans l'homéostasie énergétique, le tronc cérébral caudal représente l'un des principaux sites intégratifs (144). Les sites médullaires du tronc cérébral reçoivent et intègrent des signaux périphériques, y compris des facteurs de satiété dérivés de l'intestin, pour coordonner l'alimentation ainsi que la fin de l'alimentation (143). Un autre site majeur pour la régulation de l'appétit est l'hypothalamus. Plusieurs noyaux hypothalamiques sont impliqués dans le contrôle homéostatique de l'appétit notamment, l'hypothalamus latéral (LH) ou le noyau paraventriculaire (PVN) (145), cependant, le noyau arqué (ARC) est le plus largement étudié. L'ARC est situé entre le troisième ventricule et l'éminence médiane, dans laquelle le système vasculaire porte permet de transporter les facteurs de libération neuroendocriniens vers l'hypophyse antérieure, permettant la détection de facteurs à la fois dans le liquide céphalo-rachidien et dans le sang (146).

Dans l'ARC, il existe deux populations de neurones anatomiquement entremêlés, le peptide apparenté à l'agouti (AgRP) et la pro-opiomélanocortine (POMC). Les neurones AgRP et POMC présentent des fonctions opposées pour la régulation de l'appétit, le premier étant orexigène tandis que le second anorexigène. Les neurones AgRP sont activés par des signaux métaboliques circulants de déficits énergétiques (par exemple, la ghréline sécrétée par l'estomac et le pancréas) et inhibés par des signaux métaboliques d'énergie (par exemple, la leptine sécrétée par les adipocytes et l'insuline sécrétée par le pancréas) (147–149). Les neurones AgRP jouent un rôle essentiel pour l'appétit (150), libérant l'AgRP, le neuropeptide Y (NPY) et GABA, qui stimulent tous l'apport alimentaire (voir Fig. 2).

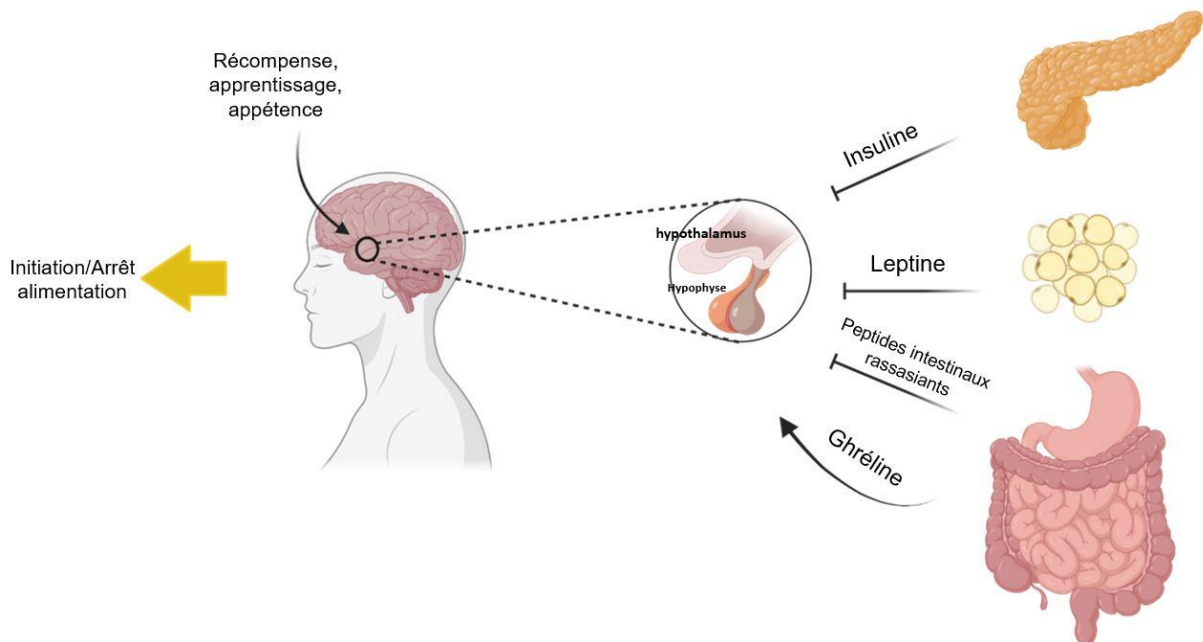


Figure 27 : Aperçu schématique de certains contrôles endocriniens afférents de l'alimentation à l'hypothalamus (réalisée avec BioRender).

En revanche, les neurones POMC, qui co-expriment le peptide cocaïne-and-amphetamine-related transcript (CART- transcription régulée par la cocaïne et les amphétamines), sont généralement stimulés par la leptine et inhibés dans des conditions d'équilibre énergétique négatif où les niveaux de ghréline sont élevés (143). Les neurones POMC/CART exercent leurs actions anorexiques via l'un de ses produits de clivage, l'hormone stimulant les α -mélanocytes (α -MSH), sur les récepteurs MC4 de la mélanocortine (MC4R) dans d'autres régions hypothalamiques principalement concentrées dans le PVN et la LH (146) inhibant l'apport alimentaire. Ils exercent également leurs actions anorexiques via CART, en effet, l'injection intra-cérébro-ventriculaire (ICV) de CART recombinant inhibe l'alimentation chez les rats à jeun d'une manière dose-dépendante et supprime la réponse alimentaire normale au NPY (151). Malgré cela, la fonction de CART reste incertaine sans récepteur CART encore identifié (152).

Le NPY agit sur les récepteurs Y1 et Y5 dans le PVN, tandis que l'AgRP exerce des actions agonistes inverses sur mc4R, augmentant ainsi les effets orexigènes du NPY. De plus, les neurones AgRP inhibent les neurones POMC avec GABA par de courtes projections intranucléaires (153). Des études révèlent que le NPY est nécessaire pour une stimulation rapide de l'alimentation, tandis que l'AgRP, par son action sur MC4R, est suffisante pour induire une alimentation sur des périodes prolongées (154).

Dans l'ARC, les neurones AgRP/NPY et POMC/CART se projettent sur d'autres noyaux hypothalamiques, y compris PVN, noyau hypothalamique dorso-médial (DMH), LH, qui à leur tour envoient des projections aux sites hypothalamiques intra et extra pour réguler l'alimentation (147,155,156). L'activation des neurones AgRP dans le PVN entraîne une réponse alimentaire évoquée (157), en effet un contrôle réciproque des neurones PVN sur les neurones ARC NPY / AgRP a été décrit comme une nouvelle boucle régulatrice impliquée dans les neurones de comportement alimentaire (145). L'activation de l'axone des neurones AgRP dans le LH a également suscité une réponse alimentaire, le LH étant probablement un nœud intégratif pour l'interface entre les circuits homéostatiques et hédonistes coordonnant l'apport alimentaire, recevant en même temps des informations relatives aux réserves de nutriments et au contrôle exécutif et cognitif. L'alimentation homéostatique est nécessaire pour les processus métaboliques de base et la survie, tandis que l'alimentation hédoniste est un autre système clé contrôlant l'appétit et est motivée par la perception sensorielle ou le plaisir (157). Ce système fonctionne parallèlement au système homéostatique, à travers la structure mésolimbique, le système dopaminergique mésoaccumbal recevant et intégrant des informations sur la valeur incitative (gratifiante) des aliments (61,158).

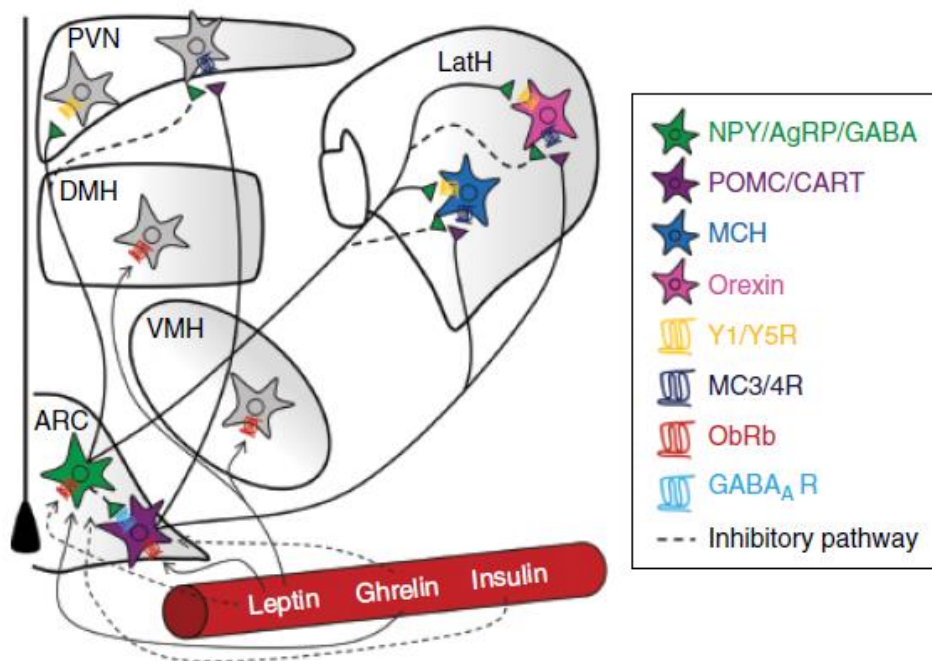


Figure 28 : Diagramme schématique de l'hypothalamus médio-basal montré dans un endroit coronal, représentant les éléments de base et les interactions des neurones dans les noyaux clés impliqués dans les voies liées à l'alimentation (14).

