



# **Hypothèse de programmation fœtale : implications pour la sécrétion de cortisol et le développement de l'enfant**

**Thèse**

**Jessica Pearson**

**Doctorat en psychologie – recherche et intervention (orientation clinique)**  
Philosophiae doctor (Ph. D.)

Québec, Canada

© Jessica Pearson, 2015



## Résumé

L'objectif principal de cette thèse est de vérifier l'influence des facteurs prénataux sur le développement de l'enfant et d'explorer les mécanismes par lesquels cette influence survient.

Dans un premier temps, une méta-analyse a été effectuée afin de vérifier l'association entre divers facteurs prénataux et la sécrétion de cortisol des enfants âgés de moins de 5 ans. Les variables prénatales considérées sont le stress maternel prénatal, ainsi que la consommation prénatale d'alcool, de tabac ou de drogues. Dix-neuf études ont été retenues et les résultats démontrent un lien significatif entre les facteurs prénataux et la sécrétion de cortisol chez l'enfant ( $d = .36, p < .001$ ). Les analyses de modération révèlent que cette association est plus élevée en ce qui concerne la consommation prénatale d'alcool, la sécrétion de cortisol basal et l'utilisation de devis de recherche rétrospectifs. Les effets de modération obtenus suggèrent entre autres que des mécanismes d'action différents pourraient être en cause selon le type d'exposition prénatale étudié.

Dans un deuxième temps, une étude empirique a été réalisée afin d'explorer les mécanismes qui pourraient expliquer l'association entre les facteurs prénataux et le développement de l'enfant. Plusieurs études suggèrent que la sécrétion de cortisol de l'enfant et la sensibilité maternelle puissent agir comme médiateurs dans l'association entre le stress maternel prénatal et le développement cognitif de l'enfant. Cette étude empirique a donc pour objectif de tester ces modèles de médiation et de vérifier la présence d'effets directs du stress maternel prénatal, de la sécrétion de cortisol de l'enfant et de la sensibilité maternelle sur le développement cognitif de l'enfant. Les résultats obtenus documentent la présence d'effets directs et indépendants du stress maternel prénatal, de la sécrétion de cortisol de l'enfant et de la sensibilité maternelle afin de prédire le développement cognitif de l'enfant à 3 mois. De plus, aucune relation de médiation n'est documentée. Les résultats soutiennent ainsi à la fois l'influence des facteurs de l'environnement prénatal, celle de l'environnement postnatal et une contribution des facteurs propres à la physiologie de l'enfant dans la prédiction du développement cognitif en bas âge.

## Abstract

The purpose of the present doctoral thesis is to examine the association between prenatal environment and early human development and to investigate mechanisms by which fetal programming can occur. To clarify this association, we conducted two different studies.

First, we did a meta-analysis to examine the relation between various prenatal variables and child cortisol secretion. Prenatal variables considered were maternal prenatal stress and maternal prenatal use of alcohol, tobacco and drugs. Nineteen studies were included in the analysis and results reveal a significant and moderate association between prenatal variables and child cortisol secretion ( $d = .36, p < .001$ ). Moderator analyses reveal that greater effect sizes can be traced to maternal alcohol use, to the use of retrospective research methodology, where mothers are questioned after child birth regarding programming variables, and to the use of baseline measures of cortisol secretion, as opposed to recovery measures. Moderation effects suggest that different mechanisms could be involved when different prenatal variables are considered.

Secondly, an empirical study was conducted in order to examine mechanisms that could explain the association between prenatal environment and early human development. The purpose of this empirical study is to test the possibility that early differences in cortisol secretion and maternal interactive sensitivity may mediate the link between maternal prenatal stress and infant cognitive development. The results reveal independent effects of maternal prenatal stress, infant cortisol secretion and maternal sensitivity to predict infant cognitive development. However, the results do not reveal mediation neither for infant cortisol secretion nor for maternal interactive sensitivity in the association between maternal prenatal stress and infant cognitive development. Together, these results provide support for a contribution of prenatal environment, postnatal environment and of infant's physiological characteristics to predict infant cognitive development.

# Table des matières

Résumé .....	iii
Abstract .....	iv
Table des matières .....	v
Liste des tableaux et figures .....	viii
Remerciements .....	xi
Chapitre I : Introduction générale.....	1
Psychophysiologie du stress.....	1
La sécrétion de cortisol chez les enfants.....	2
Sécrétion de cortisol et adaptation.....	4
L’hypothèse de programmation fœtale.....	7
L’hypothèse de programmation postnatale.....	10
Objectifs de la thèse.....	12
Chapitre II : La programmation fœtale de la sécrétion de cortisol chez l’enfant : Résultats d’une méta-analyse .....	15
Résumé.....	17
L’hypothèse de programmation fœtale.....	18
Mécanismes d’action de la programmation foetale .....	19
Stress prénatal.....	19
Consommation prénatale d’alcool.....	20
Consommation prénatale de tabac.....	20
Résultats des études empiriques sur la programmation fœtale de l’axe HPS.....	21
Stress prénatal.....	21
Consommation prénatale d’alcool.....	22
Consommation prénatale de tabac.....	23
Consommation prénatale de drogues.....	24
Divergence des résultats et considérations méthodologiques.....	25
Objectif de la présente étude.....	26
Variables modératrices.....	27
Méthodologie.....	30
Sources de données et recension.....	30
Critères de sélection.....	30
Recension des articles.....	31

Extraction des données.....	32
Analyses statistiques.....	33
Procédure méta-analytique.....	33
Biais de publication, données extrêmes et hétérogénéité.....	34
Analyses des variables modératrices et méta-régression.....	34
Résultats.....	35
Sélection des études.....	35
Effets principaux.....	35
Analyses des variables modératrices.....	35
Discussion.....	37
Considérations théoriques et méthodologiques.....	40
Conclusion.....	42
Références.....	57
Chapitre III : Association entre le stress maternel prénatal et le développement cognitif de l'enfant : rôle de la sécrétion de cortisol de l'enfant et de la sensibilité maternelle.....	63
Résumé.....	65
Hypothèse de médiation par la sécrétion de cortisol de l'enfant.....	67
Association entre le stress maternel prénatal et la sécrétion de cortisol chez l'enfant.....	68
Associations entre la sécrétion de cortisol chez l'enfant et le développement cognitif.....	69
Étude de médiation.....	70
Hypothèse de médiation par l'environnement postnatal.....	71
Associations entre le stress maternel prénatal et la sensibilité maternelle.....	72
Associations entre la sensibilité maternelle et le développement cognitif de l'enfant.....	73
Étude de médiation.....	74
Objectifs et hypothèses.....	75
Méthodologie.....	76
Participants.....	76
Procédure.....	77
Mesures.....	78
Stress maternel prénatal.....	78
Sécrétion de cortisol chez l'enfant.....	78
Sensibilité maternelle.....	79
Développement cognitif de l'enfant.....	79
Transformation des données et analyses statistiques.....	80

Résultats .....	81
Statistiques descriptives .....	81
Analyses principales .....	81
Discussion .....	82
Avantages méthodologiques .....	85
Limites .....	86
Conclusion .....	87
Références .....	90
Chapitre IV : Conclusion générale .....	97
Retour sur les objectifs de la thèse .....	97
La programmation fœtale de la sécrétion de cortisol chez l'enfant : Résultats d'une méta-analyse .....	98
Association entre le stress maternel prénatal et le développement cognitif de l'enfant : rôle de la sécrétion de cortisol de l'enfant et de la sensibilité maternelle .....	99
Contributions de la thèse .....	100
Limites de la thèse .....	103
Directions futures .....	104
Références : Introduction générale et conclusion générale .....	107

# Liste des tableaux et figures

## *Tableaux présentés dans l'article 1*

### Tableau

1. Résumé des résultats des études sur la programmation fœtale de la sécrétion de cortisol .....	43
2. Caractéristiques des études incluses dans les analyses .....	51
3. Association entre les facteurs prénataux et la sécrétion de cortisol chez l'enfant pour l'ensemble des études et en fonction des modérateurs .....	56

## *Tableaux présentés dans l'article 2*

### Tableau

4. Statistiques descriptives des principales variables et des variables socio-démographiques .....	88
5. Prédiction du développement cognitif de l'enfant .....	89

## *Figures présentées dans l'article 1*

### Figure

1. Diagramme de sélection des études .....	50
2. Méta-analyse de l'effet des facteurs prénataux sur la sécrétion de cortisol chez l'enfant .....	54
3. Diagramme en entonnoir pour l'analyse du biais de publication .....	55

*À Maxim*

Rien de tout cela n'aurait eu le même sens sans ta présence.

Merci de ton amour.

*À mes parents et à ma sœur*

La famille dont je suis fier de faire partie.

Merci de votre support inconditionnel.



## Remerciements

Avec le dépôt de cette thèse s'achève un parcours ponctué de rencontres marquantes et déterminantes, traversé avec une grande passion et une conviction toujours renouvelée d'avoir choisi la bonne voie. Il s'agit d'une expérience riche qui pousse au dépassement de soi et à l'ouverture sur l'autre. La réalisation non seulement de cette thèse, mais également de l'ensemble des étapes du parcours universitaire en psychologie, me procurent un grand sentiment d'accomplissement et de fierté. L'atteinte de cet objectif n'aurait été possible sans le soutien de plusieurs acteurs, que les mots ne suffiront pas à remercier avec justesse.

Je tiens d'abord à remercier mon directeur de thèse, M. George Tarabulsy. Merci de votre présence, de votre disponibilité et de vos conseils bienveillants. Merci pour la multitude d'opportunités, mais surtout pour la confiance que vous avez eue à mon égard au cours des sept dernières années. Sans vous, ma trajectoire aurait été bien différente.

Un grand merci également aux membres de mon comité de thèse, Mme Gina Muckle et M. Jean-Pascal Lemelin. Je suis très reconnaissante pour vos judicieux conseils, mais particulièrement pour votre grand respect. Nos rencontres ont toujours été source de motivation pour moi. Je veux aussi remercier Mme Annie Bernier et M. Réjean Tessier qui ont accepté de faire partie de mon jury de thèse et de m'accompagner dans cette étape ultime de mon cheminement aux études graduées. Je désire exprimer ma gratitude à M. Tessier qui m'a ouvert la première porte.

Je me dois de remercier le Fonds de recherche du Québec Société et culture (FRQSC) et les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC). Ce projet aurait été impossible sans leur soutien financier.

Merci aux étudiant(e)s du laboratoire de M. Tarabulsy qui ont précédé, partagé ou suivi mon parcours au doctorat : Claire, Stéphanie, Fanie, André, Audrey, Karine, Jacinthe, Karolane et Marie-Christine. Merci d'avoir créé une famille universitaire, un endroit pour se dépasser, apprendre, se confier. Un remerciement spécial à Eve-Line Bussièrès de m'avoir fait confiance dès le début et de m'avoir tant appris. Merci pour cette belle collaboration qui s'est transformée en précieuse amitié.

Je suis très reconnaissante envers mes ami(e)s pour leur infinie compréhension de mon indisponibilité fréquente. Un grand merci à Marie-Michelle pour ta générosité, ton intérêt et ta douce amitié. Merci à Anne-Marie, Véronique et Pascale d'avoir partagé avec moi cette aventure exigeante.

Je tiens à remercier sincèrement ma famille. Ma sœur, la belle Andréanne, merci d'avoir travaillé plus fort que moi et de m'avoir convaincue que j'étais normale. Merci d'avoir partagé ces moments charnières, académiques ou non, avec moi. Toutes ces soirées de fou-rires ont été grandement thérapeutiques. Ton rire, ta présence et ton amitié sont ce qu'il y a de plus vrai et de plus réconfortant. Merci à mes parents de votre soutien inconditionnel, de votre présence rassurante et de vos encouragements. Votre intérêt dévoué est non seulement motivant, mais très touchant. Merci pour cette fierté que j'entends dans votre voix et que je lis dans vos yeux. Merci de prendre si bien soin de votre grande fille.

Pour terminer, un énorme merci à mon cher mari. Merci Maxim d'avoir donné à la vie la place de coexister avec les études. Merci pour ce grand amour, pour ta patience infinie, ta généreuse compréhension et ta calme certitude qui me fait croire que tout ira bien. Merci pour ce regard toujours bienveillant que tu poses sur moi. Je n'aurais pu réaliser cette aventure sans ta présence solide à mes côtés.

# Chapitre I : Introduction générale

## Psychophysiologie du stress

L'axe hypothalamo-pituitaire-surrénal (HPS) est l'un des deux systèmes de l'organisme responsables de la réponse au stress (Gunnar & Quevedo, 2007; Stellern & Gunnar, 2012) dont le produit final est la sécrétion de glucocorticoïdes. Il s'agit d'hormones stéroïdes naturelles, dont la principale chez l'humain est le cortisol, et chez les rongeurs la corticostérone (Gunnar & Fisher, 2006). Les glucocorticoïdes jouent un rôle important dans le maintien de l'équilibre de l'organisme ainsi que dans la réponse du corps à des situations de stress (Tsigos & Chrousos, 2002).

Le cortisol est sécrété dans l'organisme à la suite d'une cascade hormonale déclenchée par l'hypothalamus (Kyrou & Tsigos, 2005; Stellern & Gunnar, 2012). Le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus relâche la corticolibérine (*corticotropin-releasing hormone*; CRH) et la vasopressine (AVP) qui activent les récepteurs de la glande pituitaire. À son tour, la glande pituitaire antérieure sécrète l'hormone adrénocorticotrope (ACTH). Finalement, l'ACTH se fixe aux récepteurs du cortex de la glande surrénale et provoque la libération du cortisol.

L'axe HPS est également caractérisé par une boucle de rétroaction négative (Matthews, 2002). Ainsi, afin d'éviter des dommages associés à une trop grande exposition aux glucocorticoïdes, un signal est envoyé aux récepteurs glucocorticoïdes (GR) et minéralocorticoïdes (MR) de l'hypothalamus et de la glande pituitaire afin d'inhiber la sécrétion de cortisol. Cette boucle de rétroaction négative permet de maintenir un équilibre quant aux concentrations de cortisol présentes dans l'organisme (Lupien, McEwen, Gunnar, & Heim, 2009) et minimise les effets néfastes sur le système immunitaire et reproductif associés à une exposition accrue au cortisol (Kyrou & Tsigos, 2005). De plus, elle assure la disponibilité de l'axe HPS afin de répondre à des stressseurs éventuels.

La sécrétion de cortisol s'effectue selon deux modes. D'abord, le cortisol basal suit un rythme circadien, où des concentrations maximales sont observées environ 30 minutes après le réveil, suivies d'une diminution graduelle tout au long de la journée (Stansbury & Gunnar, 1994; Stellern & Gunnar, 2012). Les niveaux élevés normalement observés en début de journée

permettent de fournir l'énergie nécessaire à l'organisme pour s'activer au réveil. Des variations peuvent survenir dans le rythme circadien en lien avec l'alimentation, la luminosité et le niveau d'activité dans lequel l'individu est engagé (Tsigos & Chrousos, 2002). La sécrétion basale de cortisol peut également être perturbée par l'exposition à un événement stressant. Il s'agit alors du deuxième mode de sécrétion, le mode réactif, où, de 20 à 45 minutes après l'occurrence d'un événement qui nécessite une adaptation, une augmentation marquée des concentrations de cortisol est observée. L'impact des glucocorticoïdes à la suite de l'exposition à un stressor est donc plutôt lent et peut durer pendant un certain temps (Gunnar & Quevedo, 2007). La sécrétion réactive retourne normalement à un niveau basal après cette activation. Bien que cette fonction fasse partie du mode de sécrétion réactif, la mesure de retour à la courbe basale est fréquemment utilisée afin d'évaluer les capacités de régulation physiologique de l'individu.

Les récepteurs GR et MR qui sont sollicités par la boucle de rétroaction négative sont influencés de façons distinctes par les glucocorticoïdes (Gunnar & Fisher, 2006; Gunnar & Quevedo, 2007; Kyrou & Tsigos, 2005). Dans un premier temps, le cortisol basal opère par les récepteurs MR. Lorsque les concentrations de cortisol se trouvent à un niveau de base, 80 à 90% des récepteurs MR sont occupés, en raison d'une plus grande affinité pour ce type de récepteurs (Gunnar & Quevedo, 2007). Cette liaison permet au cerveau de conserver sa capacité à répondre aux éléments menaçants pour l'organisme et à maintenir le rythme circadien (Gunnar & Fisher, 2006). Dans un deuxième temps, les récepteurs GR sont plutôt sollicités lorsque les concentrations de cortisol dépassent un niveau basal, c'est-à-dire lors du mode de sécrétion réactif. Leur fonction est donc principalement liée à la réponse au stress et permet d'emmagasiner de l'information sur la menace vécue et de ramener l'organisme à son niveau d'activation de base (Gunnar & Fisher, 2006).

**La sécrétion de cortisol chez les enfants.** Chez les enfants, la sécrétion de cortisol présente quelques particularités. En ce qui concerne le cortisol basal, les nouveau-nés ne démontrent pas le rythme circadien normalement observé chez les adultes. En début de vie, il est plutôt possible d'observer deux pics dans la sécrétion de cortisol, à environ 12 heures d'intervalle (Gunnar & Quevedo, 2007; Watamura, Donzella, Kertes, & Gunnar, 2004). Ces augmentations ne seraient pas associées au cycle jour/nuit. À cet effet, deWeerth et ses collaborateurs (de Weerth, Zijl, & Buitelaar, 2003) ont étudié la sécrétion de cortisol de 14 enfants afin de

déterminer à quel moment une courbe s'apparentant au rythme circadien s'établit en début de vie. Bien que le rythme circadien puisse être observé dès l'âge de 2 mois dans le groupe d'enfants, les auteurs notent la présence de variations individuelles importantes quant à son âge d'apparition. De plus, des différences peuvent être observées quant à la stabilité du rythme circadien, c'est-à-dire que la courbe de sécrétion basale typique ne persiste pas toujours après son apparition. Les résultats révèlent que le rythme circadien serait influencé par l'alimentation solide, associée à de plus hauts niveaux de cortisol, ainsi que par les habitudes de sommeil. Ainsi, les enfants qui ne se réveillent pas pendant la nuit présenteraient une courbe circadienne plus claire. D'autres auteurs rapportent toutefois que le rythme circadien présent en début de vie ne serait pas équivalent à celui chez les adultes, puisque des niveaux similaires de cortisol seraient observés en avant-midi et en après-midi (Watamura et al., 2004). La diminution habituellement présente au cours de la journée ne serait donc pas encore établie. À partir d'un échantillon d'enfants entre 12 et 36 mois, les résultats de l'étude de Watamura et ses collègues (2004) suggèrent que l'avancement en âge est associé à une diminution des variations individuelles quant à la sécrétion basale obtenue le matin. Toutefois, même à 36 mois les enfants ne présentent pas un patron de sécrétion basale complètement mature. Il semblerait que l'établissement d'un rythme circadien franc soit associé au fait de ne plus faire de sieste pendant la journée pour les enfants (Gunnar & Quevedo, 2007). Ainsi, bien qu'une tendance vers cette courbe de sécrétion soit observée dès l'âge de 2 mois, l'établissement d'un patron clair requiert un certain temps au cours de l'enfance.

Pour ce qui est du cortisol réactif, des augmentations claires peuvent être observées dès le début de la vie à la suite d'événements stressants (Gunnar & Quevedo, 2007). Pendant les premiers mois après la naissance, les enfants sont particulièrement réactifs sur le plan physiologique et des augmentations de la sécrétion de cortisol sont notées après des événements tels qu'un examen médical ou la sortie du bain (Stellern & Gunnar, 2012). Toutefois, au cours de la première année de vie, il devient plus difficile de susciter une réponse cortisolaire chez les enfants à la suite de situations normalement stressantes (e.g. l'approche d'un étranger, une séparation d'avec la mère) (Gunnar & Fisher, 2006). Ce phénomène s'apparente à une période relative de stress hyporéactif (Stellern & Gunnar, 2012), un phénomène bien documenté chez les rongeurs (Schmidt et al., 2003). Cette période de faible sensibilité physiologique aurait pour objectif de protéger le cerveau en développement contre les effets potentiellement néfastes d'une exposition accrue ou prolongée aux glucocorticoïdes. La présence de cette période serait associée

à la qualité des soins parentaux reçus par l'enfant (Stellern & Gunnar, 2012). Chez les humains, il a d'ailleurs été démontré que l'attachement sécurisant, caractéristique d'une relation où le parent offre des soins adéquats et chaleureux à l'enfant, est associé à des élévations cortisolaires moins marquées lors de situations stressantes (Gunnar & Quevedo, 2007). Il semble donc que des facteurs de l'environnement, plus précisément la qualité des soins parentaux, aient une influence importante sur la régulation physiologique au cours du développement.

**Sécrétion de cortisol et adaptation.** Des niveaux adéquats de cortisol sont nécessaires (Gunnar & Vazquez, 2001), car cette hormone est associée à la maturation neuronale ainsi qu'à l'organisation de connexions synaptiques importantes pendant le développement du cerveau (Lupien et al., 2009). De plus, selon Stansburry et Gunnar (1994), le cortisol remplit trois fonctions majeures, essentielles à l'individu : (a) il permet de mobiliser l'énergie nécessaire à l'organisme pour répondre aux demandes de l'environnement, (b) il permet de réguler l'activité d'autres systèmes sensibles au stress, en particulier le système immunitaire, et (c) il agit sur la mémoire, l'apprentissage et les émotions. D'autres auteurs (Chrousos, 2009; Gunnar & Quevedo, 2007) affirment d'ailleurs que des niveaux de base modérés, un rythme circadien clair et une augmentation rapide suivie d'un retour au niveau de base après l'exposition à un stresser sont associés à une santé physique et comportementale optimales, à une performance adéquate à la tâche ainsi qu'à des interactions sociales positives.

Il est possible d'envisager les effets de la sécrétion de cortisol sous la forme d'une courbe curvilinéaire inversée (Chrousos, 2009). Alors que des niveaux optimaux se situent au centre de cette courbe, une sécrétion atypique tant à la hausse et qu'à la baisse entrave le fonctionnement de l'individu et, durant l'enfance, est perçue comme étant une indication de difficultés de développement psychophysiologique ou comme un marqueur de difficultés d'adaptation émotionnelle ultérieures (Chrousos, 2009; Loman & Gunnar, 2010; Lupien et al., 2009). Un déséquilibre est donc présent lorsque le système ne répond pas suffisamment aux demandes de l'environnement, ou encore lorsqu'il y répond de façon exagérée ou prolongée (Fries, Hesse, Hellhammer, & Hellhammer, 2005). Des déséquilibres, ou sécrétions atypiques de cortisol, sont observés chez certains individus, tant en ce qui concerne le rythme circadien que le cortisol réactif. Pour ce qui est du rythme circadien, certains individus présentent une courbe qui, plutôt que de diminuer graduellement au cours de la journée, demeure toujours au même niveau. Ces

courbes aplaties peuvent être élevées (relative absence de diminution au cours de la journée) ou basses (relative absence d'augmentation au lever). Un environnement négligent ou maltraitant peut modifier de cette façon la sécrétion circadienne normale chez les enfants et résulter en un patron de sécrétion plat et qui demeure à de faibles concentrations tout au long de la journée (Gunnar & Vazquez, 2001; Loman & Gunnar, 2010). En fait, certains auteurs (Fries et al., 2005) proposent que des rythmes circadiens qui demeurent à de faibles niveaux pourraient se développer après des périodes prolongées de stress. Ces courbes atypiques surviendraient à la suite d'une hyperactivation de l'axe HPS en réponse à des événements stressants chroniques et représenteraient un ajustement trop important de l'organisme. Pour ce qui est des dérèglements de la sécrétion de cortisol réactif, il est possible d'observer une absence complète de réactivité physiologique après l'exposition à un stressor, ou encore une réponse exagérée (un pic trop élevé) et une difficulté à revenir à la courbe basale.

Puisque le bien-être de l'individu est associé à une sécrétion typique de cortisol, il est possible d'envisager que des dérèglements de cette sécrétion puissent être en lien avec diverses difficultés au cours du développement. Tel qu'expliqué précédemment, la réponse de l'axe HPS aux demandes de l'environnement est typiquement limitée dans le temps, afin d'éviter de prolonger les effets inhibiteurs des glucocorticoïdes sur la croissance, la reproduction et le système immunitaire (Tsigos & Chrousos, 2002). La sécrétion excessive de cortisol peut donc entraîner diverses conséquences. Entre autres, des niveaux trop élevés de cortisol ont été associés à un ralentissement de la croissance, puisque les glucocorticoïdes limitent la sécrétion de l'hormone de croissance (Kyrou & Tsigos, 2005). De plus, une hyperactivité de l'axe HPS est observée dans un ensemble de problématiques telles que les difficultés en lien avec l'anxiété, l'alcoolisme, le diabète de type 2, l'hypertension ou encore les problèmes cardiovasculaires (Chrousos, 2009). Il est important de noter que la sécrétion plus élevée de cortisol est particulièrement étudiée en lien avec l'étiologie de la dépression (Gillespie & Nemeroff, 2005), car jusqu'à 60% des patients non traités souffrant de dépression présentent des dérèglements à la hausse (Riemann et al., 2010). Ce profil cortisolaire serait particulièrement observé chez les patients présentant une dépression de type mélancolique (Kyrou & Tsigos, 2005; Tsigos & Chrousos, 2002) et pourrait être associé à diverses conséquences de la maladie : ostéoporose, caractéristiques du syndrome métabolique et affaiblissement du système immunitaire (Gold, 2005).

À l'opposé des conséquences décrites ci-dessus, des niveaux particulièrement bas de cortisol pourraient être envisagés comme ayant un potentiel protecteur pour l'individu (Fries et al., 2005). Entre autres, une plus faible sécrétion de glucocorticoïdes diminuerait les risques d'accouchement prématuré chez les femmes enceintes, évitant d'exposer la mère et son enfant à des risques pour leur santé. De plus, en cas d'exposition prolongée au stress, des concentrations plus basses de cortisol peuvent protéger l'organisme des problématiques énumérées en lien avec une hyperactivité de l'axe HPS. Toutefois, Gunnar et Vazquez (2001) rapportent qu'il n'y a aucun soutien empirique pour l'hypothèse suggérant qu'une sécrétion de cortisol atypique à la baisse soit associée à une adaptation résiliente de la part de l'individu en réponse à des conditions de vie stressantes. Plutôt, des niveaux faibles de sécrétion seraient associés à différentes conséquences développementales.

Comme pour ce qui est d'une hypersécrétion de cortisol, des niveaux trop bas pourraient avoir un effet sur la croissance de l'individu (Gunnar & Vazquez, 2001), puisque des niveaux adéquats de cortisol sont nécessaires pour supporter la sécrétion normale de l'hormone de croissance. De plus, une hypoactivation de l'axe HPS pourrait être un facteur important dans la genèse de troubles physiques associés au stress (Fries et al., 2005; Heim, Ehlert, & Hellhammer, 2000). Puisque le cortisol exerce un effet protecteur immunosuppresseur en période de stress aigu, des niveaux trop bas pourraient être en lien avec une désinhibition des fonctions immunitaires et ainsi augmenter la vulnérabilité de l'individu à développer diverses problématiques auto-immunes, de l'inflammation, des douleurs chroniques, des allergies et de l'asthme (Heim et al., 2000). Des dérèglements cortisolaires à la baisse ont été observés chez 20 à 25% des patients présentant des troubles liés au stress (fatigue chronique, douleur chronique, fibromyalgie, syndrome du côlon irritable, état de stress post-traumatique) (Chrousos, 2009; Fries et al., 2005). L'état de stress post-traumatique (ÉSPT) est d'ailleurs un trouble qui a reçu une attention particulière en lien avec l'activité de l'axe HPS. Contrairement à d'autres troubles anxieux, les individus présentant des symptômes d'ÉSPT ont des niveaux de cortisol anormalement bas. Différentes études décrites par Yehuda et ses collègues (Yehuda, 2006; Yehuda, McFarlane, & Shalev, 1998) rapportent que les individus qui présentent des niveaux de cortisol significativement plus bas dans les moments suivant l'exposition à un événement traumatique sont plus à risque de développer un ÉSPT dans les mois qui suivent. Des différences fondamentales d'activité de l'axe

HPS seraient donc un indicateur de la vulnérabilité d'un individu à développer un ÉSPT à la suite d'un stress traumatique.

Finalement, une importante méta-analyse regroupant 59 études rapporte que des niveaux de cortisol basal faibles sont associés à une plus grande occurrence de problèmes extériorisés chez les enfants d'âge scolaire (Alink et al., 2008). Ces problèmes se manifesteraient principalement par de la délinquance, de la colère et de la désinhibition. Un mécanisme souvent proposé afin d'expliquer l'association entre les troubles extériorisés et de faibles niveaux de cortisol est que les individus qui présentent des dérèglements cortisolaires à la baisse auraient un seuil de réactivité au stress plus élevé. Ce seuil de réactivité combiné à l'absence de peur pourrait expliquer la recherche de sensations fortes qui auraient pour fonction d'obtenir un niveau d'activation physiologique minimal (Shirtcliff, Granger, Booth, & Johnson, 2005).

De façon générale, il est possible de conclure qu'un niveau de cortisol élevé de façon atypique est associé à la présence de troubles intériorisés, alors qu'une sécrétion cortisolaire dérégulée à la baisse serait en lien avec les troubles extériorisés (Dozier et al., 2006). Les difficultés liées à la sécrétion basale et réactive de cortisol reflètent l'importance de cette hormone comme indicateur du développement de l'enfant et soulignent sa signification comme prédicteur de la suite de l'adaptation de l'individu.

## **L'hypothèse de programmation fœtale**

Diverses hypothèses ont été avancées afin d'expliquer comment la sécrétion de cortisol d'un individu peut devenir atypique. L'explication dominante actuellement est l'hypothèse de programmation fœtale. Celle-ci propose que des facteurs non génétiques ou environnementaux, tels que l'exposition à des agents toxiques, à diverses drogues ou au stress dans l'environnement intra-utérin, ont la capacité d'altérer à long terme ou encore de façon permanente le développement du fœtus (Barker, 1998; Glover, O'Connor, & O'Donnell, 2010; Weinberg, Sliwowska, Lan, & Hellemans, 2008). Ces altérations physiologiques et comportementales augmenteraient la vulnérabilité de l'enfant aux maladies et à divers troubles au cours de son développement. Sur le plan théorique, l'effet de programmation fœtale est possible en raison du développement rapide et de la plasticité des systèmes physiologiques du fœtus (Welberg & Seckl, 2001), car cette plasticité permettrait à divers agents environnementaux de modifier la sensibilité

des systèmes en développement. La programmation serait donc plus susceptible de se produire pendant le développement d'un organe ou d'un système (Lupien et al., 2009).

Il est proposé que l'effet de programmation fœtale est un phénomène adaptatif dans un contexte intra-utérin caractérisé par de l'adversité (Meaney, Szyf, & Seckl, 2007). Les modifications produites auraient pour but de préparer le fœtus à affronter un environnement postnatal qui serait aussi exigeant. Toutefois, dans le cas où les conditions de l'environnement postnatal ne correspondent pas aux conditions intra-utérines, l'effet de programmation peut résulter en un développement physiologique non adapté et ultimement augmenter la vulnérabilité de l'enfant à divers problèmes médicaux et développementaux (Glover et al., 2010; Welberg & Seckl, 2001). De tels effets de programmation fœtale semblent être associés à des problèmes métaboliques et cardiovasculaires chez les adultes, montrant la puissance explicative potentielle de cette hypothèse (Meaney et al., 2007).

