



Une méta-analyse du lien entre le stress maternel prénatal et la sécrétion de cortisol modéré par des considérations méthodologiques et conceptuelles

Mémoire

Audrey Gauthier-Légaré

Maîtrise en psychologie
Maître ès arts (M. A.)

Québec, Canada

© Audrey Gauthier-Légaré, 2017

Une méta-analyse du lien entre le stress maternel prénatal et la sécrétion de cortisol modéré par des considérations méthodologiques et conceptuelles

Mémoire

Audrey Gauthier-Légaré

Sous la direction de :

George M. Tarabulsy, directeur de recherche

Résumé

L'hypothèse de programmation fœtale suppose que le milieu intra-utérin peut influencer la formation du système nerveux central de l'enfant. Il est postulé que le stress maternel prénatal (SMP) influence le développement du fœtus et certains mécanismes reliés à la sécrétion cortisolaire de l'enfant. Un des mécanismes potentiellement impliqué dans la relation entre le SMP et la sécrétion de cortisol de l'enfant est l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénale (HPS) : considéré comme médiateur de différents aspects du développement. Plusieurs chercheurs ont étudié la relation entre le SMP et le cortisol. Toutefois, les résultats associant le SMP et la sécrétion cortisolaire de l'enfant sont variables. Pour évaluer cette association, une méta-analyse sur le lien entre le SMP et la sécrétion du cortisol chez l'enfant a été effectuée en considérant l'effet modérateur du type d'évaluation du stress maternel, du type de mesure de cortisol, du devis de recherche, de la direction de l'effet, du trimestre de la grossesse ainsi que de l'âge de l'enfant.

Méthode : Les articles sélectionnés ont été publiés entre janvier 1970 et juillet 2015 sur les bases de données PSYCINFO et PUBMED ou proviennent de la liste de références des articles pertinents sur le sujet. Ils contiennent une mesure de cortisol de l'enfant (0 et 18 ans) en relation avec le SMP.

Résultats : Les résultats montrent un lien significatif faible entre le SMP et la sécrétion cortisolaire de l'enfant ($d = .15$, $p < .00$). Toutefois, les analyses de modérations révèlent qu'aucun des facteurs observés (type de mesure du SMP, type de cortisol de l'enfant, devis de recherche, direction de l'effet, trimestre et âge de l'enfant) ne vient modérer l'association entre le SMP et le cortisol de l'enfant.

Discussion : Les résultats supportent l'hypothèse de programmation fœtale en ce qui a trait au lien entre le SMP et la sécrétion cortisolaire de l'enfant, mais la taille d'effet suggère la présence d'autres médiateurs dans ce lien.

Abstract

The Fetal programming hypothesis (FPH) suggests that intrauterine conditions may adversely influence early infant brain development, hindering later adaptive capacities. The FPH postulates that maternal prenatal stress (MPS) can impact the fetal development, including mechanisms related to cortisol secretion. One of the mechanisms believed to play a role in this relation is the possibility that MPS acts as a programming factor for fetal hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis, itself viewed as a mediator of different developmental outcomes. Many authors examined the association between MPS and cortisol. However, results linking MPS to cortisol secretion vary across studies. In order to examine this association, a meta-analysis of the relationship between MPS and child cortisol secretion – an indicator of HPA axis functioning - was conducted. The manner in which MPS was operationalized, the type of cortisol assessment used, research design, direction of effects, trimester of pregnancy and child age were considered as potential moderators of that association.

Method: Pertinent studies were collected using databases (MEDLINE, PSYCINFO) and reference lists from relevant review articles on the topic. Studies published between 1970 and July 2015 that included a measure of child (age 0 to 18 years) cortisol secretion related to a measure of MPS were considered in this meta-analysis. Of the 5836 studies corresponding to the chosen keywords, 22 were selected.

Results: Results show a significant relation between MPS and infant cortisol secretion ($d = .15, p < .00$). Moderation analyses also reveal that none of the factors observed as potential moderators influenced this link.

Discussion: The results of this meta-analysis provide support for fetal programming hypothesis with regard to child cortisol secretion and the exposition to MPS but the effect size observed suggests that other mediators are also involved.

Table des matières

Résumé.....	iii
Abstract.....	iv
Table des matières.....	v
Liste des tableaux et figures.....	vii
Remerciements.....	ix
Introduction.....	1
L'hypothèse de programmation foetale.....	2
Stress maternel prénatal.....	2
Recherche animale.....	2
Agent programmeur.....	3
Développement.....	3
Axe Hypothalamo-Pituitaire-Surrénal.....	5
Réponse globale au stress.....	5
Milieu intra-utérin.....	7
Stress maternel prénatal et sécrétion cortisolaires.....	8
Variabilité des résultats.....	8
Facteurs modérateurs.....	9
Objectifs.....	12
Méthode.....	12
Recherche et sélection des articles.....	12
Classement des articles.....	13
Analyses.....	15
Résultats.....	16
Sélection des études.....	16
Effets principaux.....	16
Analyses des variables modératrices.....	16
Discussion.....	18
Conclusion.....	21
Limites.....	21
Implications.....	21

Direction pour la recherche.....	22
Références	31

Liste des tableaux et figures

Tableaux

Tableau 1. Caractéristiques des études incluses dans les analyses	25
Tableau 2. Association entre le SMP et la sécrétion de cortisol chez l'enfant pour l'ensemble des études et en fonction des modérateurs	29

Figures

Figure 1. Axe hypothalamo-pituitaire-surrénale	23
Figure 2. Diagramme de sélection des études	24

À ma famille
Pour leur amour et leur soutien inconditionnels

Remerciements

La réalisation de ce projet n'aurait pu être possible sans le soutien de plusieurs personnes à qui je voudrais témoigner toute ma reconnaissance.

Tout d'abord, je voudrais remercier mon directeur de recherche, M. George Tarabulsy, qui a su me guider dans cette aventure qu'est la méta-analyse et grâce à qui j'ai reçu tout le soutien nécessaire pour mener à bien ce projet. Un grand merci pour les judicieux conseils ainsi que pour les belles opportunités. Ces dernières ont été source de dépassement personnel et j'en suis extrêmement reconnaissante.

À travers mon parcours, j'ai pu bénéficier des connaissances exceptionnelles d'Ève-Line Bussièrès et de Jessica Pearson qui ont su me transmettre leur passion pour les méta-analyses. Merci, Jessica, d'avoir répondu à mes courriels, mes appels ainsi que d'avoir pris le temps de me rencontrer à certains moments clés du processus.

Merci à ceux qui ont été présents au tout début du projet. Je pense aux étudiants de ma cohorte qui ont su me motiver avec leurs conseils et leurs partages : Geneviève, Sabrina, Alexandre et Daniel. Un grand merci à Mme Ginette Dionne qui m'a grandement aidée lorsque le projet était à son stade embryonnaire. Je suis particulièrement reconnaissante envers M. Réjean Tessier, qui m'a offert la première opportunité.

Merci à toutes les personnes que j'ai côtoyées de près ou de loin au laboratoire : Laura-Émilie, Kim, Kelly-Ann, Émilie Leborne, Émilie Langlois, Sarah, Audrey, Marie-Christine et Karolane, pour en nommer que quelques-unes. Votre enthousiasme et votre bonne humeur ont fait en sorte que l'ambiance au labo était motivante et chaleureuse.

Merci à mes ami(e)s pour leur compréhension envers mes indisponibilités. Merci à Jessica, pour ton amitié de longue date et ton intérêt envers mon parcours. Nos rires et nos moments de détente ont été nécessaires pour établir l'équilibre nécessaire à la poursuite ce projet.