En dehors de l'hypothalamus, l'ARC reçoit également des entrées et les envoie à plusieurs régions du cerveau, telles que le *locus coeruleus* ou le noyau *accumbens* (159).

L'appétit et l'homéostasie énergétique chez les oiseaux

La plupart des connaissances sur la régulation de l'appétit proviennent d'études sur les rongeurs plutôt que sur les vertébrés non mammifères (160,161). Un grand nombre de preuves décrivent les effets de différents neuropeptides (intrapéritonéaux ou intracérébroventriculaires) sur l'apport alimentaire (162,163), en revanche, peu d'informations sont disponibles sur le mécanisme central régulant l'appétit et le poids corporel chez les oiseaux.

Pour maintenir l'homéostasie énergétique, le cerveau doit savoir combien d'énergie est disponible dans le corps et combien d'énergie et quels nutriments suivront chaque repas. Par conséquent, après une période de jeûne, les animaux mangeront plus que la normale, compensatoire, ce qui permettra au corps de revenir à un niveau régulé d'homéostasie (164).

À ce jour, quelques études ont étudié l'effet du jeûne sur la caille *Coturnix japonica* (voir Table 1). Bien que ces études décrivent une augmentation des peptides orexigènes tels que AgRP (165), NPY (164) ou les deux (163), une seule étude démontre une diminution de CART, un peptide anorexigène (163).

Source	Âge	Jeûne	Résultats
Boswell 2002	5-6 mois	24 heures sur 24	Augmentation de 1,5 fois du NPY
Phillips-Singh 2003	6 mois	24 heures sur 24	Augmentation de 2,2 fois de l'AgRP
McConn 2019	5-6 jours après éclosion	3 heures et 6 heures	NPY, NPYR1 et NPYR2, AgRP et ORXR2 augmentés CART diminué

Tableau 10 : Études évaluant l'effet du jeûne sur les niveaux d'ARNm peptidique chez les cailles

Animaux

Deux expériences ont été menées au cours de mon projet de 6 mois, qui seront décrites simultanément. L'expérience 1 a étudié l'effet du jeûne sur le comportement alimentaire et l'expression de l'ARNm des neuropeptides hypothalamiques, les données ont été recueillies au cours du projet 1 et l'analyse s'est terminée au cours du projet 2. L'expérience 2 a étudié les effets du stress au début de la vie sur le comportement alimentaire et l'expression de l'ARNm peptidique hypothalamique (voir Fig.1 et 2 ci-dessous), les données ont été recueillies et analysées au cours du projet 2.

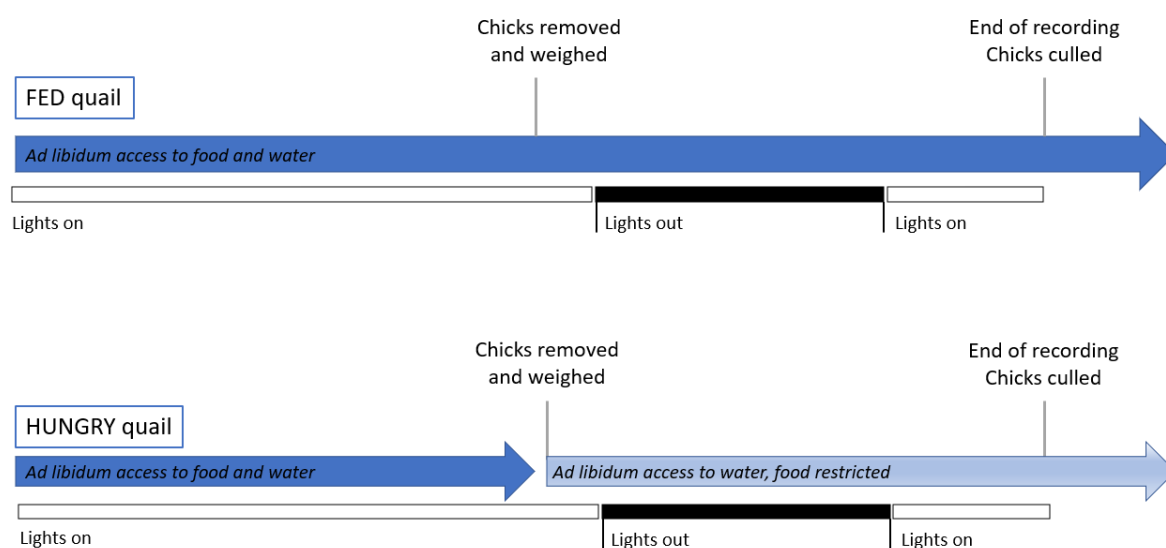


Figure 29 : Expérience 1. Les effets du jeûne chez les cailles japonaises de 9 jours de l'expérience nourrie / à jeun. La nourriture était restreinte pour le groupe à jeun à partir de 12 heures.

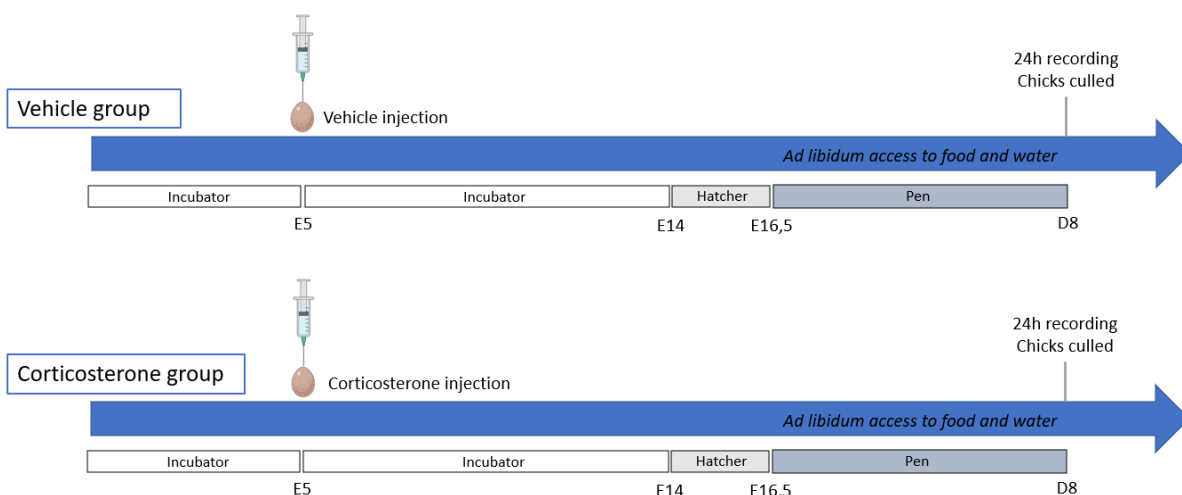


Figure 30 : Expérience 2. Les effets du stress au début de la vie chez les cailles japonaises de 9 jours. Injection de corticostérone sur E5, enregistrement 24h de D7 à D8 et prélèvement de tissu sur D8.

Élevage

Une cohorte mixte de cailles japonaises mâles et femelles non sexuées (*Coturnix japonica*) étaient logées à l'éclosion dans le National Avian Research Facility (NARF) de l'Institut Roslin, avec une alimentation *ad libitum* et de l'eau fournie jusqu'à l'abattage à l'âge de 9 jours.

Pour l'expérience 2, les poussins injectés avec de la corticostérone ou le véhicule ont d'abord été logés ensemble. La température ambiante a été maintenue à 27°C et 39% d'humidité relative avec une lumière de 19 h : 5h et une période d'obscurité de 1h du matin à 6h du matin). Les poussins injectés *en ovo* (véhicule ou corticostérone) ont été pesés sur D1, D2 et D3, à la même heure de la journée (début d'après-midi) pour quantifier le taux de croissance. À 9h30 le matin du jour 8, une étiquette d'identification par radiofréquence (RFID) PIT (transpondeur intégré passif) (Eccel Technology Ltd, Royaume-Uni), a été installée sur la jambe gauche de chaque poussin, qui ont ensuite été placés dans 2 enclos expérimentaux distincts, dans la même pièce que le groupe précédemment logé, et laissés pour une période d'acclimatation avant le début de l'enregistrement.

Un nombre égal d'oiseaux ont été répartis au hasard dans des groupes nourris et à jeun, tandis que des cailles injectées à la corticostérone ou avec le véhicule ont été réparties en fonction du traitement. Les groupes ont eu accès *ad libitum* à la nourriture et à l'eau. Durant l'expérience 1, les oiseaux ont été retirés des enclos et pesés le matin du jour 9 (entre minuit et 12h45), et les enclos nettoyés ainsi que la litière remplacée pour enlever les débris alimentaires dans l'enclos. Après avoir été pesés et retournés dans leurs enclos respectifs, le groupe à jeun s'est vu retirer sa nourriture immédiatement avant l'extinction des lumières pour limiter le stress induit, le groupe d'oiseaux étant maintenu *ad libitum* se nourrissant tout au long de l'expérience (voir Fig. 1). Durant l'expérience 2, les groupes injectés avec le véhicule et la corticostérone n'ont pas été perturbés tout au long de la session d'enregistrement.