Différentes explications ont été émises pour expliquer comment les conditions intra-utérines pourraient agir sur le développement du fœtus. Alors que l'exposition accrue aux glucocorticoïdes pendant la grossesse est l'hypothèse dominante pour expliquer le mécanisme par lequel le stress maternel prénatal pourrait affecter le développement du fœtus (Glover et al., 2010; Lupien et al., 2009; Matthews, 2002), d'autres mécanismes sont suggérés pour l'exposition intra-utérine à diverses substances. Pour ce qui est de l'alcool, l'éthanol agirait de façon indirecte en augmentant la sécrétion de cortisol chez la mère et donc l'exposition du fœtus aux glucocorticoïdes, mais également de façon directe en traversant la barrière placentaire (Weinberg et al., 2008). En ce qui concerne l'exposition prénatale au tabac, les mécanismes d'action suggérés sont la vasoconstriction des vaisseaux de l'utérus diminuant l'apport en oxygène au fœtus ainsi que l'exposition directe du fœtus aux substances toxiques telles que la nicotine et le monoxyde de carbone (Azar, Paquette, & Stewart, 2010; McDonald et al., 2006).

L'effet de programmation fœtale a été étudié de façon considérable en lien avec le développement et le fonctionnement de l'axe HPS. Le long et complexe développement du cerveau le rend en effet vulnérable à l'effet de programmation. Plusieurs auteurs rapportent d'ailleurs que l'axe HPS est particulièrement susceptible à la programmation fœtale (Matthews, 2002; Weinberg et al., 2008) et qu'il s'agit de l'aspect du système nerveux central le plus étudié en lien avec cette hypothèse (Welberg & Seckl, 2001).

Plusieurs études empiriques ont d'ailleurs vérifié l'effet de programmation fœtale de diverses substances et du stress prénatal sur la sécrétion de cortisol des enfants. Entre autres, l'étude de Ouellet-Morin et ses collaborateurs (2011) suggère que l'exposition à l'alcool pendant la période prénatale est associée à un niveau de base de cortisol plus faible et à une plus grande réponse cortisolaire chez les garçons de 19 mois à la suite d'une situation stressante. Une association entre la consommation prénatale de tabac et une plus grande réactivité cortisolaire chez des enfants de 7 mois soumis à des procédures stressantes (présentation de masques, restrictions des mouvements) a également été trouvée par Schuetze, Lopez, Granger et Eiden (2008). Finalement, certains auteurs ont voulu vérifier l'effet de programmation du stress vécu par la mère pendant la grossesse. Davis et ses collègues (Davis, Glynn, Waffarn, & Sandman, 2011) rapportent que de plus hauts taux de cortisol obtenus chez la mère pendant la grossesse sont associés à un cortisol réactif plus élevé chez les enfants quelques heures après la naissance.

Un autre aspect du développement de l'enfant fréquemment étudié en lien avec l'hypothèse de programmation fœtale est le développement cognitif. Entre autres, une méta-analyse récente (Tarabulsky et al., 2014) a recensé 11 études vérifiant l'association entre le stress maternel prénatal et le développement cognitif d'enfants âgés jusqu'à 5 ans. Les résultats démontrent une association inverse significative entre ces deux variables, indiquant qu'une augmentation de stress vécu par la mère pendant la période prénatale est liée à une diminution du rendement cognitif des enfants à diverses échelles standardisées. Un des mécanismes proposés afin de comprendre l'influence des conditions intra-utérines sur le développement de l'enfant est le dérèglement du fonctionnement de l'axe HPS (Clark, 1998; Gunnar & Vazquez, 2001; O'Donnell, Glover, Barker, & O'Connor, 2014; Slopen, McLaughlin, & Shonkoff, 2014). Ainsi, plutôt que d'agir directement sur le développement, le stress maternel prénatal aurait pour effet de dérégler le développement de l'axe HPS, et ce dérèglement aurait un impact sur le développement cognitif de l'enfant (Huizink, Mulder, & Buitelaar, 2004). Il est d'ailleurs reconnu que des concentrations trop élevées de cortisol chez l'enfant peuvent avoir un effet néfaste sur la mémoire et les apprentissages (Huizink et al., 2004). Toutefois, à ce jour cette hypothèse de médiation n'a pas été vérifiée de façon empirique.

## **L'hypothèse de programmation postnatale**

Un autre médiateur proposé afin d'expliquer l'association entre les facteurs prénataux et le développement cognitif de l'enfant est la qualité de l'environnement postnatal, plus particulièrement la sensibilité maternelle interactive. L'hypothèse de programmation postnatale propose que la plasticité du cerveau s'étend au-delà de la période prénatale (Grant, McMahon, Reilly, & Austin, 2010) et que les relations précoces pourraient avoir un impact important sur le développement et l'organisation cérébrale (Bernier, Carlson, Deschênes, & Matte-Gagné, 2012). Plusieurs auteurs (Albers, Riksen-Walraven, Sweep, & de Weerth, 2008; Gunnar & Quevedo, 2007; Loman & Gunnar, 2010) soulignent l'importance de la sensibilité maternelle en début de vie, période où l'enfant est grandement dépendant de son parent. La sensibilité maternelle réfère à la capacité de la mère à interpréter et à répondre aux signaux de son enfant de façon prévisible, cohérente et chaleureuse. Des réponses sensibles aux signaux de l'enfant de la part des donneurs de soins sont perçues comme ayant une fonction de régulateur externe, à travers lesquelles l'enfant pourra développer son autonomie (Grant et al., 2010). Les comportements parentaux en début de vie pourraient ainsi laisser une empreinte neurologique à long terme, ou même permanente, et placer les fondements du développement l'enfant (Gunnar & Quevedo, 2007).

Plusieurs études empiriques ont d'ailleurs démontré une association entre la sensibilité maternelle et le développement cognitif des enfants. Une méta-analyse (Baudry, Tarabulsy, Atkinson, Pearson, & St-Pierre, soumis) recense les études qui ont vérifié l'effet d'interventions précoces effectuées auprès de mères adolescentes sur le développement cognitif de leurs enfants âgés de 4 ans et moins. Au total, 25 articles ont été recensés, et les études ont été regroupées selon que l'intervention offre un soutien aux mères ou qu'elle vise spécifiquement à améliorer les interactions parent-enfant. Les résultats démontrent que l'environnement précoce est effectivement associé au développement cognitif de l'enfant. Plus précisément, les interventions visant les interactions parent-enfant (ou sensibilité maternelle) démontrent un effet significativement plus important que les interventions offrant du soutien aux mères pour améliorer le développement cognitif de jeunes enfants. Ces résultats soutiennent donc l'importance de l'environnement postnatal et de la sensibilité maternelle interactive dans le développement cognitif de l'enfant. Smith, Landry et Swank (2006) suggèrent également que cette influence de la sensibilité maternelle se manifeste jusqu'à l'âge de 10 ans chez les enfants et

que des interactions sensibles de façon constante à travers le développement sont associées à une différence moyenne de 10 points de quotient intellectuel comparativement à des soins non sensibles reçus de façon continue en bas âge.

Il est possible d'envisager la sensibilité maternelle comme le reflet des habitudes de vie de la mère pendant la grossesse. Bien qu'aucune étude recensée ne vérifie de façon explicite l'association entre le stress maternel prénatal et la sensibilité maternelle, certains résultats nous informent sur les liens possibles entre ces variables. D'abord, Eiden, Schuetze et Coles (2011) ont vérifié la relation entre le statut d'exposition prénatale à la cocaïne et la sensibilité maternelle chez des dyades dont les enfants étaient âgés de 13 mois. Les résultats démontrent dans un premier temps que la consommation prénatale de cocaïne est associée à une consommation plus importante de tabac et d'alcool par les mères pendant la grossesse. De plus, les mères qui consommaient de la cocaïne pendant la grossesse manifestent davantage d'affects négatifs et moins de sensibilité lors d'une période d'interaction avec leur enfant, supportant l'association entre les habitudes de vie de la mère en période prénatale et la qualité de ses comportements interactifs.

Sur un plan plus normatif, certaines études ont vérifié le lien entre le stress vécu par la mère en début de vie et la sensibilité maternelle. Ces études sont informatives en raison de la continuité démontrée entre le stress maternel prénatal et le stress vécu par la mère pendant la période postnatale (Dipietro, Costigan, & Sipsma, 2008). Peirera et ses collaborateurs (2012) ont mesuré le stress parental et la sensibilité maternelle lors d'interactions et lors d'une tâche de frustration alors que les enfants étaient âgés de 16 mois. Les résultats démontrent que les mères qui rapportent davantage de stress parental sont évaluées comme étant moins sensibles envers leur enfant. De plus, Kaitz, Maytal, Devor, Bergman et Mankuta (2010) ont vérifié l'association entre la présence d'un trouble anxieux chez la mère et sa sensibilité maternelle interactive. Ils ont mesuré les comportements maternels lors d'une période de jeu libre en laboratoire, accompagnée d'une tâche où la mère doit apprendre à son enfant de 6 mois à faire une nouvelle activité. Ces auteurs se sont particulièrement intéressés à une mesure évaluant le caractère exagéré des comportements maternels, c'est-à-dire des comportements présentant une intensité ou une fréquence élevée. Cette étude rapporte que les mères qui ont un diagnostic de trouble anxieux pendant la période postnatale peuvent agir de manière exagérée avec leur enfant, suggérant que

l'anxiété maternelle peut se refléter par une difficulté de la mère à moduler ses émotions lors d'interactions avec son enfant.

L'ensemble de ces résultats suggère que la sensibilité maternelle pourrait agir comme médiateur afin d'expliquer l'association entre les conditions intra-utérines et le développement cognitif de l'enfant. Selon cette hypothèse, les facteurs prénataux seraient en fait un indicateur de l'environnement postnatal à venir, et plutôt que d'observer un effet de programmation fœtale, la programmation du développement de l'enfant s'effectuerait en début de vie, pendant la période postnatale.

## **Objectifs de la thèse**

Dans ce contexte, la présente thèse s'articule autour de deux articles. L'objectif du premier article est de confirmer, par le biais d'une méta-analyse, l'effet de programmation fœtale du stress prénatal et de la consommation prénatale d'alcool, de tabac et de drogues sur la sécrétion de cortisol des enfants. Afin de tenir compte des variations méthodologiques présentes dans les études sur cette question, la méta-analyse vérifiera l'effet de modération de diverses variables. D'abord, considérant les différents mécanismes proposés pour expliquer l'effet de programmation fœtale, l'effet modérateur du type d'exposition prénatale sera examiné, à savoir si l'ampleur de la programmation varie selon que le fœtus est exposé à diverses substances ou au stress prénatal. Ensuite, l'effet de modération du type de cortisol (basal, réactif ou mesure de retour) sera vérifié, de même que l'effet modérateur du type de devis de recherche utilisé et du trimestre de grossesse auquel la mesure d'exposition a été prise. Finalement, l'âge de l'enfant sera considéré afin de déterminer si l'effet de programmation fœtale persiste au cours du développement.

Le deuxième article s'intéresse au développement cognitif de l'enfant. L'objectif principal de cet article est de vérifier le rôle médiateur de la sécrétion de cortisol de l'enfant et de la sensibilité maternelle dans l'association entre le stress maternel prénatal et le développement cognitif de l'enfant. Cette étude permettra également de tester les effets directs du stress maternel prénatal, de la sécrétion de cortisol de l'enfant et de la sensibilité maternelle sur le développement cognitif de l'enfant. Finalement, des effets d'interaction seront examinés afin de

vérifier si la relation entre le stress maternel prénatal et le développement cognitif est modérée par la sécrétion de cortisol de l'enfant ou par la sensibilité maternelle.



## **Chapitre II : La programmation fœtale de la sécrétion de cortisol chez l'enfant : Résultats d'une méta-analyse**



## Résumé

Afin de vérifier l'hypothèse de programmation fœtale en lien avec la sécrétion de cortisol chez l'enfant, une méta-analyse a été effectuée. Le stress prénatal, ainsi que la consommation prénatale d'alcool, de tabac ou de drogues sont les prédictors d'intérêt. Les études incluses dans la méta-analyse devaient présenter une mesure d'au moins l'un de ces prédictors en lien avec une mesure de cortisol chez l'enfant, ce dernier devant être âgé de 5 ans ou moins. Les résultats démontrent un lien significatif entre les facteurs prénataux et la sécrétion de cortisol chez l'enfant ( $d = .36, p < .001$ ). Cette association est toutefois modérée par le type d'exposition prénatale, le type de cortisol analysé, le devis de recherche utilisé ainsi que l'année de publication. La méta-analyse ne permet pas de déterminer la direction de l'effet de programmation sur la sécrétion de cortisol chez l'enfant (sécrétion à la hausse ou à la baisse), mais les résultats suggèrent que des mécanismes d'action différents pourraient être en cause selon le type d'exposition prénatale étudié.

## **L'hypothèse de programmation fœtale**

Une des hypothèses présentement répandue afin d'expliquer l'association entre divers éléments environnementaux et des altérations du développement est l'hypothèse de la programmation fœtale (Meaney, Szyf, & Seckl, 2007). Selon cette hypothèse, les facteurs environnementaux auxquels le fœtus est exposé pendant la grossesse auraient la capacité d'altérer son développement à long terme, et parfois de façon permanente (Barker, 1998; Glover, O'Connor, & O'Donnell, 2010; Weinberg, Sliwowska, Lan, & Hellemans, 2008). Ces altérations physiologiques et comportementales augmenteraient la vulnérabilité de l'enfant aux maladies et à divers troubles au cours de son développement. Sur le plan théorique, l'effet de programmation fœtale est possible en raison du développement rapide et de la plasticité des systèmes physiologiques du fœtus (Welberg & Seckl, 2001), car cette plasticité permettrait à divers agents environnementaux de modifier la sensibilité des systèmes en développement. La programmation se produirait donc lors des périodes sensibles, c'est-à-dire pendant le développement d'un organe ou d'un système.

En ce qui concerne la sécrétion de cortisol et le fonctionnement de l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénal (HPS), un effet de programmation serait observé lorsque cette sécrétion est plus haute ou plus basse que celle du groupe contrôle, non exposé à diverses conditions prénatales néfastes. En effet, une sécrétion cortisolaire dérégulée à la hausse ou à la baisse est associée à des problèmes intériorisés et extériorisés pendant l'enfance et à des problèmes de santé à l'âge adulte. Il est proposé que la programmation de l'axe HPS puisse agir comme médiateur entre des conditions intra-utérines adverses et diverses difficultés observées plus tard dans le développement. Il devient donc important de porter une attention particulière à la programmation de ce système et de comprendre les mécanismes de programmation qui sont en jeu. Meaney et ses collègues (2007) proposent que le « passage accru des glucocorticoïdes de la mère au fœtus serait une explication nécessaire et suffisante au phénomène de programmation » (traduction libre, pp. 270-271). Les lignes suivantes permettront de détailler cette hypothèse de mécanisme en fonction du stress prénatal et de la consommation prénatale d'alcool, deux types d'exposition pour lesquels les effets de programmation sont bien documentés (Matthews, 2002; Weinberg et al., 2008; Welberg & Seckl, 2001). Les mécanismes associés à l'exposition prénatale au tabac seront également abordés brièvement.

## Mécanismes d'action de la programmation fœtale

**Stress prénatal.** L'hypothèse de programmation fœtale a grandement été étudiée en lien avec l'exposition au stress prénatal. Plusieurs études chez les animaux démontrent un effet à long terme du stress prénatal sur l'axe HPS. On note entre autres une hyperactivité de l'axe qui peut s'observer par un pic plus prononcé ou encore par une réponse prolongée après l'exposition à un évènement stressant (Matthews, 2002; Welberg & Seckl, 2001).

Le mécanisme biologique associé à ce phénomène de programmation par le stress prénatal n'est pas encore bien établi (Glover et al., 2010), mais actuellement, l'hypothèse dominante est qu'une exposition accrue du fœtus aux glucocorticoïdes de la mère, secrétés alors que la mère expérimente des évènements stressants ou vit dans un contexte qui génère une telle réponse physiologique, serait responsable de l'effet de programmation largement observé (Glover et al., 2010; Lupien, McEwen, Gunnar, & Heim, 2009; Matthews, 2002). En situation de stress, l'organisme sécrète davantage de cortisol afin de répondre aux demandes de l'environnement. Ainsi, le stress vécu par la mère pendant la grossesse peut avoir le même effet et augmenter l'activité de l'axe HPS chez cette dernière. Dans cette perspective, le développement neurologique du fœtus se fait dans un contexte intra-utérin qui est différent de celui qui est caractérisé par les situations de faible stress. Il faut noter, toutefois, que l'enzyme placentaire 11  $\beta$ -HSD-2 est responsable de catalyser la conversion des glucocorticoïdes actifs (le cortisol chez l'humain) en cortisone, une forme inerte et inoffensive pour le fœtus (Meaney et al., 2007). Cette enzyme agit donc afin de protéger le fœtus. Cependant, 10 à 20% des glucocorticoïdes de la mère traversent néanmoins la barrière placentaire et atteignent le fœtus (Meaney et al., 2007; Welberg & Seckl, 2001). Ainsi, une augmentation de la sécrétion de cortisol chez la mère en raison du stress vécu pendant la grossesse peut se traduire par une exposition accrue du fœtus à cette hormone, qui peut modifier le développement neurologique et des organes associés à la réponse cortisolaire chez l'enfant. De plus, des changements dans l'activité de l'enzyme 11  $\beta$ -HSD-2 peuvent aussi mener à une plus grande exposition et donc à la programmation de la physiologie du fœtus (Meaney et al., 2007). Par exemple, Welberg, Thiruvikraman et Plotsky (2005) ont étudié le fonctionnement de cette enzyme pendant la gestation chez les rats. Les auteurs rapportent que lors d'une situation de stress aigu, le fonctionnement de l'enzyme augmente jusqu'à 160% afin de protéger le fœtus. Le même phénomène est observé lorsque les rats sont exposés à un stress

chronique. Toutefois, après l'exposition à un stress chronique, il semble que le fonctionnement de l'enzyme 11  $\beta$ -HSD-2 soit diminué en réponse à un stress aigu. Dans cette situation, le fœtus se trouverait exposé à davantage de glucocorticoïdes et des effets sur son développement pourraient être observés.

**Consommation prénatale d'alcool.** Weinberg et ses collègues (2008) documentent quant à eux les mécanismes entourant l'effet de programmation de l'axe HPS par la consommation d'alcool par la mère pendant la grossesse. L'exposition à l'alcool dans l'environnement intra-utérin représente une attaque au développement pouvant programmer l'axe HPS, résultant en une activation accrue tout au long de la vie.

Le mécanisme par lequel l'exposition à l'alcool dans l'environnement intra-utérin peut programmer le fonctionnement de l'axe HPS diffère partiellement de celui énoncé précédemment en lien avec le stress prénatal. En effet, l'éthanol contenu dans l'alcool traverse aisément la barrière placentaire et peut donc agir directement sur les cellules et organes en développement, incluant ceux associés au fonctionnement endocrinien tel que l'axe HPS. Cet effet direct de l'exposition prénatale à l'alcool est couplé à un effet indirect, la consommation d'alcool provoquant également une élévation des concentrations de glucocorticoïdes chez la mère. Dans ce cas, le même mécanisme que celui décrit pour l'effet du stress prénatal est applicable. Ainsi, à la fois l'exposition directe du fœtus à l'éthanol et l'exposition aux niveaux accrus de cortisol de la mère seraient responsables des effets de programmation de l'axe HPS par la consommation d'alcool en période prénatale. Dans ce contexte, il est possible d'émettre l'hypothèse que l'exposition prénatale à l'alcool pourrait avoir un effet de programmation fœtale de l'axe HPS plus marqué que celui du stress prénatal.

**Consommation prénatale de tabac.** Les mécanismes par lesquels la consommation de tabac par la mère pendant la grossesse pourrait affecter le développement de l'axe HPS sont moins bien documentés. Toutefois, McDonald et ses collègues (McDonald et al., 2006) suggèrent que les mécanismes en cause ne seraient pas les mêmes que ceux énoncés précédemment. Ils proposent plutôt que la programmation de l'axe HPS surviendrait en raison d'une vasoconstriction des vaisseaux de l'utérus et d'une diminution de l'apport d'oxygène au fœtus. D'autres auteurs soutiennent également que la vasoconstriction pourrait non seulement diminuer l'apport en oxygène au fœtus, mais également réduire la quantité de nutriments qui se rendent au

cerveau de ce dernier (Azar, Paquette, & Stewart, 2010). Ils suggèrent aussi que les agents toxiques contenus dans les cigarettes (entre autres, la nicotine et le monoxyde de carbone) pourraient atteindre directement le fœtus en traversant la barrière placentaire. Malgré tout, peu d'information est disponible à ce jour à propos de ces mécanismes.

## **Résultats des études empiriques sur la programmation fœtale de l'axe HPS**

Dans les dernières années, plusieurs auteurs ont voulu vérifier l'effet de programmation fœtale sur le fonctionnement de l'axe HPS chez les enfants. Ces études ont testé l'effet de diverses formes d'exposition prénatale. Les études portant sur l'effet de programmation du stress prénatal ainsi que de la consommation prénatale d'alcool et de tabac seront donc abordées, mais également celles s'intéressant à l'effet de la consommation prénatale de drogues. Bien que les mécanismes de transfert soient moins documentés pour ce type de substances, il est possible d'envisager un effet de programmation similaire à ceux proposés pour les autres types d'exposition prénatale et ce facteur prénatal sera inclus à titre exploratoire. Les sections suivantes présentent quelques exemples éloquentes de résultats des études de programmation fœtale de la sécrétion de cortisol. Le Tableau 1 fournit un portrait complet de ces études et résultats selon le type d'exposition prénatale et selon la mesure de cortisol (basal, réactif, retour à la courbe basale).

**Stress prénatal.** Plusieurs études ont porté un intérêt particulier à l'association entre le stress vécu par la mère pendant la grossesse et le fonctionnement de l'axe HPS de l'enfant au cours du développement. Par exemple, Davis et ses collègues (Davis, Glynn, Waffarn, & Sandman, 2011) ont examiné le rôle potentiel de programmation fœtale par le stress prénatal sur la régulation physiologique de nouveau-nés âgés entre 13 et 35 heures de vie. Les résultats de cette étude suggèrent une association entre la sécrétion de cortisol de la mère pendant la grossesse, un marqueur physiologique de l'expérience de stress chez la mère, et la sécrétion de cortisol chez l'enfant. Plus précisément, de hauts taux de cortisol chez la mère vers la fin de la grossesse sont associés à des niveaux de cortisol réactif plus élevés chez l'enfant. Toutefois, dans cette même étude, les mesures auto-rapportées de stress psychologique ne sont pas associées à la sécrétion de cortisol chez l'enfant. De plus, dans l'étude de Grant et ses collaborateurs (2009), des enfants de 7 mois étaient soumis à une procédure de visage impassible (Tronick, Als,

Adamson, Wise, & Brazelton, 1978). Les auteurs observent que les enfants dont les mères rencontrent les critères diagnostiques d'un trouble anxieux pendant la grossesse manifestent davantage de difficulté à réguler leur réponse cortisolaire que ceux de mères non-anxieuses. Ces enfants obtiennent des niveaux de cortisol significativement plus élevés 40 minutes après la fin de la procédure, indiquant une altération des mécanismes de régulation physiologique.

Finalement, Keenan, Gunthorpe et Grace (2007) ont également voulu démontrer un effet de programmation du stress prénatal sur la sécrétion de cortisol de l'enfant quelques jours après la naissance. Leurs résultats suggèrent que les événements de vie importants vécus par la mère pendant la grossesse sont associés au cortisol basal de l'enfant. Toutefois, cette mesure n'est pas liée de façon significative aux mesures de cortisol réactif ou de régulation (mesure de retour, 40 minutes après l'exposition) après un examen du développement et un prélèvement sanguin.

**Consommation prénatale d'alcool.** D'autres études se sont penchées sur l'effet potentiel de programmation de la consommation prénatale d'alcool par la mère sur l'axe HPS. Bien que ces recherches trouvent généralement un effet de l'exposition prénatale à l'alcool, la direction de cet effet diffère selon les études. L'étude rétrospective de Ouellet-Morin et ses collaborateurs (2011), dans laquelle la consommation prénatale d'alcool a été mesurée seulement après la naissance de l'enfant, suggère que l'exposition à l'alcool pendant la période prénatale, même à des niveaux relativement faibles, est associée à un niveau de base de cortisol plus faible et à une plus grande réponse cortisolaire chez les garçons de 19 mois à la suite d'une situation stressante. Cette association n'est cependant pas retrouvée chez les filles du même âge.

Haley, Handmaker et Lowe (2006) ont étudié le même phénomène chez des enfants de 5 à 7 mois pendant la procédure du visage impassible. Bien que les auteurs rapportent qu'une plus grande consommation d'alcool en période prénatale soit associée à une plus grande réactivité cortisolaire, ils n'obtiennent aucune association entre la consommation prénatale et leur mesure de régulation de la réaction cortisolaire, c'est-à-dire la capacité à retrouver la courbe de sécrétion basale après avoir démontré un pic de sécrétion de cortisol. Finalement, Jacobson et al. (Jacobson, Bihun, & Chiodo, 1999) rapportent que les enfants exposés à l'alcool en période prénatale obtiennent des niveaux de cortisol basal plus élevés lors d'une visite en laboratoire, mais que le cortisol réactif à la suite d'une évaluation du développement et d'une prise de sang ne diffère pas selon le statut d'exposition.

En résumé, la plupart des études présentées sur l'effet de programmation fœtale de l'alcool sur la sécrétion de cortisol chez l'enfant rapportent des différences entre les enfants exposés à l'alcool en période prénatale et ceux qui n'ont pas été exposés. Toutefois, la direction de cet effet de programmation est difficile à déterminer, en raison de la diversité des résultats obtenus. Alors que certains rapportent une sécrétion basale plus élevée chez les enfants exposés à l'alcool (Jacobson et al., 1999), d'autres observent des niveaux plus faibles de cortisol basal (Ouellet-Morin et al., 2011). Il importe de rappeler qu'une sécrétion atypique de cortisol, qu'elle soit à la baisse ou à la hausse comparativement à une sécrétion typique, suggère un dérèglement du fonctionnement de l'axe HPS et pourrait être associée à diverses difficultés développementales. Ainsi, ces études soulignent l'importance de considérer l'exposition prénatale à l'alcool dans l'étude du développement de difficultés chez les enfants, en particulier en lien avec le fonctionnement de l'axe HPS.

**Consommation prénatale de tabac.** Les études associant l'exposition prénatale au tabac et la sécrétion de cortisol chez l'enfant rapportent également des résultats intéressants. Schuetze, Lopez, Granger et Eiden (2008) se sont intéressés à l'effet de l'exposition prénatale au tabac sur les niveaux de base de cortisol ainsi que sur la réactivité cortisolaire d'enfants de 7 mois. Ils ont ainsi soumis les enfants de façon consécutive à des procédures ayant pour but de susciter des réactions de peur (présentation de masques aux enfants) et de colère (restriction des mouvements). Les résultats obtenus suggèrent qu'après ces deux tâches, la réactivité cortisolaire chez les enfants exposés au tabac pendant la grossesse est significativement plus élevée que chez ceux non exposés. Toutefois aucune association n'est trouvée entre le niveau de base de cortisol et le statut d'exposition au tabac.

Azar et ses collègues (2010) ont quant à eux mesuré le cortisol basal chez des enfants de 4 mois de mères adolescentes. Les auteurs ne rapportent aucun effet du tabac sur la sécrétion de cortisol basal chez l'enfant, tant en ce qui concerne le statut d'exposition (exposé ou non), la dépendance de la mère au tabac ou encore le nombre de cigarettes consommées par la mère pendant la grossesse.

Enfin, Ramsay, Bendersky et Lewis (1996) démontrent que lors d'une visite médicale pour vaccination à 2 mois, les enfants dont les mères ont consommé de l'alcool ou du tabac en période prénatale obtiennent des niveaux de cortisol basal plus élevés. De plus, à la suite du

vaccin, aucune réponse cortisolaire n'est observée chez les enfants ayant été exposés à l'alcool ou au tabac pendant la grossesse, comparativement à une augmentation de la sécrétion de cortisol pour les enfants non exposés. Les auteurs expliquent cette absence de réponse physiologique par le niveau de base de cortisol déjà élevé chez ces enfants, signe d'un mécanisme physiologique de régulation émotionnelle affecté.

**Consommation prénatale de drogues.** Finalement, quelques études ont examiné le lien entre la consommation prénatale de drogues par la mère et le fonctionnement de l'axe HPS chez l'enfant. La substance la plus souvent étudiée est la cocaïne, mais plusieurs études utilisent une combinaison de différentes drogues comme mesure d'exposition prénatale. Tantivit, deLemos et Durand (1999) ont réalisé une étude auprès d'enfants nés de très petit poids pour lesquels une mesure de cortisol basal a été prise dans les premières 48 heures de vie. L'exposition prénatale aux drogues a été définie par la consommation de cocaïne ou d'héroïne par la mère pendant la grossesse. Les auteurs rapportent un niveau de cortisol basal significativement plus élevé chez les enfants de mères ayant consommé des drogues pendant la grossesse comparativement au groupe contrôle, la moyenne des enfants exposés étant plus de trois fois plus élevée que celle des enfants non exposés.

D'autres études rapportent toutefois des résultats différents. Field et ses collègues (1998) ont vérifié l'effet de la consommation prénatale de drogues par des mères adolescentes sur la sécrétion basale de cortisol de leurs enfants quelques heures après la naissance. L'exposition aux drogues était définie par la présence de traces de cocaïne, de cannabis ou d'opiacés dans l'urine des nouveau-nés. Bien que cette mesure reflète seulement l'exposition aux drogues dans les dernières 24 heures avant la naissance, les résultats suggèrent un effet significatif du statut d'exposition aux drogues sur les niveaux de base de cortisol chez l'enfant. Toutefois, la relation n'est pas dans le sens attendu : les enfants exposés aux drogues présentent des niveaux de cortisol basal plus bas que ceux non exposés. Magnano, Gardner et Karmel (1992) obtiennent des résultats semblables en ce qui concerne le cortisol réactif. Ces auteurs ont examiné l'effet de l'exposition à la cocaïne, mesurée par des rapports maternels ou par l'analyse toxicologique de l'urine de la mère, sur la sécrétion de cortisol d'enfants prématurés à quelques jours de vie. Trois mesures de cortisol ont été prises chez ces enfants : une mesure de cortisol basal, une mesure de cortisol réactif à la suite d'un stresser non invasif (examen de routine) et une mesure de cortisol

réactif à la suite d'un stresser invasif (prélèvement sanguin au talon). Aucune association n'est trouvée entre l'exposition prénatale à la cocaïne et la mesure de cortisol basal chez l'enfant. Toutefois, les enfants exposés à la drogue pendant la grossesse obtiennent des niveaux significativement plus bas de cortisol en ce qui concerne les deux mesures de cortisol réactif.