Pour finir, je voudrais souligner le soutien inconditionnel de mes parents. Je les remercie pour leur écoute et leur compréhension. Nos nombreuses discussions ont été une

source de dépassement personnel. Merci pour la patience et le temps que vous avez investis à votre manière dans ce projet.

Introduction

La période prénatale est une période critique du développement de l'enfant. En effet, la formation de tissus, organes et systèmes physiologiques, essentiels au fonctionnement de l'individu se fait, en grande partie, durant cette période. Il n'est donc pas surprenant que certains chercheurs se soient penchés sur divers éléments qui pourraient perturber le développement fœtal. Un des pionniers dans ce domaine est le chercheur et physicien David Barker. En 1995, Barker et son équipe ont étudié le lien entre la qualité de l'environnement intra-utérin et le développement de maladie coronarienne. Leurs résultats démontraient que les bébés de petits poids étaient davantage à risque de développer ces maladies. De ces résultats a émergé la « Théorie de Barker » (*Barker's Theory*) proposant que la nutrition et la croissance prénatales soient liées au développement du cœur pendant la période prénatale et que les variations à cet égard avaient un effet qui « programmait » certains aspects du fonctionnement cardiaque tout au long de la vie de l'individu.

Similairement à cette hypothèse, Barker a poursuivi ses recherches et a montré un lien entre le développement intra-utérin et le diabète de type 2 (Barker, 2002). En constatant les liens entre la qualité de l'environnement intra-utérin et la croissance fœtale, ce chercheur a baptisé sa théorie « L'hypothèse des origines fœtales » (*Fetal Origins Hypothesis*). Dans ce contexte, Barker décrit comment l'environnement intra-utérin peut altérer le développement du fœtus de différentes façons, selon certaines périodes critiques du développement intra-utérin et ainsi perturber le développement de l'enfant plusieurs années plus tard. Les chercheurs subséquents ont suivi cette direction en soulignant la dépendance complète du fœtus sur sa mère pour son développement. Ainsi, ils ont considéré que l'environnement auquel la mère est exposée peut avoir un impact sur la formation du fœtus et que cette formation est totalement dépendante de la manière dont la mère transige avec l'environnement, ainsi que des caractéristiques d'adversité qui se retrouvent dans cet environnement. Outre la nutrition, des chercheurs ont étudié différents aspects présents dans l'environnement maternel pouvant avoir un impact sur le fœtus (Chaplin et al., 2014; Gangisetty, Bekdash, Maglakelidze, & Sarkar, 2014; Stroud et al., 2014). L'ensemble de ces éléments, ainsi que leurs actions possibles sur le fœtus en développement, font partie de l'hypothèse de la programmation fœtale (*Fœtal Programming Hypothesis*).

L'hypothèse de programmation fœtale

L'hypothèse de programmation fœtale postule que certains facteurs provenant de l'environnement maternel peuvent avoir des répercussions sur le développement du fœtus, avec des répercussions sur l'ensemble du développement de l'individu. Par exemple, certains virus et substances présents chez la mère traversent la barrière placentaire et peuvent ainsi perturber le développement du système nerveux central (SNC) du fœtus (Barker, 2002). D'autres substances peuvent avoir un impact sur le fœtus en agissant sur la vasoconstriction, comme dans le cas du tabagisme (Azar et al., 2010), affectant le développement fœtal.

Le développement du SNC se produit durant la quasi-totalité de la gestation (Martin & Dombrowski, 2008), faisant qu'à tout moment, le SNC est susceptible aux influences provenant de l'environnement maternel. Parmi les éléments pouvant affecter le développement du SNC, quelques-uns ont été particulièrement étudiés : la consommation d'alcool, de différentes drogues et de cigarettes, est liée à certaines variations et anomalies dans le fonctionnement du SNC (Chaplin et al., 2014; Evans, Greaves-Lord, Euser, Franken, & Huizink, 2013; Gangisetty et al., 2014; Stroud et al., 2014). En effet, il est répertorié dans la littérature que la consommation de ces substances durant la période prénatale est liée à des difficultés de régulation des mécanismes de réponse au stress chez l'enfant, ces mécanismes étant associés au développement social, émotionnel et cognitif (Chaplin et al., 2014; Evans et al., 2013; Stroud et al., 2014). Dans cette perspective, certains éléments intra-utérins pourraient affecter le SNC et, plus tard, l'adaptation de l'individu à son environnement. Les études sur ces agents ont pavé la voie aux études portant sur un autre élément présent dans l'environnement de la mère : le stress maternel prénatal (SMP).

Stress maternel prénatal

Recherche animale

Le stress maternel prénatal (SMP) correspond au stress et à l'anxiété vécue par la mère durant la période de gestation. Certaines recherches sur les rongeurs ont démontré que le SMP était également lié à une mauvaise régulation du stress de leurs petits, faisant que le SMP soit considéré comme un facteur de programmation fœtal (Maccari, Simon, Inserm, Ii, & Carreire, 1995; Weinstock, 2001). Cependant, il existe plusieurs difficultés qui font en

sorte que le lien de causalité observé dans la recherche animale ne peut être transposé aux êtres humains. En effet, ces travaux font subir un stress aux femelles gestantes en passant par de la douleur physique ou des injections de corticostéroïde. Cette méthode est plus ou moins comparable au stress vécu par la majorité des femmes enceintes, surtout dans les conditions médicales que nous expérimentons en occident. Aussi, les humains s'adaptent de façon active aux différents événements pouvant être des stressseurs en passant par l'évaluation cognitive et la résolution de problèmes d'une façon plus complexe que ne peuvent le faire les animaux impliqués dans les diverses études avec les manipulations de laboratoire (Nezu, Wilkins, & Nezu, 2004). Dans ce contexte, il y a une marge importante entre le fait d'être exposé à des éléments stressants et l'interprétation qu'en fait un humain. Cela ne peut pas être dit de la même manière pour les animaux. De plus, le dernier trimestre de la grossesse chez l'humain correspond à la période postnatale des rongeurs. Ainsi, la généralisation de ces recherches chez les humains est difficile à concevoir (Gunnar & Fisher, 2006).

Agent programmeur

Afin de pallier ces inconvénients, plusieurs chercheurs ont mené des études corrélationnelles auprès de diverses populations humaines. La caractéristique particulière de ces travaux concerne l'attention portée aux diverses conceptions du stress prénatal chez les mères. Par exemple, O'Connor, Heron, Golding, & Glover (2003) ont démontré que le SMP était corrélé avec les troubles de comportement chez les enfants durant la période préscolaire, et ceci, même après avoir contrôlé pour les complications à la naissance et le risque psychosocial chez la mère. Ce type de résultat suggère la présence d'un lien entre le SMP et les difficultés développementales chez l'enfant. Dans des travaux subséquents, les auteurs démontrent que ce lien persiste à l'âge de 81 mois, comme le proposait le modèle animal. Ainsi, O'Connor et al. (2003) ont pu identifier le SMP comme agent potentiel de programmation fœtale chez l'humain.

Développement

De nombreux autres travaux en sont arrivés à des conclusions semblables et, à cet égard, on attribue plusieurs effets au SMP. Certains auteurs ont démontré des conséquences au plan de la santé physique des enfants exposés au SMP. Premièrement, Becker et ses collègues (2002) ont trouvé un lien entre le niveau de SMP et le risque chez les enfants de

développer certaines maladies telles que des problèmes cardiovasculaires, des ulcères d'estomac et une décalcification des os. D'autres chercheurs rapportent que le SMP pourrait favoriser des bébés de faibles poids à la naissance (Baibazarova et al., 2013) ou encore favoriser l'obésité chez les enfants et les adultes (Entringer, 2013). Une méta-analyse récente (Bussières et al., 2015) a trouv e un lien entre l'exposition au SMP et certaines caractéristiques de naissance telles le poids de naissance et l'âge gestationnel.