Les poussins de cailles ont été échantillonnés à 4h + 90 min du début du cycle jour, un oiseau de chaque groupe de traitement étant abattu séquentiellement afin de minimiser l'effet du temps d'échantillonnage. Il y avait 4 groupes de traitement au cours de chaque expérience et la taille du groupe pour les différents traitements se situait entre 22 et 30 poussins de caille (voir les tableaux 1 et 2 ci-dessous). L'analyse de puissance basée sur les données préliminaires d'une étude de quantification de la qPCR des neuropeptides a déterminé une taille d'échantillon minimale de 22 oiseaux pour atteindre la pertinence statistique.

Nourri		Jeûné	
Femelle	Mâle	Femelle	Mâle
26	23	26	22

Tableau 11: Nombre de cailles par groupe dans l'expérience 1.

Véhicule		Corticostérone	
Femelle	Mâle	Femelle	Mâle
27	30	22	27

Tableau 12 : Nombre de cailles par groupe dans l'expérience 2.

Préparation de la corticostérone

8,5 ng (10 µL de 0,85 µg/mL) de corticostérone augmentent les concentrations endogènes de corticostérone dans le jaune dans les 1,8 ET au-dessus du jaune témoin (66). L'injection dans l'œuf est effectuée à E5, car la fertilité des œufs peut être déterminée et les couches de jaune stratifiées se sont suffisamment décomposées pour permettre une dispersion uniforme de la solution et, est antérieure à la période de croissance exponentielle de l'embryon.

Une solution mère de corticostérone a été réalisée à 850 µg de corticostérone/mL, en utilisant 0,085 g de corticostérone (Sigma–Aldrich, USA) en suspension dans 100 mL d'huile d'arachide stérile auto-clavée. La solution a été soniquée au bain-marie pendant plusieurs heures jusqu'à ce que les cristaux se dissolvent. La dilution suivante de 1 sur 1000 a été effectuée dans des conditions stériles à l'aide d'une nouvelle huile d'arachide stérilisée : 1 mL de solution mère dans 1000 mL d'huile d'arachide. Enfin, 0,1 mL de cette solution diluée dans 1 mL d'huile d'arachide. Une solution de contrôle (véhicule) a été obtenue en auto-clavant de l'huile d'arachide avant l'injection.

Injection *in ovo*

Les seringues Hamilton ont été pré-préparées à l'aide d'une seringue de 2 mL afin de pré-charger une aiguille 25G (0,5 x 16 mm, canule BD Microlance 3, Espagne) avec le véhicule

ou la solution injectable de corticostérone. Les seringues ont été chargées avant de fixer l'aiguille préchargée pour éliminer les bulles d'air. Au jour 5 de l'incubation (E5), les œufs ont été assignés au hasard à la corticostérone ou à l'injection de véhicule, pesés et le poids moyen des œufs a été comparé entre les groupes pour assurer l'équilibre. Les œufs ont été nettoyés avec de l'éthanol à 75% et l'injection a été faite dans des conditions stériles jusqu'à ce que les œufs soient scellés. Un petit trou a été fait dans l'apex de l'œuf à l'aide d'une aiguille 25G et l'aiguille a été insérée au-delà de la coquille et de la membrane. Une seringue Hamilton a été insérée jusqu'à la poignée de l'aiguille par le trou de ponction préfabriqué et une solution de 10 µL (corticostérone ou véhicule) déposée dans le jaune. Après le retrait de l'aiguille, la solution excédentaire a été essuyée de la surface de l'œuf et le trou a été scellé à l'aide du plâtre Germolene New Skin Liquid (Pharmapac UK). Dès que le plâtre était sec, les coquilles d'œufs étaient marquées au crayon (pour l'identification du traitement), puis retournées à l'incubateur, placées apex vers le bas. La veille de l'éclosion, les œufs étaient placés dans des boîtes étiquetées dans l'incubateur d'éclosion. L'incubateur et l'éclosoir ont été fournis par les incubateurs de Bristol (Royaume-Uni). Les œufs ont été déposés dans l'incubateur de E1 à E14 dans des conditions stériles à 37,5 ° C et 55% d'humidité, puis dans l'éclosoir de E14 à E16,5 à 37,1 ° C et 30% d'humidité.

Nourri		Jeûné	
Femelle	Mâle	Femelle	Mâle
26	23	26	22

Tableau 13: Nombre de cailles par groupe dans l'expérience 1. Cailles nourries versus à jeun.

Véhicule		Corticostérone	
Femelle	Mâle	Femelle	Mâle
27	30	22	27

Tableau 14 : Nombre de cailles par groupe dans l'expérience de 2. Cailles injectées avec Corticostérone versus avec véhicule.

Immédiatement avant l'abattage, chaque oiseau a été pesé puis sacrifié par dislocation cervicale, les cerveaux entiers ont été retirés et congelés sur de la glace sèche et stockés à -70°C jusqu'aux expérimentations de RT-qPCR. Le poids intestinal a été enregistré pour chaque oiseau et le sexe déterminé par inspection gonadique à la dissection. Un échantillon de sang terminal a été prélevé pour mesurer la concentration sanguine de glucose (à l'aide du glucomètre AlphaTRAK®) et pour confirmer le sexe par génotypage. Toutes les procédures ont été effectuées conformément à la loi britannique de 1986 sur les animaux (procédures scientifiques) et à la suite de l'examen éthique de l'Institut Roslin.

Enregistrement comportemental

Les poussins ont été observés pendant une période de 24 heures de 10h00 le jour 8 à 10h00 le jour 9 à l'aide d'un système d'enregistrement vidéo basé sur une caméra de vidéosurveillance (Hikvision, Royaume-Uni). Une seule caméra de vidéosurveillance a été fixée au-dessus de chacun des deux enclos expérimentaux dans une position telle que le champ de vision de chaque caméra couvrait toute l'arène de l'enclos. Durant l'enregistrement, les caillies n'ont pas été dérangées pour réduire le stress induit, à l'exception du groupe à jeun et de leur contrôle, pendant la période de 45 minutes mentionnée ci-dessus avant le début du cycle sombre lorsque les poussins ont été pesés et que l'enclos à jeun a été nettoyé de la nourriture. Les fichiers vidéo ont ensuite été analysés à l'aide de VZPlayer V7.4.1 et les comportements d'intérêt ont été notés comme suit : toutes les 15 minutes, la vidéo était suspendue et les comportements suivants étaient enregistrés : nombre de poussins se nourrissant activement à la station d'alimentation ; nombre de poussins buvant activement à la station de boisson ; nombre de poussins se reposant ; et nombre de poussins se déplaçant dans l'arène de l'enclos. Pour faire la distinction entre les caillies au repos et en mouvement, le fichier vidéo a été rembobiné pendant 10 secondes et rejoué pour déterminer si les poussins étaient immobiles (au repos) ou se déplaçaient activement autour de l'enclos. Une approche similaire a été adoptée pour déterminer si les poussins se nourrissaient activement ou buvaient ou se reposaient simplement près des stations d'alimentation ou de boisson.

Un système d'enregistrement sans fil de données aviaires (Eccel Technology, Royaume-Uni) avec une seule unité RFID à antenne (voir Fig. 6) a été utilisé pour enregistrer le nombre de visites de poussins individuels étiquetés RFID PIT à la station d'alimentation. Les étiquettes RFID PIT donnent aux poussins individuels une identité personnelle et il a donc été possible de déterminer, par exemple, le sexe du poussin visitant la station d'alimentation et de comparer le comportement individuel des poussins avec leur profil neuropeptidique respectif

à partir de l'analyse RT-qPCR. Les antennes étaient stratégiquement placées devant le point d'accès à la station d'alimentation et chaque fois qu'un poussin traversait l'antenne, un horodatage était enregistré sur l'unité d'enregistrement des données. Le système est fixé avec un taux d'interrogation de 7 scans par seconde et toute balise détectée ne sera plus stockée en mémoire pendant une seconde pour éviter qu'elle ne soit stockée à nouveau.

Les données ont ensuite été téléchargées dans une feuille de calcul MS Excel et le nombre total de visites à la station d'alimentation pour chaque oiseau par heure a été calculé. Les données de l'unité RFID ont été sélectionnées parmi toutes les données enregistrées selon différents critères : fenêtre d'intérêt enregistrée uniquement (10h00 jour 8 à 10h00 jour 9) et les valeurs aberrantes significatives ont été rejetées (caille immobile dans la zone de l'antenne). Chaque accès au bol d'alimentation par individu a été ajouté pour obtenir un nombre total, qui a ensuite été divisé par la durée de la période correspondante pour finalement obtenir le nombre d'accès par heure. Des données individuelles ont été utilisées pour comparer les résultats de la RT-qPCR (voir la section RT-qPCR). Le nombre moyen d'accès par heure a été calculé pour chaque groupe (femelle/mâle, à jeun/nourri, véhicule/corticostérone).