Bien que des différences importantes entre les échantillons (enfants de mères adolescentes, enfants de petit poids, enfants prématurés) puissent expliquer en partie les divergences entre les résultats rapportés, il semble que l'exposition prénatale aux drogues ait un effet relativement important sur la sécrétion de cortisol chez l'enfant qui mérite une attention particulière. La direction de cet effet semble toutefois varier selon les études.

### **Divergence des résultats et considérations méthodologiques**

L'ensemble des études présentées souligne l'intérêt important porté à l'hypothèse de programmation foetale en lien avec le développement de l'axe HPS chez l'enfant. Toutefois, le résumé présenté au Tableau 1 démontre de façon éloquent la diversité des méthodes utilisées pour mesurer l'exposition prénatale et la sécrétion de cortisol chez l'enfant, ainsi que la diversité des résultats obtenus. Cette grande variabilité empêche de faire la synthèse des connaissances dans ce domaine.

Dans un premier temps, cette recension des écrits fait ressortir la disparité des résultats obtenus à travers les différentes études. Alors que certains auteurs rapportent un effet de programmation associé à une plus grande réactivité cortisolaire chez les enfants (Haley et al., 2006; Ouellet-Morin et al., 2011), d'autres suggèrent plutôt que l'effet de programmation se traduirait par une sécrétion cortisolaire diminuée (Magnano et al., 1992; Ramsay et al., 1996). Dans certains cas, les études ne rapportent aucune association entre les différentes mesures d'exposition prénatale et le cortisol réactif chez l'enfant (Eiden, Granger, Schuetze, & Veira, 2011; T. G. O'Connor, Bergman, Sarkar, & Glover, 2013). Une variabilité similaire est observée en ce qui concerne les mesures de cortisol basal. Il devient ainsi difficile d'établir la présence et l'ampleur de l'association entre les variables à partir de ces résultats discordants, car il est difficile de déterminer le poids à attribuer à chacune des études dans cette compréhension plus globale.

Une autre limite qui ressort de cette recension concerne l'importance des variations méthodologiques entre les études. Quatre éléments principaux sont à souligner. Premièrement, alors que certaines études s'intéressent au cortisol basal, d'autres vérifient plutôt l'effet de programmation sur le cortisol réactif des enfants ou encore sur la mesure de retour à la courbe de base. De plus, les mesures de cortisol sont parfois obtenues par des échantillons de salive, alors que d'autres fois ils sont extraits de l'urine des nouveau-nés. Des variations quant au moment de la journée où les échantillons sont recueillis peuvent également faire varier les concentrations de cortisol, celui-ci étant affecté par les habitudes de sommeil et l'alimentation. Deuxièmement, l'âge des enfants au moment de la prise de mesure varie d'une étude à l'autre, ce qui fait par exemple que l'absence d'effet de programmation pourrait être associée à une plus grande influence de l'environnement postnatal chez les enfants plus vieux. Troisièmement, pour un même facteur prénatal, différentes mesures peuvent être utilisées. Pour ce qui est de la consommation maternelle prénatale, elle est parfois auto-rapportée par la mère, alors que d'autres fois elle est extraite d'analyses toxicologiques. En ce qui concerne le stress prénatal, il peut être évalué par des questionnaires sur l'état de stress ou sur les événements stressants auxquels la mère a été exposée, ou encore par des mesures de cortisol maternel pendant la grossesse. Ces différentes mesures ne sont pas associées au développement de l'enfant de la même façon (Tarabulsy et al., 2014). Enfin, divers devis de recherche sont utilisés, certaines études mesurant le niveau d'exposition du fœtus au stress ou à diverses substances de façon prospective (pendant la grossesse) alors que d'autres utilisent des mesures rétrospectives (recueillies après la naissance). Ces divergences méthodologiques peuvent être à la base de différences systématiques dans les résultats obtenus à travers les travaux empiriques recensés.

## **Objectif de la présente étude**

Considérant l'ensemble de ces résultats, il apparaît important de clarifier le lien existant entre les divers facteurs prénataux présentés et le fonctionnement de l'axe HPS chez l'enfant. Le but de la présente étude est de vérifier le rôle de la consommation prénatale d'alcool, de tabac, de drogues et du stress prénatal comme facteurs de programmation fœtale en examinant leur lien avec la sécrétion de cortisol chez l'enfant, par le biais d'une méta-analyse. Afin de tenir compte des variations méthodologiques énumérées ci-haut, la méta-analyse considérera également

différents modérateurs potentiels pouvant affecter la relation entre l'exposition prénatale et le fonctionnement de l'axe HPS.

### **Variables modératrices.**

*Type d'exposition prénatale.* Le premier modérateur considéré sera le type d'exposition prénatale. Tel qu'expliqué précédemment, les mécanismes proposés pour expliquer la programmation fœtale de la sécrétion de cortisol chez l'enfant sont variés. De façon générale, il est suggéré que l'exposition accrue du fœtus aux glucocorticoïdes dans l'environnement intra-utérin est responsable de l'effet de programmation fréquemment observé. Les études portant sur le stress prénatal privilégient cette hypothèse. Les études sur la consommation prénatale d'alcool l'adoptent également, mais proposent aussi que l'exposition directe à l'éthanol pourrait avoir un effet néfaste sur le développement de l'axe HPS du fœtus. Les études s'intéressant à l'effet de programmation de la consommation prénatale de tabac suggèrent plutôt que la vasoconstriction des vaisseaux de l'utérus et le faible apport de nutriments aux fœtus expliqueraient les différences rapportées dans les études entre les enfants exposés ou non au tabac pendant la grossesse. Bien que les mécanismes expliquant l'effet de programmation de l'exposition prénatale aux drogues soient moins documentés, des mécanismes similaires à ceux avancés pour l'alcool et pour le tabac peuvent être envisagés. En présence de mécanismes proposés aussi différents, il est pertinent de se demander si l'effet de programmation de l'axe HPS varie selon le type d'exposition prénatale. Il est concevable que l'alcool ait des effets néfastes plus importants que le stress prénatal, car sa consommation agit sur le fœtus de façon directe et indirecte. L'effet de modulation sera donc examiné selon que l'enfant a été exposé au stress prénatal, à la consommation prénatale d'alcool, de tabac ou de drogues.

*Mesure de cortisol.* Le type de mesure de cortisol utilisé dans les études sera également pris en compte, afin de vérifier si la relation est différente lorsqu'il s'agit d'une mesure de cortisol basal, d'une mesure de cortisol réactif ou encore d'une mesure du retour à la courbe basale après l'exposition à un stressor. L'effet de programmation fœtale peut affecter l'axe HPS de diverses façons. Cet effet pourrait se traduire par un dérèglement dans la sécrétion d'hormones à l'un ou l'autre des niveaux de l'axe (hypothalamus, glande pituitaire ou glande surrénale), par une hyper ou une hyposensibilité du système en réponse à des situations stressantes ou encore par un dysfonctionnement des mécanismes responsables de la boucle de rétroaction négative. Ces

divers dérèglements possibles pourraient donc se manifester différemment selon la mesure de cortisol basal, réactif ou de retour.

**Devis de recherche.** Le devis utilisé par les chercheurs pour réaliser l'étude sera également entré comme modérateur dans la méta-analyse. L'étude de la programmation fœtale de l'axe HPS s'effectue souvent à l'aide d'un devis prospectif dans lequel la mesure de facteurs de programmation est effectuée pendant la période prénatale. Cependant, plusieurs chercheurs font appel à un devis rétrospectif, permettant d'obtenir des informations sur la période prénatale après la naissance de l'enfant. L'utilisation d'un devis rétrospectif peut toutefois comporter des limites méthodologiques importantes (Barusch, 2011; Block & Zakay, 1997; van Gelder & Roeleveld, 2011). L'évaluation rétrospective de l'expérience de stress de la mère pendant la grossesse et de ses habitudes de consommation peut être biaisée par l'oubli. De plus, cette évaluation rétrospective peut être fortement influencée par les événements actuels, notamment par le développement de l'enfant. Ainsi, une mère dont l'enfant présente un développement problématique pourrait rapporter une expérience de grossesse plus négative qu'une mère dont l'enfant se développe parfaitement. Ces biais pourraient donc exagérer les associations rapportées par les études rétrospectives. Une méta-analyse récente a également vérifié si l'association entre le stress prénatal et le développement cognitif de l'enfant est modéré par le type de devis de recherche employé (Tarabulsky et al., 2014). Les résultats démontrent une différence significative selon le type de devis, les recherches utilisant un devis rétrospectif rapportant des résultats significativement plus élevés que les recherches prospectives. La présente méta-analyse pourra donc vérifier si cet effet de modulation par le devis de recherche est répliqué en ce qui concerne l'effet de programmation fœtale du fonctionnement de l'axe HPS.

**Âge de l'enfant.** L'âge de l'enfant au moment de la prise de mesure de cortisol sera également considéré comme un modérateur. L'hypothèse de programmation fœtale propose de façon générale que l'environnement intra-utérin pourrait avoir des conséquences permanentes sur le développement de l'enfant. Ainsi, l'absence d'effet de modulation de l'âge de l'enfant serait concordante avec les principes à la base de cette hypothèse. Toutefois, il est possible d'envisager que les manifestations d'un effet de programmation fœtale soient plus marquées lorsque les mesures sont prises plus près de la naissance, en l'absence d'une grande influence des facteurs postnataux. Dans cette perspective, il est important de noter que plusieurs auteurs proposent

maintenant la possibilité d'une programmation postnatale importante à travers laquelle les caractéristiques de l'environnement postnatal (notamment la qualité des réponses parentales aux signaux précoces de l'enfant) affecteraient le développement de l'enfant et auraient même la capacité de renverser certains des effets de programmation fœtale (Meaney et al., 2007; Welberg & Seckl, 2001). Cette hypothèse soulève la possibilité d'un effet modérateur de l'âge de l'enfant, où l'effet de programmation du cortisol diminue avec l'âge, surtout si l'enfant se trouve dans un environnement positif.

**Trimestre de grossesse.** Finalement, l'effet modérateur du trimestre de grossesse lors de la mesure de l'exposition prénatale sera vérifié lorsque les études le permettent. Dans leur revue de la littérature sur l'effet de programmation du stress prénatal, Van den Bergh et ses collègues (Van den Bergh, Mulder, Mennes, & Glover, 2005) proposent effectivement que l'effet du stress prénatal sur le développement varie en fonction du moment de la grossesse où le fœtus a été exposé. En ce qui concerne le développement émotionnel de l'enfant, ils rapportent certains résultats suggérant un effet plus marqué d'une exposition au premier trimestre (Martin, Noyes, & Wisenbaker, 1999), alors que d'autres résultats soutiennent un effet de programmation propre au troisième trimestre (O'Connor, Heron, Golding, Beveridge, & Glover, 2002). Bien qu'une certaine variabilité soit observée quant au moment précis où l'exposition prénatale aurait une influence sur le développement de l'enfant, l'observation d'un tel effet supporte le principe de période sensible. Cette notion réfère à une période de vulnérabilité marquée du fœtus aux substances tératogènes et aux conditions intra-utérines, qui s'explique en fonction de ce qui est en développement au moment précis de l'exposition (Bukatko & Daehler, 2004). L'effet de programmation variera ainsi en fonction du moment d'exposition, sans égard au type d'exposition. Peu d'études vérifiant l'effet de programmation sur la sécrétion de cortisol chez l'enfant documentent ce phénomène. Toutefois, Davis et ses collaborateurs (2011) rapportent que l'association la plus forte entre le cortisol de la mère pendant la grossesse et la sécrétion de cortisol chez l'enfant à la suite d'une procédure médicale serait obtenue lorsque les mesures prénatales sont prises au cours du deuxième trimestre. L'obtention d'un effet de modulation par le trimestre d'exposition suggérerait la présence de certaines périodes sensibles pendant la période prénatale, où le fonctionnement de l'axe HPS est plus susceptible d'être influencé par les conditions de l'environnement intra-utérin. L'axe HPS est toutefois en développement tout au long de la grossesse. Alors qu'une sécrétion de cortisol par le fœtus est observée très tôt pendant

la grossesse, les différents éléments de l'axe HPS s'intègrent réellement à partir du troisième trimestre est c'est à ce moment que la boucle de rétroaction négative devient mature (Lewis, Galbally, Gannon, & Symeonides, 2014). Considérant ces données sur le développement continu de l'axe HPS tout au cours de la période prénatale, il est difficile d'émettre une hypothèse quant à une période sensible où la programmation de l'axe HPS serait plus susceptible de se produire.

## **Méthodologie**

### **Sources de données et recension**

**Critères de sélection.** Les articles retenus devaient répondre à différents critères de sélection :

- L'étude devait inclure au moins une mesure de l'exposition prénatale soit au stress, au tabac, à l'alcool ou aux drogues. Cette mesure pouvait être prospective ou rétrospective.
- L'étude devait inclure au moins une mesure de cortisol chez l'enfant, mise en relation avec la mesure d'exposition prénatale.
- Les enfants constituant les échantillons des études devaient être âgés de 5 ans et moins. La sélection de cette tranche d'âge permet de diminuer l'influence potentielle des facteurs postnataux. Lorsque plusieurs articles présentaient le même échantillon, celui avec le plus grand nombre de participants a été retenu.
- L'article devait avoir été revu par les pairs (les thèses de doctorat et les chapitres de livres n'ont pas été retenus) et publié entre 1980 et 2013.
- Les articles incluant une mesure de sang de cordon ombilical comme mesure de cortisol chez l'enfant ont été exclues (Chiba et al., 2010; McDonald et al., 2006; Varvarigou, Liatsis, Vassilakos, Decavalas, & Beratis, 2009; Varvarigou, Petsali, Vassilakos, & Beratis, 2006), car il devient trop hasardeux dans ces cas de déterminer la contribution de la mère et de l'enfant aux taux de cortisol obtenus de cette façon. En effet, le cortisol de la mère apporterait une contribution de 25% à 40% des variations observées dans les concentrations de cortisol chez l'enfant (Gitau, Cameron, Fisk, & Glover, 1998; Kauppila, Koivisto, Pukka, & Tuimala, 1978). Selon leur étude des concentrations de cortisol dans le sang de cordon en fonction du mode d'accouchement, Kauppila et al. (1978) suggèrent que les concentrations

significativement plus élevées observées chez les enfants nés de façon naturelle comparativement aux enfants nés par césarienne pourraient être dues au stress maternel vécu lors de l'accouchement. De plus, Goland et al. (1993) rapportent que l'utilisation mixte du sang veineux et du sang artériel obtenus dans le cordon ombilical ne permet pas d'exclure une contribution de la mère aux taux de cortisol observés. Or, deux études pertinentes pour la méta-analyse rapportant des mesures de cortisol obtenues par le sang de cordon exploitent effectivement une combinaison du sang veineux et du sang artériel (Varvarigou et al., 2009; Varvarigou et al., 2006). Ainsi, bien qu'il s'agisse sans doute de la meilleure mesure d'exposition du fœtus aux conditions prénatales de stress maternel (variable indépendante), dans les études exclues le sang de cordon est utilisé comme mesure du fonctionnement de l'axe HPS chez l'enfant (variable dépendante). La difficile distinction entre la contribution maternelle et la contribution fœtale ne permet donc pas d'inclure ces études dans la méta-analyse.

**Recension des articles.** La recension des études devant faire partie de la présente méta-analyse a été effectuée dans un premier temps à partir des moteurs de recherche Embase, MEDLINE et PsycINFO. Sur chacune de ces banques de données, le mot-clé « cortisol » a été utilisé en combinaison avec l'un des mots-clés appartenant aux différentes catégories d'exposition prénatale. Les études sur l'effet de l'exposition prénatale au stress ont été recensées à partir des mots-clés suivants : prenatal stress, prenatal anxiety, prenatal maternal stress, pregnancy and stress ou pregnancy and anxiety. En ce qui concerne l'exposition prénatale au tabac, les expressions suivantes ont été utilisées : prenatal cigarettes, prenatal tobacco, pregnancy and cigarettes, pregnancy and tobacco ou encore maternal smoking. Afin de trouver des études sur l'effet de l'exposition prénatale à l'alcool, les mots suivants ont été utilisés : prenatal alcohol, in utero alcohol, maternal drinking ou encore pregnancy and alcohol. Finalement, pour ce qui est de la consommation de drogues pendant la grossesse, les recherches ont été effectuées à partir de : prenatal drug, prenatal cocaine, drug use during pregnancy, prenatal heroin, prenatal marijuana ou pregnancy and cocaine. Dans certains cas, le mot « human » a été ajouté afin de raffiner les résultats des recherches et d'exclure les études effectuées sur des animaux.

Dans un deuxième temps, les listes de références des articles retenus ainsi que de revues de la littérature pertinentes identifiées dans la première étape de recension ont été vérifiées. Les

listes de tous les articles répondant aux critères de sélection ont été examinées, jusqu'à ce qu'aucune nouvelle référence ne soit trouvée.

**Extraction des données.** La codification des études a été effectuée à partir de quatre caractéristiques principales : la mesure prénatale, la mesure de cortisol, les caractéristiques de l'échantillon et les caractéristiques de l'étude.

En ce qui concerne la mesure d'exposition prénatale, la codification s'est d'abord effectuée en fonction du type d'exposition (stress, alcool, tabac ou drogues). Pour l'exposition au stress prénatal, différentes mesures ont été retenues : diagnostic de trouble anxieux (Field et al., 2010), état de stress perçu (Davis et al., 2011), trait anxieux (Field et al., 2003), événements de vie (Keenan et al., 2007) ou encore une mesure de cortisol chez la mère pendant la grossesse comme indicateur de stress, obtenu dans le liquide amniotique ou dans le sang (O'Connor et al., 2013). Si les études le permettaient, une codification a également été effectuée concernant le trimestre de grossesse durant lequel la mesure d'exposition a été prise.

Pour ce qui est de la mesure de cortisol chez l'enfant, la codification s'est faite en fonction du type de cortisol étudié : cortisol basal, réactif ou mesure de régulation après l'apparition d'un stressor. Puisque des déviations à la hausse et à la baisse de la sécrétion de cortisol sont associées à des difficultés de développement, des concentrations significativement plus élevées ou significativement plus basses chez les enfants exposés, comparativement aux enfants du groupe contrôle, indiqueraient un effet de programmation fœtale. Afin d'éviter que les résultats de ces deux types d'études s'annulent et mènent à une taille d'effet nulle, la valeur absolue de chacune des tailles d'effet a été utilisée dans les analyses. Toutes les tailles d'effet entrées dans la méta-analyse sont donc positives. Ainsi, les analyses permettront de vérifier si un effet de programmation existe, sans toutefois connaître la direction de cet effet (cortisol plus élevé ou plus bas). Par contre, dans le but d'obtenir de l'information sur la direction de l'effet et afin de vérifier si une tendance vers des concentrations plus élevées ou plus basses de cortisol peut être dégagée, une variable modératrice est ajoutée. Cette variable tient compte de la direction originale de l'effet (positif ou négatif) et un effet de modulation significatif permettrait d'établir la direction vers laquelle la programmation fœtale tend à influencer le fonctionnement de l'axe HPS.

Les caractéristiques de l'échantillon ont également fait l'objet d'une codification. Plus précisément les informations quant à l'âge de l'enfant et à la taille de l'échantillon ont été extraites.

Finalement, les diverses caractéristiques de l'étude ont été examinées. Une codification a été effectuée selon le type de devis (prospectif ou rétrospectif) en fonction du moment de la prise de mesure de l'exposition par rapport à la naissance du bébé. Les mesures effectuées pendant la grossesse ont été incluses dans les devis prospectifs, alors que les mesures prises après la naissance de l'enfant ont été considérées comme rétrospectives. Finalement, l'année de publication a été codifiée afin de vérifier la présence d'un effet de cohorte.

## **Analyses statistiques**

**Procédure méta-analytique.** La méta-analyse a été réalisée à l'aide du logiciel Comprehensive Meta-Analysis, version 2.0 (Borenstein, Hedges, Higgins, & Rothstein, 2005). Ce logiciel permet le calcul d'une taille d'effet ( $d$  de Cohen) pour chacune des études incluses dans la méta-analyse, ce qui rend comparables les différentes études. Le  $d$  de Cohen est en fait une statistique qui représente le nombre d'écarts-types différenciant deux groupes comparés. Lorsqu'une étude présentait plusieurs résultats (différentes mesures d'exposition prénatale, différentes mesures de cortisol ou plusieurs temps de mesure), une moyenne des tailles d'effets calculées pour cette étude a été utilisée pour l'analyse générale de l'association entre les facteurs prénataux et la sécrétion de cortisol. Toutefois, lors des analyses de modération, chaque taille d'effet rapportée a été utilisée de façon indépendante afin de s'assurer que toutes les informations soient considérées de façon appropriée. Les analyses ont été effectuées à l'aide d'une approche basée sur les effets aléatoires. Cette procédure permet de tenir compte de la variabilité méthodologique qui existe entre les études (Borenstein, Hedges, Higgins, & Rothstein, 2009). Il s'agit d'une approche plus conservatrice et qui permet une meilleure généralisation des résultats.

Certaines décisions ont dû être prises afin d'assurer une analyse juste et exhaustive. Quelques études présentaient des données pertinentes pour la méta-analyse, mais certaines informations étaient manquantes. Par exemple, Field et ses collègues (2003) rapportent des résultats pour les enfants selon que leur mère possède des niveaux élevés de symptômes d'anxiété ou non, sans spécifier la taille de chacun de ces groupes. Lors de telles situations, la taille totale

de l'échantillon a été divisée arbitrairement en deux sous-groupes. Par ailleurs, d'autres études établissent qu'aucune relation n'existe entre le statut d'exposition prénatale et la sécrétion de cortisol chez l'enfant, sans toutefois rapporter de statistique précise à ce sujet (Grant et al., 2009; Keenan et al., 2007). Tel que d'autres l'ont fait (Bar-Haim, Lamy, Pergamin, Bakermans-Kranenburg, & van Ijzendoorn, 2007), une taille d'effet de  $d = 0$  a été attribuée à ces études afin de limiter le biais de publication.

**Biais de publication, données extrêmes et hétérogénéité.** Puisque les études rapportant des résultats significatifs ont plus de chances d'être publiées et pour éviter leur surreprésentation dans les analyses, l'examen du biais de publication a été réalisé par l'inspection visuelle du diagramme en entonnoir et à l'aide de la procédure « trim-and-fill » (Duval & Tweedie, 2000; Sutton, Duval, Tweedie, Abrams, & Jones, 2000). Cette procédure permet de corriger une asymétrie observée dans le diagramme en entonnoir qui serait due à une sous-représentation des études rapportant des résultats non significatifs. En présence d'une asymétrie, les tailles d'effet sont réparties de façon plus équilibrée et un estimé non biaisé de la taille d'effet globale est produit. Finalement, un score  $z$  ( $Z$  de Fisher) a été calculé pour chacune des études afin de déterminer la présence de données extrêmes (scores  $z$  plus petits que  $-3.29$  ou plus grands que  $3.29$ ) (Tabachnik & Fidell, 2011). La statistique  $Q$  permet de déterminer la présence d'hétérogénéité dans les résultats. Un  $Q$  dont la valeur est significative à un niveau de  $p < .05$  indique une hétérogénéité dans les résultats et encourage à vérifier l'effet de variables modératrices.

**Analyses des variables modératrices et méta-régression.** Les analyses de modération sont effectuées afin de comprendre si l'association entre les facteurs prénataux et la sécrétion de cortisol chez l'enfant varie en fonction du type d'exposition prénatale (stress, alcool, tabac, drogues), du trimestre de grossesse au moment de la mesure, du type de sécrétion de cortisol (basal, réactif, retour), du type de devis de recherche ainsi que de la direction de l'effet. Afin d'être valide, l'analyse de modération doit comporter au minimum quatre tailles d'effet pour chaque niveau de la variable modératrice. L'effet de modération des variables continues (âge de l'enfant, année de publication) a été testé par des méta-régressions.

# Résultats

## Sélection des études

La recherche initiale à partir des banques de données a permis d'examiner la pertinence de 4304 articles, dont 18 ont été retenus. Les listes de références des articles ont permis d'identifier 2609 articles supplémentaires, dont seulement un a été retenu (Figure 1). La présente méta-analyse est donc constituée de 19 études vérifiant l'effet de l'environnement prénatal sur la sécrétion de cortisol de l'enfant. Ces études incluent un total de 2260 participants, sans chevauchement entre les échantillons. La taille des échantillons varie de 14 à 422 participants. Les caractéristiques des différentes études incluses dans la méta-analyse sont présentées au Tableau 2.

## Effets principaux

De façon générale, les diverses formes d'exposition prénatale sont associées de façon significative et modérée avec la sécrétion de cortisol chez l'enfant ( $d = .36$ ,  $p < .001$ ,  $k = 19$  études). Les tailles d'effet de chacune des études ainsi que les intervalles de confiance sont présentés à la Figure 2. L'inspection visuelle du diagramme en entonnoir ainsi que la procédure Trim and Fill ne révèlent aucun biais de publication (Figure 3) et les scores  $Z$  de Fisher confirment l'absence de données extrêmes. La présence d'hétérogénéité dans les résultats ( $Q = 160.16$ ,  $p < .001$ ) valide la pertinence de vérifier la présence de variables modératrices.

## Analyses des variables modératrices

Afin d'obtenir le maximum d'information sur les différents modérateurs, les sous-groupes à l'intérieur des échantillons ont été utilisés comme unité d'analyse lorsque nécessaire. Tous les résultats sont présentés au Tableau 3. Une analyse qualitative des résultats avant leur transformation en valeur absolue révèle que 35% des résultats différents de zéro sont négatifs (conditions prénatales associées à des concentrations plus faibles de cortisol), alors que 65% des résultats sont positifs (conditions prénatales associées à des concentrations plus élevées de cortisol). Toutefois, aucun effet de modulation n'est trouvé en ce qui concerne la direction de l'effet de programmation fœtale de l'axe HPS. Ainsi, la taille d'effet des études rapportant une

association positive entre les divers facteurs prénataux et la sécrétion de cortisol chez l'enfant ( $d = .49, p < .001, k = 33$ ) ne se distingue pas de celle des études présentant une association négative ( $d = .61, p < .01, k = 16; Q' = .34, p = .56$ ).

Un effet de modulation du type d'exposition est toutefois suggéré par les analyses. Les résultats selon le type d'exposition prénatale se révèlent tous significatifs, présentant toutefois des tailles d'effet de magnitude différente. Les études sur la consommation prénatale d'alcool ( $d = .81, p < .01, k = 17$ ) obtiennent des résultats significativement plus élevés que les études sur les effets de l'exposition prénatale au tabac ( $d = .21, p < .001, k = 17 ; Q' = 6.04, p < .05$ ) ou au stress ( $d = .09, p < .01, k = 27 ; Q' = 8.99, p < .01$ ). De plus, le lien entre la consommation de drogues pendant la grossesse et la sécrétion de cortisol de l'enfant ( $d = .35, p < .001, k = 15$ ) est significativement plus élevé que le lien impliquant le stress prénatal ( $Q' = 6.21, p < .05$ ).

Le type de cortisol recueilli est également un modérateur de la relation entre l'environnement intra-utérin et la sécrétion de cortisol chez l'enfant. L'exposition prénatale est associée de façon significative avec les différentes mesures des niveaux de base de cortisol chez l'enfant ( $d = .50, p < .001, k = 27$ ) ainsi qu'avec les niveaux de cortisol réactif ( $d = .29, p < .001, k = 32$ ). Toutefois, l'exposition prénatale à diverses substances n'est pas liée à la capacité de l'enfant à réguler sa sécrétion de cortisol et donc à revenir à un niveau de base après avoir été stressé. Une différence significative est notée entre les résultats des études utilisant une mesure de cortisol basal et celles avec une mesure de régulation après la réactivité à un stresser ( $Q' = 8.30, p < .01$ ).

Un effet de modulation est également observé en ce qui concerne le devis de recherche utilisé pour réaliser l'étude. Les études prospectives rapportent des résultats présentant une association faible entre l'exposition prénatale et la sécrétion de cortisol ( $d = .21, p < .01, k = 11$  études) alors que les études rétrospectives trouvent une association modérée ( $d = .57, p < .01, k = 8$  études). La différence entre les résultats selon ces deux types de devis est significative ( $Q' = 3.87, p < .05$ ).

L'année de publication est également un modérateur de la relation entre l'exposition prénatale et la sécrétion de cortisol chez l'enfant (pente =  $-.03, p < .001$ ). Les études plus récentes présentent donc des tailles d'effet moins importantes. Aucun effet de modulation n'a été trouvé

pour l'âge de l'enfant au moment de l'étude (pente = .01, n.s.) ni pour le trimestre lors de la prise de mesure ( $Q^2 = 1.39$ , n.s.).

## Discussion

La présente méta-analyse avait pour but de vérifier l'effet de programmation fœtale sur la sécrétion de cortisol chez l'enfant. Les résultats obtenus confirment la présence de cet effet et suggèrent que les conditions de l'environnement prénatal sont associées au fonctionnement de l'axe HPS chez l'enfant. Différents effets de modérations ont toutefois été trouvés.

D'abord, l'association entre les conditions intra-utérines et la sécrétion de cortisol chez l'enfant varie selon le type d'exposition prénatale. Cette association est particulièrement élevée lorsque la mère a consommé de l'alcool pendant sa grossesse, et modérée lorsqu'il s'agit de drogues ou de tabac. L'exposition prénatale au stress produit toutefois un effet plus faible. Diverses hypothèses peuvent être émises afin de comprendre les différences observées en fonction du type d'exposition. Tel qu'il a été mentionné précédemment, les mécanismes possiblement responsables de la programmation fœtale diffèrent selon le contexte d'exposition prénatale. Ainsi, l'association particulièrement forte entre l'exposition prénatale à l'alcool et la sécrétion de cortisol chez l'enfant confirme l'hypothèse de départ et pourrait suggérer que cet effet est aussi élevé en raison de l'exposition directe du fœtus à l'éthanol en plus de l'exposition aux glucocorticoïdes de la mère. La différence significative également obtenue entre l'exposition aux drogues et au stress prénatal suggère aussi que l'exposition directe à une substance tératogène peut être particulièrement néfaste pour le développement de l'axe HPS. De plus, il importe de souligner les différences dans l'intensité d'exposition. Le stress prénatal obtient l'association la plus faible avec la sécrétion de cortisol chez l'enfant, mais la plupart des mesures utilisées sont normatives. Il devient donc difficile de comparer ces résultats avec ceux des études sur l'exposition prénatale à diverses substances, où l'exposition est souvent plus importante et parfois chronique. Cette comparaison demanderait des études où le stress vécu par les mères est particulièrement intense, par exemple des études en contexte de guerre ou à la suite de catastrophes naturelles qui ont des conséquences prolongées.