Deuxièmement, outre ces conséquences physiques, différentes conséquences du SMP sur le développement cognitif ont été observées (Tarabulsy et al., 2014). Certains chercheurs ont relevé, chez les enfants exposés au SMP, une diminution de la matière grise (Buss, Davis, Muftuler, Head, & Sandman, 2010), une diminution du fonctionnement mental (Buitelaar, Huizink, Mulder, de Medina, & Visser, 2003; Davis & Sandman, 2010) ainsi que des difficultés motrices (Cao, Laplante, Brunet, Ciampi, & King, 2014) caractérisées, entre autres, par une latéralisation ambidextre (Gutteling, De Weerth, & Buitelaar, 2007).

Troisièmement, le SMP a été li e au développement émotionnel. De fait, il a été r epertori e que les tout-petits ayant été exposés au SMP manifestaient plus souvent des pleurs et des crises (Gutteling, de Weerth, Willemsen-Swinkels, et al., 2005) par le biais de comportements perturbateurs. De plus, de Weerth et al. (2013) ont trouv e un lien entre le SMP et des difficultés d'adaptation à la séparation chez les enfants  ag es de 9 mois. Lorsque s epar es de leur mère, les enfants exposés au SMP tardaient à s'habituer à la séparation en continuant à pleurer et à crier davantage. Des difficultés attentionnelles reliées au trouble de l'attention avec hyperactivité (TDAH) ainsi que des problèmes de comportements externalis es ont été associ es au SMP chez les 8 et 9 ans (Van den Bergh & Marcoen, 2004). Les adolescents et jeunes adultes ayant été exposés au SMP manifesteraient davantage de symptômes anxieux, dépressifs et agressifs (Buitelaar et al., 2003; Field & Diego, 2008; Kofman, 2002).

Dans ce contexte, on voit aisément comment,  a la lumière de ces résultats, plusieurs chercheurs estiment que le SMP est un important facteur de programmation foetale (Beijers, Buitelaar, & de Weerth, 2014; Field & Diego, 2008; O'Connor et al., 2003). Devant les multiples conséquences du SMP sur le développement physique, cognitif et émotionnel de

ces enfants, il importe de documenter ce phénomène. Plusieurs pistes de réflexion ont été abordées afin de comprendre le lien entre le SMP et le développement de l'enfant.

Axe Hypothalamo-Pituitaire-Surrénal

Une hypothèse biologique pouvant influencer le lien entre le SMP et le développement de l'enfant a été avancée par certains chercheurs. Gutteling, de Weerth, & Buitelaar (2005) ont étudié la sécrétion de cortisol chez les enfants ayant été exposés au SMP lors de leur première journée d'école (journée considérée comme un stimulus stressant pour les enfants). Le niveau de cortisol sécrété par ces enfants était corrélé positivement au SMP mesuré pendant la grossesse. Le lien entre ces deux variables a poussé certains chercheurs à étudier l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénale (HPS), responsable de la libération du cortisol, en lien avec le SMP et le développement de l'enfant. Plusieurs auteurs affirment que l'axe HPS agirait à titre de médiateur entre le SMP et le développement de l'enfant (Beijers et al., 2014; Buitelaar et al., 2003; Field & Diego, 2008). En effet, le SMP modifierait le fonctionnement du système HPS qui joue un rôle important pour différents aspects du développement social, émotionnel et cognitif (Buitelaar et al., 2003; Stansbury & Gunnar, 1994). Ce mémoire s'intéresse au stress prénatal maternel et à la régulation de la sécrétion de cortisol chez l'enfant.

Réponse globale au stress

Pour mieux cerner le rôle médiateur potentiel de l'axe HPS dans le lien entre le SMP et le développement de l'enfant, il est important d'esquisser le fonctionnement biologique du SNC dans des contextes d'événements stressants. En effet, le stress vécu par une future mère est régulé selon deux systèmes de régulations du stress. Ce système à deux vitesses implique un système de régulation de stress rapide (système sympathique-adrénomédullaire; SAM) ainsi qu'un système de régulation de stress plus lent (système hypothalamo-pituitaire-surrénale; Stellern & Gunnar, 2012). En présence d'un stimulus stressant, le système sympathique-adrénomédullaire (SAM) veillera à fournir l'énergie nécessaire pour combattre ou fuir (*flight or fight*) en sécrétant de l'épinéphrine pour une réponse très rapide.

Dans un second temps, le système hypothalamo-pituitaire-surrénale (HPS) agit pour réguler le stress à plus long terme. L'axe HPS est un cycle biologique qui régule la réponse

au stress en étant conçu pour ramener l'organisme vers l'homéostasie. Il est composé de plusieurs structures physiologiques et comprend diverses hormones. Confrontée à un stimulus stressant, l'amygdale envoie un signal à l'hypothalamus qui réagit en libérant de la corticolibérine (CRH). L'hypophyse antérieure répond à cette hormone en libérant à son tour une hormone adrénocorticotrope (ACTH). Cette hormone pousse la glande corticosurrénale à libérer le cortisol (Figure 1). Le cortisol est une hormone qui a pour but de tempérer la réaction au stress. Ainsi, une mesure de cortisol permet de quantifier la mobilisation du système neuroendocrinien pour retourner à l'homéostasie de l'organisme. Les mesures de cortisol basal, provenant de la salive ou d'échantillons sanguins, sont considérées comme étant des indicateurs du fonctionnement de l'axe HPS (Stansbury & Gunnar, 1994), dont la sécrétion de cortisol suit un cycle circadien, atteignant un sommet environ 30 minutes après le réveil et un nadir vers le milieu de la nuit de sommeil de l'individu (Anders, 1982). Ce rythme circadien peut être perturbé par un stimulus stressant. Après exposition à un stresser, la sécrétion de cortisol augmente dans l'organisme. La mesure de cortisol réactif peut quantifier ce phénomène. La prise de cette mesure s'effectue entre 20 à 45 minutes après l'exposition au stimulus stressant. Après ces 45 minutes, la sécrétion de cortisol retourne à son niveau de base. Cette mesure de cortisol de retour est un bon indicateur de la régulation de l'axe HPS de l'individu (Gunnar & Quevedo, 2007).

Ce cycle biologique inclut une boucle qui permet à l'hypothalamus d'arrêter la cascade chimique conduisant à la libération du cortisol. En effet, l'hippocampe possède des récepteurs glucocorticoïdes qui permettent de contrôler le niveau de cortisol libéré en faisant une rétroaction négative à l'hypothalamus lui signalant d'arrêter la sécrétion de CRH (Stansbury & Gunnar, 1994). Cette rétroaction négative permet une régulation adéquate de la sécrétion de cortisol et est essentielle au bon fonctionnement de l'individu.

Les hormones libérées par l'axe HPS (CRH, ACTH et cortisol) ont toutes été impliquées dans l'apprentissage, la mémoire et les émotions selon McEwen, de Kloet, & Rostene (1986). Ainsi, l'axe HPS est lié au développement cognitif (Clark, 1998; Davis & Sandman, 2010) et à la régulation émotionnelle. En effet, (Davis & Sandman, 2010) ont observé des difficultés motrices ainsi qu'un retard de développement cognitif chez les enfants ayant une perturbation du fonctionnement de l'axe HPS. Field & Diego (2008) mentionnent

que certains adultes ayant une altération de l'axe HPS souffrent de stress chronique. Ces observations indiquent que l'axe HPS est lié à la régulation émotionnelle et confirment les travaux d'autres chercheurs qui observent des comportements anxieux, dépressifs chez les adultes ayant une altération de l'axe HPS (Gutteling, de Weerth, Willemsen-Swinkels, et al., 2005; Stansbury & Gunnar, 1994).