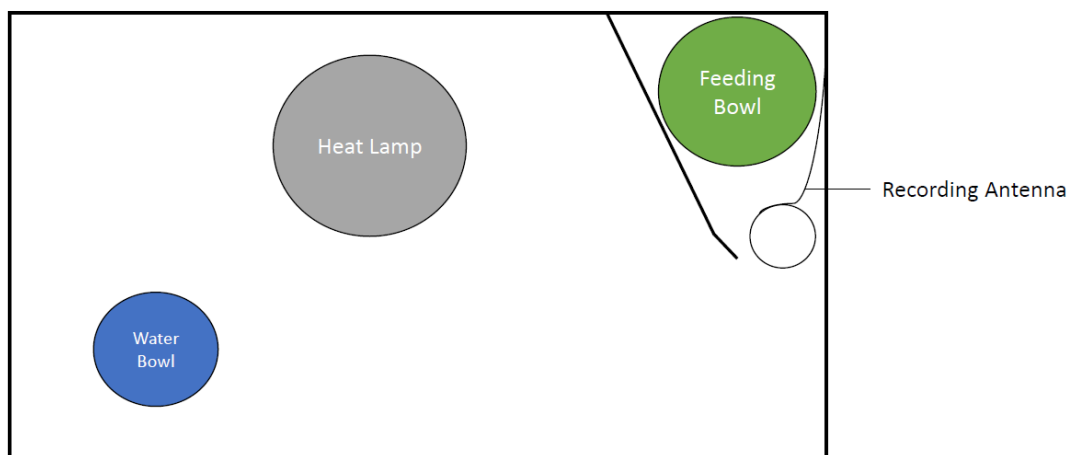


Figure 31: Champ de vision de la caméra CCTV du stylo, avec bol d'alimentation isolé et antenne RFID.

Analyse moléculaire

Génotypage sexuel : L'ADN génomique a été isolé à partir d'échantillons de sang total à l'aide du réactif DNAzol (Thermo Fisher Scientific, Royaume-Uni), précipité et purifié à l'aide d'isopropanol et d'éthanol, puis la pastille d'ADNg a été réhydratée dans de l'eau stérile. Les échantillons ont été conservés à 4 °C jusqu'à l'analyse par PCR.

PCR spécifique à l'allèle : La PCR a été réalisée à l'aide de 2 µl du produit d'extraction de l'ADN et d'un kit FastStart™ Taq DNA Polymerase Kit (Merck Life Science UK Ltd) dans un volume de réaction total de 20 µl. En utilisant les conditions standard, recommandées par le fabricant, 0,5 µM de chacun des trois apprêts de sexage (ZF, WF et P2) ont été mélangés dans la même réaction. Les séquences d'amorce P2, ZF et WF étaient 5' - TCTGCATCGCTAAATCCTTT- '3, 5'- CTCTGGGTTTTGACTGTATTG- 3' et 5'- CATCTGTTTTCCCCC AAA - 3', respectivement. Le programme de PCR utilisé pour l'amplification était de 95°C pendant 5 minutes, 40 cycles à 95°C, 58°C et 72°C (30 secondes chacun) et une extension finale à 72°C pendant 7 minutes. Le produit PCR résultant a été exécuté sur un gel d'agarose à 2% qui comprenait SYBR® Safe DNA Gel Stain (Thermo Fisher Scientific, Royaume-Uni). Le sexe a été déterminé en imaginant une seule bande à des paires de 350 pb pour les mâles (allèle Z) ou une double bande à la fois à 350 pb et 270 pb (allèle W) pour les femmes (18).

Quantification des neuropeptides par RT-qPCR

Isolement de l'ARN et transcription inverse : L'hypothalamus a été isolé en faisant des incisions à la marge caudale du chiasma optique et rostral aux racines des nerfs oculomoteurs. La dissection s'étendait latéralement à 2,5 mm de chaque côté du troisième ventricule et dorsalement à 3 mm de la surface de l'éminence médiane. 80 à 90 mg de tissu contenant l'hypothalamus basal ont été homogénéisés dans des tubes Tri-réactif (Sigma-Aldrich) et Lysing Matrix D dans un instrument FastPrep (MP Biomedicals, Cambridge, Royaume-Uni). L'ARN total a été extrait à l'aide d'un kit de mini-préparation de l'ARN Zymo Direct-zol™ (Cambridge Biosciences, Royaume-Uni) conformément aux instructions du fabricant. La pureté et la concentration de l'ARN ont été évaluées à l'aide d'un spectrophotomètre NanoDrop ND-1000 (LabTech International, Royaume-Uni). L'ADNc du premier brin a été synthétisé dans des réactions de 20 µl à partir de 250 ng d'ARN total à l'aide d'un kit de transcription inverse de l'ADNc de haute capacité (Applied Biosystems; Life Technologies, Royaume-Uni) en suivant les instructions du fabricant. Les réactions ont été effectuées dans les conditions suivantes avant d'être diluées 5,5 fois et stockées à -20 °C : 25 °C pendant 10 minutes, 37 °C pendant 120 minutes, 85 °C pendant 5 minutes et 4 °C pendant 10 minutes.

Réaction en chaîne quantitative par polymérase (RT-qPCR) : Les conditions PCR standard ont été utilisées pour obtenir des produits pour la construction d'une courbe

standard, et l'expression de β -actine a été mesurée de la même manière pour normaliser les concentrations afin de déterminer la concentration absolue des différents transcrits. Les produits ont été exécutés sur un gel d'agarose pour confirmer que seuls les produits de la bonne longueur sans amorce-dimères étaient amplifiés et pour s'assurer qu'il n'y avait qu'une seule courbe de dissociation de pic ; l'amplification correcte a également été confirmée par le séquençage Sanger du produit PCR pour confirmer l'identité du gène d'intérêt. Les étalons ont été produits par purification en gel de produits PCR à l'aide d'un kit d'extraction de gel QIAquick (Qiagen Ltd., Crawley, Royaume-Uni) et leurs concentrations mesurées à l'aide d'un spectrophotomètre NanoDrop ND-1000 (LabTech International, Royaume-Uni). Des dilutions en série des étalons ont été effectuées pour créer des courbes standard pour la quantification par PCR en temps réel. Les amorces ont été validées pour l'efficacité d'amplification (90-110%) déterminée par l'analyse de la courbe standard respective. Les tests qPCR ont été effectués dans des mélanges réactionnels de 20 μ l contenant 10 μ l PowerUp SYBR Green Master Mix (Applied Biosystems; Life Technologies, Royaume-Uni), 0,4 μ l (20 μ M chacun des amorces avant et arrière), 1,2 μ l MiliQ H₂O et 8 μ l de produit d'ADNc dilué 5,5 fois. Les paramètres thermiques étaient cohérents pour tous les essais : 50°C pour 2 minutes, 95°C pour 2 minutes, 40 cycles de 95°C pour 15 s et 60°C pour 30 s. À la fin de chaque cycle de PCR, une étape de dissociation composée de 95°C pour 1 minute, 60°C pour 30 s et 95°C pour 1 minute a été incluse pour assurer la spécificité de l'amplicon. Les échantillons et les courbes standard ont été exécutés en double sur la même plaque de 96 puits. Les étalons ont été dilués pour produire les normes les plus élevées détectables après environ 12 cycles. La quantification de l'ARNm des neuropeptides a été exprimée par rapport à l'expression de β -actine mesurée dans les mêmes échantillons. Les réactions ne contenant aucun modèle ont été exécutées en tant que contrôles négatifs.

Gène	Cible qPCR	Séquences 5' à 3'		Longueur de l'amplicon
		En avant	Inverse	
β -actine	XM_015876619.1	TTGTGATGGACTCTGGTGATG	TTCTCTCTCGGCTGTGGTG	170
L'AGRP	XM_015873898.1	AGAGCAGAGCCCACCTACC	TCAGCATGGTCCTGTGTTTGTTG	180
CHARRETTE	XM_015849946.1	GGAGAAGGAGCTGATCGAGG	CTGCCCGAACTTCTTCTCGT	88
POMC	NM_001323229.1	CTGGAGTTTTGGCGTGTGCC	GACGGCCAACTTATTCCAGC	147
NPY	XM_015853870.1	GATCCCGGTTTGAAGACCCT	CTGCATGCACTGGGAATGAC	127
NPY-R1	XM_015861016.1	CAGCCTTCCCCACCAATCTT	GCAAGACCTTGCAACTGCTC	128
NPY-R2	XM_015860997.1	TGCCTACATCCGCATTTGG	ATTCCCTGCCCCAGGACTA	58

Tableau 15: Amorces utilisées pour la PCR en temps réel :

Analyse statistique

Tous les tests qPCR ont été analysés à l'aide du logiciel MxPro (Agilent Technologies, Stockport, Royaume-Uni). Toutes les data ont été exportées vers MS Excel. L'analyse statistique des données a été effectuée à l'aide de GraphPad Prism (8.0.2). Tous les graphiques et tableaux montrent les moyennes \pm écart-type de la moyenne. Les mesures d'expression d'ARNm des neuropeptides ont été standardisées en divisant la valeur de chaque gène par sa valeur correspondante pour le gène de ménage (β -actine). Le test de Student ou une analyse de variance (ANOVA) bidirectionnelle ont été utilisés pour comparer les données de signification où $P < 0,05$.