Le type de cortisol utilisé pour vérifier l'effet de programmation fœtale est également un modérateur de l'association entre les conditions intra-utérines et la sécrétion de cortisol chez l'enfant. L'effet de programmation est effectivement significatif seulement pour les mesures de cortisol basal ou de cortisol réactif, sans que ces deux types de mesures ne soient affectés différemment par les facteurs prénataux. La mesure de régulation (retour à la courbe de base) ne semble pas associée aux caractéristiques de l'environnement prénatal. Il importe toutefois de spécifier que la mesure de régulation de la sécrétion de cortisol peut être difficile à interpréter, puisqu'elle n'est pas indépendante de la mesure de réactivité cortisolaire. En effet, lorsqu'aucune réactivité cortisolaire n'est observée, aucune difficulté de régulation ne peut être notée, puisque la sécrétion est demeurée au niveau de base. Ce qui peut être interprété comme une bonne capacité de régulation physiologique pourrait en fait être un dérèglement des mécanismes physiologiques adaptatifs de réactivité au stress. Il se peut également que la mesure de retour au niveau de base soit davantage influencée par d'autres facteurs, tels que les facteurs postnataux. Il est possible d'envisager que la sensibilité maternelle en début de vie permettrait à l'enfant d'apprendre à réguler ses émotions, notamment sur le plan physiologique (Albers, Riksen-Walraven, Sweep, & de Weerth, 2008).

Un effet de modération important dans la méta-analyse est obtenu en fonction du type de devis utilisé. Les deux types de devis révèlent des résultats significatifs, mais l'association entre les facteurs prénataux et la sécrétion de cortisol chez l'enfant est trois fois plus élevée pour les études avec un devis rétrospectif, comparativement aux études prospectives. Ces résultats répliquent ceux obtenus dans la méta-analyse vérifiant l'association entre le stress maternel prénatal et le développement cognitif à l'enfance, et la différence entre les deux types de devis se révèle d'amplitude similaire (Tarabulsy et al., 2014). Certains aspects méthodologiques importants doivent être considérés dans l'interprétation de cet effet de modération. L'évaluation rétrospective du stress prénatal ou des habitudes de consommation pendant la grossesse peut être teintée par l'oubli ou encore influencée par les événements actuels, ce qui peut biaiser cette évaluation de sorte à augmenter le lien entre les variables considérées. Ces limites peuvent expliquer en partie que les résultats des études rétrospectives soient exagérés par rapport aux études prospectives. Il est également possible d'envisager qu'il existe une certaine forme de déni ou de désirabilité sociale chez les mères pendant la grossesse qui pourrait biaiser les informations recueillies de façon à diminuer les tailles d'effets concernant le lien entre les facteurs prénataux et

la sécrétion de cortisol chez l'enfant. Il est possible, pour différentes raisons, que les mères minimisent leurs rapports de consommation d'alcool, de drogues ou de tabac, ou diminuent leur évaluation subjective de stress. Ce type de difficulté peut avoir comme effet de réduire le lien entre les variables d'intérêt. Cette hypothèse doit également être considérée dans l'interprétation des résultats. De plus, il importe de mentionner que les facteurs modérateurs examinés ne sont pas indépendants. Tel que présenté ci-haut, les études sur l'alcool et les drogues obtiennent des résultats particulièrement élevés, alors que les études sur le stress prénatal obtiennent des effets significativement plus faibles. Une analyse de la répartition des études selon le type d'exposition dans les deux catégories de devis révèle qu'une seule étude portant sur le stress prénatal se retrouve dans les devis rétrospectifs. Toutes les autres études sur le stress prénatal (dont les tailles d'effet sont plus faibles) ont un devis prospectif, ce qui peut expliquer la taille d'effet plus petite obtenue pour ce type de devis.

Un dernier modérateur significatif dans l'association entre les conditions prénatales et le fonctionnement de l'axe HPS est l'année de publication de l'étude. Les études plus récentes obtiennent des effets moins élevés que les études plus anciennes. Il est important de préciser que la pente est très faible et, par conséquent, cette différence, bien que significative, n'est pas d'une amplitude élevée. De plus, beaucoup plus d'études incluses dans la méta-analyse ont été publiées depuis 2005. Puisque peu d'études avant 2005 sont présentes, chacune a davantage la possibilité de modifier la pente obtenue. La non-indépendance des variables modératrices doit encore une fois être soulignée. En effet, aucune étude sur le stress prénatal en lien avec la sécrétion de cortisol chez l'enfant n'a été publiée avant 2003, comparativement à une grande majorité des études sur les drogues publiées entre 1992 et 1999. La différence significative entre ces deux types d'exposition pourrait donc être à l'origine de l'effet de modulation observé en ce qui concerne l'année de publication. Ainsi, l'intérêt des chercheurs, de même que l'utilisation plus prononcée des études à devis prospectifs peut raisonnablement expliquer l'effet de modulation de l'année de publication.

Le fait qu'aucun effet de modulation n'ait été trouvé en ce qui concerne l'âge de l'enfant soutient les principes à la base de l'hypothèse de programmation fœtale, selon lesquels les effets de l'environnement prénatal sur le développement de l'enfant sont permanents. Toutefois, les enfants les plus vieux inclus dans la méta-analyse ne sont âgés que de 19 mois. Il devient donc

difficile d'établir véritablement la permanence de l'effet de programmation. Une étude qui n'a pu être incluse dans la méta-analyse (Gutteling, de Weerth, & Buitelaar, 2005) suggère que l'effet du stress prénatal sur la sécrétion de cortisol chez l'enfant se maintient jusqu'à l'âge de 5 ans, mais d'autres études sont nécessaires afin de tirer des conclusions claires à cet effet. De plus, l'hypothèse d'une « programmation postnatale » du développement psychophysiologique de l'enfant est présentement mise de l'avant et propose que l'environnement postnatal de l'enfant, particulièrement la qualité des comportements parentaux interactifs, puisse également influencer son développement de façon importante (Loman & Gunnar, 2010; Meaney et al., 2007; Welberg & Seckl, 2001). Il est possible que l'effet stable de la programmation fœtale à travers le développement puisse s'expliquer en partie par l'influence active de l'environnement postnatal, qui serait en continuité avec les facteurs de l'environnement prénatal. Cette hypothèse nécessite davantage d'attention à la lumière des résultats de la présente méta-analyse.

### **Considérations théoriques et méthodologiques**

Diverses considérations doivent être soulevées quant aux résultats de la présente méta-analyse. D'abord, les résultats obtenus ne permettent pas de déterminer si l'effet de programmation fœtale influence la sécrétion de cortisol des enfants à la hausse ou à la baisse. Dans un souci de saisir l'ampleur de cet effet, seules les valeurs absolues ont été analysées, résultant en une perte d'information. Tant des niveaux trop élevés que des niveaux trop bas de cortisol peuvent avoir un impact négatif sur le développement de l'enfant. Les résultats de la méta-analyse suggèrent donc une association entre divers facteurs de programmation et le fonctionnement de l'axe HPS qui pourrait être lié à diverses conséquences chez l'enfant. Tel que mentionné précédemment, une analyse qualitative des résultats avant leur transformation en valeur absolue révèle que pour les tailles d'effet différentes de zéro, 35% des résultats sont négatifs, indiquant une hyposécrétion de cortisol chez l'enfant exposés aux divers facteurs prénataux, alors que 65% des résultats sont positifs, indiquant une hypersécrétion. Ces proportions suggèrent une tendance vers un effet de programmation qui aurait pour conséquence d'augmenter la sécrétion de cortisol des enfants. Toutefois, l'analyse de modération selon la direction des résultats ne révèle aucun effet significatif, suggérant que l'effet de programmation fœtale influence autant à la hausse qu'à la baisse la sécrétion de cortisol chez l'enfant. Notre

compréhension de ces processus est encore limitée et l'effet de programmation à la baisse demeure non négligeable.

De plus, les diverses variables dont l'effet de modulation est significatif ne sont pas indépendantes. D'une part, il se peut que les différents niveaux d'une même variable soient associés. Par exemple, en ce qui concerne le type d'exposition prénatale, une mère vivant davantage de stress est également susceptible de présenter des niveaux de consommation plus élevés. D'autre part, l'interprétation d'un effet de modulation doit se faire à la lumière de la distribution des autres variables. Tel qu'expliqué ci-haut, la répartition des études selon l'année semble biaisée en ce qui a trait au type d'exposition : davantage d'études sur l'effet de la consommation prénatale de drogues sont anciennes, alors que les études sur l'effet du stress prénatal sont plus récentes. Ces considérations appellent à la prudence dans l'interprétation des résultats quant aux différents effets de modulation.

La méta-analyse est un outil particulièrement intéressant afin de tirer des conclusions générales sur la présence d'un phénomène, dans ce cas-ci l'effet de programmation fœtale sur la sécrétion de cortisol chez l'enfant. Toutefois, ce type d'analyse est limité aux données qui sont disponibles dans les études recensées. Dans la présente méta-analyse, très peu d'études rapportaient les informations sur le trimestre lors de l'exposition aux diverses conditions intra-utérines. Ainsi, d'autres analyses sont nécessaires avant de considérer l'absence d'effet de modulation par le trimestre comme étant concluante. D'autres études très fiables sur le plan méthodologique (Davis et al., 2011) établissent l'importance du moment d'exposition dans l'effet de programmation fœtale. Le manque d'informations pourrait donc expliquer l'absence de résultats obtenue dans la présente étude. Le même problème se pose quant à la généralisation des résultats à travers le développement, puisque la présente méta-analyse ne permet pas de tirer des conclusions claires quant à l'effet de programmation fœtale de la sécrétion de cortisol chez les enfants de plus de 19 mois.

Le même phénomène est en cause en ce qui concerne l'effet de modulation par le sexe de l'enfant. Plusieurs études rapportent maintenant une différence dans l'effet de programmation entre les garçons et les filles (Hellemans, Sliwowska, Verma, & Weinberg, 2010; McCormick, Smythe, Sharma, & Meaney, 1995; Weinberg et al., 2008). Toutefois, la méta-analyse ne permet pas d'examiner cette hypothèse, puisque la plupart des études incluses ne rapportent pas de

données distinctes en fonction de cette variable. Dans cette perspective, il est important de considérer que les résultats obtenus dans la présente étude pourraient varier en fonction du sexe de l'enfant. Davantage de recherches sont nécessaires afin de mieux saisir ces particularités et les mécanismes qui s'y rattachent.

Une dernière considération quant aux résultats obtenus par la présente méta-analyse est qu'ils ne permettent pas de documenter les mécanismes en cause dans l'effet de programmation fœtale établi. L'effet de modulation par le type d'exposition pourrait suggérer la présence de mécanismes différents selon les conditions intra-utérines précises auxquelles l'enfant est exposé, mais, encore une fois, davantage d'études sont nécessaires à ce sujet.

## **Conclusion**

L'ensemble des résultats obtenus souligne l'importance de la période prénatale pour le développement de l'enfant. Cette influence varie cependant selon les conditions intra-utérines auxquelles l'enfant est exposé et en fonction de divers aspects méthodologiques. Un seul élément du développement a été abordé dans la présente étude, et il demeure important de vérifier l'effet de programmation fœtale sur d'autres facettes du développement de l'enfant afin d'avoir une compréhension plus globale du phénomène.

**Tableau 1.** Résumé des résultats des études sur la programmation fœtale de la sécrétion de cortisol

	Méthodologie			Résultats		
	Mesure d'exposition	Âge de l'enfant	Mesure de cortisol	Cortisol basal	Cortisol réactif	Cortisol de retour
<b>Stress prénatal</b>						
Davis et al. (2011)	Cortisol sanguin maternel. Questionnaires: PSS STAI Cinq temps de mesure pendant la grossesse.	Entre 13 et 35 heures de vie.	Prise de sang au talon : Réactif (20 minutes) Retour (40 minutes)		Cortisol maternel plus élevé associé à une plus grande réactivité chez l'enfant.	Cortisol maternel plus élevé associé à des concentrations plus élevées chez l'enfant à 40 minutes.
					Aucune association avec les mesures psychologiques auto-rapportées.	
Field et al., (2003)	Questionnaire : Trait anxiety inventory À 20 semaines de grossesse.	Dans les premiers jours de vie.	Cortisol urinaire (basal).	Aucune différence significative.		
Field et al. (2010)	Diagnostic de trouble anxieux (SCID). À 20 semaines de grossesse.	Moins de deux jours de vie.	Cortisol urinaire (basal).	Les enfants de mères anxieuses ont des concentrations plus faibles de cortisol que ceux de mères sans diagnostic.		
Grant et al. (2009)	Diagnostic de trouble anxieux (MINI). Entre 35 et 39 semaines de grossesse.	7 mois	Procédure du visage impassible: Basal (pré-) Réactif (15 minutes) Réactif (15 minutes) Retour (40 minutes)	Aucune différence significative.	Aucune différence significative.	Les enfants de mères anxieuses ont des concentrations plus élevées que ceux de mères sans diagnostic.

	Méthodologie		Résultats			
	Mesure d'exposition	Âge de l'enfant	Mesure de cortisol	Cortisol basal	Cortisol réactif	Cortisol de retour
Keenan et al. (2007)	Questionnaire : Life Events (Difficult Life Circumstances Scale) Complété après la naissance de l'enfant (quelques jours).	Moins de deux jours de vie.	Deux stimuli : Évaluation néonatale (NBAS) et prise de sang au talon. Basal (pré-) Réactif (20 minutes) Retour (45 minutes)	Plus d'événements de vie associés à plus de cortisol avant le NBAS.  Aucune association avec les mesures liées à la prise de sang au talon.	Aucune association avec les mesures liées au NBAS.	
O'Connor et al. (2013)	Cortisol sanguin et dans le liquide amniotique. Questionnaires : STAI Stressful Life Events Liquide amniotique, cortisol sanguin et STAI au 2 <sup>e</sup> trimestre, Life Events après la naissance (entre 14 et 19 mois)	Entre 14 et 19 mois.	Situation Étrange : Basal (pré-) Réactif (20 minutes)	Les enfants exposés à de bas niveaux de cortisol dans le liquide amniotique présentent un niveau basal plus faible et une augmentation de leur concentration de cortisol, alors que les enfants exposés à des niveaux plus élevés obtiennent de niveaux de base plus hauts et une légère diminution à la fin de la procédure.  Aucune association pour les mesures de cortisol maternel sanguin ou pour les questionnaires.		
Saridjan et al. (2010)	Questionnaire : Détresse (Brief Symptom Inventory) Complété à 20 semaines de grossesse.	14 mois	Cortisol salivaire : Cinq prises de mesure à la maison : Réponse cortisolaire au réveil Aire sous la courbe Rythme circadien	Aucune différence significative.		

	Méthodologie			Résultats		
	Mesure d'exposition	Âge de l'enfant	Mesure de cortisol	Cortisol basal	Cortisol réactif	Cortisol de retour
Consommation prénatale d'alcool						
Azar et al. (2010)	Questionnaire. Compété au 1 <sup>er</sup> et au 3 <sup>e</sup> trimestre.	4 mois	Cortisol basal recueilli en laboratoire.	Aucune différence significative selon le statut d'exposition.		
Eiden et al. (2011)	Entrevue structurée (Timeline Follow-Back Interview). Complétée entre 4 et 8 semaines après la naissance.	7 mois	Visite en laboratoire (restriction de mouvements, masques) : Réactif (20 minutes)		Aucune association significative.	
Haley et al. (2006)	Entrevue structurée (Timeline Follow-Back Interview). Complété pendant la grossesse.	Entre 5 et 7 mois.	Procédure du visage impassible: Réactif (20 minutes) Retour (30 minutes)		Associations positives entre la réactivité cortisolaire et le nombre de jours où la mère a consommé de l'alcool, le nombre de verres par jour et l'estimation de l'alcool contenu dans le sang de la mère.	Aucune association significative.
Jacobson et al. (1999)	Entrevue. À plusieurs reprises pendant la grossesse (moyenne).	13 mois	Évaluation en laboratoire du développement et prise de sang : Basal (pré-) Réactif (30 minutes après la prise de sang)	Une plus grande consommation d'alcool par la mère est associée à des niveaux de cortisol basal plus élevé.	Aucune association avec le cortisol réactif.	

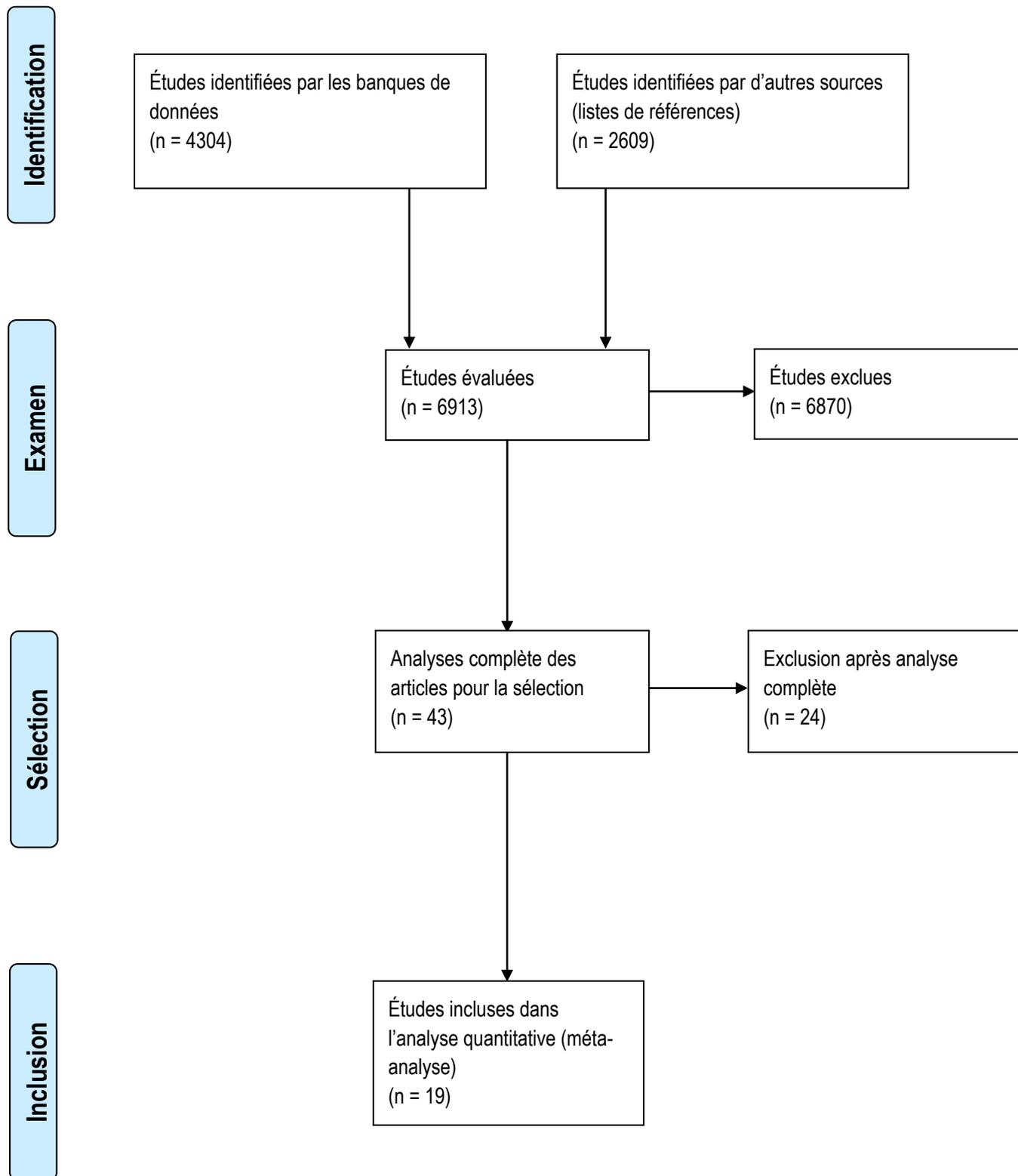
	Méthodologie			Résultats		
	Mesure d'exposition	Âge de l'enfant	Mesure de cortisol	Cortisol basal	Cortisol réactif	Cortisol de retour
O'Connor et al. (2013)	Liquide amniotique au 2 <sup>e</sup> trimestre.	Entre 14 et 19 mois.	Situation Étrange : Basal (pré-) Réactif (20 minutes)	Aucune association significative.		
Ouellet-Morin et al. (2011)	Entrevue semi-structurée à la maison. Complétée lorsque l'enfant est âgé de 6 mois.	19 mois	Situations non familières (clown et robot) : Basal (pré-) Réactif (20 minutes)	Les enfants exposés à l'alcool présentent des niveaux de cortisol basal plus bas.	Plus grande réactivité cortisolaire chez les garçons exposés à l'alcool. Cette association n'est pas présente chez les filles.	
<b>Consommation prénatale de tabac</b>						
Azar et al. (2010)	Questionnaire. Complété au 1 <sup>er</sup> et au 3 <sup>e</sup> trimestre.	4 mois	Cortisol basal recueilli en laboratoire.	Aucune différence significative selon le statut d'exposition.		
Eiden et al. (2011)	Entrevue structurée (Timeline Follow-Back Interview). Complétée entre 4 et 8 semaines après la naissance.	7 mois	Visite en laboratoire (restriction de mouvements, masques) : Réactif (20 minutes)	Aucune association significative		
O'Connor et al. (2013)	Liquide amniotique au 2 <sup>e</sup> trimestre.	Entre 14 et 19 mois.	Situation Étrange : Basal (pré-) Réactif (20 minutes)	Aucune association significative.		
Oberlander et al. (2010)	Entrevue. Complétée au 3 <sup>e</sup> trimestre de grossesse.	3 jours de vie.	Prise de sang au talon : Basal (pré-) Réactif (20 minutes) Retour (40 minutes)	Aucune association significative.		

	<b>Méthodologie</b>			<b>Résultats</b>		
	<b>Mesure d'exposition</b>	<b>Âge de l'enfant</b>	<b>Mesure de cortisol</b>	<b>Cortisol basal</b>	<b>Cortisol réactif</b>	<b>Cortisol de retour</b>
Ouellet-Morin et al. (2011)	Entrevue semi-structurée à la maison. Complétée lorsque l'enfant est âgé de 6 mois.	19 mois	Situations non familières (clown et robot) : Basal (pré-) Réactif (20 minutes)	Aucune association significative.		
Ramsay et al. (1996)	Entrevue structurée. Complétée dans le 1 <sup>er</sup> mois de vie de l'enfant.	2 mois 6 mois	Vaccin : Basal (pré-) Réactif (20 minutes)	Les enfants exposés présentent des niveaux plus élevés de cortisol basal à 2 mois.	Les enfants non exposés présentent une plus grande réponse cortisolaire à 2 mois.	Aucune différence significative à 6 mois.
Saridjan et al. (2010)	Questionnaire. Complété au recrutement, à 20 et à 30 semaines de grossesse.	14 mois	Cortisol salivaire : Cinq prises de mesure à la maison : Réponse cortisolaire au réveil Aire sous la courbe Rythme circadien	Les enfants de mères ayant consommé du tabac présente une plus grande réponse cortisolaire au réveil.  Aucune différence significative pour l'aire sous la courbe ni pour le rythme circadien.		
Schuetze et al. (2008)	Entrevue structurée (Timeline Follow-Back Interview). Complété après la naissance, entre 2 et 4 semaines.	7 mois	Visite en laboratoire (restriction de mouvements, masques) : Basal (pré-) Réactif (20 minutes)	Aucune différence significative selon le statut d'exposition.	Les enfants exposés à la cigarette pendant la grossesse ont une réactivité cortisolaire plus marquée.	

	Méthodologie			Résultats		
	Mesure d'exposition	Âge de l'enfant	Mesure de cortisol	Cortisol basal	Cortisol réactif	Cortisol de retour
Consommation prénatale de drogues						
Eiden et al. (2011)	Analyse toxicologique de l'urine de la mère pendant la grossesse ou à l'accouchement. Entrevue structurée (Timeline Follow-Back Interview) et analyse des cheveux de la mère entre 4 et 8 semaines après la naissance (cocaïne).	7 mois	Visite en laboratoire (restriction de mouvements, masques) : Réactif (20 minutes)		Aucune association significative.	
Field et al. (1998)	Analyse toxicologique de l'urine du nouveau-né (cocaïne, cannabis, opiacés).	Premiers jours de vie. 3 mois 6 mois	Cortisol urinaire (basal).	Les enfants exposés aux drogues présentent des concentrations plus faibles de cortisol basal.		
Jacobson et al. (1999)	Entrevue. Analyse toxicologique de l'urine de la mère (cocaïne). À plusieurs reprises pendant la grossesse (moyenne).	13 mois	Évaluation en laboratoire du développement et prise de sang : Basal (pré-) Réactif (30 minutes après la prise de sang)	Les enfants exposés à de hauts niveaux de cocaïne présentent des concentrations basales plus faibles.	Aucune association avec le cortisol réactif.	

	<b>Méthodologie</b>			<b>Résultats</b>		
	<b>Mesure d'exposition</b>	<b>Âge de l'enfant</b>	<b>Mesure de cortisol</b>	<b>Cortisol basal</b>	<b>Cortisol réactif</b>	<b>Cortisol de retour</b>
Magnano et al. (1992)	Rapport maternel ou analyse toxicologique de l'urine de la mère (cocaïne). Peu de temps après la naissance.	Dans les premières semaines de vie.	Examen médical et prise de sang au talon (stimulus non invasif et stimulus invasif) : Basal Réactif (30 minutes après examen) Réactif (30 minutes après prise de sang)	Aucune différence significative.	Les enfants exposés présentent des niveaux de cortisol réactif significativement plus bas à la fois en réponse à l'examen médical et à la prise de sang.	
Oberander et al. (2010)	Entrevue (marijuana). Complétée au 3 <sup>e</sup> trimestre de grossesse.	3 jours de vie.	Prise de sang au talon : Basal (pré-) Réactif (20 minutes) Retour (40 minutes)	Aucune association significative.		
Scafidi et al. (1996)	Analyses toxicologiques de l'urine des enfants à la naissance (cocaïne).	Dans les premiers jours de vie.	Cortisol urinaire (basal).	Les enfants exposés présentent des niveaux de cortisol basal élevés.		
Tantivit et al. (1999)	Rapport maternel ou analyse toxicologique de l'urine des enfants (cocaïne, héroïne)	Dans les premières 48 heures de vie.	Cortisol sanguin (basal).	Les enfants exposés présentent des niveaux plus élevés.		

Figure 1. Diagramme de sélection des études



**Tableau 2.** Caractéristiques des études incluses dans les analyses

<i>Auteurs</i>	<i>N</i>	<i>Type d'exposition</i>	<i>Type de cortisol</i>	<i>Âge de l'enfant</i>	<i>Devis</i>
Azar et al. (2010)	212	Alcool Tabac	Basal	4 mois	Prospectif
Davis et al. (2011)	116	Stress	Réactif Retour	< 1 mois	Prospectif
Eiden et al. (2011)	168	Tabac Alcool Drogues	Réactif	7 mois	Rétrospectif
Field et al. (1998)	84	Drogues	Basal	< 1 mois 3 mois 6 mois	Rétrospectif
Field et al. (2003)	132	Stress	Basal	< 1 mois	Prospectif
Field et al. (2010)	422	Stress	Basal	< 1 mois	Prospectif
Grant et al. (2009)	88	Stress	Basal Réactif Retour	7 mois	Prospectif
Haley et al. (2006)	45	Alcool	Réactif Retour	6 mois	Prospectif

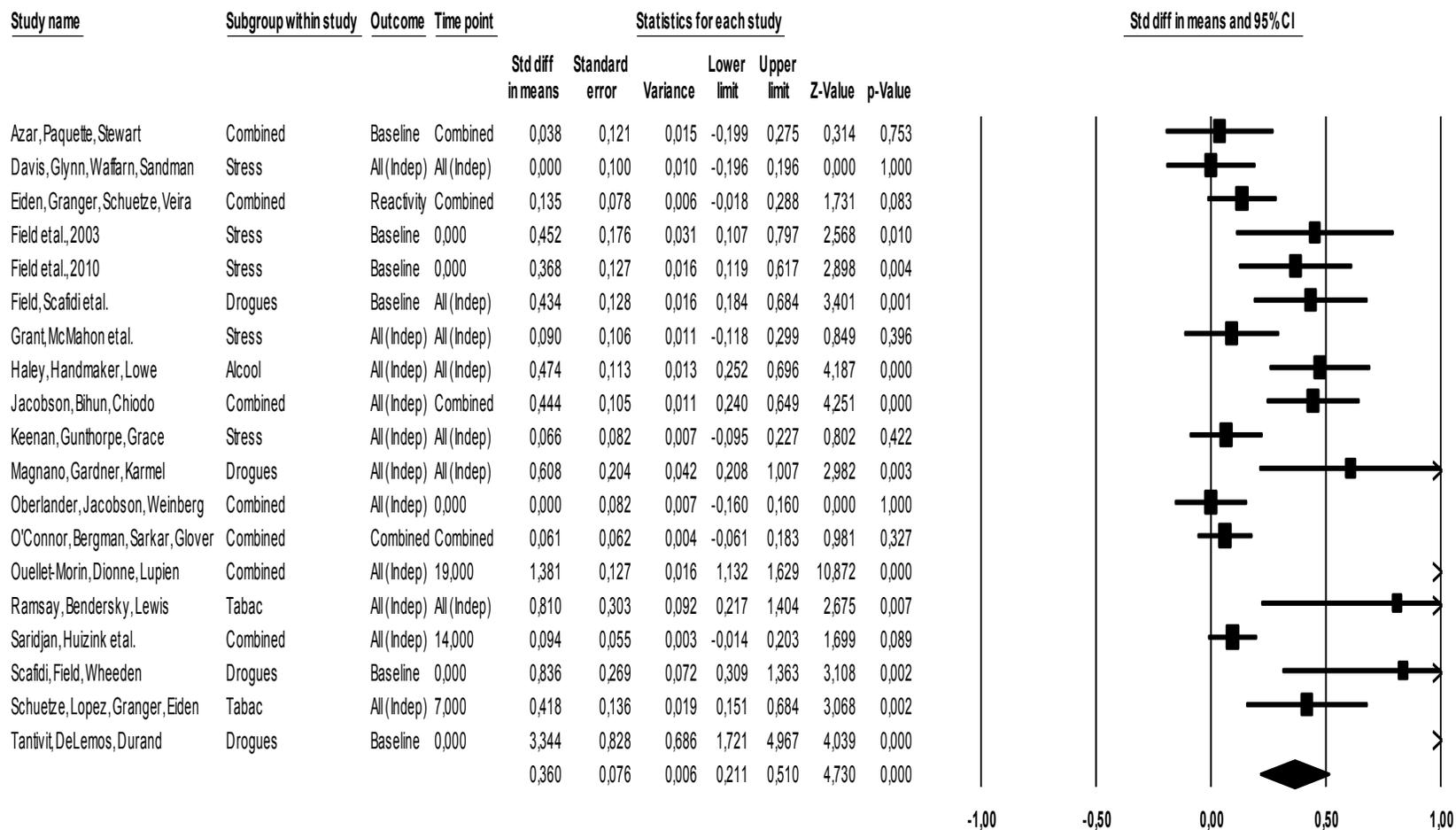
<i>Auteurs</i>	<i>N</i>	<i>Type d'exposition</i>	<i>Type de cortisol</i>	<i>Âge de l'enfant</i>	<i>Devis</i>
Jacobson et al. (1999)	83	Alcool Drogues	Basal Réactif	13 mois	Prospectif
Keenan et al. (2007)	98	Stress	Basal Réactif Retour	< 1 mois	Rétrospectif
Magnano et al. (1992)	46	Drogues	Basal Réactif	< 1 mois	Rétrospectif
O'Connor et al. (2013)	108	Tabac Alcool Stress	Basal Réactif	17 mois	Prospectif
Oberlander et al. (2010)	17	Tabac Drogues	Basal Réactif Retour	< 1 mois	Prospectif
Ouellet-Morin et al. (2011)	154	Tabac Alcool	Basal Réactif	19 mois	Rétrospectif
Ramsay et al. (1996)	25	Tabac	Basal Réactif	2 mois 6 mois	Rétrospectif
Saridjan et al. (2010)	297	Tabac Stress	Autre	14 mois	Prospectif
Scafidi et al. (1996)	60	Drogues	Basal	< 1 mois	Rétrospectif