Milieu intra-utérin

La cascade d'évènements induite par l'axe HPS chez la femme enceinte a des répercussions sur le fœtus. Durant la période de gestation, un niveau de cortisol supérieur est produit par la mère afin d'assurer une croissance fœtale stable (Seckl & Holmes, 2007). Par contre, Beijer et ses collègues (2014), ainsi que Seckl & Holmes (2007) avancent qu'un trop haut niveau de cortisol attribuable à un événement stressant majeur ou des circonstances difficiles durant la grossesse pourrait entraîner des problèmes de santé chez le bébé. Le cortisol maternel traverse la barrière placentaire dans le milieu intra-utérin par voie sanguine (Ghaemmaghami, Dainese, La Marca, Zimmermann, & Ehlert, 2014; Glover, Bergman, Sarkar, & O'Connor, 2009; Seckl & Holmes, 2007). Pour protéger le fœtus des effets néfastes du cortisol, l'enzyme 11β – hydroxystéroïde déshydrogénase (type 2; 11β -HSD2) est produit par le placenta afin de rendre le cortisol inactif (Clark, 1998; Glover et al., 2009; Seckl & Holmes, 2007). Cet enzyme dégrade le cortisol en le transformant sous sa forme 11-céto (cortisone) protégeant ainsi le fœtus.

Cependant, Glover et al. (2009) ainsi que Seckl & Holmes (2007) ont démontré que le stress et l'anxiété chez la mère durant la grossesse pourraient saturer cet enzyme créant ainsi un niveau de cortisol anormalement élevé dans la circulation sanguine du fœtus. Ainsi, le fœtus se retrouverait exposé à une concentration plus élevée de cortisol. Plusieurs chercheurs ont démontré qu'un niveau de cortisol élevé pouvait avoir des répercussions sur la formation des tissus neurologiques en lien avec la formation de l'axe HPS de l'enfant (Clark, 1998; Hompes et al., 2013; Rifkin-Graboi et al., 2013).

Stress maternel prénatal et sécrétion cortisolaire

Variabilité des résultats

Devant ces pistes biologiques mettant en lien le SMP et la sécrétion de cortisol de l'enfant, plusieurs chercheurs ont mesuré le niveau de cortisol des enfants exposés au SMP. Ils ont observé un lien entre le SMP et la sécrétion cortisolaire de l'enfant. Toutefois, une variabilité des résultats a pu être observée en ce qui concerne la direction de l'effet. Certains chercheurs ont trouvé des niveaux de cortisol anormalement élevé (Davis, Glynn, Waffarn, & Sandman, 2011b; de Weerth et al., 2013b; Erni, Shaqiri-Emini, La Marca, Zimmermann, & Ehlert, 2012; Field & Diego, 2008; Lehrner et al., 2014; Luecken et al., 2013) et d'autres, anormalement bas chez les enfants de mère ayant vécu le SMP (Gutteling, de Weerth, & Buitelaar, 2005; Yehuda et al., 2005). Cette variabilité n'est pas uniquement présente en bas âge, mais est observée également chez les enfants plus vieux (Gordis, Granger, Susman, & Trickett, 2006).

D'une part, Davis et al (2011) ont montré la présence d'un lien entre le SMP et un taux élevé de cortisol chez les tout-petits. D'autres chercheurs ont trouvé ce même lien chez des enfants âgés de 10 ans (Erni et al., 2012). Ces derniers ont également montré que lorsque ces enfants étaient exposés à un stimulus stressant, l'activation de l'axe HPS semblait corrélée positivement avec le SMP. D'autre part, certains auteurs ont trouvé des taux de cortisol plus bas que la moyenne chez les enfants exposés au SMP. Par exemple, Gordis et al. (2006) ont observé les niveaux de cortisol bas chez les adolescents ayant été exposés au cortisol prénatal.

Outre ces résultats contradictoires, des résultats non significatifs ont également été répertoriés. Gutteling, de Weerth, & Buitelaar (2005) ont mesuré le niveau de cortisol chez les enfants une journée de la fin de semaine (jour considéré comme non stressant pour un enfant) et n'ont pas trouvé de lien entre le SMP et la sécrétion de cortisol de ces enfants. Par contre, le nuage de points illustré par ces chercheurs montre bien que certains enfants avaient un niveau de sécrétion de cortisol très élevé et d'autres très bas ce qui, dans une même étude, correspond à la variabilité des résultats observés à travers les études.

En somme, il est possible de constater que les résultats sont très variables d'une étude à l'autre. Cette variabilité peut être également observée dans les choix méthodologiques et conceptuels de ces études. Ces éléments peuvent être des modérateurs du lien entre le SMP et la sécrétion de cortisol chez l'enfant.

Facteurs modérateurs

Devis de recherche

De récentes méta-analyses révèlent que le lien entre le SMP et des caractéristiques du développement peuvent être en lien avec le devis de recherche utilisé par les chercheurs. Par exemple, Tarabulsy et ses collègues constatent que la recherche rétrospective et prospective donne des résultats différents. La plupart des chercheurs recueillent leurs données sur le stress maternel pendant la grossesse de la mère (recherche prospective). Cependant, certains chercheurs vont recueillir leurs données quelques semaines après la grossesse en demandant à la mère de se remémorer ses sentiments pendant qu'elle était enceinte (recherche rétrospective). Deux récentes méta-analyses (Pearson, Tarabulsy, & Bussièrès, 2015; Tarabulsy et al., 2014) ont observé l'importance de cette variable dans la taille des effets observés. Pearson et ses collègues démontrent que les études rétrospectives démontrent des liens plus importants que les devis prospectifs entre différents facteurs de programmation (SMP, tabac, drogues, alcool) et la sécrétion de cortisol chez l'enfant. Tarabulsy et ses collègues révèlent le même type de résultat en ce qui concerne le lien entre le SMP et le développement cognitif chez les enfants. Ceci pourrait s'expliquer par différents biais pouvant affecter le rappel de l'état de stress vécu chez les mères pendant leur grossesse. Dans cette perspective, il est pertinent d'examiner si le fait de faire appel à un devis prospectif, versus un devis rétrospectif, peut influencer la taille du lien entre SMP et la sécrétion cortisolaire chez l'enfant. Ces types de devis de recherche pourraient modérer le lien entre le SMP et la sécrétion de cortisol chez l'enfant.

Évaluation du stress maternel prénatal

Certaines différences ont été observées dans la façon d'évaluer le SMP (Bussièrès et al., 2015; Tarabulsy et al., 2014). Certains chercheurs ont utilisé une mesure biologique pour évaluer le stress vécu chez la mère : une mesure de cortisol par la salive (Field & Diego, 2008) ou encore par les cheveux (Jerker Karlén, Frostell, Theodorsson, Faresjö, Ludvigsson,