2. Résultats : Comparaison du comportement et de l'expression des gènes hypothalamiques entre les poussins de cailles nourris et à jeun

Aucune différence de poids corporel n'a été détectée entre les groupes nourris *ad libitum* et les groupes à jeun immédiatement avant au début du cycle sombre (tableau 7, poids corporel 1). En revanche, les poussins mâles et femelles à jeun avaient de plus faibles poids du corps

($F_{1,93} = 602$, $P < 0.0001$) et de l'intestin ($F_{1,93} = 85$, $P < 0.0001$) (Fig. 8) par rapport aux groupes mâles et femelles nourris à la fin des 4 heures de jeûne (tableau 7, poids corporel 2 et poids intestinal). Les mâles et femelles ont connu une réduction de 6,3% et 6,9% du poids corporel, respectivement, et la glycémie à la fin des 4 heures de jeûne était significativement inférieure à celle de leurs homologues nourris (tableau 7, taux de glucose dans le sang et Fig. 9; $F_{1,93} = 71.51$, $P < 0.0001$). À l'opposé, les caillies mâles et femelles nourries ont vu augmenter leur poids corporel de 3,69% et 3,8% respectivement (Fig. 7). Il n'y avait pas de différences entre les sexes dans l'une ou l'autre de ces mesures.

Groupe de traitement	N	Poids corporel 1	Poids corporel 2 (g)	Poids intestinal (g)	Taux de glucose dans le sang (mM/L)
Femelle nourrie ad libitum	26	44,1 ± 2,0	45,8 ± 2,3	7,3 ± 0,3	23,1 ± 0,3
Femme à jeun	26	41,5 ± 1,9	38,6 ± 1,9*	5,4 ± 0,15*	19,9 ± 0,2*
Mâle nourri ad libitum	23	43,3 ± 1,9	44,9 ± 2,0	7,1 ± 0,2	22,2 ± 0,4
Homme à jeun	22	39,4 ± 2,0	36,9 ± 2,0*	5,0 ± 0,2*	19,3 ± 0,3*

Tableau 16 : Effet d'un jeûne de 4 h sur le poids corporel, le poids intestinal et la concentration de glucose dans le sang pour les 4 groupes de traitement (9 jours), moyenne ± S. E. M. * où $P < 0,05$.

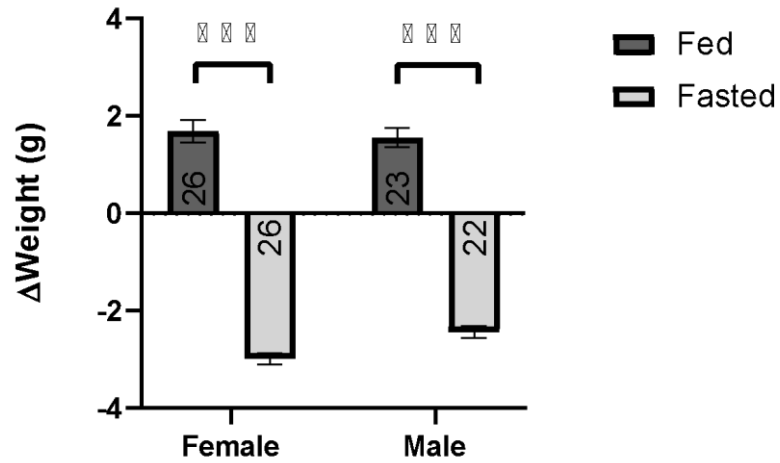


Figure 32 : Changements du poids corporel moyen (\pm SEM) chez les cailles japonaises de 9 jours nourries ad libitum et à jeun de 4 heures. *** $P < 0.0001$ nourri vs à jeun ; Facteur ANOVA-2.

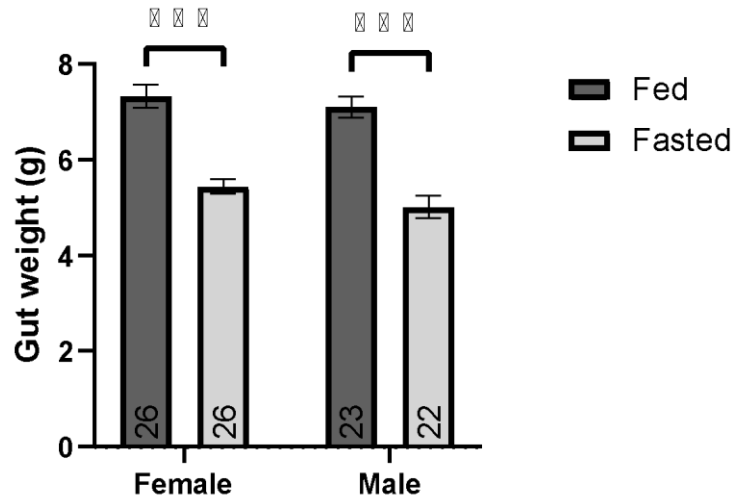


Figure 33 : Poids intestinal moyen (\pm SEM) chez les cailles japonaises de 9 jours nourries ad libitum et à jeun de 4 heures. *** $P < 0.0001$ alimenté vs facteur ANOVA-2 à jeun.

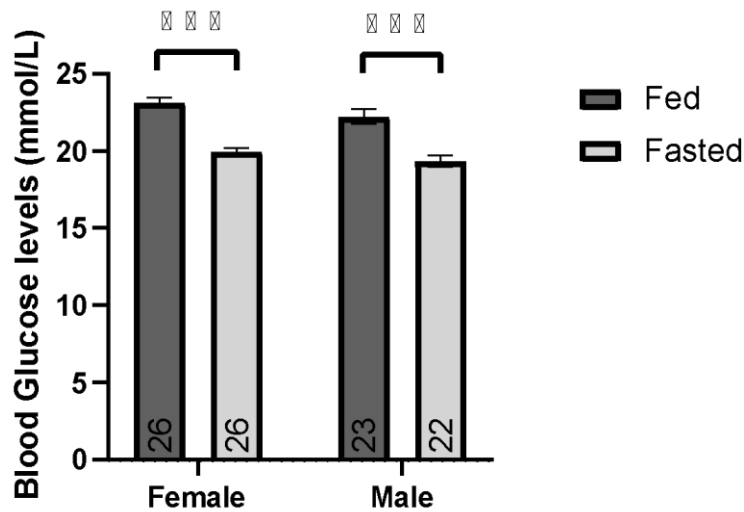


Figure 34 : Glycémie moyenne (\pm SEM) chez les cailles japonaises de 9 jours nourries *ad libitum* et à jeun de 4 h. *** $P < 0$. Facteur ANOVA-2 alimenté par rapport au facteur ANOVA-2 à jeun

Le premier jour de l'enregistrement, il n'y avait aucune différence dans le comportement de consommation d'eau, d'alimentation ou locomoteur entre les groupes pendant la période lumières allumées (Fig. 10-A). Pendant la période sombre (Fig. 10-B), les groupes nourris et à jeun ont cessé d'explorer et de boire. Après les 4 premières heures de jour, les cailles nourries *ad libitum* ont passé une plus grande proportion de leur temps à chercher activement de la nourriture (en mouvement), passant de 21% à 28%, et moins de temps au repos. Ceci n'était pas une différence dans la proportion de temps disponible pour se nourrir activement, elle est en effet restée à 16% pour le groupe nourri tout au long de la période de lumière. Une augmentation de 3 % du nombre de visites à la station de consommation d'eau a également été observée à cette période (Fig. 10-C). En revanche, les poussins à jeun passaient plus de temps à chercher activement de la nourriture et moins de temps à se reposer par rapport aux groupes témoins nourris appariés (Fig. 10-C) ; il y a eu une augmentation significative de 44 % chez les cailles témoins nourries à 69 % dans le groupe à jeun (se déplaçant et visitant la station d'alimentation, Fig. 10-C). Il n'y avait pas d'augmentation observable de la consommation d'eau dans le groupe à jeun comme dans les groupes témoins nourris.