---

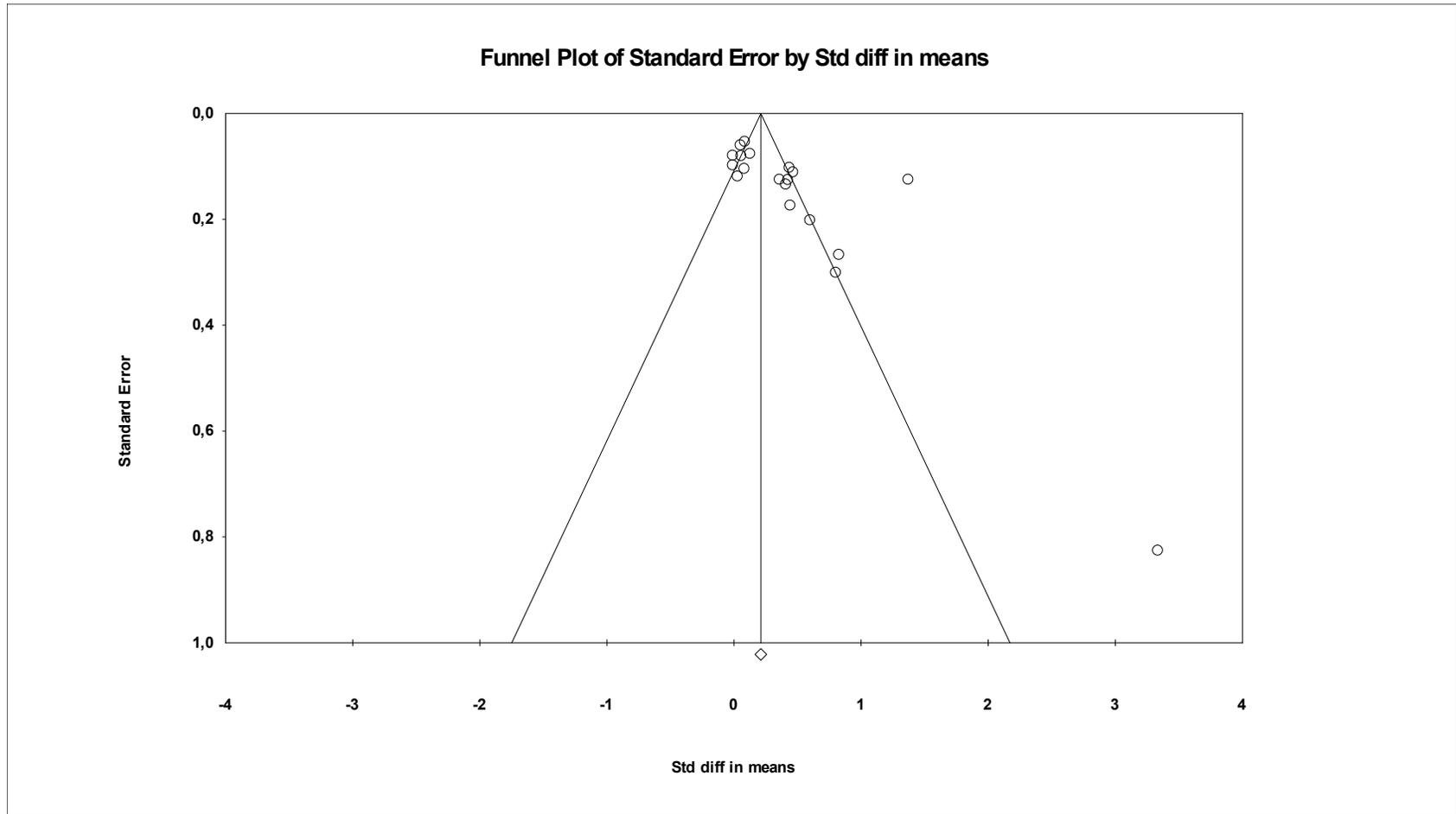
<i>Auteurs</i>	<i>N</i>	<i>Type d'exposition</i>	<i>Type de cortisol</i>	<i>Âge de l'enfant</i>	<i>Devis</i>
Schuetze et al. (2008)	91	Tabac	Basal Réactif	7 mois	Rétrospectif
Tantivit et al. (1999)	14	Drogues	Basal	< 1 mois	Prospectif

---

**Figure 2.** Méta-analyse de l'effet des facteurs prénataux sur la sécrétion de cortisol chez l'enfant



**Figure 3.** Diagramme en entonnoir pour l'analyse du biais de publication



**Tableau 3.** Association entre les facteurs prénataux et la sécrétion de cortisol chez l'enfant pour l'ensemble des études et en fonction des modérateurs

Modérateur	<i>k</i>	<i>N</i>	<i>d</i>	Intervalle de confiance		Contraste <i>Q'</i>	Pente
				Limite inférieure	Limite supérieure		
<b>Ensemble des études</b>	19	2260	.36***	.21	.51		
<b>Direction de l'effet</b>							
Positif	33	1363	.49***	.33	.65		
Négatif	16	1536	.61**	.25	.96		
<i>Contraste</i>						.34	
<b>Type d'exposition</b>							
Stress	27	1261	.09**	.02	.16		
Alcool	17	770	.81**	.35	1.28		
Tabac	17	1072	.21***	.10	.32		
Drogues	15	472	.35***	.16	.53		
<i>Contraste</i>						15.96***	
<b>Type de cortisol</b>							
Basal	27	1634	.50***	.26	.74		
Réactif	32	1039	.29***	.14	.44		
Retour	11	364	.10	-.04	.24		
<i>Contraste</i>						15.70**	
<b>Devis</b>							
Prospectif	11	1534	.21**	.07	.34		
Rétrospectif	8	726	.57**	.23	.90		
<i>Contraste</i>						3.87*	
<b>Trimestre</b>							
Deuxième	15	745	.17**	.07	.27		
Troisième	8	232	.31**	.10	.52		
<i>Contraste</i>						1.39	
<b>Âge de l'enfant</b>							
							.01
<b>Année</b>							
							-.03***

\*  $p < .05$ ; \*\*  $p < .01$ ; \*\*\*  $p < .001$

## Références

- Albers, E. M., Riksen-Walraven, J. M., Sweep, F. C., & de Weerth, C. (2008). Maternal behavior predicts infant cortisol recovery from a mild everyday stressor. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *49*(1), 97-103. doi: 10.1111/j.1469-7610.2007.01818.x
- Azar, R., Paquette, D., & Stewart, D. E. (2010). Prenatal tobacco exposure and cortisol levels in infants of teen mothers. *Journal of Perinatal Medicine*, *38*(6), 689-692. doi: 10.1515/jpm.2010.100
- Bar-Haim, Y., Lamy, D., Pergamin, L., Bakermans-Kranenburg, M. J., & van Ijzendoorn, M. H. (2007). Threat-related attentional bias in anxious and nonanxious individuals: A meta-analytic study. *Psychological Bulletin*, *133*(1), 1-24. doi: 10.1037/0033-2909.133.1.1
- Barker, D. J. (1998). In utero programming of chronic disease. *Clinical Science*, *95*(2), 115-128.
- Barusch, A. S. (2011). New understanding of memory poses challenges for retrospective research. *Journal of Gerontological Social Work*, *54*(8), 751-754. doi: 10.1080/01634372.2011.633481
- Block, R., & Zakay, D. (1997). Prospective and retrospective duration judgments: A meta-analytic review. *Psychonomic Bulletin & Review*, *4*(2), 184-197. doi: 10.3758/BF03209393
- Borenstein, M., Hedges, L. V., Higgins, J. P., & Rothstein, H. R. (2005). Comprehensive Meta-Analysis Version 2.0. Retrieved from [www.meta-analysis.com](http://www.meta-analysis.com)
- Borenstein, M., Hedges, L. V., Higgins, J. P., & Rothstein, H. R. (2009). *Introduction to meta-analysis*. UK: Wiley.
- Bukatko, D., & Daehler, M. W. (2004). The Prenatal Period and Birth. In D. Bukatko & M. W. Daehler (Eds.), *Child Development* (5th ed., pp. 104-146). Boston: Houghton Mifflin Company.
- Chiba, T., Omori, A., Takahashi, K., Tanaka, K., Kudo, K., Manabe, M., . . . Kashiwakura, I. (2010). Correlations between the detection of stress-associated hormone/oxidative stress markers in umbilical cord blood and the physical condition of the mother and neonate. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, *36*(5), 958-964. doi: 10.1111/j.1447-0756.2010.01292.x
- Davis, E. P., Glynn, L. M., Waffarn, F., & Sandman, C. A. (2011). Prenatal maternal stress programs infant stress regulation. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *52*(2), 119-129. doi: 10.1111/j.1469-7610.2010.02314.x
- Duval, S., & Tweedie, R. (2000). Trim and fill: a simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics*, *56*(2), 455-463.

- Eiden, R. D., Granger, D. A., Schuetze, P., & Veira, Y. (2011). Child behavior problems among cocaine-exposed toddlers: Indirect and interactive effects. *Development and Psychopathology*, *23*(2), 539-550. doi: 10.1017/s0954579411000058
- Field, Diego, M., Hernandez-Reif, M., Figueiredo, B., Deeds, O., Ascencio, A., . . . Kuhn, C. (2010). Comorbid depression and anxiety effects on pregnancy and neonatal outcome. *Infant Behavior & Development*, *33*(1), 23-29. doi: 10.1016/j.infbeh.2009.10.004
- Field, Diego, M., Hernandez-Reif, M., Schanberg, S., Kuhn, C., Yando, R., & Bendell, D. (2003). Pregnancy anxiety and comorbid depression and anger: effects on the fetus and neonate. *Depression and Anxiety*, *17*(3), 140-151. doi: 10.1002/da.10071
- Field, T. M., Scafidi, F., Pickens, J., Prodromidis, M., Pelaez-Nogueras, M., Torquati, J., . . . Kuhn, C. (1998). Polydrug-using adolescent mothers and their infants receiving early intervention. *Adolescence*, *33*(129), 117-143.
- Gitau, R., Cameron, A., Fisk, N. M., & Glover, V. (1998). Fetal exposure to maternal cortisol. *The Lancet*, *352*(9129), 707-708.
- Glover, V., O'Connor, T. G., & O'Donnell, K. (2010). Prenatal stress and the programming of the HPA axis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *35*(1), 17-22. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.11.008
- Goland, R. S., Jozak, S., Warren, W. B., Conwell, I. M., Stark, R. I., & Tropper, P. J. (1993). Elevated levels of umbilical cord plasma corticotropin-releasing hormone in growth-retarded fetuses. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *77*(5), 1174-1179. doi: doi:10.1210/jcem.77.5.8077309
- Grant, K. A., McMahon, C., Austin, M. P., Reilly, N., Leader, L., & Ali, S. (2009). Maternal prenatal anxiety, postnatal caregiving and infants' cortisol responses to the still-face procedure. *Developmental Psychobiology*, *51*(8), 625-637. doi: 10.1002/dev.20397
- Gutteling, B. M., de Weerth, C., & Buitelaar, J. K. (2005). Prenatal stress and children's cortisol reaction to the first day of school. *Psychoneuroendocrinology*, *30*(6), 541-549. doi: 10.1016/j.psyneuen.2005.01.002
- Haley, D. W., Handmaker, N. S., & Lowe, J. (2006). Infant stress reactivity and prenatal alcohol exposure. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *30*(12), 2055-2064. doi: 10.1111/j.1530-0277.2006.00251.x
- Hellemans, K. G., Sliwowska, J. H., Verma, P., & Weinberg, J. (2010). Prenatal alcohol exposure: fetal programming and later life vulnerability to stress, depression and anxiety disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *34*(6), 791-807. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.06.004
- Jacobson, S. W., Bihun, J. T., & Chiodo, L. M. (1999). Effects of prenatal alcohol and cocaine exposure on infant cortisol levels. *Development and Psychopathology*, *11*(2), 195-208.

- Kauppila, A., Koivisto, M., Pukka, M., & Tuimala, R. (1978). Umbilical cord and neonatal cortisol levels. Effect of gestational and neonatal factors. *Obstetric & Gynecology*, 52(6), 666-672.
- Keenan, K., Gunthorpe, D., & Grace, D. (2007). Parsing the relations between SES and stress reactivity: examining individual differences in neonatal stress response. *Infant Behavior and Development*, 30(1), 134-145. doi: 10.1016/j.infbeh.2006.08.001
- Lewis, A., Galbally, M., Gannon, T., & Symeonides, C. (2014). Early life programming as a target for prevention of child and adolescent mental disorders. *BMC Medicine*, 12(1), 33.
- Loman, M. M., & Gunnar, M. R. (2010). Early experience and the development of stress reactivity and regulation in children. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 34(6), 867-876. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.05.007
- Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M. R., & Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(6), 434-445. doi: 10.1038/nrn2639
- Magnano, C. L., Gardner, J. M., & Karmel, B. Z. (1992). Differences in salivary cortisol levels in cocaine-exposed and noncocaine-exposed NICU infants. *Developmental Psychobiology*, 25(2), 93-103. doi: 10.1002/dev.420250203
- Martin, R. P., Noyes, J., & Wisenbaker, J. M. (1999). Prediction of early childhood negative emotionality and inhibition from maternal distress during pregnancy. *Merrill-Palmer Quarterly*, 45(3), 370-391.
- Matthews, S. G. (2002). Early programming of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 13(9), 373-380.
- McCormick, C. M., Smythe, J. W., Sharma, S., & Meaney, M. J. (1995). Sex-specific effects of prenatal stress on hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress and brain glucocorticoid receptor density in adult rats. *Developmental brain research*, 84(1), 55-61.
- McDonald, S. D., Walker, M., Perkins, S. L., Beyene, J., Murphy, K., Gibb, W., & Ohlsson, A. (2006). The effect of tobacco exposure on the fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 113(11), 1289-1295. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.01089.x
- Meaney, M. J., Szyf, M., & Seckl, J. R. (2007). Epigenetic mechanisms of perinatal programming of hypothalamic-pituitary-adrenal function and health. *Trends in Molecular Medicine*, 13(7), 269-277. doi: 10.1016/j.molmed.2007.05.003
- O'Connor, Heron, J., Golding, J., Beveridge, M., & Glover, V. (2002). Maternal antenatal anxiety and children's behavioural/emotional problems at 4 years Report from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *The British Journal of Psychiatry*, 180(6), 502-508.

- O'Connor, T. G., Bergman, K., Sarkar, P., & Glover, V. (2013). Prenatal cortisol exposure predicts infant cortisol response to acute stress. *Developmental Psychobiology*, *55*(2), 145-155. doi: 10.1002/dev.21007
- Oberlander, T. F., Jacobson, S. W., Weinberg, J., Grunau, R. E., Molteno, C. D., & Jacobson, J. L. (2010). Prenatal alcohol exposure alters biobehavioral reactivity to pain in newborns. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *34*(4), 681-692. doi: 10.1111/j.1530-0277.2009.01137.x
- Ouellet-Morin, I., Dionne, G., Lupien, S. J., Muckle, G., Cote, S., Perusse, D., . . . Boivin, M. (2011). Prenatal alcohol exposure and cortisol activity in 19-month-old toddlers: an investigation of the moderating effects of sex and testosterone. *Psychopharmacology*, *214*(1), 297-307. doi: 10.1007/s00213-010-1955-z
- Ramsay, D. S., Bendersky, M. I., & Lewis, M. (1996). Effect of prenatal alcohol and cigarette exposure on two- and six-month-old infants' adrenocortical reactivity to stress. *Journal of Pediatric Psychology*, *21*(6), 833-840. doi: 10.1093/jpepsy/21.6.833
- Saridjan, N. S., Huizink, A. C., Koetsier, J. A., Jaddoe, V. W., Mackenbach, J. P., Hofman, A., . . . Tiemeier, H. (2010). Do social disadvantage and early family adversity affect the diurnal cortisol rhythm in infants? The Generation R Study. *Hormones and Behavior*, *57*(2), 247-254. doi: 10.1016/j.yhbeh.2009.12.001
- Scafidi, F. A., Field, T. M., Wheeden, A., Schanberg, S., Kuhn, C., Symanski, R., . . . Bandstra, E. S. (1996). Cocaine-exposed preterm neonates show behavioral and hormonal differences. *Pediatrics*, *97*(6), 851-855.
- Schuetze, P., Lopez, F. A., Granger, D. A., & Eiden, R. D. (2008). The association between prenatal exposure to cigarettes and cortisol reactivity and regulation in 7 month-old infants. *Developmental Psychobiology*, *50*(8), 819-834. doi: 10.1002/dev.20334
- Sutton, A. J., Duval, S. J., Tweedie, R. L., Abrams, K. R., & Jones, D. R. (2000). Empirical assessment of effect of publication bias on meta-analyses. *BMJ*, *320*(7249), 1574-1577. doi: 10.1136/bmj.320.7249.1574
- Tabachnik, B. G., & Fidell, L. S. (2011). *Using multivariate statistics* (4th ed.). Boston: Allyn & Bacon.
- Tantivit, P., deLemos, R. A., & Durand, M. (1999). Serum cortisol levels in very low birth weight infants of substance-abusing mothers. *Journal of Perinatology*, *19*(1), 9-13.
- Tarabulsky, G. M., Pearson, J., Vaillancourt-Morel, M. P., Bussièrès, E. L., Madigan, S., Lemelin, J. P., . . . & Royer, F. (2014). Meta-analytic findings of the relation between maternal prenatal stress and anxiety and child cognitive outcome. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, *35*(1), 38-43.

- Tronick, E., Als, H., Adamson, L., Wise, S., & Brazelton, T. B. (1978). The infant's response to entrapment between contradictory messages in face-to-face interaction. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry*, 17(1), 1-13.
- Van den Bergh, B. R. H., Mulder, E. J. H., Mennes, M., & Glover, V. (2005). Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioural development of the fetus and child: Links and possible mechanisms. A review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 29(2), 237-258. doi: 10.1016/j.neubiorev.2004.10.007
- van Gelder, M. M. H. J., & Roeleveld, N. (2011). Validation of maternal self-report in retrospective studies. *Early Human Development*, 87(1), 43-44.
- Varvarigou, A. A., Liatsis, S. G., Vassilakos, P., Decavalas, G., & Beratis, N. G. (2009). Effect of maternal smoking on cord blood estriol, placental lactogen, chorionic gonadotropin, FSH, LH, and cortisol. *Journal of Perinatal Medicine*, 37(4), 364-369. doi: 10.1515/jpm.2009.028
- Varvarigou, A. A., Petsali, M., Vassilakos, P., & Beratis, N. G. (2006). Increased cortisol concentrations in the cord blood of newborns whose mothers smoked during pregnancy. *Journal of Perinatal Medicine*, 34(6), 466-470. doi: 10.1515/jpm.2006.091
- Weinberg, J., Sliwowska, J. H., Lan, N., & Hellemans, K. G. (2008). Prenatal alcohol exposure: foetal programming, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and sex differences in outcome. *Journal of Neuroendocrinology*, 20(4), 470-488. doi: 10.1111/j.1365-2826.2008.01669.x
- Welberg, & Seckl, J. R. (2001). Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of the brain. *Journal of Neuroendocrinology*, 13(2), 113-128.
- Welberg, Thirivikraman, K. V., & Plotsky, P. M. (2005). Chronic maternal stress inhibits the capacity to up-regulate placental 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity. *Journal of Endocrinology*, 186(3), R7-R12. doi: 10.1677/joe.1.06374



**Chapitre III : Association entre le stress maternel prénatal et le développement cognitif de l'enfant : rôle de la sécrétion de cortisol de l'enfant et de la sensibilité maternelle**



## Résumé

Plusieurs études suggèrent que la sécrétion de cortisol de l'enfant et la sensibilité maternelle puissent agir comme médiateurs dans l'association entre le stress maternel prénatal et le développement cognitif de l'enfant. L'objectif de la présente étude est de tester ces modèles de médiation ainsi que de vérifier la présence d'effets directs du stress maternel prénatal, de la sécrétion de cortisol de l'enfant et de la sensibilité maternelle sur le développement cognitif de l'enfant. L'étude permet également d'examiner la présence d'effets d'interaction entre le stress maternel prénatal et la sécrétion de cortisol de l'enfant ou la sensibilité maternelle dans la prédiction du développement cognitif de l'enfant. Le stress maternel prénatal a été mesuré pendant la grossesse auprès d'un échantillon de 120 mères. Une visite à domicile alors que les enfants étaient âgés de 3 mois a permis d'obtenir des mesures de développement cognitif, de cortisol réactif et de sensibilité maternelle. Les résultats démontrent que la sensibilité maternelle prédit de façon directe le développement cognitif de l'enfant, alors que la sécrétion de cortisol de l'enfant y est associée de façon marginalement significative. Aucun effet de médiation ni de modération n'est documenté. Les résultats soutiennent ainsi principalement l'hypothèse de programmation postnatale et une contribution potentielle des facteurs propres à la physiologie de l'enfant dans la prédiction du développement cognitif en bas âge.

La programmation fœtale est un phénomène bien documenté, selon lequel les événements survenant à certaines périodes dans l'environnement intra-utérin peuvent influencer le développement du fœtus à long terme (Clark, 1998; Glover, 2014; Glover, O'Connor, & O'Donnell, 2010; Lewis, Galbally, Gannon, & Symeonides, 2014). La période prénatale est une période déterminante qui se caractérise par une très importante plasticité du cerveau, permettant à différentes conditions intra-utérines de modifier sa structure ou son fonctionnement, ainsi que l'élaboration de tissus et d'autres organes (Lewis et al., 2014; Maccari et al., 2003). Ces effets dépendent du moment d'exposition du fœtus aux conditions prénatales adverses et peuvent résulter en des conséquences à long terme sur les comportements, la santé et la physiologie des enfants et des adultes (Glover, O'Connor, et al., 2010). Glover (2014) propose d'ailleurs que la programmation fœtale est particulièrement importante dans l'étude et la compréhension des facteurs qui contribuent au développement de diverses psychopathologies.

À cet effet, plusieurs études rapportent une association entre les conditions prénatales (stress vécu par la mère, exposition du fœtus à diverses substances tératogènes) et la présence de problèmes de santé à l'âge adulte tels que le diabète, l'hypertension et les maladies cardiaques (Hellemans, Sliwowska, Verma, & Weinberg, 2010). Hellemans et al. (2010) ajoutent que les conditions intra-utérines auraient une influence indépendante de celle des facteurs liés au mode de vie à l'âge adulte, incluant le tabagisme, la consommation d'alcool et le manque d'exercice physique.

Parmi les conditions intra-utérines adverses, le stress maternel prénatal est maintenant considéré comme un facteur de programmation important. Chez les enfants, un environnement prénatal caractérisé par du stress maternel élevé a été associé à des problèmes comportementaux et émotionnels tels que l'anxiété, la dépression et les troubles du comportement (Glover, 2014; O'Donnell, Glover, Barker, & O'Connor, 2014), de même qu'à des problèmes de sommeil et à des performances cognitives diminuées (Glover, 2014; Tarabulsy et al., 2014).

Dans les dernières années, une attention particulière a été portée à la programmation fœtale du développement cognitif de l'enfant par le stress maternel prénatal. Une méta-analyse récente a d'ailleurs examiné l'association entre ces deux variables chez les enfants âgés entre 0 et 5 ans (Tarabulsy et al., 2014) et a démontré une association significative et inverse entre le stress maternel prénatal et le développement cognitif durant la petite enfance. Une autre étude (Zhu et

al., 2014) vérifie également cette association auprès d'un échantillon sélectionné pour l'absence de risque médical chez la mère et chez l'enfant, permettant ainsi de contrôler l'effet potentiel de complications de grossesse ou des conditions de naissance de l'enfant. Dans cette étude, le stress maternel prénatal a été évalué par des événements de vies vécus au premier trimestre de grossesse. Les auteurs rapportent que l'exposition au stress maternel prénatal est liée à une diminution de 7 points sur l'échelle de développement cognitif du *Bayley Scales of Infant Development* administrée à 17 mois. Les résultats suggèrent donc une atteinte significative du développement cognitif qui pourrait avoir des conséquences à long terme. Finalement, Bergman et ses collègues (Bergman, Sarkar, O'Connor, Modi, & Glover, 2007) documentent que le stress prénatal est responsable de 17% de la variance des scores obtenus à l'échelle cognitive du *Bayley Scales of Infant Development-II* chez des enfants âgés entre 14 et 19 mois, soulignant l'importance de mieux comprendre les mécanismes à la base de cette association.

Deux principaux mécanismes sont proposés afin d'expliquer le lien entre le stress maternel prénatal et le développement cognitif de l'enfant : le fonctionnement de l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénal (HPS) et l'influence de l'environnement postnatal. Les prochaines sections décriront les résultats qui soutiennent ces deux hypothèses de médiation.

### **Hypothèse de médiation par la sécrétion de cortisol de l'enfant**

Un des mécanismes souvent proposés afin d'expliquer l'association entre les conditions prénatales et le développement de l'enfant est le dérèglement du fonctionnement de l'axe HPS de l'enfant, dont la sécrétion de cortisol constitue le produit final nous aidant à mesurer son activité (Clark, 1998; Gunnar & Vazquez, 2001; O'Donnell et al., 2014; Slopen, McLaughlin, & Shonkoff, 2014). Huizink, Mulder et Buitelaar (2004) suggèrent que plutôt que d'avoir un effet direct et spécifique sur le développement de l'enfant, le stress prénatal aurait pour effet de dérégler l'organisation des systèmes physiologiques (dont l'axe HPS) qui seraient impliqués dans l'apparition de difficultés subséquentes. Ainsi, le stress maternel prénatal aurait pour effet de programmer le fonctionnement de l'axe HPS chez l'enfant. Plusieurs auteurs (Glover, O'Connor, & O'Donnell, 2010; Lupien, McEwen, Gunnar, & Heim, 2009; Matthews, 2002) avancent que le mécanisme à l'origine de cette programmation du fonctionnement de l'axe HPS par le stress prénatal serait l'exposition accrue du fœtus au cortisol de la mère. Lors de situations stressantes,

la mère sécrète davantage de cortisol qui traverse en partie la barrière placentaire et peut modifier le développement des organes associés à la réponse cortisolaire chez l'enfant.

L'exposition du fœtus à des circonstances pouvant modifier le développement de certains aspects de son système neuroendocrinien, responsable de la sécrétion de cortisol, pourrait ainsi constituer une vulnérabilité physiologique pour la suite du développement de l'enfant et pour sa santé de façon plus générale (Hellemans et al., 2010; Lewis et al., 2014). Deux types d'études soutiennent ce mécanisme proposé : les études associant le stress maternel prénatal à la sécrétion de cortisol de l'enfant et les études vérifiant le lien entre la sécrétion de cortisol et le développement cognitif.

#### **Association entre le stress maternel prénatal et la sécrétion de cortisol chez l'enfant.**

Plusieurs auteurs rapportent que le fonctionnement de l'axe HPS est particulièrement sensible à un effet de programmation fœtale et il s'agit de l'un des aspects du développement le plus fréquemment étudié en lien avec cette hypothèse (Matthews, 2002; Weinberg, Sliwowska, Lan, & Hellemans, 2008). Les mesures les plus souvent utilisées pour examiner le lien entre les facteurs de programmation et le fonctionnement de l'axe HPS sont les mesures de cortisol chez l'enfant. Une méta-analyse récente (Pearson, Tarabulsy, & Bussièrès, 2015) a recensé les études vérifiant le lien entre divers facteurs prénataux et la sécrétion de cortisol durant la petite enfance. Les résultats démontrent une association significative entre le stress maternel prénatal et la sécrétion de cortisol chez les enfants. Cette étude supporte l'hypothèse voulant que le stress prénatal agisse sur l'axe HPS durant la période prénatale. Il est important de noter que dans cette méta-analyse, les enfants les plus vieux n'étaient âgés que de 19 mois.

Glover et ses collaborateurs (2010) ont également proposé une revue de la littérature s'intéressant à l'association entre le stress prénatal et la sécrétion de cortisol. Les auteurs ont recensé 11 études vérifiant ce lien avec des mesures de stress variées telles que des questionnaires, l'exposition à des événements stressants ou traumatiques ou des évaluations de l'anxiété spécifique à la grossesse. Les participants ont été retenus de la naissance jusqu'au début de l'âge adulte, avec cinq études vérifiant l'association chez des enfants âgés entre 4 et 15 ans. Toutes les études rapportent au moins une association significative entre le stress maternel prénatal et une mesure de cortisol chez l'enfant. Les résultats suggèrent donc que la relation se

maintient au-delà de 19 mois et serait observable chez les adolescents et même chez les jeunes adultes.

### **Associations entre la sécrétion de cortisol chez l'enfant et le développement cognitif.**

Plusieurs études rapportent également des liens entre le fonctionnement de l'axe HPS chez les enfants et le développement cognitif. Des niveaux élevés de cortisol sont dommageables pour plusieurs régions cérébrales et peuvent affecter le fonctionnement cognitif global (Huizink et al., 2004). L'hippocampe, une région grandement impliquée dans la mémoire, est particulièrement sensible aux concentrations élevées de glucocorticoïdes (Goodyer, Park, Netherton, & Herbert, 2001). Saridjan et ses collaborateurs (2013) ont utilisé un devis longitudinal pour vérifier l'association entre le fonctionnement de l'axe HPS de l'enfant et son développement cognitif. Des échantillons de salive ont été recueillis chez près de 300 enfants âgés de 14 mois. Une mesure de développement du langage a été administrée aux enfants lorsqu'ils étaient âgés de 18 mois et les mères ont rapporté le développement cognitif non verbal de leurs enfants à 30 mois. De façon générale, les résultats suggèrent qu'une sécrétion circadienne typique (une augmentation franche au réveil suivie de niveaux relativement bas au cours de la journée) est associée à un meilleur développement cognitif en bas âge. Plus particulièrement, une plus grande réponse cortisolaire au lever diminue le risque d'observer un délai dans la compréhension du langage ou dans le fonctionnement cognitif non verbal. De plus, une sécrétion totale plus élevée au cours de la journée augmenterait le risque que l'enfant présente un délai quant à la production du langage.