et al., 2013). Ce type de mesure se distingue puisqu'il n'est pas influencé par la perception de la mère. D'autres chercheurs ont choisi une méthode d'évaluation du stress objective, impliquant des événements de vie. En effet, certains ont sélectionné des femmes enceintes qui ont vécu une catastrophe naturelle ou un événement majeur stressant. King & Laplante (2005) ont documenté les effets de la tempête de verglas de Montréal en 1998 dans le cadre du *Project Ice Storm*. De façon similaire, Lederman et al. (2004) ont observé les enfants ayant une mère exposée à la tragédie du 11 septembre 2001 à New York lors de sa grossesse, Lehrner et al. (2014) se sont penché sur la sécrétion de cortisol chez les enfants ayant une mère survivante à l'holocauste et Yong Ping et al. (2015) se sont intéressés aux effets des inondations de l'Iowa en juin 2008. Pour déterminer le niveau de stress vécu par la mère, certains auteurs ont plutôt choisi d'administrer un questionnaire (p. ex., Cao et al., 2014). Ce type d'étude se base plutôt sur la perception de la mère pour déterminer son état de stress. Par exemple, Davis et al. (2011) ont administré 12 items du questionnaire *Cohen's Perceived Stress Scale* (PSS; Cohen, Kamarck, & Mermelstein, 1983) qui correspond à plusieurs questions sur le stress et l'anxiété perçus au cours des dernières semaines qui se répondent par une échelle de Likert en cinq points. Quelques chercheurs ont plutôt choisi de mesurer le trait de personnalité anxieux de la mère (p. ex., Davis et al., 2011; Kofman, 2002) en se basant sur la littérature affirmant que les personnes ayant un trait de personnalité anxieux ont une sécrétion de cortisol plus élevée le matin (van Santen et al., 2011). Par exemple, Field et al. (2003) ont administré le questionnaire *Trait Anxiety Inventory* (Spielberger et al., 1970). Le stress relié à la grossesse est utilisé comme mesure de SMP par certains chercheurs (de Weerth, Buitelaar, & Beijers, 2013; Gutteling, de Weerth, & Buitelaar, 2004). Dans une méta-analyse (Tarabulsy et al., 2014) portant sur le lien entre le SMP et le développement cognitif, ce type de SMP présentait des tailles d'effet moins importantes que les événements de vie. Le type de SMP était un modérateur de cette relation. Ces différentes façons de concevoir le stress correspondent à la variabilité des mesures que l'on retrouve dans la recherche sur le stress de manière générale et permettent de concevoir que le lien avec le SMP peut varier selon la définition précise que les différentes études adoptent.

Trimestres de la grossesse

Les études portant sur le lien entre le SMP et la sécrétion cortisolaire n'étudient pas l'effet du SMP durant le même trimestre de la grossesse. En effet, Yehuda et al. (2005) ont

recruté des femmes au premier, deuxième et troisième trimestre de la grossesse tandis que Davis et al. (2011) ont pris leurs mesures lors du deuxième et troisième trimestre. Certains auteurs vont étudier uniquement le premier trimestre (p. ex., Gutteling, de Weerth, Willemsen-Swinkels, et al., 2005) tandis que d'autres vont étudier le troisième seulement (p. ex., de Weerth et al., 2013). Considérant que les mesures ont été effectuées à des stades très différents du développement du fœtus, il est pertinent de considérer cet aspect comme facteur modérateur puisque le SMP peut avoir des effets différents selon le moment de l'exposition (Baibazarova et al., 2013; Van Den Bergh, 1990). De fait, l'effet du cortisol sur le fœtus est différent selon certains stades de la grossesse. Par exemple, Baibazarova et al. (2013) avancent que le cortisol maternel aurait un effet indirect sur la prise de poids de l'enfant durant les premiers trimestres de la grossesse. Le cortisol maternel serait présent dans le liquide amniotique ce qui viendrait favoriser les naissances hâtives et les bébés de faibles poids. Par contre, Van Den Berg (1990) a observé une amélioration des caractéristiques de naissance chez les bébés des mères ayant été exposé au SMP lors du dernier trimestre de grossesse. Le trimestre de la grossesse étudié pourrait donc être à l'origine de la variabilité des résultats reliant le SMP à la sécrétion de cortisol chez l'enfant.

Mesures de cortisol

La mesure de cortisol utilisée chez l'enfant varie d'une étude à l'autre (Tarabulsky et al., 2014). Trois types de mesures de cortisol sont typiquement utilisés : le cortisol basal, réactif et de retour. Certains vont établir le niveau de cortisol basal à un moment précis de la journée (p. ex. : le matin; Shirtcliff et al., 2005). D'autres utilisent le niveau de cortisol réactif (Ghaemmaghami et al., 2014; Gutteling et al., 2007). Ce dernier consiste à prendre une mesure de cortisol 20 minutes après une exposition au stress (salive : 23 minutes). Par exemple, Erni et al. (2012) ont évalué le niveau de cortisol réactif chez des enfants de 10 ans après une tâche stressante. Certains vont également mesurer le cortisol de retour qui consiste à prendre une mesure 45 minutes après une exposition à un stress (lorsque l'individu retourne à l'homéostasie). Ces différents types de mesures font en sorte que ces études sont difficilement comparables et peuvent être à la base de différences de résultats d'une étude à une autre.

Direction de l'effet

De fait, les résultats diffèrent en ce qui a trait à la direction de l'effet. Certains chercheurs observent une hyposécrétion cortisolaire (Gutteling, De Weerth, & Buitelaar, 2005; Yehuda et al., 2005), alors que d'autres observent une hypersécrétion cortisolaire (Davis, Glynn, Waffarn, & Sandman, 2011; de Weerth, Buitelaar, & Beijers, 2013). En analysant ces résultats ensemble, il est probable que les effets mesurés s'annulent. Pour établir la direction vers laquelle le fonctionnement de l'axe HPS est influencé par l'effet de programmation fœtale, il est possible de considérer les tailles d'effet en valeur absolue et d'introduire la direction de l'effet comme facteur modérateur. La direction de l'effet permet de tenir compte de la direction originale de l'effet (cortisol à la hausse ou à la baisse) sans craindre d'obtenir des tailles d'effet nulles sur la base de résultats opposés.

Objectifs

Les liens trouvés dans la littérature dépendent de plusieurs critères propres à chaque étude. La définition du SMP, le type de mesure du cortisol, le devis de recherche, le trimestre de la grossesse ainsi que la direction de l'effet pourraient être des facteurs modérateurs du lien entre le SMP et la régulation du stress chez l'enfant. Cette diversité des résultats pourrait s'expliquer par des considérations méthodologiques et conceptuelles.

Devant la divergence des résultats, cette étude a pour but d'évaluer le lien entre le SMP maternel et la sécrétion de cortisol chez l'enfant en tenant compte de l'effet modérateur des considérations méthodologiques et conceptuelles présent dans la littérature. La première hypothèse de cette étude est qu'il existe un lien entre le SMP et la régulation de la sécrétion de cortisol chez l'enfant. La diversité des résultats porte à croire qu'il existe certains facteurs qui viendront modérer cette association.

Méthode

Recherche et sélection des articles

Les critères d'inclusions [4] des articles ont été définis. Un article devait contenir au moins une mesure de stress prénatal chez la mère (a). Il devait contenir également une mesure de cortisol (b) sur un enfant âgé entre 0 et 18 ans. Si plusieurs articles ont utilisé la même base de données, l'article ayant le plus grand nombre de participants a été retenu et les autres

retirés. Il devait aussi inclure un index de relation entre le SMP et la sécrétion de cortisol chez l'enfant (c) aux fins de la méta-analyse. L'article devait avoir été relu par les pairs et publié entre janvier 1970 et juillet 2015 (d). Les mémoires, thèses et présentations par conférence n'ont pas été retenus.

L'identification des articles scientifiques a été débutée en juillet 2015 dans les bases de références PsycINFO et Pubmed. Dans chaque bases de références, les mots-clés «cortisol» et «HPA» ont été entrés ensemble avec le terme booléen «OR», suivi du terme booléen «AND» pour chaque recherche. Pour trouver les études concernant le SMP, les mots-clés «stress», «anxiety», «prenatal», «antenatal», «pregnancy», «maternal», «"prenatal stress"», «"antenatal anxiety"», «"prenatal maternal stress"» et «"antenatal maternal"» ont été entrés avec le terme booléen «OR» suivi du terme booléen «AND». Par la suite, les mots-clés «child*», «infan*», «youth» et «adolescen*» ont été entrés avec le terme booléen «OR».