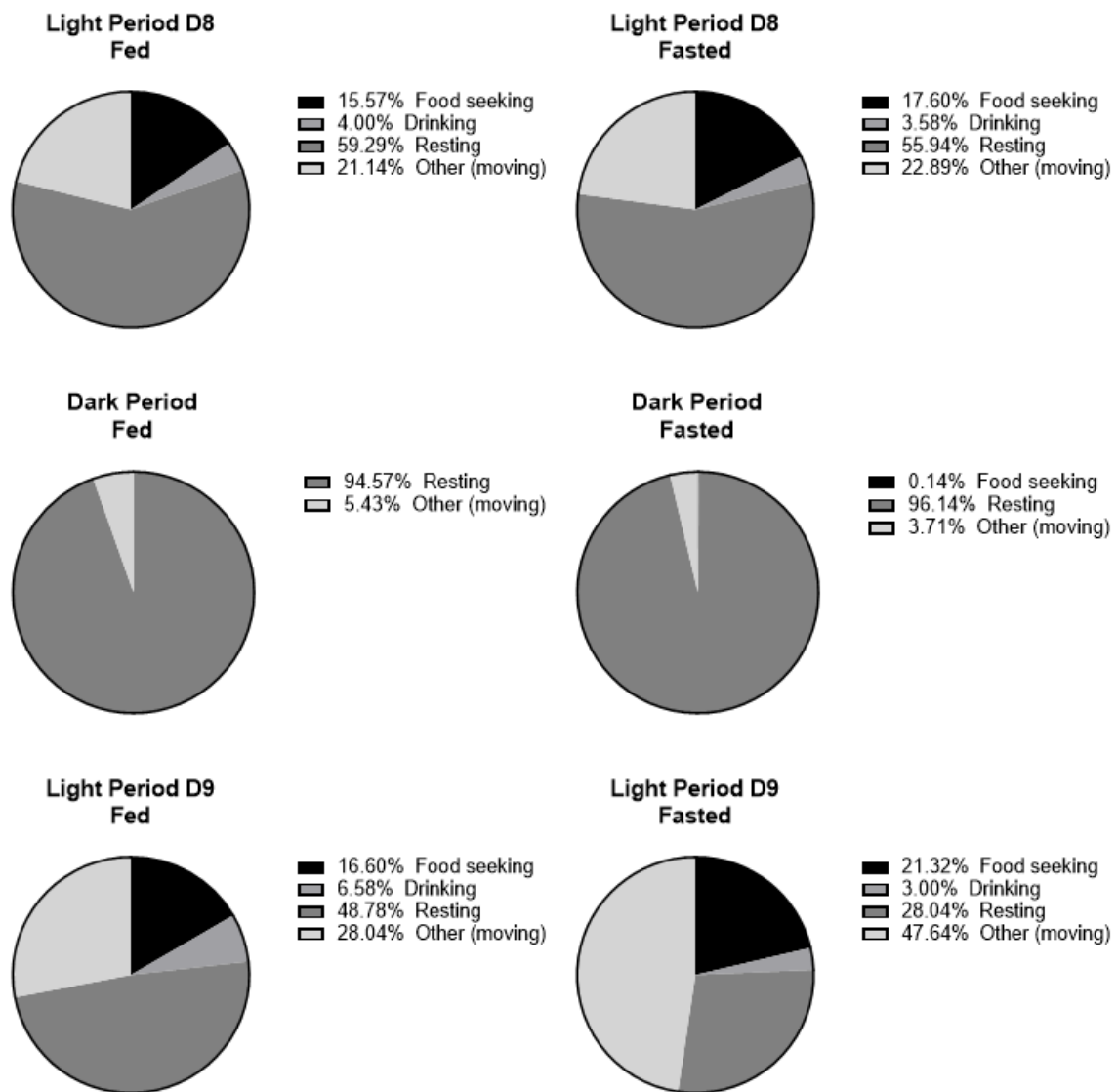


Figure 35 : Pourcentage relatif de quatre comportements différents quantifiés des poussins de caille pendant la période de lumière s (A) le jour 8, la période sombre (B) et la période de lumière le jour 9 (C:), sur la base de l'analyse de l'enregistrement par caméra de vidéosurveillance. Poussins nourris (à gauche) et poussins à jeun (à droite).

Les données de l'étiquette RFID PIT ont confirmé que les cailles à jeun ont visité la station d'alimentation vide avec une fréquence significativement plus élevée que les groupes nourris au cours des 2 premières heures du cycle de la lumière (Fig. 11) avec un nombre moyen de 97 visites au bol d'alimentation par oiseau pour le groupe à jeun, contre 11 pour le groupe nourri ($F_{1,13} = 8.317, P=0.0128$). Après 2 h, la fréquence des visites à la station d'alimentation vide a diminué dans le groupe à jeun et, bien que non significative, les cailles à jeun ont continué à visiter la station d'alimentation vide avec une fréquence plus élevée que leurs homologues nourries, avec une moyenne de 60 visites pour le groupe à jeun contre 16 pour le groupe témoin. L'analyse des données des étiquettes RFID-PIT a révélé que les poussins de cailles nourris se rendaient régulièrement à la station d'alimentation tout au long de la

période jour. Pendant la période sombre, une fois installé, aucun poussin (Fig. 11) n'a visité la station d'alimentation. Les poussins ont commencé à se nourrir immédiatement après l'allumage des lumières avec une augmentation progressive du nombre de visites à la station d'alimentation.

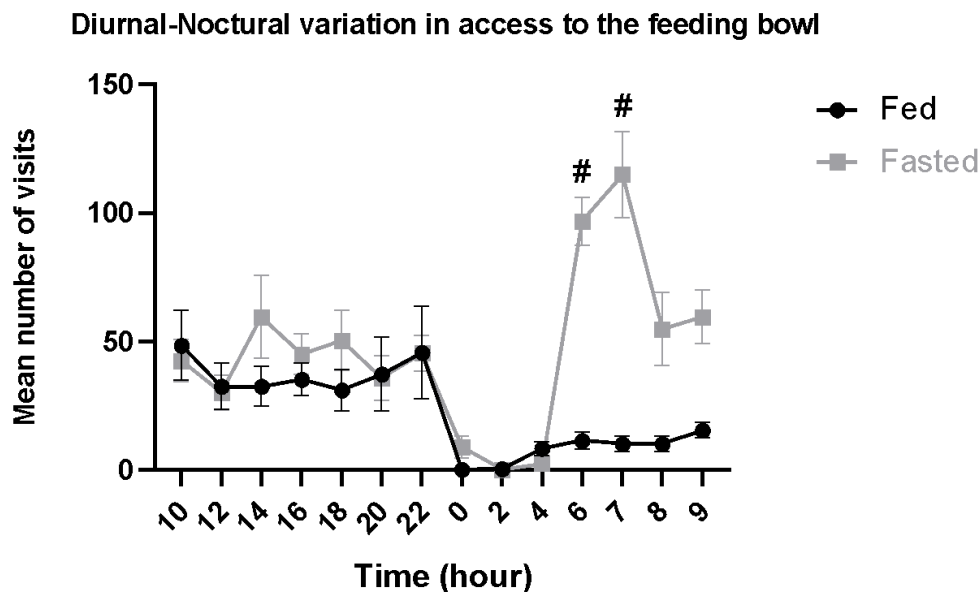


Figure 36 : Nombre total moyen de visites au bol d'alimentation par caille japonaise âgée de 8/9 jours toutes les deux heures (\pm SEM), sur la base des données RFID avec $P < 0.001$ (#) nourri vs à jeun, $n = 23/\text{groupe}$.

Des différences significatives ont été observées dans les niveaux d'expression de l'ARNm de CART et de NPY-R1 entre les sexes, de sorte que les poussins de caille femelles présentaient des niveaux d'expression d'ARNm plus élevés pour les trois gènes que pour les mâles (tableau 8 et Fig. 13). Aucune différence n'était détectable dans l'expression des ARN AgRP, POMC, CART ou des ARNm NPY-R1 ou NPY-R2 indiquant qu'aucun effet sur ces gènes n'est détectable sur les cailles de 8 jours (tableau 8).

Les poussins à jeun ont montré une augmentation significative de l'ARNm NPY hypothalamique (tableau 2 et fig. 12 ; $F_{1,93} = 20.68$, $P < 0.0001$) à la fin des 4 heures de la période de jeûne par rapport aux poussins témoins nourris. L'ARNm NPY a été multiplié par 1,25 chez les poussins femelles et par 1,4 chez les poussins mâles (Fig. 12).

Groupe de traitement	N	AgRP	NPY	POMC	CHARRETTE	NPY-R1	NPY-R2
Femelle nourrie <i>ad libitum</i>	26	2,52 ± 0,13	14,76 ± 0,71	24,69 ± 4,02	17,74 ± 1,55	0,38 ± 0,02	12 h 10 ± 0,26
Femme à jeun	26	2,57 ± 0,15	18 h 42 ± 1,02	17,64 ± 2,97	21,06 ± 2,34	0,41 ± 0,04	12,39 ± 0,64
Mâle nourri <i>ad libitum</i>	23	2,12 ± 0,14	13,18 ± 0,74	17,36 ± 2,73	14,87 ± 1,94	0,30 ± 0,02	11,18 ± 0,73
Homme à jeun	22	2,48 ± 0,13	18 h 48 ± 1,06	19,88 ± 2,73	13,52 ± 0,67	0,34 ± 0,03	11,62 ± 0,43
Valeur de P s							
Sexe		0. 085	0. 393	0. N° 506	0. 005	0. N° 013	0. 119
État nutritionnel		0. 142	<0.001	0. 710	0. 585	0. 215	0. 507
Sexe X État nutritionnel		0. 28 ans	0. 349	0. 075	0. Année 197	0. N° 910	0. 897

Tableau 17 : Effet du jeûne de 4 heures sur l'expression de l'ARNm hypothalamique chez la caille japonaise de 9 jours, données exprimées en moyenne SEM (n = 21-26), avec les valeurs P correspondantes.

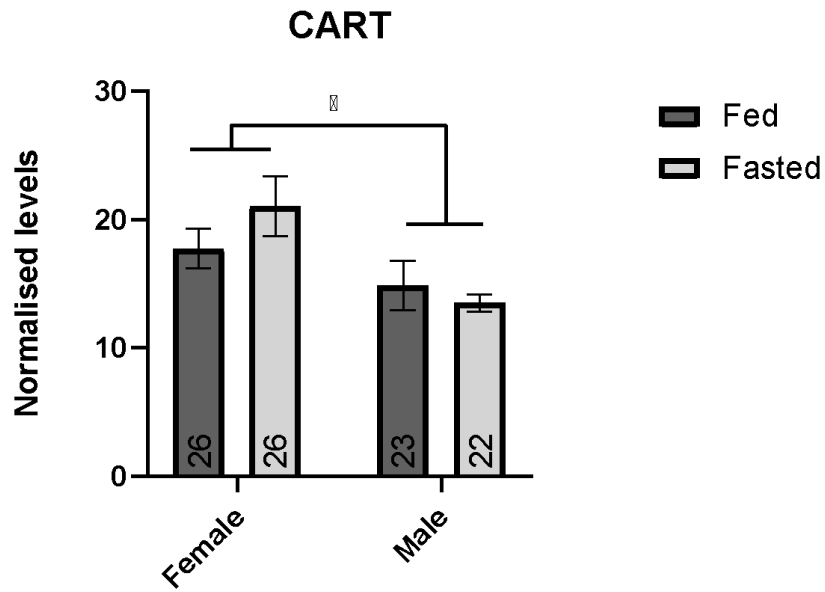


Figure 37 : Expression de l'ARNm CART dans l'hypothalamus chez la caille japonaise de jour 9 nourrie ad libitum et de la caille à jeun de 6 heures ; * $P < 0.05$; Facteur ANOVA-2.