Blair et ses collègues (Blair, Granger, & Peters Razza, 2005) ont quant à eux vérifié le lien entre la sécrétion cortisolaire et les fonctions exécutives des enfants. Les fonctions exécutives font référence à l'habileté de l'enfant à inhiber une réponse automatique, à manipuler mentalement de l'information, à maintenir de l'information dans la mémoire de travail et à démontrer une certaine flexibilité mentale. Il s'agit d'un concept important dans le développement de l'enfant, les fonctions exécutives étant associées au développement social et à la compétence académique chez les jeunes adultes (Blair et al., 2005). Dans le cadre de leur étude, trois échantillons de salive ont été recueillis auprès de 169 enfants de 5 ans provenant de milieux défavorisés. Ces échantillons obtenus lors des tâches d'évaluation représentent le niveau de base, la réactivité cortisolaire, et la capacité de revenir à un niveau de base par la suite. Les

fonctions exécutives ont été mesurées à l'aide d'une tâche d'inhibition (à l'aide d'un bâton de bois, taper deux fois sur la table lorsque l'examineur tape une fois, et taper une fois lorsque l'examineur tape deux fois) et d'une tâche de déplacement de l'attention (sélections d'items selon des consignes différentes). Les résultats démontrent que des niveaux faibles de cortisol basal et de retour, accompagnés d'un niveau de cortisol réactif plus élevé, sont associés à de meilleures capacités d'inhibition et de déplacement de l'attention. En d'autres termes, un fonctionnement typique de l'axe HPS, caractérisé par une réactivité modérée et des niveaux plus faibles de cortisol basal et de retour, est lié à de meilleures fonctions exécutives chez les enfants à l'entrée à l'école.

Ces études, ainsi que celles sur l'association entre le stress maternel prénatal et la sécrétion de cortisol, documentent bien les liens qui sont à la base de l'hypothèse selon laquelle l'association entre le stress maternel prénatal et le développement cognitif de l'enfant serait médiatisée par le fonctionnement de l'axe HPS chez l'enfant.

**Étude de médiation.** À notre connaissance, aucune étude n'explore directement l'hypothèse selon laquelle la sécrétion de cortisol chez l'enfant joue un rôle médiateur dans l'association entre le stress maternel prénatal et le développement cognitif de l'enfant. Toutefois, une étude explore le rôle médiateur du cortisol dans des contextes similaires.

Van den Bergh et ses collaborateurs (Van den Bergh, Van Calster, Smits, Van Huffel, & Lagae, 2008) ont effectué une étude prospective longitudinale où des mères ont complété des mesures de stress prénatal à trois reprises pendant la grossesse et à quelques reprises après la naissance de l'enfant. Au total, 58 adolescents âgés de 15 ans en moyenne ont rapporté leurs symptômes dépressifs et ont fourni trois échantillons de salive au cours d'une journée, permettant de tracer un profil de sécrétion cortisolaire. Les résultats de cette étude démontrent d'abord que l'anxiété prénatale mesurée entre la 12<sup>e</sup> et la 22<sup>e</sup> semaine de grossesse est le seul prédicteur prénatal du profil de sécrétion cortisolaire. Plus précisément, davantage d'anxiété maternelle prénatale est associée à un patron aplati de sécrétion de cortisol, où les valeurs au lever sont plus basses et les valeurs au coucher plus élevées que pour les enfants de mères non stressées. De plus, l'anxiété prénatale au deuxième trimestre (entre 12 et 22 semaines) prédit la présence d'humeur dépressive chez les filles adolescentes. Le patron plat de sécrétion cortisolaire observé est aussi prédictif de la présence d'humeur dépressive, encore une fois chez les filles seulement. Les

analyses indiquent également que chez les filles uniquement, il y a un effet de l'exposition prénatale à l'anxiété maternelle sur la présence de symptômes dépressifs qui peut être expliqué en partie par un profil de sécrétion cortisolairé aplati. Cet effet de médiation demeure après avoir contrôlé l'effet du risque obstétrique et l'anxiété maternelle postnatale.

Cette étude soutient l'hypothèse selon laquelle le fonctionnement de l'axe HPS pourrait agir comme médiateur dans l'association entre les conditions prénatales et certaines caractéristiques du développement de l'enfant, et ce même plusieurs années après la naissance. Toutefois, elle ne permet pas de comprendre précisément l'association entre le stress maternel prénatal et le développement cognitif pendant la petite enfance. De plus, bien que le stress maternel soit également mesuré après la naissance de l'enfant, cette étude ne tient pas compte de variables de l'environnement postnatal ayant une influence directe sur l'enfant.

### **Hypothèse de médiation par l'environnement postnatal**

Une autre hypothèse avancée pour expliquer l'association entre le stress maternel prénatal et le développement cognitif de l'enfant est en lien avec l'hypothèse de programmation postnatale. L'hypothèse de programmation postnatale propose qu'au même titre que l'environnement prénatal, l'environnement postnatal peut exercer une influence notable sur le développement durant l'enfance (Luecken & Lemery, 2004). Les études animales suggèrent en effet que la plasticité du cerveau s'étend jusqu'à la période postnatale et que les expériences précoces pourraient avoir un effet à long terme sur le développement (Grant, McMahon, Reilly, & Austin, 2010). Dans ce contexte, il est possible de concevoir que l'environnement prénatal serait perçu comme un indicateur de difficultés à venir dans l'environnement postnatal, mais c'est ce dernier qui agirait sur le développement de l'enfant.

En début de vie, le facteur le plus important faisant partie de l'environnement de l'enfant concerne la qualité des comportements maternels interactifs, ou la sensibilité maternelle manifestée lors d'interactions avec l'enfant (Gunnar & Fisher, 2006). La sensibilité maternelle réfère à la capacité de la mère à percevoir les signaux de son enfant, à les interpréter correctement et à y répondre de façon appropriée. Bref, la sensibilité maternelle concerne le caractère prévisible, cohérent et chaleureux des comportements de la mère en interaction avec son enfant (Ainsworth, Blehar, Waters, & Wall, 1978; Tarabulsky, Moran, Pederson, Provost, & Larose,

2011). Au fil des interactions sensibles que la mère offre à son enfant, ce dernier peut développer des stratégies de régulation comportementale et émotionnelle, favorisant un développement optimal (Grant et al., 2010). De plus, un parent sensible donne à l'enfant une base à partir de laquelle il explore son environnement. Une mère sensible est en effet plus portée à montrer des objets à son enfant et à l'exposer à différentes situations de façon appropriée à ses capacités sur le plan développemental (Ainsworth et al., 1978). Dans cette perspective, un enfant qui interagit avec une mère davantage sensible est en mesure de mieux interpeler différentes caractéristiques de son environnement et d'en apprendre le fonctionnement, créant ainsi plus d'autonomie et de compétence chez lui (Lemelin, Tarabulsky, & Provost, 2006; NICHD, 2005). Il est donc proposé que la sensibilité maternelle puisse expliquer l'association entre le stress maternel prénatal et le développement cognitif de l'enfant. Les sections qui suivent présentent les résultats d'études soutenant cette hypothèse de médiation.

**Associations entre le stress maternel prénatal et la sensibilité maternelle.** Très peu d'études ont mesuré à la fois des facteurs de l'environnement prénatal et des facteurs de l'environnement postnatal, et aucune étude recensée n'examine la relation entre le stress maternel prénatal et la sensibilité maternelle. Bien qu'il s'agisse d'une lacune importante dans l'état actuel des recherches sur les expériences précoces, il est possible d'utiliser les études sur le stress postnatal afin de réfléchir à cette association. Une continuité est effectivement démontrée entre le stress maternel vécu pendant la grossesse et le stress rapporté par la mère en période postnatale (Dipietro, Costigan, & Sipsma, 2008).

L'étude de Peirera et ses collègues (2012) examine le lien entre le stress et la sensibilité maternelle. Dans un échantillon normatif à faible risque, ils ont mesuré le stress parental et la sensibilité maternelle auprès de dyades dont les enfants étaient âgés d'environ 16 mois. Les résultats démontrent une corrélation négative significative entre chacune des échelles de l'Indice de stress parental (détresse parentale, interaction dysfonctionnelle, enfant difficile et échelle totale) et la sensibilité maternelle interactive mesurée à domicile lors de tâches de la vie quotidienne et lors d'une tâche de frustration pour l'enfant. Ces résultats suggèrent une relation négative entre le stress parental en début de vie de l'enfant et le niveau de sensibilité maternelle interactive. D'autres auteurs (Kaitz, Maytal, Devor, Bergman, & Mankuta, 2010) suggèrent également que les mères qui présentent un diagnostic de trouble anxieux pendant la période

postnatale pourraient agir de manière exagérée pendant une période de jeu ou encore démontrer un engagement moins important que les mères non anxieuses.

### **Associations entre la sensibilité maternelle et le développement cognitif de l'enfant.**

Plusieurs études ont vérifié l'association entre la sensibilité maternelle interactive en début de vie et le développement cognitif de l'enfant. Page, Wilhelm, Gamble et Card (2010) ont examiné cette relation en début de vie, chez des enfants âgés de 10 mois. Dans le cadre de leur étude, la sensibilité maternelle a été mesurée pendant une période de jeu entre le parent et l'enfant. Un aspect particulier de la sensibilité, la stimulation verbale, a été mesuré à partir de cette tâche d'interaction. Les résultats démontrent que la stimulation verbale de la mère prédit de façon significative le développement cognitif de l'enfant mesuré par l'échelle mentale du *Bayley Scales of Infant Development* en contrôlant l'effet des variables sociodémographiques. Une relation similaire est observée par Lemelin, Tarabulsky et Provost (2006) dans un échantillon comprenant un sous-groupe de mères adolescentes à risque sur le plan psychosocial. Les auteurs ont mesuré la sensibilité maternelle dans le cadre de visites à domicile incluant une période de jeu entre la mère et l'enfant et des tâches qui exigent que la mère divise son attention entre les besoins de son enfant et des questionnaires à compléter. Le développement cognitif a également été mesuré par l'échelle mentale du *Bayley Scales of Infant Development* alors que les enfants étaient âgés de 36 mois. Les analyses démontrent que la sensibilité maternelle est un prédicteur significatif du développement cognitif à l'âge préscolaire, même en contrôlant l'effet du fonctionnement cognitif plus tôt durant la petite enfance. De plus, les auteurs rapportent que la sensibilité maternelle agit comme médiateur partiel de la relation entre le risque psychosocial et le développement cognitif de l'enfant, soulignant l'importance de cette variable dans le développement de l'enfant.

Une autre étude a également vérifié cette association auprès de 360 dyades dont certains enfants présentaient un très petit poids de naissance (Smith, Landry, & Swank, 2006). Ils ont mesuré la sensibilité maternelle à domicile pendant des périodes de jeu parent-enfant et lors des activités de la vie quotidienne. Deux mesures de sensibilité ont été obtenues : une pendant la petite enfance et une autre à l'âge préscolaire. Le développement cognitif a été mesuré à l'aide du test d'intelligence de Stanford-Binet à plusieurs reprises entre l'âge de 3 et 10 ans. Les résultats révèlent que pour l'échantillon total, sans tenir compte du poids de naissance, les enfants qui

reçoivent des soins sensibles à travers l'enfance obtiennent de meilleurs scores de développement cognitif. À 10 ans, les enfants qui ont vécu des interactions de moins bonne qualité à la petite enfance et à l'âge préscolaire obtiennent en moyenne un score de quotient intellectuel de 10 points moins élevé que celui des enfants dont les mères sont sensibles.

De plus, une méta-analyse a vérifié l'effet de diverses interventions offertes à des mères adolescentes sur le développement cognitif de leurs enfants (Baudry, Tarabulsky, Atkinson, Pearson, & St-Pierre, soumis). Les interventions recensées ont été regroupées selon qu'elles visent à offrir un soutien social aux mères ou qu'elles visent directement à améliorer leur sensibilité interactive. Les résultats démontrent qu'en comparaison avec les interventions qui ne la ciblent pas, les interventions qui ciblent la sensibilité maternelle lors d'interactions avec leur enfant modifient de façon plus importante le développement cognitif des enfants. Ces résultats soutiennent l'hypothèse de programmation postnatale et démontrent l'influence positive et significative que peut avoir la sensibilité maternelle sur le développement cognitif des enfants.

**Étude de médiation.** Une étude recensée permet de vérifier à la fois le rôle médiateur du cortisol et de l'environnement postnatal dans l'association entre les facteurs prénataux et le développement cognitif de l'enfant. Bien que cette étude n'évalue pas le stress maternel prénatal ou la sensibilité maternelle de façon directe, les variables utilisées permettent d'illustrer les relations présentes entre les facteurs prénataux et postnataux, la sécrétion de cortisol de l'enfant et le développement cognitif pendant l'enfance. Conradt et ses collègues (Conradt et al., 2014) ont mesuré de façon rétrospective la consommation prénatale de substances telles que la cocaïne, l'alcool et le tabac dans un échantillon de mères afro-américaines, à risque sur le plan social. De plus, afin de calculer un score d'adversité précoce, ils ont évalué l'exposition de l'enfant à différents facteurs de risque entre la naissance et l'âge de 6 ans. Ces facteurs de risque incluent la consommation maternelle, le statut socio-économique, la santé mentale de la mère et l'implication des services de protection de l'enfance, tous des marqueurs de l'environnement postnatal. Alors que les enfants étaient âgés de 11 ans, ils ont recueilli du cortisol salivaire lors d'une tâche suscitant un stress social et ont mesuré les fonctions exécutives des enfants par des tests de mémoire de travail et de planification. Les résultats suggèrent qu'une exposition accrue aux substances tératogènes en période prénatale serait associée à davantage d'adversité en début de vie. L'adversité précoce serait également associée à une diminution du cortisol réactif, qui à

son tour serait lié à un niveau de fonctionnement exécutif moindre. L'analyse de médiation démontre un effet indirect par lequel l'adversité précoce et le cortisol réactif de l'enfant expliqueraient 25% de l'effet total de l'exposition prénatale aux substances sur les fonctions exécutives de l'enfant. Ces résultats soutiennent l'importance d'examiner la contribution de la sécrétion de cortisol de l'enfant et de l'environnement postnatal afin d'expliquer l'association entre les facteurs prénataux et le développement cognitif de l'enfant.

L'ensemble des études présentées démontre la présence d'associations entre le stress maternel prénatal, la sécrétion de cortisol chez l'enfant ou la sensibilité maternelle et le développement cognitif de l'enfant. Toutefois, aucune de ces études n'examine de façon spécifique les hypothèses avancées selon lesquelles la sécrétion de cortisol chez l'enfant et la sensibilité maternelle agissent comme médiateurs dans l'association entre le stress prénatal et le développement cognitif. Il s'agit pourtant d'hypothèses majeures dans le domaine du développement cognitif de l'enfant.

## **Objectif et hypothèses**

L'objectif principal de cette étude est de vérifier le rôle médiateur de deux variables dans l'association entre les facteurs prénataux et le développement de l'enfant : le fonctionnement de l'axe HPS et la sensibilité maternelle interactive. Bien que certaines études aient déjà vérifié ce type de relation de médiation, aucune ne l'a fait avec ces variables spécifiques. De plus, peu d'études considèrent à la fois les facteurs prénataux et les facteurs postnataux dans la compréhension des éléments qui influencent le développement de l'enfant. Ainsi, la présente étude examinera l'influence du stress prénatal sur le développement cognitif d'enfants âgés de 3 mois. L'hypothèse principale émise est que cette relation sera médiatisée par la sécrétion de cortisol chez l'enfant et par la sensibilité maternelle.

Des hypothèses alternatives peuvent toutefois être envisagées. Il est possible qu'un effet d'interaction soit observé, et donc plutôt que d'être médiatisée par la sécrétion de cortisol et la sensibilité maternelle, l'association entre le stress maternel prénatal et le développement cognitif soit modérée par ces variables. Les résultats de Grant et ses collaborateurs (2010) soutiennent cette hypothèse de modération. Ces auteurs ont mesuré de façon prospective la présence d'un trouble anxieux chez des mères au troisième trimestre de grossesse. Alors que les enfants étaient

âgés de 7 mois, la sensibilité maternelle a été mesurée lors d'une procédure de visage impassible et le développement cognitif de l'enfant a été évalué à l'aide de l'échelle mentale du *Bayley Scales of Infant Development* (BSID-II). Les résultats démontrent que l'association entre l'anxiété prénatale et le développement cognitif de l'enfant est modérée par la sensibilité maternelle, après avoir contrôlé l'effet de la dépression prénatale et de la présence postnatale de symptômes d'anxiété et de dépression. Selon cette étude, alors que la sensibilité maternelle a peu d'effet sur le développement cognitif des enfants de mères non anxieuses, une relation positive significative est observée entre la sensibilité et le développement cognitif chez les enfants dont les mères étaient anxieuses pendant la grossesse. Cette hypothèse de modération sera donc examinée à l'intérieur de la présente étude.

Finalement, en l'absence d'études qui démontrent de façon claire les hypothèses de médiation proposées, il est possible d'envisager que les différentes variables à l'étude, soit le stress maternel prénatal, la sécrétion de cortisol chez l'enfant, et la sensibilité maternelle, aient un effet direct et indépendant sur le développement cognitif de l'enfant. Les analyses permettront de vérifier ces différentes possibilités.

## **Méthodologie**

### **Participants**

Le recrutement des participants a été effectué à l'hôpital Saint-François d'Assise vers la 20<sup>e</sup> semaine de grossesse. L'échantillon final est composé de 120 mères âgées de 24 ans et moins au moment du recrutement accompagnées de leur enfant et est considéré comme étant modérément à risque sur le plan psychosocial, notamment en raison de l'âge des mères. Le fait d'être une jeune mère est associé à une plus faible scolarité, à des revenus insuffisants ainsi qu'à la présence plus fréquente de problématiques de santé mentale (Boden, Fergusson, & Horwood, 2008). De plus, le recrutement effectué à l'hôpital Saint-François d'Assise augmente la probabilité de rencontrer des mères qui éprouvent diverses difficultés, puisqu'il s'agit du principal hôpital d'accouchement pour les mères à risque sur le plan psychosocial de la région de Québec.

Le principal critère d'inclusion de l'étude est l'âge des mères, soit 24 ans et moins. Le principal critère d'exclusion concerne le fait que la mère ait l'intention de quitter la ville de Québec dans les 15 mois suivant la naissance de l'enfant.

## **Procédure**

Dans les semaines qui suivent le recrutement et donc pendant la grossesse, une visite au domicile de la mère est effectuée. Lors de cette rencontre, le formulaire de consentement est expliqué et signé par la mère, une entrevue est réalisée quant au contexte familial de la mère, à ses habitudes de vie et au soutien social qu'elle reçoit, et des questionnaires sont remplis par cette dernière à propos de divers sujets familiaux, notamment le stress vécu par la mère.

Lorsque les enfants sont âgés de 3 mois, une visite à domicile est effectuée par deux examinateurs. L'évaluation se déroule au cours de visites semi-structurées composées de quatre étapes standardisées : 1) une entrevue réalisée avec la mère concernant son contexte familial, ses habitudes de vie et le soutien social qu'elle reçoit; 2) une séance de jeu libre entre la mère et l'enfant, enregistrée sur bande vidéo; 3) une évaluation développementale complète de l'enfant réalisée à l'aide du *Bayley Scales of Infant Development II* (Bayley, 1993) et enregistrée sur bande vidéo, incluant une évaluation du tempérament par des tâches suscitant de la colère et de la peur; et 4) une série de questionnaires portant sur divers sujets familiaux complétés par la mère. Au cours de cette visite, deux prises de salive sont effectuées, une au début de la rencontre et l'autre à la fin. L'ensemble des étapes permet aux évaluateurs d'observer comment la mère répond aux signaux de son enfant alors que son attention est interpellée par les examinateurs. Au retour de la visite, les évaluateurs complètent le *Tri de cartes du comportement maternel* (Pederson & Moran, 1995) à partir de ces observations.

La visite à domicile pendant la grossesse permet d'obtenir la mesure de stress prénatal, alors que celle à 3 mois permet d'évaluer la sensibilité maternelle et le développement cognitif de l'enfant, ainsi que de recueillir les échantillons de salive.

## Mesures

**Stress maternel prénatal.** Le stress maternel prénatal est mesuré à l'aide de la version courte de la *Mesure de stress psychologique* (MSP) (Lemyre & Tessier, 1988). Ce questionnaire comprend 9 items qui évaluent l'état de stress selon des composantes affectives, cognitives, comportementales et physiques. Cette mesure a été utilisée dans des contextes de stress parental (Tessier, Piché, Tarabulsky, & Muckle, 1992) et obtient de bons indices de validité de contenu et de fidélité test-retest sur une période de deux semaines (Lemyre & Tessier, 1988). Le score total est obtenu en additionnant les scores rapportés par la mère à chacun des items et un score plus élevé indique la présence plus importante de stress chez la mère pendant la grossesse. Dans l'étude actuelle, l'indice de cohérence interne de Cronbach est de .80

**Sécrétion de cortisol chez l'enfant.** Un indice de la sécrétion de cortisol chez l'enfant est obtenu à partir de deux échantillons de salive recueillis lors de la visite à domicile à 3 mois. Un échantillon est recueilli à l'arrivée des examinateurs au domicile de la famille, alors que l'autre est obtenu à la fin de la visite, environ une heure trente minutes plus tard. La procédure standardisée de visites à domicile assure que tous les enfants sont exposés aux mêmes conditions. L'ensemble des activités proposées, notamment l'évaluation développementale et les tâches suscitant de la peur et de la colère, est particulièrement exigeant pour un enfant âgé de 3 mois. Considérant la mobilisation requise par l'enfant, la deuxième prise de salive représente une mesure de cortisol réactif.

Les prises de salive sont effectuées à partir de cathéters et d'un compresseur permettant d'aspirer la salive et ne requièrent l'utilisation d'aucune substance pouvant modifier les résultats relatifs à l'analyse du cortisol contenu dans ces échantillons. Ces échantillons de salive représentent un outil fiable permettant de mesurer la sécrétion de cortisol chez les enfants (Egliston, McMahon, & Austin, 2007).

Une fois les échantillons de salive recueillis, ils sont entreposés d'abord dans un congélateur de l'Université Laval, puis dans un congélateur du laboratoire de recherche responsable de réaliser les analyses afin d'assurer que la salive soit conservée à une température de -20° C. Les échantillons sont ensuite analysés selon la procédure de dosage par immuno-essai

du cortisol développée par Roche Cobas Roche Diagnostics (Allemagne) utilisant des anticorps polyclonaux de chèvre anti-cortisol. Le seuil de détection de la méthode est de 0.5 nmol/L.

**Sensibilité maternelle.** La sensibilité maternelle est évaluée à partir du *Tri de cartes du comportement maternel* (TCCM) de Pederson et Moran (1995). Cet instrument comporte 90 items observables lors d'interactions entre la mère et l'enfant et évalue la prévisibilité, la cohérence et la chaleur des comportements de la mère. L'ensemble de ces items est classé par un évaluateur externe en neuf piles comportant 10 items chacune, selon que le comportement indiqué est typique ou non de la mère observée. Des corrélations sont ensuite effectuées afin de déterminer le niveau de sensibilité de la mère, en comparant les scores attribués aux items par l'observateur aux scores critères de ces items qui représentent une mère typiquement sensible. Un score de sensibilité variant entre -1 et 1 est ainsi attribué à la mère, un score plus élevé traduisant davantage de sensibilité de sa part. Le TCCM est une bonne mesure d'évaluation de la sensibilité maternelle, puisque les 90 items doivent être classés les uns par rapport aux autres, dans un effort de l'examineur de refléter ses observations et exigeant un point de vue plus critique qu'une simple liste de comportements maternels à cocher. La validité de cette mesure a été démontrée par son lien avec d'autres stratégies d'évaluation des interactions parent-enfant (Moran, Pederson, Pettit, & Krupka, 1992; Pederson & Moran, 1995; Tarabulsy et al., 2009) et par les liens avec diverses facettes du développement de l'enfant (Bailey, Moran, Pederson, & Bento, 2007; Lemelin et al., 2006; Moran, Forbes, Evans, Tarabulsy, & Madigan, 2008). Deux différentes méta-analyses indiquent qu'il s'agit d'une des stratégies d'évaluation de la sensibilité maternelle les plus valides sur le plan psychométrique (Atkinson et al., 2000; van Ijzendoorn, Vereijken, Bakermans-Kranenburg, & Riksen-Walraven, 2004). Dans le cadre du projet de recherche, les évaluatrices obtiennent un accord inter-juges de  $r_i = .80$ .

**Développement cognitif de l'enfant.** L'échelle de développement cognitif du *Bayley Scales of Infant Development* (BSID-II) administrée à 3 mois est utilisée. Cette échelle est constituée d'items administrés à l'enfant en fonction de son âge et est souvent utilisée comme mesure du développement cognitif en bas âge. Les items permettent d'évaluer les habiletés perceptives de l'enfant, l'émergence de la permanence de l'objet, les capacités de discrimination, la mémoire, la résolution de problèmes et le langage. Les scores de l'enfant sont comparés à ceux normalement obtenus pour son groupe d'âge et permettent de produire un score standardisé, un

score plus élevé indiquant un meilleur développement cognitif. Le BSID-II est une mesure d'évaluation du développement standardisée reconnue pour ses bonnes propriétés psychométriques (Bayley, 1993). Les évaluatrices en charge d'administrer l'évaluation développementale ont été formées par une psychologue clinicienne d'expérience et ont obtenu un accord inter-juges satisfaisant avant de débiter l'administration.

## **Transformation des données et analyses statistiques**

La préparation des données et les analyses descriptives ont été effectuées à partir du logiciel SPSS 22. Une transformation logarithmique a été effectuée pour la variable de cortisol chez l'enfant afin de corriger une asymétrie dans la distribution des données. De plus, le score de cortisol réactif utilisé est le résiduel de la prédiction de la deuxième mesure de cortisol (à la fin de la visite à domicile) à partir de la première mesure (arrivée au domicile) en contrôlant l'effet de l'heure de la journée à laquelle la seconde prise a été réalisée.

Les données manquantes ont été traitées avec la procédure du *Full Information Maximum Likelihood* (FIML) dans le logiciel MPlus 7, qui utilise le maximum de vraisemblance pour estimer les paramètres en utilisant toutes les données brutes disponibles (Arbuckle, Marcoulides, & Schumacker, 1996; Wothke, 2000).

Afin d'évaluer la présence de médiation, la procédure du *bootstrapping* a été employée à l'aide du logiciel MPlus 7. La procédure du *bootstrapping* remplace l'utilisation de la méthode classique de Baron et Kenny (Baron & Kenny, 1986) pour tester la médiation. Il s'agit d'un test non paramétrique offrant une meilleure puissance statistique. Cette méthode implique un ré-échantillonnage effectué un nombre important de fois, où un remplacement aléatoire des données obtenues dans l'échantillon original est effectué. L'ensemble de ces ré-échantillonnages permet d'obtenir un estimé de l'effet indirect testé par la médiation et produit un intervalle de confiance (Hayes, 2009). Afin de conclure à la présence de médiation, l'intervalle de confiance ne doit pas inclure la valeur zéro.

Afin de vérifier la présence d'effets indirects dans le présent article, 1000 échantillons aléatoires ont été extraits en remplaçant l'échantillon original afin de produire des intervalles de confiance corrigés (Edwards & Lambert, 2007). Dans le modèle de médiation, la voie *a* est

quantifiée par le coefficient standardisé  $\beta$  qui associe le stress maternel prénatal au médiateur (cortisol de l'enfant ou sensibilité maternelle). La voie  $b$  est quantifiée par le coefficient standardisé  $\beta$  qui relie le médiateur (cortisol de l'enfant ou sensibilité maternelle) au développement cognitif de l'enfant. L'effet de médiation est représenté par  $ab$ , le produit des coefficients  $a$  et  $b$ , et indique à quel point le stress maternel prénatal agit de façon indirecte sur le développement de l'enfant par l'effet du médiateur.

## Résultats

### Statistiques descriptives

L'échantillon final est constitué de 120 familles, dont les mères sont âgées en moyenne de 21.87 ans. Lors de l'évaluation postnatale, les enfants (45.3% de filles) sont âgés en moyenne de 3.85 mois. Les statistiques descriptives des variables d'intérêt et des variables sociodémographiques sont présentées dans le Tableau 4. La variable de cortisol réactif présente plusieurs données manquantes, car seulement 68 enfants ont fourni les deux prises nécessaires au calcul de cette variable. Les analyses révèlent toutefois qu'il n'y a pas de différence significative entre les groupes avec ou sans cortisol en ce qui concerne la scolarité de la mère, le revenu familial, le stress maternel prénatal, la sensibilité maternelle ou encore le développement cognitif de l'enfant.

### Analyses principales

Afin de tester l'association entre les variables d'intérêt, une analyse de régression multiple a été effectuée. Le stress maternel prénatal, la sécrétion de cortisol réactif de l'enfant et la sensibilité maternelle ont été inclus simultanément afin de prédire le développement cognitif de l'enfant. Les résultats (Tableau 5) démontrent une association significative entre la sensibilité maternelle et le développement cognitif de l'enfant, ainsi qu'une association marginalement significative entre la sécrétion de cortisol de l'enfant et son développement cognitif. Au total, le modèle explique 16% de la variance du développement cognitif à 3 mois.

Les résultats de l'analyse de médiation de l'association entre le stress maternel prénatal et le développement cognitif de l'enfant par sa sécrétion de cortisol révèlent des coefficients de

régression standardisés non significatifs en ce qui concerne l'ensemble des liens entre les variables, sauf pour ce qui est de l'association entre la sécrétion de cortisol et le développement cognitif de l'enfant, qui est marginalement significative. L'intervalle de confiance à 95% de l'effet indirect s'étend de -.09 à .05, confirmant l'absence de médiation.

Les résultats testant la médiation par la sensibilité maternelle révèlent que le stress maternel prénatal ne prédit de façon significative ni le développement cognitif de l'enfant, ni la sensibilité maternelle. La sensibilité maternelle est toutefois associée de façon significative avec le développement cognitif de l'enfant. L'analyse de médiation produit un intervalle de confiance de -.09 à .03, indiquant l'absence de médiation par la sensibilité maternelle.

Finalement, les effets d'interaction entre le stress maternel prénatal et le cortisol de l'enfant ainsi qu'entre le stress prénatal et la sensibilité maternelle ne sont pas significatifs et indiquent l'absence d'effets de modération.

## **Discussion**

La présente étude avait pour objectif d'examiner l'association entre le stress maternel prénatal et le développement cognitif de l'enfant en début de vie, en considérant le rôle médiateur potentiel du fonctionnement de l'axe HPS de l'enfant et de la sensibilité maternelle. Bien que plusieurs études démontrent les différents liens à la base de ces hypothèses de médiation, très peu d'entre elles ont considéré à la fois les facteurs prénataux et postnataux dans la compréhension du développement cognitif de l'enfant et ces hypothèses n'ont jamais été abordées de façon directe. Cette étude a également permis d'investiguer d'autres hypothèses concernant la possibilité de liens directs entre, d'une part, le stress maternel prénatal, la sécrétion de cortisol de l'enfant, la sensibilité maternelle et d'autre part le développement cognitif de l'enfant, ainsi que de vérifier les effets d'interactions entre le stress maternel prénatal et la sécrétion de cortisol ou la sensibilité maternelle.