Dans un premier temps, le premier auteur a lu méticuleusement tous les titres (et les résumés, lorsque nécessaire) pour chaque article relevé par les bases de références. Si nécessaire, les articles ont été lus intégralement pour déterminer s'ils correspondaient bien au sujet de recherche. La liste de références de chaque article a été lue afin de relever les articles pertinents qu'un moteur de recherche aurait omis. La liste de références des articles retenus dans une liste de références précédente a été également lue jusqu'à ce qu'il n'y ait aucun nouvel article pertinent. Par la suite, tous les articles restants ont été lus en entier afin de vérifier s'ils respectaient les critères d'inclusion. Un accord interjuge a été utilisé. Deux chercheurs ont lu les articles séparément, advenant un désaccord sur l'éligibilité d'un article, une décision a été prise par consensus ou un troisième chercheur a tranché la question.

Classement des articles

Les études ont été classées selon quatre critères principaux :

- a) L'évaluation du SMP a été codée selon le plan de recherche (prospectif et rétrospectif) et classée selon cinq types de mesures soit : l'état de stress maternel, les traits de personnalité anxieux de la mère, un événement de vie négatif (ex. : catastrophe naturelle), le stress relié à la grossesse ou une mesure biologique de cortisol.

- b) La mesure de cortisol de l'enfant a été codifiée selon 3 types différents : basal, réactif et retour. Considérant que ces types de mesures sont différents, il est présumé que la mesure de cortisol de l'enfant modère l'association entre le SMP et la sécrétion cortisolaire de l'enfant.
- c) Le devis de recherche a été codé. Les études ayant mesuré le stress maternel pendant la grossesse de la mère ont été considérées comme des études prospectives. Les études incluant une mesure de stress maternel ayant été administrée après l'accouchement ont été classées dans la catégorie rétrospective.
- d) Le trimestre de la grossesse a été codé lorsque disponible selon le barème suivant : premier (1 à 12 semaines), deuxième (13 à 24 semaines) et troisième (24 à 10 semaines) trimestre.

Le sexe de l'enfant a été codifié si disponible. De fait, une spécification selon le sexe a été démontrée par certaines études en ce qui a trait à la variation individuelle du taux de base de cortisol. Reynolds et al. (2013) ont démontré des différences dans les mesures du cortisol basal entre les sexes au quotidien (situation non stressante). Le taux de base des adolescentes était inférieur au taux de base des garçons. Toutefois, la prise d'anovulant pourrait être en cause dans cette baisse. Le lien entre le niveau de cortisol et les problèmes psychologiques peut varier en fonction du sexe de l'enfant. Tout, de Haan, Campbell, & Gunnar (1998) ont démontré qu'un niveau de cortisol basal élevé serait associé à des problèmes internalisés plus particulièrement chez les garçons. Shirtcliff et al. (2005) ont observé qu'un niveau de cortisol faible était associé à davantage de problèmes externalisés chez les garçons, ceci n'étant pas concluant pour les filles. Cette variabilité selon les sexes sera prise en compte dans l'analyse des résultats.

De plus, les caractéristiques de l'échantillon ont été notées : nombre de participants, année de publication et l'âge de l'enfant. Un accord interjuge a été prévu pour la codification des articles. Advenant un désaccord sur les différentes classifications d'un article, une décision a été prise par consensus ou un troisième chercheur a tranché la question.

Analyses

Une méta-analyse a été effectuée avec le logiciel *Comprehensive Meta-Analysis 2.0* (Borenstein, Hedges, Higgins, & Rothstein, 2009). Un calcul d'une taille d'effet (d de Cohen) a été effectué pour chaque étude. Le d de Cohen s'exprime en nombre d'écart-types qui différencient deux groupes comparés. Lorsque les auteurs mentionnaient que les résultats étaient non significatifs sans fournir de statistiques précises, une taille d'effet égalant 0 ($d = 0$) a été inscrite. Cette pratique est conventionnelle dans les méta-analyses et, de plus, elle permet de diminuer la probabilité d'avoir un biais de publication. Les valeurs absolues des tailles d'effet ont été utilisées dans les analyses pour ne pas obtenir une taille d'effet globale nulle en introduisant des valeurs positives et négatives. La direction de l'effet original a été introduite comme modérateur de la relation entre le SMP et la sécrétion de cortisol de l'enfant.

La statistique Q a été utilisée pour analyser la présence d'hétérogénéité entre les tailles d'effet. Le seuil de signification a été fixé à .05. Lorsqu'une étude présentait plusieurs tailles d'effets, la moyenne de ces tailles d'effets a été utilisée pour les analyses globales et pour certaines analyses de modulation (devis de recherche, âge groupé et année de publication) effectuées en sous-groupe. Pour les autres analyses de modulation, toutes les tailles d'effet ont été utilisées de manière indépendante afin de représenter les observations de manière appropriée. L'effet de modulation des variables continues (âge de l'enfant, année de publication) a été testé par méta-régression.

Pour tenir compte de la variabilité dans les choix méthodologiques des études comprises dans cette méta-analyse, les effets aléatoires ont été utilisés pour les analyses (Borenstein et al., 2009). Ceci est une approche conservatrice, mais l'utilisation des effets aléatoires permet une généralisation des résultats plus grande. La procédure *Trim-and-fill* (Duval & Tweedie, 2000) a été utilisée afin de contrôler pour les études non significatives qui n'ont pas été publiées et dont les résultats ne seront pas inclus dans cette étude. Cette procédure permet de contrôler le biais de publication actuellement présent dans la littérature. Ce biais fait en sorte que les études non significatives ont tendance à être moins publiées et ceci peut venir influencer les résultats de la méta-analyse s'il y a seulement les études significatives qui y sont incluses. La procédure *Trim-and-fill* permet de calculer si des tailles

d'effet non significatives sont manquantes et corrige les résultats au besoin en ajoutant des tailles d'effet non significatives.

Résultats

Sélection des études

Des 5987 études recensées par les banques de données, 5935 ont été exclus après lecture des titres et/ou résumés. Cinquante-sept articles ont été retenus des listes de références des articles pertinents. Les 109 articles restants ont été lus en entier (Figure 2). Cette méta-analyse est constituée de 22 articles. La taille des échantillons de ces études varie entre 29 et 889 pour un total de 3577 participants sans chevauchement entre les échantillons (Tableau 1). Les données d'un article (Gutteling, de Weerth, & Buitelaar, 2005a) provenaient des mêmes participants d'un article ultérieur des mêmes auteurs (Gutteling et al., 2004). Par contre, il était possible d'aller y chercher des informations différentes. Les données ont été extraites des deux articles, mais ont été considérées comme faisant partie de la même étude pour la méta-analyse.

Effets principaux

Globalement, les résultats montrent un lien significatif faible entre le SMP et la sécrétion cortisolaire de l'enfant ($d = .15$, $p < .00$; $Q = 20.66$; $k = 22$). La procédure *Trim-and-Fill* révèle un biais de publication. Après procédure, cinq études ont été corrigées ($d = .13$). Les analyses de modération ont été effectuées sans correction puisque les résultats étaient assez proches du résultat précédent et ne changeaient pas les conclusions.

Analyses des variables modératrices

Malgré l'absence d'hétérogénéité ($Q = 20.66$, $p = .48$), les modérateurs ont néanmoins été testés afin de pouvoir mieux aborder la question de l'hétérogénéité des variables (Tableau 2), et ce, même si aucune des variables ne peut être considérées comme modératrices de la relation entre le SMP et la sécrétion cortisolaire de l'enfant. Lors de l'analyse de modération, une étude a posé problème. L'étude de Tollenaar, Beijers, Jansen, Riksen-Walraven, & de Weerth (2011) était surreprésentée puisqu'il y avait 56 tailles d'effets rapportées dû au nombre important de combinaisons et de temps d'observation. Ainsi, cette étude a été

conservée pour les analyses de sous-groupes (analyse globale, devis de recherche, et année de publication), mais retirée pour l'analyse des autres modérateurs. Le retrait de cette étude n'influait pas la signification de la statistique Q .