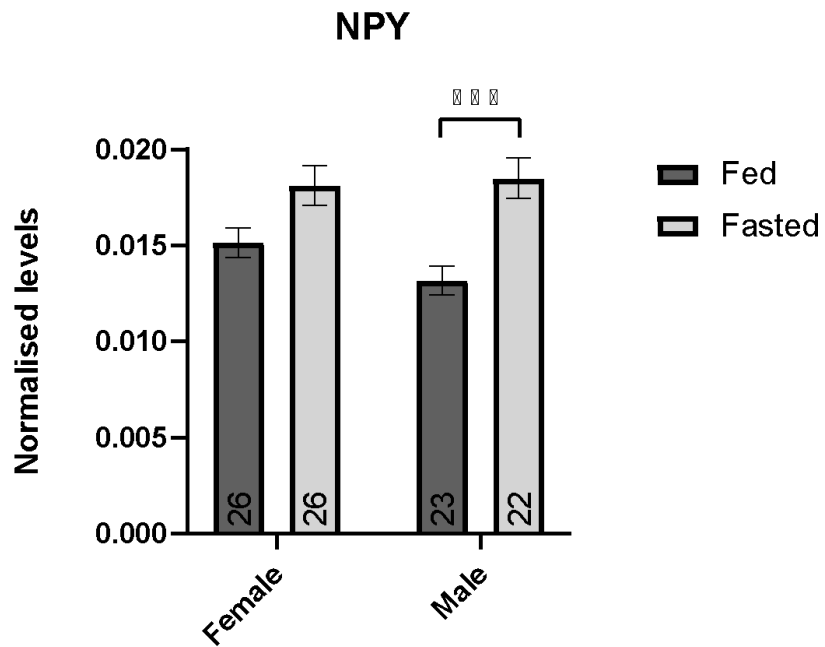


Figure 38 : Expression de l'ARNm NPY dans l'hypothalamus chez la caille japonaise de 4 heures nourries ad libitum et de la caille à jeun de 6 heures ; *** $P < 0.001$, facteur ANOVA-2.

Discussion

La restriction alimentaire a entraîné des signes physiologiques de faim et un bilan énergétique négatif, avec une diminution des niveaux de glucose et une perte de poids, ce qui a également été observé dans une étude similaire chez la même espèce (164). L'effet du jeûne sur les niveaux de glucose diffère selon les études et dépend de l'espèce et de la durée du jeûne. Aucun effet sur les niveaux de glucose n'a été rapporté après une restriction alimentaire chronique ou aiguë chez le rat (166) ou après 48h de jeûne chez la caille adulte (167). D'autre part, il a été démontré que le jeûne durant 24 heures réduit significativement la glycémie chez les cailles adultes, avec des valeurs revenues à la normale (équivalentes à l'alimentation) dans les jours suivants (168). Une réduction de la glycémie a également été rapportée chez les cailles après une période de jeûne de 24 heures (169).

Aucun comportement de recherche de nourriture n'a été observé chez les poussins durant la période obscure. Ainsi, il peut être proposé qu'un processus circadien ou lié au sommeil pourrait inhiber les signaux de faim durant l'obscurité. De nombreuses études ont précédemment lié les signaux métaboliques et le sommeil suggérant une corrélation entre le sommeil et les hormones métaboliques leptine anorexigène et ghréline orexigène. Une courte durée de sommeil a été associée à une réduction de la leptine et à des niveaux circulants élevés de ghréline chez l'homme (170), une autre étude suggérant que l'augmentation nocturne de ghréline est susceptible d'être causée par des processus associés au sommeil (116). Chez le rat, les lésions du SCN provoquent une augmentation des taux plasmatiques moyens de leptine sur 24 heures, ce qui indique un rôle essentiel de l'horloge biologique pour le rythme quotidien de la libération de leptine (171).

Comme attendu, une augmentation du comportement de recherche de nourriture après l'allumage des lumières a été observé pour les deux groupes, avec une augmentation significativement plus importante dans le groupe à jeun. Ceci est cohérent avec les données physiologiques montrant des signes de faim et avec des études similaires chez les cailles démontrant une réponse alimentaire compensatoire immédiate se produisant pendant la réalimentation (163,164).

Le jeûne était associé à une augmentation de l'expression hypothalamique de l'ARNm NPY. Il n'y a eu aucun changement associé dans l'AgRP, le POMC ou l'ARNm CART. Des études antérieures sur la restriction alimentaire aiguë ou chronique n'ont pas démontré de changements dans les niveaux de POMC ou de CART chez les rats adultes et le poulet, respectivement (166,172). Des changements induits par le jeûne dans l'expression hypothalamique de l'ARNm NPY après des jeûnes à long et à court terme chez les cailles

adultes (164) et les caillles de 7 jours (173) ont été rapportés. Les niveaux d'ARNm NPY ont augmenté après 4, 8 et 24 heures de jeûne chez le rat (174), ce qui indique un mécanisme conservé chez les vertébrés. La découverte d'une augmentation du NPY après le jeûne correspond à des études dans lesquelles le NPY stimule l'apport alimentaire chez les caillles de 7 jours lorsqu'il est administré directement dans le cerveau (163).

Les résultats des changements dans l'AgRP hypothalamique après le jeûne sont ambigus, certaines études (163,165) montrant une augmentation des niveaux d'AgRP tandis que d'autres études n'ont pas réussi à détecter des changements significatifs (166,175). Dans une étude précédente, la caille japonaise à jeun pendant 24 heures a montré une multiplication par deux de l'ARNm AgRP (165) et, dans une autre étude, l'AgRP a augmenté après 3, mais pas 6 h de jeûne (173). En revanche, le gène hypothalamique AgRP expression n'a pas été significativement augmenté chez les rongeurs (166,175). Les différences dans l'AgRP après le jeûne pourraient s'expliquer par le rôle dans une réglementation à plus long terme. En effet, une étude utilisant la technologie DREADD (Designer Receptors Exclusive Activated by Designer Drugs) chez la souris a révélé que, par stimulation aiguë de l'AgRP, le GABA ou le NPY est nécessaire pour une stimulation alimentaire rapide, tandis que l'AgRP est suffisante pour induire une alimentation sur un période retardée et prolongée (154). Il est donc possible que 4 heures de restriction alimentaire aient été insuffisantes pour avoir un impact sur l'expression de l'ARNm AgRP.

Sur la base du lien établi entre le NPY et le comportement de recherche d'aliments (176), les niveaux d'ARNm peptidique ont été comparés au comportement individuel, mais aucune relation n'a été observée. Cette découverte aurait pu résulter de la temporalité de la mesure, car les niveaux d'ARNm n'ont été mesurés qu'à un seul moment, à la fin des 4 heures de notre période de jeûne. D'autres méthodes pourraient fournir des données au fil du temps et nous permettre de comparer les niveaux de neuropeptides au comportement, comme l'utilisation d'un rapporteur de calcium spécifique au type cellulaire et la photométrie des fibres (177).

Annexe 2 : NICE guidelines

Recognising mental health problems in pregnancy and the postnatal period and referral

At a woman's first contact with primary care or her booking visit, and during the early postnatal period, consider asking the following depression identification questions as part of a general discussion about a woman's mental health and wellbeing:

- During the past month, have you often been bothered by feeling down, depressed or hopeless?
- During the past month, have you often been bothered by having little interest or pleasure in doing things?

Also consider asking about anxiety using the 2-item Generalized Anxiety Disorder scale (GAD-2):

- Over the last 2 weeks, how often have you been bothered by feeling nervous, anxious or on edge?
- Over the last 2 weeks, how often have you been bothered by not being able to stop or control worrying?

For questions about anxiety: an answer of 'not at all' scores 0; 'several days' scores 1; 'more than half the days' scores 2; 'nearly every day' scores 3.