Plusieurs résultats intéressants ont été obtenus, qui devront toutefois être répliqués. Premièrement, les résultats démontrent une association significative entre le développement cognitif en bas âge et la sensibilité maternelle, soutenant l'hypothèse de programmation postnatale et le rôle des interactions précoces sur le développement de l'enfant. Deuxièmement,

une tendance marginalement significative est également obtenue pour une contribution de la sécrétion de cortisol de l'enfant au développement cognitif. Ces résultats soulignent la pertinence de considérer les facteurs propres à la physiologie de l'enfant dans la compréhension de son développement. Enfin, les données obtenues suggèrent une absence d'association entre le stress maternel prénatal et le développement cognitif de l'enfant. Une analyse des liens présents entre l'ensemble des variables révèle également que le stress maternel prénatal n'est pas associé à la sécrétion de cortisol de l'enfant ni à la sensibilité maternelle.

Il s'agit, à notre connaissance, de la première étude à examiner les associations entre le stress maternel prénatal, la sécrétion de cortisol de l'enfant, la sensibilité maternelle et le développement cognitif de l'enfant à l'intérieur d'un même devis. Considérant les études sur les expériences précoces (Glover, 2014), il apparaît surprenant que le stress maternel prénatal ne soit pas associé aux facteurs de l'environnement postnatal. Certaines hypothèses peuvent être avancées pour tenter d'expliquer ces résultats. Bien que de telles associations soient documentées dans les écrits scientifiques, quelques méta-analyses récentes (Bussièrès et al., 2015; Pearson et al., 2015; Tarabulsy et al., 2014) rapportent la présence de lien de magnitude faible entre le stress maternel prénatal et divers aspects du développement de l'enfant, particulièrement auprès d'échantillons à faible risque psychosocial. La force du lien obtenu dans la présente étude est d'ailleurs comparable à celle de la méta-analyse de Tarabulsy et ses collègues (2014) sur l'association entre le stress maternel prénatal et le développement cognitif des enfants âgés entre 0 et 5 ans. Il est donc possible que malgré un soutien théorique important, il puisse être difficile d'identifier de façon empirique une influence notable du stress prénatal sur le développement de l'enfant.

De plus, la majorité des études sur le stress prénatal ne prennent pas en considération les variables de l'environnement postnatal. Les résultats de la présente étude suggèrent toutefois que la qualité des interactions en début de vie serait le facteur le plus fortement associé au développement cognitif de l'enfant et confirment l'importance d'utiliser des devis longitudinaux permettant de saisir à la fois l'influence de l'environnement prénatal et celle de l'environnement postnatal. À la lumière des résultats obtenus, il est nécessaire d'envisager que la programmation du développement de l'enfant soit un processus développemental qui, dans des circonstances de risque relativement faible, commence durant la période prénatale, mais se poursuit de manière

importante durant la période postnatale. Bien qu'il ne s'agisse pas d'un nouvel énoncé, il demeure peu intégré aux travaux sur le rôle du stress prénatal maternel sur le développement de l'enfant.

L'absence de lien entre le stress maternel prénatal et le développement cognitif de l'enfant invalide une hypothèse importante de cette étude, en plus d'invalider les hypothèses de médiation de ce lien par le fonctionnement de l'axe HPS ou par la sensibilité maternelle interactive. Sur le plan théorique, il s'agit d'un résultat surprenant puisque ces variables sont décrites comme des mécanismes potentiels pour expliquer l'effet de programmation fœtale du développement cognitif (Grant et al., 2010; Huizink et al., 2004). De plus, plusieurs études empiriques soutiennent les liens à la base de ces hypothèses de médiation (Baudry et al., soumis; Pearson et al., 2015; Tarabulsky et al., 2014). Toutefois, aucune étude recensée ne documente ce phénomène de médiation. De fait, la vaste majorité des travaux qui documentent un lien entre le stress prénatal et le développement cognitif de l'enfant, n'abordent pas les processus de médiation. Il est donc possible que l'absence d'études publiées sur le sujet reflète la difficulté de documenter une telle médiation.

Une autre hypothèse envisagée afin d'expliquer l'infirmité des hypothèses de médiation et l'absence de lien direct entre le stress maternel prénatal et le développement cognitif est le type de mesure de développement de l'enfant qui est considéré. Il est possible que le développement cognitif de l'enfant ne soit pas une mesure permettant de documenter l'ensemble des liens qui sont à la base de l'étude actuelle. Van den Bergh et ses collègues (2008) ont démontré la présence d'une relation de médiation en mesurant la dépression à l'adolescence. Les résultats de cette étude suggèrent que chez les filles adolescentes, l'association entre l'anxiété maternelle prénatale et la dépression est médiatisée par la présence d'un patron de sécrétion de cortisol aplati. Plusieurs auteurs avancent d'ailleurs que les conditions intra-utérines (Glover, 2014) et le dérèglement du fonctionnement de l'axe HPS (Adam et al., 2014; Alink et al., 2008) sont des facteurs importants qui contribuent au développement de psychopathologies. Il est donc possible d'envisager que d'autres aspects du développement de l'enfant, plus particulièrement en lien avec son développement socio-émotionnel ou avec la psychopathologie, permettraient de documenter les relations proposées.

La présente étude a également vérifié la présence de relations de modération. Les résultats révèlent l'absence d'effets d'interaction entre le stress maternel prénatal et la sécrétion de cortisol chez l'enfant ou entre le stress prénatal et la sensibilité maternelle afin d'expliquer le développement cognitif de l'enfant. Les résultats obtenus ne permettent donc pas de répliquer ceux publiés par Grant et ses collaborateurs dans la seule étude ayant démontré un tel lien (Grant et al., 2010). Les résultats de cette recherche indiquent que l'association entre l'anxiété maternelle prénatale et le développement cognitif de l'enfant à 7 mois est modérée par la sensibilité maternelle interactive. À ce jour, il s'agit toutefois d'une hypothèse rarement examinée.

### **Avantages méthodologiques**

Une des forces principales de cette étude est l'utilisation d'un devis prospectif longitudinal permettant de considérer à la fois des mesures de l'environnement prénatal, de l'environnement postnatal et des facteurs appartenant à l'enfant dans l'étude de son développement. L'inclusion de l'ensemble de ces variables permet de tester diverses hypothèses et de comprendre les contributions relatives de chacune de ces variables. De plus, la mesure de stress utilisée a été complétée pendant la grossesse, de façon prospective, limitant les biais de rappel ou l'influence des événements actuels dans l'évaluation que la mère fait de son expérience de stress prénatal, des difficultés qui ont dans le passé nuit à la validité des travaux dans ce domaine. De fait, dans les récentes méta-analyses portant sur les liens entre les facteurs prénataux (incluant le stress prénatal) et le développement de l'enfant, les études rétrospectives obtiennent des tailles d'effet de deux à trois fois plus importantes que les études prospectives (Pearson et al., 2015; Tarabulsky et al., 2014).

Une autre force de l'étude concerne la mesure de la sensibilité maternelle interactive. La sensibilité maternelle a été évaluée à partir d'environ deux heures d'observations à domicile, en milieu naturel, en posant un regard critique sur les comportements maternels interactifs. Bien que cette façon de procéder soit plus exigeante, il s'agit d'une mesure fiable de l'environnement postnatal auquel l'enfant est exposé en début de vie et qui a démontré un haut niveau de validité prédictive et écologique (Moran, Pederson, & Tarabulsky, 2011; Tarabulsky et al., 2009).

## Limites

Une limite importante de l'étude concerne le nombre restreint de sujets inclus, un facteur ayant pu influencer la puissance statistique. Ainsi, l'absence de relation entre le stress maternel prénatal et le développement cognitif de l'enfant pourrait être expliquée par un manque de puissance statistique. De plus, l'association marginalement significative entre la sécrétion de cortisol de l'enfant et son développement cognitif suggère qu'un plus grand échantillon aurait pu permettre de documenter cette relation. Ces résultats doivent donc être répliqués dans des études incluant l'ensemble de ces variables auprès d'échantillons plus importants.

Il importe également de souligner le nombre important de données manquantes quant à la mesure de cortisol réactif de l'enfant. Une attrition de 43% est observée dans la présente étude. Bien qu'il s'agisse d'une donnée importante à considérer, d'autres études rapportent des taux d'attrition de 18 à 40% en ce qui concerne l'utilisation de mesures de cortisol salivaire chez les enfants (Grant et al., 2009; Gutteling, de Weerth, & Buitelaar, 2005). Une certaine prudence est de mise dans l'interprétation des résultats, et il est possible qu'un nombre plus important de sujets ayant fourni des échantillons de cortisol ait pu modifier les résultats obtenus.

Une autre limite à considérer est l'utilisation d'une seule mesure subjective de stress maternel prénatal. D'autres études ont proposé que les mesures objectives d'exposition à des événements stressants (Tarabulsky et al., 2014) ou les mesures d'anxiété spécifique à la grossesse (Bussièrès et al., 2015) sont associées de manière plus importante au développement de l'enfant que les mesures subjectives d'évaluation du stress. Il aurait donc été intéressant d'utiliser plus d'une mesure de stress prénatal afin d'examiner les hypothèses avancées.

Finalement, les mesures postnatales ont toutes été recueillies lors d'une même visite à domicile. Bien que des examinatrices différentes aient évalué le développement cognitif de l'enfant et la sensibilité maternelle, il est possible que la nature concomitante de ces variables influence les résultats obtenus.

## **Conclusion**

En résumé, la présente étude révèle une association significative entre la sensibilité maternelle et le développement cognitif de l'enfant en début de vie, ainsi qu'un lien marginalement significatif entre la sécrétion cortisolique et le développement cognitif, mais une absence de prédiction du développement par le stress maternel prénatal. Ces résultats soulignent l'importance de mieux cerner l'influence du stress prénatal et d'étudier l'effet potentiel de la programmation fœtale de cette variable sur d'autres aspects du développement de l'enfant. Les recherches futures devront porter une attention particulière à l'influence relative des facteurs de l'environnement prénatal et de l'environnement postnatal et inclure des mesures de la qualité de l'environnement postnatal.

**Tableau 4.** Statistiques descriptives des principales variables et des variables sociodémographiques

Variable	<i>n</i>	%	Moyenne	Médiane	Écart-type	Étendue
Mère						
Âge	117		21.87	22	1.77	16 - 25
Revenu familial	116		46 810	45 000	20 284	< 10 000 - > 70 000
Statut civil (en couple)	116	92				
Stress maternel prénatal	116		30.31	29	10.32	10 - 58
Sensibilité maternelle	120		0.54	0.65	0.29	-0.59 – 0.89
Enfant						
Âge gestationnel (semaines)	80		39.36	39.57	1.26	35 – 41.43
Poids de naissance (g)	82		3369.38	3417.50	464.09	2165 - 4654
Âge	120		3.85	3.59	0.83	2.83 – 6.40
Cortisol						
Prise 1	96		0.83	0.78	0.35	0.35 – 2.84
Prise 2	71		0.76		0.27	
Résiduel	68		0	.12	0.98	-2.83 – 2.43
Développement cognitif	118		92.86	93	9.27	57 – 115

**Tableau 5.** Prédiction du développement cognitif de l'enfant

	B	ES B	$\beta$	R <sup>2</sup>
Stress maternel prénatal	-.04	.08	-.04	
Cortisol réactif	-1.98	1.07	-.21 <sup>†</sup>	
Sensibilité maternelle	10.17	2.66	.33**	
				.16

\*\*  $p < .01$ ; <sup>†</sup>  $p < .07$

## Références

- Adam, E. K., Vrshek-Schallhorn, S., Kendall, A. D., Mineka, S., Zinbarg, R. E., & Craske, M. G. (2014). Prospective associations between the cortisol awakening response and first onsets of anxiety disorders over a six-year follow-up – 2013 Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology*, *44*(0), 47-59. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.02.014>
- Ainsworth, M. D. S., Blehar, M. C., Waters, E., & Wall, S. (1978). *Patterns of attachment: A psychological study of the strange situation*. Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Alink, L. R. A., van Ijzendoorn, M. H., Bakermans-Kranenburg, M. J., Mesman, J., Juffer, F., & Koot, H. M. (2008). Cortisol and externalizing behavior in children and adolescents: Mixed meta-analytic evidence for the inverse relation of basal cortisol and cortisol reactivity with externalizing behavior. *Developmental Psychobiology*, *50*(5), 427-450. doi: 10.1002/dev.20300
- Arbuckle, J. L., Marcoulides, G. A., & Schumacker, R. E. (1996). Full information estimation in the presence of incomplete data. *Advanced structural equation modeling: Issues and techniques*, *243*, 277.
- Atkinson, L., Niccols, A., Paglia, A., Coolbear, J., Parker, K. C. H., Poulton, L., . . . Sitarenios, G. (2000). A meta-analysis of time between maternal sensitivity and attachment assessments: Implications for internal working models in infancy/toddlerhood. *Journal of Social and Personal Relationships*, *17*(6), 791-810. doi: 10.1177/0265407500176005
- Bailey, H. N., Moran, G., Pederson, D. R., & Bento, S. (2007). Understanding the transmission of attachment using variable- and relationship-centered approaches. *Development and Psychopathology*, *19*(2), 313-343. doi: 10.1017/S0954579407070162
- Baron, R. M., & Kenny, D. A. (1986). The moderator–mediator variable distinction in social psychological research: Conceptual, strategic, and statistical considerations. *Journal of Personality and Social Psychology*, *51*, 1173-1182. doi: 10.1037/0022-3514.51.6.1173
- Baudry, C., Tarabulsky, G. M., Atkinson, L., Pearson, J., & St-Pierre, A. (soumis). Intervention with adolescent mother-infant dyads and cognitive development in early childhood: A meta-analysis. *Prevention Science*.
- Bayley, N. (1993). *Bayley Scales of Infant Development* (Second Edition ed.). San Antonio: The Psychological Corporation.
- Bergman, K., Sarkar, P., O'Connor, T. G., Modi, N., & Glover, V. (2007). Maternal Stress During Pregnancy Predicts Cognitive Ability and Fearfulness in Infancy. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *46*(11), 1454-1463. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/chi.0b013e31814a62f6>

- Blair, C., Granger, D., & Peters Razza, R. (2005). Cortisol Reactivity Is Positively Related to Executive Function in Preschool Children Attending Head Start. *Child Development, 76*(3), 554-567. doi: 10.1111/j.1467-8624.2005.00863.x
- Boden, J. M., Fergusson, D. M., & Horwood, L. J. (2008). Early motherhood and subsequent life outcomes. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 49*(2), 151-160. doi: 10.1111/j.1469-7610.2007.01830.x
- Bussi eres, E. L., Tarabulsky, G. M., Pearson, J., Tessier, R., Forest, J. C., & Gigu ere, Y. (2015). Maternal prenatal stress and infant birth weight and gestational age: A meta-analysis of prospective studies. *Developmental Review, 36*, 179-199.
- Clark, P. M. (1998). Programming of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and the fetal origins of adult disease hypothesis. *European Journal of Pediatrics, 157 Suppl 1*, S7-10.
- Conradt, E., Abar, B., Lester, B. M., LaGasse, L. L., Shankaran, S., Bada, H., ... & Hammond, J. A. (2014). Cortisol reactivity to social stress as a mediator of early adversity on risk and adaptive outcomes. *Child development, 85*(6), 2279-2298.
- Dipietro, J. A., Costigan, K. A., & Sipsma, H. L. (2008). Continuity in self-report measures of maternal anxiety, stress, and depressive symptoms from pregnancy through two years postpartum. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynaecology, 29*(2), 115-124.
- Edwards, J. R., & Lambert, L. S. (2007). Methods for integrating moderation and mediation: a general analytical framework using moderated path analysis. *Psychological Methods, 12*(1), 1.
- Egliston, K. A., McMahon, C., & Austin, M. P. (2007). Stress in pregnancy and infant HPA axis function: conceptual and methodological issues relating to the use of salivary cortisol as an outcome measure. *Psychoneuroendocrinology, 32*(1), 1-13. doi: 10.1016/j.psyneuen.2006.10.003
- Glover. (2014). Maternal depression, anxiety and stress during pregnancy and child outcome; what needs to be done. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 28*(1), 25-35. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2013.08.017>
- Glover, O'Connor, T. G., & O'Donnell, K. (2010). Prenatal stress and the programming of the HPA axis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 35*(1), 17-22. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.11.008
- Glover, O'Connor, T. G., & O'Donnell, K. (2010). Prenatal stress and the programming of the HPA axis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 35*(1), 17-22. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.11.008>
- Goodyer, I. M., Park, R. J., Netherton, C. M., & Herbert, J. (2001). Possible role of cortisol and dehydroepiandrosterone in human development and psychopathology. *The British Journal of Psychiatry, 179*(3), 243-249. doi: 10.1192/bjp.179.3.243

- Grant, K.-A., McMahon, C., Austin, M.-P., Reilly, N., Leader, L., & Ali, S. (2009). Maternal prenatal anxiety, postnatal caregiving and infants' cortisol responses to the still-face procedure. *Developmental Psychobiology*, *51*(8), 625-637. doi: 10.1002/dev.20397
- Grant, K.-A., McMahon, C., Reilly, N., & Austin, M.-P. (2010). Maternal sensitivity moderates the impact of prenatal anxiety disorder on infant mental development. *Early Human Development*, *86*(9), 551-556. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2010.07.004>
- Gunnar, & Fisher, P. A. (2006). Bringing basic research on early experience and stress neurobiology to bear on preventive interventions for neglected and maltreated children. *Development and Psychopathology*, *18*(3), 651-677. doi: 10.1017/S0954579406060330
- Gunnar, & Vazquez, D. M. (2001). Low cortisol and a flattening of expected daytime rhythm: Potential indices of risk in human development. *Development and Psychopathology*, *13*(3), 515-538. doi: 10.1017/S0954579401003066
- Gutteling, B. M., de Weerth, C., & Buitelaar, J. K. (2005). Prenatal stress and children's cortisol reaction to the first day of school. *Psychoneuroendocrinology*, *30*(6), 541-549. doi: 10.1016/j.psyneuen.2005.01.002
- Hayes, A. F. (2009). Beyond Baron and Kenny: Statistical mediation analysis in the new millennium. *Communication Monographs*, *76*(4), 408-420.
- Hellemans, K. G., Sliwowska, J. H., Verma, P., & Weinberg, J. (2010). Prenatal alcohol exposure: fetal programming and later life vulnerability to stress, depression and anxiety disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *34*(6), 791-807. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.06.004
- Huizink, A. C., Mulder, E. J. H., & Buitelaar, J. K. (2004). Prenatal Stress and Risk for Psychopathology: Specific Effects or Induction of General Susceptibility? *Psychological Bulletin*, *130*(1), 115-142. doi: 10.1037/0033-2909.130.1.115
- Kaitz, M., Maytal, H. R., Devor, N., Bergman, L., & Mankuta, D. (2010). Maternal anxiety, mother–infant interactions, and infants' response to challenge. *Infant Behavior and Development*, *33*(2), 136-148. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.infbeh.2009.12.003>
- Lemelin, J.-P., Tarabulsy, G. M., & Provost, M. A. (2006). Predicting preschool cognitive development from infant temperament, maternal sensitivity and psychosocial risk. *Merrill-Palmer Quarterly*, *52*(4), 779-806. doi: 10.1353/mpq.2006.0038
- Lemyre, L., & Tessier, R. (1988). Mesure de Stress Psychologique (MSP): Se sentir stressé-e. *Canadian Journal of Behavioural Science/Revue canadienne des sciences du comportement*, *20*(3), 302.
- Lewis, A., Galbally, M., Gannon, T., & Symeonides, C. (2014). Early life programming as a target for prevention of child and adolescent mental disorders. *BMC Medicine*, *12*(1), 33.

- Luecken, L. J., & Lemery, K. S. (2004). Early caregiving and physiological stress responses. *Clinical Psychology Review, 24*(2), 171-191. doi: 10.1016/j.cpr.2004.01.003
- Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M. R., & Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Reviews Neuroscience, 10*(6), 434-445. doi: 10.1038/nrn2639
- Maccari, S., Darnaudery, M., Morley-Fletcher, S., Zuena, A. R., Cinque, C., & Van Reeth, O. (2003). Prenatal stress and long-term consequences: implications of glucocorticoid hormones. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 27*(1-2), 119-127. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0149-7634\(03\)00014-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0149-7634(03)00014-9)
- Matthews, S. G. (2002). Early programming of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Trends in Endocrinology and Metabolism, 13*(9), 373-380.
- Moran, G., Forbes, L., Evans, E., Tarabulsky, G. M., & Madigan, S. (2008). Both maternal sensitivity and atypical maternal behavior independently predict attachment security and disorganization in adolescent mother-infant relationships. *Infant Behavior & Development, 31*(2), 321-325. doi: 10.1016/j.infbeh.2007.12.012
- Moran, G., Pederson, D. R., Pettit, P., & Krupka, A. (1992). Maternal sensitivity and infant-mother attachment in a developmentally delayed sample. *Infant Behavior & Development, 15*(4), 427-442. doi: 10.1016/0163-6383(92)80011-I
- Moran, G., Pederson, D. R., & Tarabulsky, G. M. (2011). Becoming sensitive to sensitivity: Lessons learned from the development of the Maternal Behavior Q-sort. In D. W. D. M. C. Logsdon (Ed.), *Maternal sensitivity: A scientific foundation for practice* (pp. 259-281). Hauppauge, NY, US: Nova Science Publishers.
- NICHD (2005). Duration and developmental timing of poverty and children's cognitive and social development from birth through third grade. *Child Development, 76*, 795-810.
- O'Donnell, K. J., Glover, V., Barker, E. D., & O'Connor, T. G. (2014). The persisting effect of maternal mood in pregnancy on childhood psychopathology. *Development and Psychopathology, 26*, 393-403. doi: doi:10.1017/S0954579414000029
- Page, M., Wilhelm, M. S., Gamble, W. C., & Card, N. A. (2010). A comparison of maternal sensitivity and verbal stimulation as unique predictors of infant social-emotional and cognitive development. *Infant Behavior and Development, 33*(1), 101-110. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.infbeh.2009.12.001>
- Pearson, J., Tarabulsky, G. M., & Bussi eres, E. L. (2015). Foetal programming and cortisol secretion in early childhood: A meta-analysis of different programming variables. *Infant Behavior and Development, 40*, 204-215.
- Pederson, D. R., & Moran, G. (1995). A categorical description of infant-mother relationships in the home and its relation to Q-sort measures of infant-mother interaction. *Monographs of the Society for Research in Child Development, 60*(2-3), 111-132. doi: 10.2307/1166174

- Pereira, J., Vickers, K., Atkinson, L., Gonzalez, A., Wekerle, C., & Levitan, R. (2012). Parenting stress mediates between maternal maltreatment history and maternal sensitivity in a community sample. *Child Abuse and Neglect*, 36(5), 433-437. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chiabu.2012.01.006>
- Saridjan, N. S., Henrichs, J., Schenk, J. J., Jaddoe, V. W. V., Hofman, A., Kirschbaum, C., . . . Tiemeier, H. (2013). Diurnal cortisol rhythm and cognitive functioning in toddlers: The Generation R Study. *Child Neuropsychology*, 20(2), 210-229. doi: 10.1080/09297049.2013.763921
- Slopen, N., McLaughlin, K. A., & Shonkoff, J. P. (2014). Interventions to improve cortisol regulation in children: A systematic review. *Pediatrics*, 133(2), 312-326. doi: 10.1542/peds.2013-1632
- Smith, K. E., Landry, S. H., & Swank, P. R. (2006). The role of early maternal responsiveness in supporting school-aged cognitive development for children who vary in birth status. *Pediatrics*, 117(5), 1608-1617.
- Tarabulsy, G. M., Moran, G., Pederson, D. R., Provost, M. A., & Larose, S. (2011). Adolescent motherhood, maternal sensitivity and early infant development. In D. W. Davis & M. C. Logsdon (Eds.), *Maternal sensitivity: A scientific foundation for practice* (pp. 157-177). Hauppauge, NY: Nova Publishers.
- Tarabulsy, G. M., Pearson, J., Vaillancourt-Morel, M.-P., Bussi eres, E.-L., Madigan, S., Lemelin, J.-P., . . . Royer, F. (2014). Meta-Analytic Findings of the Relation Between Maternal Prenatal Stress and Anxiety and Child Cognitive Outcome. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 35(1), 38-43 10.1097/DBP.0000000000000003.
- Tarabulsy, G. M., Provost, M. A., Bordeleau, S., Trudel-Fitzgerald, C., Moran, G., Pederson, D. R., . . . Pierce, T. (2009). Validation of a short version of the maternal behavior Q-set applied to a brief video record of mother-infant interaction. *Infant Behavior & Development*, 32(1), 132-136. doi: 10.1016/j.infbeh.2008.09.006
- Tessier, R., Pich e, C., Tarabulsy, G. M., & Muckle, G. (1992). Mothers' experience of stress following the birth of a first child: Identification of stressors and coping resources. *Journal of Applied Social Psychology*, 22, 1319-1339. doi: 10.1111/j.1559-1816.1992.tb00952.x
- Van den Bergh, B. R. H., Van Calster, B., Smits, T., Van Huffel, S., & Lagae, L. (2008). Antenatal maternal anxiety is related to HPA-axis dysregulation and self-reported depressive symptoms in adolescence: a prospective study on the fetal origins of depressed mood. *Neuropsychopharmacology: Official Publication Of The American College Of Neuropsychopharmacology*, 33(3), 536-545.
- van Ijzendoorn, M. H., Vereijken, C. M. J. L., Bakermans-Kranenburg, M. J., & Riksen-Walraven, J. M. (2004). Assessing Attachment Security With the Attachment Q Sort: Meta-Analytic Evidence for the Validity of the Observer AQS. *Child Development*, 75(4), 1188-1213. doi: 10.1111/j.1467-8624.2004.00733.x

- Weinberg, J., Sliwowska, J. H., Lan, N., & Hellemans, K. G. (2008). Prenatal alcohol exposure: foetal programming, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and sex differences in outcome. *Journal of Neuroendocrinology*, 20(4), 470-488. doi: 10.1111/j.1365-2826.2008.01669.x
- Wothke, W. (2000). Longitudinal and multigroup modeling with missing data. In T. D. Little, K. U. Schnabel & J. Baumert (Eds), *Modeling longitudinal and multilevel data: Practical issues, applied approaches, and specific examples* (pp. 219-240). Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Zhu, P., Sun, M.-S., Hao, J.-H., Chen, Y.-J., Jiang, X.-M., Tao, R.-X., . . . Tao, F.-B. (2014). Does prenatal maternal stress impair cognitive development and alter temperament characteristics in toddlers with healthy birth outcomes? *Developmental Medicine and Child Neurology*, 56(3), 283-289. doi: 10.1111/dmcn.12378
- van Ijzendoorn, M. H., Vereijken, C. M. J. L., Bakermans-Kranenburg, M. J., & Riksen-Walraven, J. M. (2004). Assessing Attachment Security With the Attachment Q Sort: Meta-Analytic Evidence for the Validity of the Observer AQS. *Child Development*, 75(4), 1188-1213. doi: 10.1111/j.1467-8624.2004.00733.x
- Weinberg, J., Sliwowska, J. H., Lan, N., & Hellemans, K. G. (2008). Prenatal alcohol exposure: foetal programming, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and sex differences in outcome. *Journal of Neuroendocrinology*, 20(4), 470-488. doi: 10.1111/j.1365-2826.2008.01669.x
- Wothke, W. (2000). Longitudinal and multigroup modeling with missing data.
- Zhu, P., Sun, M.-S., Hao, J.-H., Chen, Y.-J., Jiang, X.-M., Tao, R.-X., . . . Tao, F.-B. (2014). Does prenatal maternal stress impair cognitive development and alter temperament characteristics in toddlers with healthy birth outcomes? *Developmental Medicine and Child Neurology*, 56(3), 283-289. doi: 10.1111/dmcn.12378



## **Chapitre IV : Conclusion générale**

### **Retour sur les objectifs de la thèse**

Depuis plusieurs décennies, les chercheurs et intervenants médicaux et psychosociaux savent que l'environnement intra-utérin constitue le premier élément de l'écologie bio-psychosociale pouvant avoir un impact significatif sur le cours du développement humain. Il s'agit d'une vieille idée, mais qui a évolué au cours des dernières années. Au lieu de simplement expliquer la présence de difficultés pathologiques sur le plan médical (ex., syndrome d'alcoolémie fœtale), elle concerne maintenant la prédiction de différences individuelles dans le développement normatif et atypique des enfants (O'Connor, 2003). De plus, les questions concernant les facteurs de programmation ont également évolué. Plutôt que d'examiner uniquement les substances externes, pouvant avoir un impact tératogène sur le fœtus (drogues, alcool, nutrition, etc.), le domaine s'intéresse maintenant aux expériences des mères et leur état de stress pendant la grossesse (Beijers, Buitelaar, & de Weerth, 2014). Pour plusieurs, l'étude du stress prénatal permet un examen de l'interface entre, d'une part, l'environnement social de la dyade mère-enfant et, d'autre part, les processus de gestation et de croissance intra-utérine qui forment le fœtus (Bergman, Glover, Sarkar, Abbott, & O'Connor, 2010; Tarabulsy et al., 2014).

Cette thèse se situe à l'intérieur de cette tradition de recherche, qui tente d'examiner la façon dont les habitudes de vie des mères pendant la grossesse peuvent avoir un impact sur le développement ultérieur de ce dernier. L'objectif principal de cette thèse était de vérifier l'influence des facteurs prénataux sur le développement de l'enfant et d'explorer les mécanismes par lesquels cette influence survient. Deux études ont été réalisées afin d'atteindre cet objectif. D'abord, une méta-analyse a été conduite afin de vérifier l'association entre différents facteurs prénataux et le fonctionnement de l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénal (axe HPS) de l'enfant en début de vie. L'axe HPS est impliqué dans divers domaines du fonctionnement de l'enfant, incluant différents aspects du fonctionnement cognitif, social et émotionnel. Dans cette optique, il est pertinent d'examiner son fonctionnement en lien avec les facteurs de programmation fœtale.

En deuxième lieu, un article empirique a vérifié le rôle médiateur du fonctionnement de l'axe HPS de l'enfant et de la sensibilité maternelle dans l'association entre le stress maternel prénatal et le développement cognitif de l'enfant. Cet article est novateur à deux égards : 1) le

rôle médiateur du fonctionnement de l'axe HPS est régulièrement postulé, mais rarement évalué; 2) les études portant sur le lien entre le stress maternel prénatal et le développement n'accordent que peu d'attention aux facteurs postnataux. Dans cette étude, une mesure robuste et valide du comportement interactif des mères en début de vie est utilisée afin d'opérationnaliser ce concept et de l'intégrer dans notre compréhension du développement cognitif de l'enfant.

Les sections qui suivent permettront de résumer les résultats obtenus dans chacun de ces articles ainsi que de faire ressortir les contributions principales de la présente thèse. De plus, des pistes de recherches futures seront proposées.