Des différences significatives ont pu être observées pour le type de mesure de SMP. Il en est ressorti que l'état de stress ($d = .10, p < .001, k = 35$) révèle une taille d'effet plus petite comme mesure de SMP que ne le fait la sécrétion de cortisol maternel ($d = .23, p < .001, k = 23$; $Q' = 5.68, p < .05$) ou la mesure de personnalité anxieuse ($d = .24, p < .001, k = 19$; $Q' = 5.60, p < .05$). Étant donné qu'il y a absence d'hétérogénéité, le type de mesure de SMP ne peut pas être considéré comme modérateur de la relation entre le SMP et la sécrétion de cortisol de l'enfant. Les différences entre les types de mesure de SMP doivent être interprétées avec précaution.

Le devis de recherche ne se distingue pas au plan statistique. Les devis de recherche prospectifs ($d = .14, p < .001, k = 15$) ne diffèrent pas des devis rétrospectifs ($d = .22, p < .01, k = 7$; $Q' = .90, p = .41$).

Il n'y aucune différence en ce qui a trait au type de mesure de cortisol de l'enfant. Le cortisol basal ($d = .14, p < .001, k = 88$), le cortisol réactif ($d = .14, p < .01, k = 46$) et le cortisol de retour ($d = .15, p < .001, k = 29$; $Q' = .04, p = .98$) sont semblables au plan statistique.

La direction de l'effet n'est pas un modérateur de la relation entre le SMP et le cortisol de l'enfant. Les tailles d'effets rapportant une association positive ($d = .21, p < .001, k = 49$) ne diffèrent pas des tailles d'effets rapportant une association négative ($d = .15, p < .001, k = 25$; $Q' = 2.51, p = .11$).

Aucune différence n'a été observée en ce qui a trait au trimestre d'exposition au SMP. Le premier ($d = .19, p = .06, k = 8$), deuxième ($d = .12, p < .001, k = 34$) et troisième trimestre ($d = .14, p < .001, k = 36$; $Q' = .58, p = .75$) ne diffère pas statistiquement.

L'année de publication entre le SMP et la sécrétion cortisolaire de l'enfant est statistiquement significative tel qu'indiqué par la méta-régression (pente = $.01, p < .05$). Les tailles d'effet sont plus importantes chez les études récentes.

La méta-régression effectuée sur l'âge de l'enfant n'est pas un modérateur de la relation (pente = -.00, $p = .09$).

Discussion

Cette méta-analyse avait pour but d'examiner le lien entre le SMP et la sécrétion cortisolaire de l'enfant. À la base, ce lien est essentiel à démontrer afin de soutenir l'hypothèse que le SMP exerce un rôle de programmation fœtal sur l'enfant par le biais de modification intra-utérine de l'axe HPS. Différents modérateurs potentiels ont été proposés afin de cerner les raisons potentielles de la diversité de résultats que nous révèle la littérature scientifique à ce sujet. Le type d'évaluation maternel du stress prénatal, le devis de recherche, le type de cortisol de l'enfant, le trimestre de la grossesse ainsi que la direction de l'effet étaient les principaux modérateurs investigués dans la relation entre le SMP et la sécrétion de cortisol de l'enfant. Toutefois, aucune de ces variables ne s'est révélée modératrice de la relation entre le SMP et la sécrétion cortisolaire de l'enfant.

Le lien observé entre le SMP et la sécrétion cortisolaire de l'enfant supporte l'hypothèse de programmation fœtale. Les résultats suggèrent que le SMP pourrait agir à titre d'agent programmeur sur le développement en affectant d'abord le développement intra-utérin de l'axe HPS. Ce lien confirme l'hypothèse de départ, mais reste toutefois modeste et suggère l'importance d'investiguer la possibilité que d'autres médiateurs puissent exister dans le lien entre SMP et développement de l'enfant.

L'absence d'hétérogénéité dans les résultats obtenus à travers les différentes études ne permet pas de considérer le type de stress maternel comme modérateur. Toutefois, il est possible de tracer un certain portrait de la situation. Les mesures de cortisol maternel prénatal et de traits de personnalité anxieuse semblent être des indicateurs qui révèlent des tailles d'effet plus importantes que les questionnaires mesurant l'état de stress. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que le cortisol est une mesure biologique non influencée par les perceptions maternelles. Ainsi, le biais de désirabilité sociale de la mère lors de la passation du questionnaire ne peut être considéré lorsque l'on prend une mesure de cortisol. Aussi, la mère pourrait volontairement ou involontairement mentir sur son état de stress pendant la grossesse dans le but de se protéger. Le trait de personnalité anxieux, quant à lui, est mesuré

en laissant la grossesse en dehors du contexte d'évaluation. En n'abordant pas le sujet de la grossesse, la mère peut répondre librement en se questionnant sur sa personnalité sans considérer le stress relié à la grossesse. Les mesures de cortisol et de trait de personnalité anxieux semblent à privilégier.

Le devis de recherche n'est pas un modérateur de la relation. Ce résultat va à l'encontre de ce qui était présumé et qui a été documenté dans deux autres méta-analyses touchant la question du SMP (Pearson et al., 2015; Tarabulsy et al., 2014). Une des explications proposées est que les caractéristiques de grossesse de la mère, de naissance chez l'enfant, son état médical durant les premiers mois de vie, ses caractéristiques tempéramentales, peuvent toutes influencer la capacité d'une mère de se rappeler son état de stress prénatal de manière fiable. Dans le cas actuel, les tailles d'effet rétrospectives sont plus élevées, mais ne se distinguent pas significativement des tailles d'effet prospectives. Les études rétrospectives étant deux fois moins nombreuses peuvent expliquer en partie ce résultat pour la présente méta-analyse.

Le type de cortisol qui a été mesuré chez l'enfant n'est pas un modérateur de la relation et offre des tailles d'effet semblable. Ceci laisse présager que le cortisol basal, réactif et de retour offre une lecture similaire de la régulation cortisolaire de l'enfant, du moins, quant à leur lien avec le SMP.

De plus, la direction de l'effet n'est pas un modérateur de la relation tel que supposé. Considérant que l'hypersécrétion et l'hyposécrétion peuvent refléter toutes deux des conséquences négatives sur le fonctionnement de l'axe HPS, les valeurs absolues ont été utilisées dans les analyses. Cependant, avant transformation, une analyse qualitative révèle que pour les tailles d'effet n'égalant pas zéro, 66 % des études rapportent une hypersécrétion, tandis que 34 % des études rapportent une hyposécrétion. Il est possible de constater que des résultats similaires ont été obtenus dans une méta-analyse (Pearson et al., 2015) mettant en lien la sécrétion de cortisol de l'enfant avec le SMP, la consommation d'alcool, de drogue et de cigarettes pendant la grossesse (65 % hypersécrétion, 35 % hyposécrétion). Il est important de considérer dans la recherche future que l'hyposécrétion reste un phénomène présent, quoique l'hypersécrétion semble plus répandue. Toutefois, les tailles d'effets présentant une association positive ne se distinguent pas des tailles d'effets présentant une association

négative. Le SMP influencerait la sécrétion de cortisol de l'enfant autant à la hausse qu'à la baisse.