Annexe 3 : Recommandations HAS

Contenu du suivi	Consultation pré-conceptionnelle	1ere consultation avant 10 SA	2eme consultation avant 15 SA
Examens cliniques et biologiques	N/A	Établir le diagnostic de grossesse et dater la grossesse	Établir la déclaration de grossesse et fixer la date présumée de l'accouchement
	Examen gynécologique frottis cervical (si plus de 2 à 3 ans)	Réaliser un examen clinique général et gynécologique PA ; taille ; poids ; examen des seins ; frottis cervical (si plus de 2 à 3 ans)	Réaliser un examen clinique PA ; poids ; hauteur utérine à partir du 4e mois ; si possible bruits du cœur fœtal
	Sérologies prescrites : groupes sanguins (A, B, O, phénotypes rhésus complet et Kell), toxoplasmose et rubéole, recherche d'agglutinines irrégulières	Sérologies prescrites obligatoirement (1), groupe sanguin (A, B, O, phénotypes rhésus complet et Kell), toxoplasmose et rubéole, syphilis, glycosurie et protéinurie, recherche d'agglutinines irrégulières, à l'exclusion des Ac dirigés contre les Ag A et B, recherche de l'antigène HBs	Sérologies prescrites : toxoplasmose en cas de négativité du résultat précédent, rubéole en cas de négativité du résultat précédent (jusqu'à 18 SA), glycosurie et protéinurie
	Sérologie proposée VIH (population à risque)	Examens proposés systématiquement (2), sérologie VIH 1 et 2 ; information sur les risques de contamination materno-fœtale par le VIH, dépistage combiné du 1er trimestre des anomalies chromosomiques fœtales associant mesure de la clarté nucale (1re échographie réalisée entre 11 et 13 SA et 6 jours) et dosage des marqueurs sériques (PAPP-A et β -hCG libre)	Examens proposés systématiquement dépistage des anomalies chromosomiques fœtales : marqueurs du 2e trimestre en l'absence d'un dépistage combiné au 1er trimestre
Information et prévention	Recherche des facteurs de risque ciblée en particulier sur les pathologies chroniques (hypertension artérielle, diabète) Sensibiliser aux effets du tabagisme, de la consommation d'alcool, de l'usage de drogues et de médicaments tératogènes Prévenir des anomalies de fermeture du tube neural (jusqu'à 8 SA) par supplémentation en folates à raison de 400 μ g/jour Informez sur le suivi de la grossesse		Proposer systématiquement un entretien individuel ou en couple et rechercher d'éventuels facteurs de stress et toute forme d'insécurité (précarité, insécurité affective au sein du couple ou de la famille)
		Débuter l'élaboration d'un projet de naissance	Conseiller la participation aux séances de préparation à la naissance et à la parentalité

Annexe 4 : Recommandations du CRAT – Antidépresseurs

Ne pas arrêter brutalement un traitement par antidépresseur lors de la découverte d'une grossesse.

Refaire le point sur la stratégie thérapeutique et apprécier l'intérêt d'une prise en charge non médicamenteuse. En effet, le bien-fondé de tout traitement chronique par antidépresseur en cours de grossesse doit être clairement établi. Si un traitement antidépresseur est justifié :

- Ne pas hésiter à traiter efficacement une femme enceinte. Utiliser les posologies minimum efficaces nécessaires à l'équilibre maternel, sans pour autant sous-doser.
- Ne pas hésiter à augmenter les posologies si l'efficacité du traitement diminue en cours de grossesse (modifications pharmacocinétiques).
- Ne pas diminuer de façon systématique les posologies avant l'accouchement.
- Limiter autant que possible les associations de psychotropes et choisir de préférence un seul médicament par classe (1 seul antidépresseur et/ou 1 seul neuroleptique et/ou 1 seul anxiolytique ...).
- Anticiper l'allaitement.

Rappelons qu'une pathologie dépressive maternelle non traitée peut avoir des répercussions sur le déroulement de la grossesse (prématurité, petit poids de naissance etc.) et l'établissement du lien mère-enfant.

Si un traitement est nécessaire en cours de grossesse, les antidépresseurs suivants peuvent être utilisés, quel que soit le terme de la grossesse (par ordre alphabétique) :

- Inhibiteurs de recapture de la sérotonine (IRSS) : le citalopram (Seropram®) l'escitalopram (Seroplex®) la fluoxétine (Prozac®) la paroxétine (Deroxat®) la sertraline (Zoloft®)
- Inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) : la duloxétine (Cymbalta®) la venlafaxine (Effexor®)
- Tricycliques : l'amitriptyline (Laroxyl®) la clomipramine (Anafranil®) Autres antidépresseurs : la mirtazapine (Norset®)

Annexe 5 : Recommandation du CRAT – Neuroleptiques

Ne pas arrêter brutalement un traitement par neuroleptiques/antipsychotiques lors de la découverte d'une grossesse. Refaire le point sur la prise en charge. En effet, le bien-fondé de tout traitement chronique par psychotrope(s) en cours de grossesse doit être clairement établi. Si un traitement est justifié :

- Ne pas hésiter à traiter efficacement une femme enceinte.
- Utiliser les posologies minimum efficaces nécessaires à l'équilibre maternel, sans pour autant sous-doser. Ne pas hésiter à augmenter les posologies si l'efficacité du traitement diminue en cours de grossesse (modifications pharmacocinétiques).
- Ne pas diminuer de façon systématique les posologies avant l'accouchement.
- Limiter autant que possible les associations de psychotropes et choisir de préférence un seul médicament par classe (1 seul neuroleptique et/ou 1 seul antidépresseur et/ou 1 seul anxiolytique ...).

Les neuroleptiques/antipsychotiques les mieux connus en cours de grossesse sont les suivants (ordre alphabétique) :

- Aripiprazole (Abilify®), olanzapine (Zyprexa®...), quétiapine (Xeroquel®), risperidone (Risperdal®...).
- Viennent ensuite : chlorpromazine (Largactil®), halopéridol (Haldol®...)

Annexe 6 : Recommandation du CRAT – Anxiolytiques

La prescription d'un anxiolytique ne doit pas être banalisée, d'autant plus chez la femme enceinte. Avant la prescription d'un anxiolytique il peut être utile d'envisager d'autres stratégies thérapeutiques, y compris non médicamenteuses (cf. HAS). Rappelons que :

- Dans les troubles anxieux généralisés et le trouble panique, on pourra utiliser un antidépresseur.
- Si un anxiolytique est indispensable, on choisira la posologie minimum efficace pour la durée du traitement la plus courte possible.
- On évitera d'associer plusieurs benzodiazépines.

EN PRATIQUE

Si un anxiolytique est indispensable, on préférera si possible et quel que soit le terme de la grossesse, à posologie minimum efficace et pour la durée la plus courte possible (par ordre alphabétique) :

- Soit l'hydroxyzine (Atarax®) : données très nombreuses et rassurantes
- Soit l'oxazépam (Seresta®) : données très nombreuses et rassurantes, et profil pharmacologique limitant son accumulation foetale lors de prises répétées (durée d'action courte et absence de métabolite actif)
- Si l'oxazépam ne convient pas (escalade posologique, posologies d'emblée élevées...), on préférera une benzodiazépine anxiolytique de plus longue durée d'action, bien évaluée en cours de grossesse (cf. anxiolytiques : repères pharmacologiques) (ordre alphabétique) : clorazépate, diazépam, nordazépam, prazépam

Si un anxiolytique est poursuivi jusqu'à l'accouchement, l'équipe de la maternité devra être informée du traitement maternel (survenue éventuelle de signes d'imprégnation néonatale pour les benzodiazépines et l'hydroxyzine et/ou d'un syndrome de sevrage pour les benzodiazépines, cf. « Etat des connaissances » sur chaque page dédiée).

Suivi de l'enfant à long terme :

- Bien qu'aucun élément inquiétant particulier n'ait été retenu à ce jour avec les benzodiazépines, comme pour tout enfant exposé à un médicament du système nerveux central de façon chronique pendant son développement intra-utérin, de principe, il conviendra d'être attentif à l'évolution de son neurodéveloppement.
- Pour le choix d'un autre anxiolytique, consulter sa page dans le site. Seuls quelques noms de spécialités sont mentionnés dans ce site. Cette liste est indicative et n'est pas exhaustive.

Nom – Prénoms : Simonot, Marie, Claire

Titre de la thèse : Le stress prénatal : conséquences sur la descendance et prévention des risques chez la femme enceinte

Résumé de la thèse :

De nombreuses études *in vitro*, *in vivo* et cliniques ont montré différents effets néfastes du stress prénatal sur le neurodéveloppement et le comportement de la descendance. Les mécanismes en jeu et l'étendue des conséquences sont encore mal connus et les méthodes de prévention et traitements sont relativement limités.

Ce travail de thèse consiste en une synthèse bibliographique sur le stress prénatal, soutenue par une étude préclinique réalisée lors du master 2 sur les effets du stress au début de la vie sur le comportement et l'expression des gènes hypothalamiques chez les poussins de cailles (*Coturnix japonica*).

Les études réalisées sur le sujet tendent à montrer des retards développementaux, modifications des comportements sociaux, des troubles de l'attention et neuromoteurs, une réponse de l'axe hypothalamo-hypophysaire (HPA) perturbée, une augmentation de l'incidence de schizophrénie ainsi qu'une modification des taux de cortisol, corrélés aux changements observés. Différents mécanismes semblent à l'origine de ces perturbations, tels qu'une modification du nombre et de la densité de récepteurs aux glucocorticoïdes et aux minéralocorticoïdes, une dérégulation de multiples neurotransmetteurs ou encore des anomalies structurelles et de connectivité cérébrale.

Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour élucider les mécanismes à l'origine des conséquences néfastes du stress prénatal. Une approche multidisciplinaire, ainsi qu'un renforcement de la communication entre les différents acteurs impliqués permettraient de faciliter la prévention et la prise en charge de l'anxiété chez la femme enceinte.

MOTS CLES

STRESS PRENATAL – NEURODEVELOPPEMENT - FEMME
ENCEINTE – PREVENTION

JURY

Président : Mr François Lang, Professeur de Pharmacologie, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Membres du jury : Mme Laurence Masson, Pharmacien d'officine, Nantes ; Mme Dominique Navas, Pharmacien MCU-PH Pharmacie Clinique, Nantes