## **La programmation fœtale de la sécrétion de cortisol chez l'enfant : Résultats d'une méta-analyse**

La méta-analyse effectuée dans le cadre de cette thèse avait pour objectif de vérifier le rôle de la consommation prénatale d'alcool, de tabac, de drogues et du stress prénatal comme facteurs de programmation fœtale en examinant leur lien avec la sécrétion de cortisol chez l'enfant. De plus, certaines caractéristiques théoriques et méthodologiques ont été considérées afin de connaître leur rôle modérateur dans cette association. Cet article représente une synthèse exhaustive des études sur le sujet et permet de faire le point sur les résultats de recherche obtenus dans ce domaine au cours des dernières années. Les résultats de cette méta-analyse démontrent une association significative et de magnitude modérée entre les divers facteurs prénataux et le fonctionnement de l'axe HPS chez les enfants âgés de 5 ans et moins. Différentes variables modèrent cette association. Premièrement, l'association entre les variables prénatales et la sécrétion de cortisol chez l'enfant varie en fonction du type d'exposition prénatale. Les tailles d'effets obtenues lorsqu'il est question de la consommation prénatale d'alcool par la mère sont significativement plus élevées que celles obtenues en ce qui concerne la consommation prénatale de tabac et le stress maternel prénatal. De plus, la consommation prénatale de drogues par la mère est associée de façon plus importante avec la sécrétion de cortisol de l'enfant que le stress maternel prénatal. La consommation de substances a donc un impact plus important que l'exposition à des événements stressants, du moins dans le cadre des grossesses à faible risque en occident, là où la totalité de ces études ont été réalisées. Deuxièmement, la mesure de cortisol considérée fait également varier les tailles d'effet observées. Alors que les facteurs prénataux

sont associés de façon significative avec les mesures de cortisol basal et réactif, aucun lien n'est trouvé en ce qui concerne la mesure de retour à la courbe basale après l'exposition à un stressor. Finalement, le devis de recherche utilisé exerce un effet de modération. Les études qui ont mesuré le stress prénatal de façon rétrospective, après la naissance de l'enfant, obtiennent des tailles d'effet près de trois fois plus élevées que les études prospectives, où le stress prénatal a été mesuré pendant la grossesse.

Il importe de souligner que les enfants les plus vieux qui ont pu être inclus dans cette méta-analyse n'étaient âgés que de 19 mois. Il est donc possible que l'étendue limitée de l'âge des enfants ait influencé les résultats obtenus. Afin de confirmer l'effet à long terme de la programmation fœtale, d'autres études devront examiner cette question chez des enfants plus âgés. De plus, bien que les résultats permettent de documenter la présence d'une association entre les facteurs prénataux et le fonctionnement de l'axe HPS chez l'enfant, les mécanismes à la base de cette association demeurent peu connus et devront faire l'objet d'investigations plus approfondies. Cependant, cette méta-analyse offre un soutien aux énoncés fréquents qui existent concernant la programmation fœtale et les caractéristiques méthodologiques qui influencent les résultats de recherche.

### **Association entre le stress maternel prénatal et le développement cognitif de l'enfant : rôle de la sécrétion de cortisol de l'enfant et de la sensibilité maternelle**

L'objectif principal de l'article empirique de la présente thèse était de mieux saisir les mécanismes de la programmation fœtale en vérifiant le rôle médiateur du fonctionnement de l'axe HPS de l'enfant et de la sensibilité maternelle dans l'association entre le stress maternel prénatal et le développement cognitif de l'enfant. De plus, cet article visait à examiner les relations de modération par ces deux variables ainsi que la présence d'effets directs du stress maternel prénatal, de la sécrétion de cortisol de l'enfant et de la sensibilité maternelle afin de prédire le développement cognitif de l'enfant. Les résultats obtenus démontrent un lien significatif entre la sensibilité maternelle et le développement cognitif à 3 mois, offrant un soutien à l'hypothèse de programmation postnatale. L'absence d'association entre le stress maternel prénatal et le développement cognitif de l'enfant suggère que d'autres facteurs,

prénataux ou postnataux, puissent avoir une influence plus notable sur le développement en bas âge. Une association marginalement significative est également obtenue entre la sécrétion de cortisol et le développement cognitif de l'enfant et incite à explorer davantage la contribution des facteurs propres à la physiologie de l'enfant. De plus, les résultats infirment les hypothèses de médiation et de modération. La question des processus qui lient les facteurs de l'environnement prénatal au développement de l'enfant demeure donc complète.

Une contribution importante de cette étude concerne l'inclusion de variables de l'environnement prénatal, de l'environnement postnatal et de facteurs appartenant à l'enfant à l'intérieur d'un même devis de recherche. Bien que les résultats ne soutiennent pas les relations proposées entre le stress prénatal et le développement ni les hypothèses de médiation avancées dans la littérature (Conradt et al., 2014; Huizink, Mulder, & Buitelaar, 2004; Van den Bergh, Van Calster, Smits, Van Huffel, & Lagae, 2008) ils soulignent l'importance de considérer un ensemble de facteurs dans l'étude du développement de l'enfant, un aspect qui est souvent négligé dans la recherche sur le rôle du stress prénatal dans le développement. De fait, il est quelque peu surprenant de constater qu'en 2015, les études ayant examiné l'influence du stress maternel prénatal sur le développement de l'enfant aient si rarement tenu compte de facteurs postnataux et si peu étudié les processus impliqués. Les résultats de cet article suggèrent qu'il s'agit d'un aspect particulièrement important.

## **Contributions de la thèse**

La première contribution de la présente thèse concerne le soutien à l'hypothèse de programmation fœtale. La méta-analyse réalisée documente de façon fiable l'association entre les conditions intra-utérines et le fonctionnement du système endocrinien chez les jeunes enfants. Alors que les conséquences développementales d'un fonctionnement atypique de l'axe HPS sont connues (présence de troubles intériorisés et extériorisés, problèmes de santé physique à l'enfance et à l'âge adulte) (Alink et al., 2008; Chrousos, 2009; Fries, Hesse, Hellhammer, & Hellhammer, 2005; Gunnar & Vazquez, 2001; Kyrou & Tsigos, 2005), les résultats obtenus soulignent de façon éloquente l'importance de s'intéresser aux conditions de l'environnement prénatal et au développement de l'enfant dès sa conception. De plus, les résultats obtenus révèlent qu'il est important de ne pas considérer le stress maternel prénatal de façon

indépendante, sans tenir compte des autres facteurs de l'environnement prénatal, comme la consommation de substances par la mère. Il est en effet possible d'envisager que le stress maternel et la consommation prénatale puissent être associés, puisqu'il est plus probable qu'un parent stressé ait davantage de difficulté à contrôler sa consommation. Toutefois, les études actuelles sur le stress prénatal n'intègrent que rarement des variables de consommation. Dans un contexte où les effets directs des substances comme l'alcool ou le tabac sur le développement du cerveau du fœtus sont bien documentés (Azar, Paquette, & Stewart, 2010; McDonald et al., 2006; Weinberg, Sliwowska, Lan, & Hellemans, 2008) il s'agit d'une limite méthodologique importante.

Bien que cette méta-analyse porte sur les facteurs de programmation, elle questionne également l'état de nos connaissances en ce qui concerne le fonctionnement de l'axe HPS. En effet, un des résultats de cette étude est de démontrer que l'effet de programmation de l'alcool, des drogues, des cigarettes ou du stress peut être de créer une hyper ou une hypo sécrétion de cortisol. Ce résultat vient confirmer ce que d'autres ont signalé : nous avons des perspectives théoriques sur les façons dont l'axe HPS répond dans différentes circonstances, mais nos données empiriques suggèrent que nos théories manquent de précision. À l'heure actuelle, bien que les conséquences associées à une hyper et à une hypo sécrétion de cortisol sont documentées (Fries et al., 2005; Gunnar & Vazquez, 2001), peu de données empiriques sont disponibles afin d'expliquer les causes à la base de ces sécrétions atypiques et opposées.

Une seconde contribution importante de la thèse concerne la différence de tailles d'effet obtenue entre les études utilisant un devis prospectif et celles avec un devis rétrospectif, les devis rétrospectifs étant associés à des tailles d'effets significativement plus élevées. Ces résultats répliquent ceux de Tarabulsy et ses collègues (2014). Différents processus peuvent être évoqués afin d'expliquer une telle disparité. D'abord, il est possible que l'évaluation rétrospective des conditions prénatales puisse être influencée par un biais de rappel ou par les événements actuels (Barusch, 2011). Par exemple, une mère qui a eu un accouchement difficile ou un enfant dont la santé est fragile ou dont le tempérament est particulièrement irritable peut rapporter des souvenirs de la grossesse qui sont teintés par ces événements. À l'opposé, l'évaluation du stress et de la consommation pendant la grossesse pourrait être minimisée par les mères. Il est possible, par exemple, que des mères qui vivent des situations difficiles se sentent dans l'obligation de

minimiser l'impact de ces circonstances dans leur vie afin de pouvoir mieux se concentrer sur leur grossesse et l'arrivée imminente de leur enfant. Dans ce contexte, il serait intéressant de mesurer les facteurs prénataux de façon prospective et rétrospective à l'intérieur d'un même devis de recherche afin de comparer les données obtenus. De plus, il serait pertinent d'inclure l'utilisation de biomarqueurs du stress (e.g. le cortisol maternel) et de la consommation dans l'étude de la programmation fœtale. Bien que certaines études sur la consommation prénatale de drogues utilisent de telles mesures (Field et al., 1998; Magnano, Gardner, & Karmel, 1992), il s'agit encore d'une pratique à développer. En ce qui concerne l'expérience de stress prénatal, certains résultats de recherche (Davis, Glynn, Waffarn, & Sandman, 2011) proposent que l'évaluation subjective de la mère ne serait pas corrélée aux mesures physiologiques comme le taux de cortisol maternel. L'utilisation de biomarqueurs pourrait ainsi non seulement réduire l'influence du type de devis utilisé (prospectif ou rétrospectif), mais également informer sur l'exposition réelle du fœtus au cortisol maternel ou aux substances tératogènes. Une évaluation fiable de l'exposition prénatale à diverses conditions adverses devrait inclure des mesures répétées et diversifiées, incluant à la fois des variables biologiques et rapportées par les mères.

Finalement, à la lumière des résultats des deux articles, une contribution de la thèse concerne l'examen de l'association entre le stress maternel prénatal et le développement de l'enfant. Le stress maternel prénatal est un facteur de programmation qui reçoit passablement d'attention dans la littérature scientifique et qui est parfois considéré au même titre que diverses substances tératogènes. Alors que la méta-analyse propose un lien faible entre le stress prénatal et le sécrétion de cortisol de l'enfant, l'article empirique ne trouve pas de relation significative entre cette variable et le développement cognitif de l'enfant. Ces résultats suggèrent donc une influence limitée du stress vécu par les mères pendant la grossesse sur le développement de l'enfant et encourage à considérer l'effet de programmation potentiel de ce facteur avec prudence. Dans cette perspective, les deux études présentées soulignent l'importance d'examiner d'autres variables qui pourraient avoir un impact plus important sur le développement de l'enfant, notamment la consommation maternelle prénatale et la sensibilité maternelle interactive en début de vie.

## Limites de la thèse

Bien que la présente thèse apporte un éclairage quant à l'hypothèse de programmation foetale et à l'hypothèse de programmation postnatale en utilisant des devis méthodologiques rigoureux, certaines limites doivent être soulevées. D'abord, les articles présentés ne permettent pas de documenter les mécanismes responsables de l'effet de programmation foetale observé. D'une part, une meilleure compréhension est requise quant aux mécanismes prénataux qui permettent la programmation du fonctionnement de l'axe HPS de l'enfant, entre autres en lien avec le milieu placentaire. Diverses hypothèses sont avancées à l'heure actuelle et concernent le fonctionnement de l'axe HPS et du système immunitaire chez la mère, de même que les comportements maternels liés à la santé tels que l'exercice, l'alimentation et le sommeil (Beijers et al., 2014). Toutefois, il existe présentement une quasi absence de soutien empirique quant au fonctionnement de ces mécanismes auprès d'humains. D'autre part, les mécanismes de programmation concernant d'autres aspect du développement, par exemple le développement cognitif, sont eux aussi peu documentés. Alors que certaines études suggèrent que le dérèglement du fonctionnement de l'axe HPS de l'enfant ainsi que la sensibilité maternelle puissent agir comme médiateurs afin d'expliquer l'association entre l'environnement prénatal et le développement de l'enfant (Conradt et al., 2014; Van den Bergh et al., 2008), les résultats de la présente thèse ne permettent pas de soutenir une telle hypothèse. Toutefois, il est possible que ces médiateurs soient en cause lorsque d'autres aspects du développement de l'enfant sont considérés, par exemple la présence de troubles intériorisés ou extériorisés. D'autres études devraient donc être réalisées afin de vérifier ces hypothèses en examinant d'autres aspects du développement de l'enfant.

De plus, la présente thèse n'a pu examiner l'effet de différents types de stress prénatal sur le développement de l'enfant. D'autres recherches ont documenté un effet de modération par le type de stress, où un effet de programmation plus prononcé est observé en ce qui concerne l'anxiété spécifique à la grossesse (Bussièrès et al., 2015) et l'exposition objective à des événements de vie stressants (Tarabulsy et al., 2014). La méta-analyse de cette thèse n'a pu aborder cette question en raison du nombre restreint d'études portant sur l'association entre le stress maternel prénatal et la sécrétion de cortisol chez l'enfant. Il aurait également été intéressant que l'article empirique présenté inclue ce type de mesure de stress prénatal. Une comparaison de

ces diverses mesures, de même que l'utilisation de biomarqueurs liés au stress, permettrait de développer une compréhension plus fine du phénomène de programmation fœtale par le stress maternel prénatal.

Finalement, les résultats de la présente thèse n'ont pu tenir compte de l'effet différentiel de programmation fœtale en fonction du sexe de l'enfant. Bien que l'effet de programmation fœtale de l'axe HPS soit présent chez les deux sexes, les études sur les animaux suggèrent que les conditions intra-utérines pourraient influencer le fœtus de façon différentielle selon le sexe. L'effet de programmation en fonction du sexe varierait selon la nature du stresser, l'hormone mesurée (e.g. ACTH vs corticostérone) et le moment où la mesure est effectuée (Weinberg et al., 2008). Par exemple, les études effectuées sur des rongeurs ou des primates démontrent qu'un stress aigu ou de courte durée activerait davantage de réactivité chez les femelles, alors que des stressers de différentes intensités ou durées produiraient des effets plus marqués chez les mâles (Weinberg et al., 2008). De façon générale, plusieurs auteurs suggèrent que l'effet de programmation serait davantage apparent chez les femelles que chez les mâles (Matthews, 2002; Weinstock, 2008; Welberg & Seckl, 2001). Différentes hypothèses ont été avancées afin d'expliquer ce phénomène et concernent le fonctionnement de l'enzyme placentaire 11  $\beta$ -HSD-2 (Kapoor, Dunn, Kostaki, Andrews, & Matthews, 2006; Welberg & Seckl, 2001), responsable de transformer le cortisol maternel en cortisone qui est inoffensive pour le fœtus, et l'interaction entre l'axe HPS et les hormones sexuelles, entre autres la testostérone et l'oestradiol (Hellems, Sliwowska, Verma, & Weinberg, 2010; Weinberg et al., 2008). Chez les humains, l'étude de médiation de Van den Bergh et ses collègues (2008) démontre que l'association entre l'anxiété maternelle prénatale et la dépression à l'adolescence est expliquée en partie par une courbe cortisolaire aplatie chez les filles uniquement. Ces données suggèrent donc qu'il est important de considérer la notion de sexe dans l'étude du phénomène de programmation fœtale.

## **Directions futures**

L'ensemble des résultats obtenus par le biais de la présente thèse souligne que les circonstances dans lesquelles la dyade mère-enfant se développe, et ce dès la conception, a un impact important sur le développement de l'enfant. Les données justifient l'élaboration d'interventions visant à améliorer les habitudes de vie des mères pendant la grossesse et à

favoriser la qualité des interactions mère-enfant en début de vie. Ces interventions à caractère préventif contribueraient non seulement à améliorer la santé des mères et le développement des enfants, mais fourniraient également un contexte permettant de tester le lien de causalité entre les facteurs de l'environnement prénatal et postnatal et le développement de l'enfant.

L'étude des variables médiatrices qui expliqueraient le lien entre les facteurs prénataux et le développement de l'enfant demeure également un enjeu important dans ce domaine de recherche. Très peu d'études à ce jour ont vérifié de telles hypothèses et il demeure nécessaire que les résultats présentés dans l'article empirique de cette thèse soient reproduits, notamment en considérant d'autres aspects du développement de l'enfant comme la présence de troubles intériorisés et extériorisés.



## Références : Introduction générale et conclusion générale

- Albers, E. M., Riksen-Walraven, J. M., Sweep, F. C., & de Weerth, C. (2008). Maternal behavior predicts infant cortisol recovery from a mild everyday stressor. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *49*(1), 97-103. doi: 10.1111/j.1469-7610.2007.01818.x
- Alink, L. R. A., van Ijzendoorn, M. H., Bakermans-Kranenburg, M. J., Mesman, J., Juffer, F., & Koot, H. M. (2008). Cortisol and externalizing behavior in children and adolescents: Mixed meta-analytic evidence for the inverse relation of basal cortisol and cortisol reactivity with externalizing behavior. *Developmental Psychobiology*, *50*(5), 427-450. doi: 10.1002/dev.20300
- Azar, R., Paquette, D., & Stewart, D. E. (2010). Prenatal tobacco exposure and cortisol levels in infants of teen mothers. *Journal of Perinatal Medicine*, *38*(6), 689-692. doi: 10.1515/jpm.2010.100
- Barker, D. J. (1998). In utero programming of chronic disease. *Clinical Science*, *95*(2), 115-128.
- Barusch, A. S. (2011). New understanding of memory poses challenges for retrospective research. *Journal of Gerontological Social Work*, *54*(8), 751-754. doi: 10.1080/01634372.2011.633481
- Baudry, C., Tarabulsy, G. M., Atkinson, L., Pearson, J., & St-Pierre, A. (soumis). Intervention with adolescent mother-infant dyads and cognitive development in early childhood: A meta-analysis. *Prevention Science*.
- Beijers, R., Buitelaar, J., & de Weerth, C. (2014). Mechanisms underlying the effects of prenatal psychosocial stress on child outcomes: beyond the HPA axis. *European Child and Adolescent Psychiatry*, *23*, 943-956. doi: 10.1007/s00787-014-0566-3
- Bergman, K., Glover, V., Sarkar, P., Abbott, D. H., & O'Connor, T. G. (2010). In utero cortisol and testosterone exposure and fear reactivity in infancy. *Hormones and Behavior*, *57*(3), 306-312. doi: 10.1016/j.yhbeh.2009.12.012
- Bernier, A., Carlson, S. M., Deschênes, M., & Matte-Gagné, C. (2012). Social factors in the development of early executive functioning: a closer look at the caregiving environment. *Developmental Science*, *15*(1), 12-24. doi: 10.1111/j.1467-7687.2011.01093.x
- Bussièrès, E. L., Tarabulsy, G. M., Pearson, J., Tessier, R., Forest, J. C., & Giguère, Y. (2015). Maternal prenatal stress and infant birth weight and gestational age: A meta-analysis of prospective studies. *Developmental Review*, *36*, 179-199.
- Chrousos, G. P. (2009). Stress and disorders of the stress system. *Nature Reviews Endocrinology*, *5*(7), 374-381. doi: 10.1038/nrendo.2009.106
- Clark, P. M. (1998). Programming of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and the fetal origins of adult disease hypothesis. *European Journal of Pediatrics*, *157 Suppl 1*, S7-10.

- Conradt, Abar, B., Lester, B. M., LaGasse, L. L., Shankaran, S., Bada, H., . . . Hammond, J. A. (2014). Cortisol reactivity to social stress as a mediator of early adversity on risk and adaptive outcomes. *Child Development, 85*(6), 2279-2298. doi: 10.1111/cdev.12316
- Davis, E. P., Glynn, L. M., Waffarn, F., & Sandman, C. A. (2011). Prenatal maternal stress programs infant stress regulation. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines, 52*(2), 119-129. doi: 10.1111/j.1469-7610.2010.02314.x
- de Weerth, C., Zijl, R. H., & Buitelaar, J. K. (2003). Development of cortisol circadian rhythm in infancy. *Early Human Development, 73*(1-2), 39-52. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-3782\(03\)00074-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-3782(03)00074-4)
- Dipietro, J. A., Costigan, K. A., & Sipsma, H. L. (2008). Continuity in self-report measures of maternal anxiety, stress, and depressive symptoms from pregnancy through two years postpartum. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynaecology, 29*(2), 115-124.
- Dozier, M., Manni, M., Gordon, M. K., Peloso, E., Gunnar, M. R., Stovall-McClough, K. C., . . . Levine, S. (2006). Foster Children's Diurnal Production of Cortisol: An Exploratory Study. *Child Maltreatment, 11*(2), 189-197. doi: 10.1177/1077559505285779
- Eiden, R. D., Schuetze, P., & Coles, C. D. (2011). Maternal cocaine use and mother-infant interactions: Direct and moderated associations. *Neurotoxicology and Teratology, 33*(1), 120-128. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ntt.2010.08.005>
- Field, T. M., Scafidi, F., Pickens, J., Prodromidis, M., Pelaez-Nogueras, M., Torquati, J., . . . Kuhn, C. (1998). Polydrug-using adolescent mothers and their infants receiving early intervention. *Adolescence, 33*(129), 117-143.
- Fries, E., Hesse, J., Hellhammer, J., & Hellhammer, D. H. (2005). A new view on hypocortisolism. *Psychoneuroendocrinology, 30*(10), 1010-1016. doi: 10.1016/j.psyneuen.2005.04.006
- Gillespie, C. F., & Nemeroff, C. B. (2005). Hypercortisolemia and Depression. *Psychosomatic Medicine, 67*(Supplement 1), S26-S28. doi: 10.1097/01.psy.0000163456.22154.d2
- Glover, O'Connor, T. G., & O'Donnell, K. (2010). Prenatal stress and the programming of the HPA axis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 35*(1), 17-22. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.11.008
- Gold, P. W. (2005). The neurobiology of stress and its relevance to psychotherapy. *Clinical Neuroscience Research, 4*(5-6), 315-324. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cnr.2005.03.006>
- Grant, K.-A., McMahon, C., Reilly, N., & Austin, M.-P. (2010). Maternal sensitivity moderates the impact of prenatal anxiety disorder on infant mental development. *Early Human Development, 86*(9), 551-556. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2010.07.004>

- Gunnar, & Fisher, P. A. (2006). Bringing basic research on early experience and stress neurobiology to bear on preventive interventions for neglected and maltreated children. *Development and Psychopathology*, *18*(3), 651-677. doi: 10.1017/S0954579406060330
- Gunnar, & Quevedo, K. (2007). The Neurobiology of Stress and Development. *Annual Review of Psychology*, *58*, 145-173. doi: 10.1146/annurev.psych.58.110405.085605
- Gunnar, & Vazquez, D. M. (2001). Low cortisol and a flattening of expected daytime rhythm: Potential indices of risk in human development. *Development and Psychopathology*, *13*(3), 515-538. doi: 10.1017/S0954579401003066
- Heim, C., Ehlert, U., & Hellhammer, D. H. (2000). The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology*, *25*(1), 1-35. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4530\(99\)00035-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4530(99)00035-9)
- Hellemans, K. G., Sliwowska, J. H., Verma, P., & Weinberg, J. (2010). Prenatal alcohol exposure: fetal programming and later life vulnerability to stress, depression and anxiety disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *34*(6), 791-807. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.06.004
- Huizink, A. C., Mulder, E. J. H., & Buitelaar, J. K. (2004). Prenatal Stress and Risk for Psychopathology: Specific Effects or Induction of General Susceptibility? *Psychological Bulletin*, *130*(1), 115-142. doi: 10.1037/0033-2909.130.1.115
- Kaitz, M., Maytal, H. R., Devor, N., Bergman, L., & Mankuta, D. (2010). Maternal anxiety, mother-infant interactions, and infants' response to challenge. *Infant Behavior and Development*, *33*(2), 136-148. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.infbeh.2009.12.003>
- Kapoor, A., Dunn, E., Kostaki, A., Andrews, M. H., & Matthews, S. G. (2006). Fetal programming of hypothalamo-pituitary-adrenal function: prenatal stress and glucocorticoids. *The Journal of Physiology*, *572*(1), 31-44. doi: 10.1113/jphysiol.2006.105254
- Kyrou, I., & Tsigos, C. (2005). Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. In D. Linos & J. Heerden (Eds.), *Adrenal Glands: Diagnostic Aspects and Surgical Therapy* (pp. 19-32). Germany: Springer Berlin Heidelberg.
- Loman, M. M., & Gunnar, M. R. (2010). Early experience and the development of stress reactivity and regulation in children. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *34*(6), 867-876. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.05.007
- Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M. R., & Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, *10*(6), 434-445. doi: 10.1038/nrn2639
- Magnano, C. L., Gardner, J. M., & Karmel, B. Z. (1992). Differences in salivary cortisol levels in cocaine-exposed and noncocaine-exposed NICU infants. *Developmental Psychobiology*, *25*(2), 93-103. doi: 10.1002/dev.420250203

- Matthews, S. G. (2002). Early programming of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, *13*(9), 373-380.
- McDonald, S. D., Walker, M., Perkins, S. L., Beyene, J., Murphy, K., Gibb, W., & Ohlsson, A. (2006). The effect of tobacco exposure on the fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, *113*(11), 1289-1295. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.01089.x
- Meaney, M. J., Szyf, M., & Seckl, J. R. (2007). Epigenetic mechanisms of perinatal programming of hypothalamic-pituitary-adrenal function and health. *Trends in Molecular Medicine*, *13*(7), 269-277. doi: 10.1016/j.molmed.2007.05.003
- O'Connor, T. G. (2003). Early experiences and psychological development: Conceptual questions, empirical illustrations, and implications for intervention. *Development and Psychopathology*, *15*(3), 671-690. doi: 10.1017/S0954579403000336
- O'Donnell, K. J., Glover, V., Barker, E. D., & O'Connor, T. G. (2014). The persisting effect of maternal mood in pregnancy on childhood psychopathology. *Development and Psychopathology*, *26*(02), 393-403. doi: doi:10.1017/S0954579414000029
- Ouellet-Morin, I., Dionne, G., Lupien, S. J., Muckle, G., Cote, S., Perusse, D., . . . Boivin, M. (2011). Prenatal alcohol exposure and cortisol activity in 19-month-old toddlers: an investigation of the moderating effects of sex and testosterone. *Psychopharmacology*, *214*(1), 297-307. doi: 10.1007/s00213-010-1955-z
- Pereira, J., Vickers, K., Atkinson, L., Gonzalez, A., Wekerle, C., & Levitan, R. (2012). Parenting stress mediates between maternal maltreatment history and maternal sensitivity in a community sample. *Child Abuse and Neglect*, *36*(5), 433-437. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chiabu.2012.01.006>
- Riemann, D., Spiegelhalder, K., Feige, B., Voderholzer, U., Berger, M., Perlis, M., & Nissen, C. (2010). The hyperarousal model of insomnia: A review of the concept and its evidence. *Sleep Medicine Reviews*, *14*(1), 19-31. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.smr.2009.04.002>
- Schmidt, M., Enthoven, L., van der Mark, M., Levine, S., de Kloet, E. R., & Oitzl, M. S. (2003). The postnatal development of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the mouse. *International Journal of Developmental Neuroscience*, *21*(3), 125-132. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0736-5748\(03\)00030-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0736-5748(03)00030-3)
- Schuetze, P., Lopez, F. A., Granger, D. A., & Eiden, R. D. (2008). The association between prenatal exposure to cigarettes and cortisol reactivity and regulation in 7 month-old infants. *Developmental Psychobiology*, *50*(8), 819-834. doi: 10.1002/dev.20334
- Shirtcliff, E. A., Granger, D. A., Booth, A., & Johnson, D. (2005). Low salivary cortisol levels and externalizing behavior problems in youth. *Development and Psychopathology*, *17*(1), 167-184. doi: 10.1017/S0954579405050091

- Slopen, N., McLaughlin, K. A., & Shonkoff, J. P. (2014). Interventions to improve cortisol regulation in children: A systematic review. *Pediatrics*, *133*(2), 312-326. doi: 10.1542/peds.2013-1632
- Smith, K. E., Landry, S. H., & Swank, P. R. (2006). The role of early maternal responsiveness in supporting school-aged cognitive development for children who vary in birth status. *Pediatrics*, *117*(5), 1608-1617.
- Stansbury, K., & Gunnar, M. R. (1994). Adrenocortical activity and emotion regulation. *Monographs of the Society for Research in Child Development*, *59*(2-3), 108-283. doi: 10.2307/1166141
- Stellern, S. A., & Gunnar. (2012). La psychobiologie développementale du stress. In J.-P. Lemelin, M. A. Provost, G. M. Tarabulsky, A. Plamondon, & C. Dufresne (Eds.), *Développement social et émotionnel chez l'enfant et l'adolescent: Les bases du développement* (pp. 85-109). Québec: Presses de l'Université du Québec.
- Tarabulsky, G. M., Pearson, J., Vaillancourt-Morel, M. P., Bussi eres, E. L., Madigan, S., Lemelin, J. P., ... & Royer, F. (2014). Meta-analytic findings of the relation between maternal prenatal stress and anxiety and child cognitive outcome. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, *35*(1), 38-43.
- Tsigos, C., & Chrousos, G. P. (2002). Hypothalamic–pituitary–adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Journal of Psychosomatic Research*, *53*(4), 865-871. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3999\(02\)00429-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3999(02)00429-4)
- Van den Bergh, B. R., Van Calster, B., Smits, T., Van Huffel, S., & Lagae, L. (2008). Antenatal maternal anxiety is related to HPA-axis dysregulation and self-reported depressive symptoms in adolescence: a prospective study on the fetal origins of depressed mood. *Neuropsychopharmacology*, *33*(3), 536-545. doi: 10.1038/sj.npp.1301450
- Watanabe, S. E., Donzella, B., Kertes, D. A., & Gunnar, M. R. (2004). Developmental changes in baseline cortisol activity in early childhood: Relations with napping and effortful control. *Developmental Psychobiology*, *45*(3), 125-133. doi: 10.1002/dev.20026
- Weinberg, J., Sliwowska, J. H., Lan, N., & Hellemans, K. G. (2008). Prenatal alcohol exposure: foetal programming, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and sex differences in outcome. *Journal of Neuroendocrinology*, *20*(4), 470-488. doi: 10.1111/j.1365-2826.2008.01669.x
- Weinstock, M. (2008). The long-term behavioural consequences of prenatal stress. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *32*(6), 1073-1086. doi: 10.1016/j.neubiorev.2008.03.002
- Welberg, & Seckl, J. R. (2001). Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of the brain. *Journal of Neuroendocrinology*, *13*(2), 113-128.
- Yehuda, R. (2006). Post-Traumatic Stress Disorder. In L. Nadel (Ed.) *Encyclopedia of Cognitive Science* (pp.1-4). Chichester, West Sussex: John Wiley & Sons, Ltd.

Yehuda, R., McFarlane, A., & Shalev, A. (1998). Predicting the development of posttraumatic stress disorder from the acute response to a traumatic event. *Biological Psychiatry*, 44(12), 1305-1313. doi: 10.1016/S0006-3223(98)00276-5