Le trimestre de grossesse faisait partie des modérateurs potentiels. Cependant, le trimestre de grossesse ne peut être considéré comme modérateur du lien entre le SMP et la sécrétion de cortisol de l'enfant. Il était présumé que le moment de l'exposition au SMP pourrait influencer l'association entre le SMP et la sécrétion de cortisol de l'enfant. Cependant, les tailles d'effet ne se distinguent pas entre les trois trimestres. Il est à noter que seulement quatre études (Huizink et al., 2008; Jerker Karlén, Frostell, Theodorsson, Faresjö, & Ludvigsson, 2013a; Van den Bergh, Van Calster, Smits, Van Huffel, & Lagae, 2008; Yehuda et al., 2005) se sont intéressées au premier trimestre, ce qui expliquerait le grand écart entre la limite inférieure et supérieure de l'intervalle de confiance de ce trimestre. Il n'est donc pas possible d'identifier un moment d'exposition où le SMP aurait un effet de programmation fœtale à partir des études recensées.

L'âge de l'enfant n'est pas un modérateur de la relation entre le SMP et la sécrétion de cortisol de l'enfant, ce qui soutient l'hypothèse de programmation fœtale quant à l'effet permanent des conséquences observées en lien avec la qualité du milieu intra-utérin. Cependant, seulement une étude (Jerker Karlén, Frostell, Theodorsson, Faresjö, & Ludvigsson, 2013b) s'est intéressée à la catégorie des 6 à 10 ans. Ceci laisse peu d'information sur cette tranche d'âge. Plusieurs études se sont toutefois concentrées sur l'adolescence ce qui permet de tracer un portrait de la situation pour cette période de développement. Bien que toutes les études sur les participants âgés entre 0 et 18 ans aient été considérées, les participants les plus âgés de cette méta-analyse ont 15 ans. De nouvelles études seraient nécessaires pour documenter le phénomène jusqu'à l'âge adulte et vérifier si la permanence de l'effet de programmation est toujours présente.

La méta-régression effectuée sur l'année de publication montre que les études récentes tendent à trouver des liens significatifs plus forts entre le SMP et le cortisol de l'enfant. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les quatre études les moins récentes (Field et al., 2003; Gutteling et al., 2004; O'Connor et al., 2005; Yehuda et al., 2005) ont un devis prospectif qui est associé à des tailles d'effet moins importantes. Deux études rétrospectives font partie des plus récentes (Karlén et al., 2015; Yong Ping et al., 2015). De par le petit

nombre d'études présentes avant 2007, ces dernières ont plus de poids pour modifier la pente. Il est à noter que même si la pente est significative, elle demeure très faible et son lien avec le devis n'est pas significatif.

Il n'a pas été possible d'analyser l'effet de modulation du sexe de l'enfant. De fait, sur les 22 études constituant cette méta-analyse, 15 études ne spécifiaient pas le sexe des enfants. Parmi les études ayant considéré le sexe de l'enfant dans leurs analyses, une différence dans la sécrétion de cortisol a été répertoriée par O'Connor, Bergman, Sarkar, & Glover (2012). Considérant que la différence de sécrétion de cortisol entre les garçons et les filles a fait l'objet de plusieurs études (Jessop & Turner-Cobb, 2008), il est possible qu'un effet de modulation en fonction du sexe puisse exister, mais qu'il n'a pas été possible de le mesurer.

La méta-analyse est un outil puissant pour obtenir des conclusions générales sur un phénomène. Cependant, il faut garder en tête que celle-ci est limitée aux données présentes dans les études.

Conclusion

Limites

Cette méta-analyse supporte l'hypothèse de programmation fœtale. En l'absence d'hétérogénéité, il n'a pas été possible de documenter les choix méthodologiques et conceptuels derrière les mécanismes en cause dans l'effet de programmation fœtale. Le petit nombre d'études ainsi que le manque de similarité entre les études ne permettent pas de considérer d'autres modérateurs potentiels tels que le contexte national, le sexe de l'enfant et le risque social. De plus, les facteurs postnataux n'ont pas été considérés par les études présentées dans cette méta-analyse. Les conclusions apportées sur ce phénomène sont donc limitées aux données présentes dans les études.

Implications

Le lien observé entre le SMP et la sécrétion cortisolaire de l'enfant vient renforcer l'hypothèse de programmation fœtale, mais pointe aussi dans la direction de la prévention et

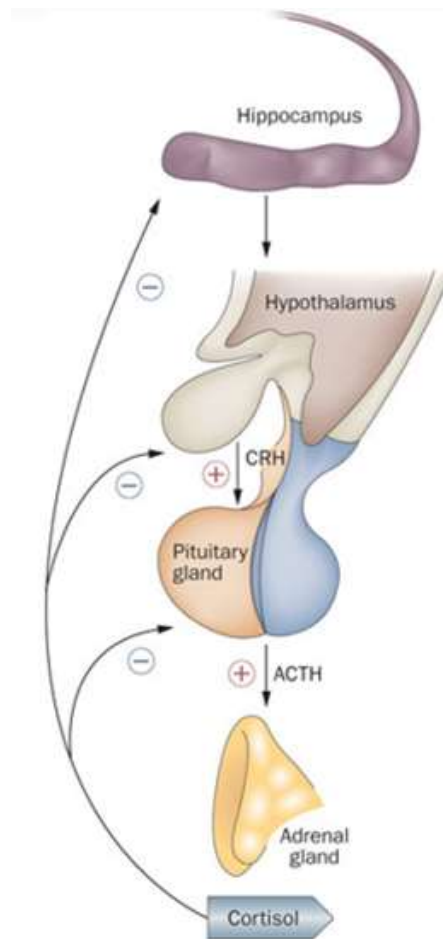
du soutien aux mères enceintes. De fait, de nouvelles recherches sur les programmes d'intervention en gestion du SMP pour prévenir les conséquences sur le développement de l'enfant émergent. Les programmes de yoga prénatal (Bershinsky, Trumpfheller, Kimble, Pipaloff, & Yim, 2014; Newham, Wittkowski, Hurley, Aplin, & Westwood, 2014) ayant pour but de diminuer le niveau de cortisol de la mère pendant la grossesse pourraient éviter une mauvaise régulation cortisolaire chez l'enfant associée au SMP. L'association trouvée dans cette méta-analyse implique que l'on doive se pencher sur de possibles interventions en gestion du SMP.

Direction pour la recherche

Cette méta-analyse s'est intéressée au lien entre l'environnement prénatal et la sécrétion cortisolaire de l'enfant. Cependant, il n'a pas été possible d'expliquer les mécanismes sous-jacents. Des médiateurs autres que l'axe HPS pourraient être en cause. En effet, le microbiote pourrait agir à titre de médiateur entre le SMP et la santé de l'enfant (Beijers et al., 2014). Le SMP pourrait altérer la qualité du microbiote de la mère en changeant ses habitudes alimentaires, de sommeil et d'activités physiques (Lobel et al., 2008). Chez les primates, le SMP a altéré le microbiote de la mère et a été transmis à l'enfant en ayant des effets négatifs sur sa santé (Bailey, Lubach, & Coe, 2004). Ce lien observé chez les primates reste toutefois à être observé chez l'humain. Il importe de mieux documenter ce potentiel médiateur.

L'environnement postnatal pourrait être considéré dans l'analyse du cortisol de l'enfant. L'hypothèse de programmation postnatale propose que la plasticité du cerveau s'étende à la période postnatale (Grant et al., 2009). Il serait pertinent de considérer cette période lorsque l'on s'intéresse à la sécrétion cortisolaire de l'enfant. La sécrétion cortisolaire de l'enfant pourrait être liée aux conditions prénatales, mais également aux conditions postnatales de par son lien avec la maturation du système nerveux central. Toutefois, les études incluses dans cette méta-analyse ne considèrent pas l'environnement postnatal. Il serait souhaitable que la recherche s'attarde à la sécrétion cortisolaire de l'enfant en tenant compte de l'environnement prénatal et postnatal.

Figure 1. Axe hypothalamo-pituitaire-surrénale



Abbreviations : corticolibérine (CRH), hormone adrénocorticotropique (ACTH). Tirée de Strachan, Reynolds, Marioni, & Price (2011).

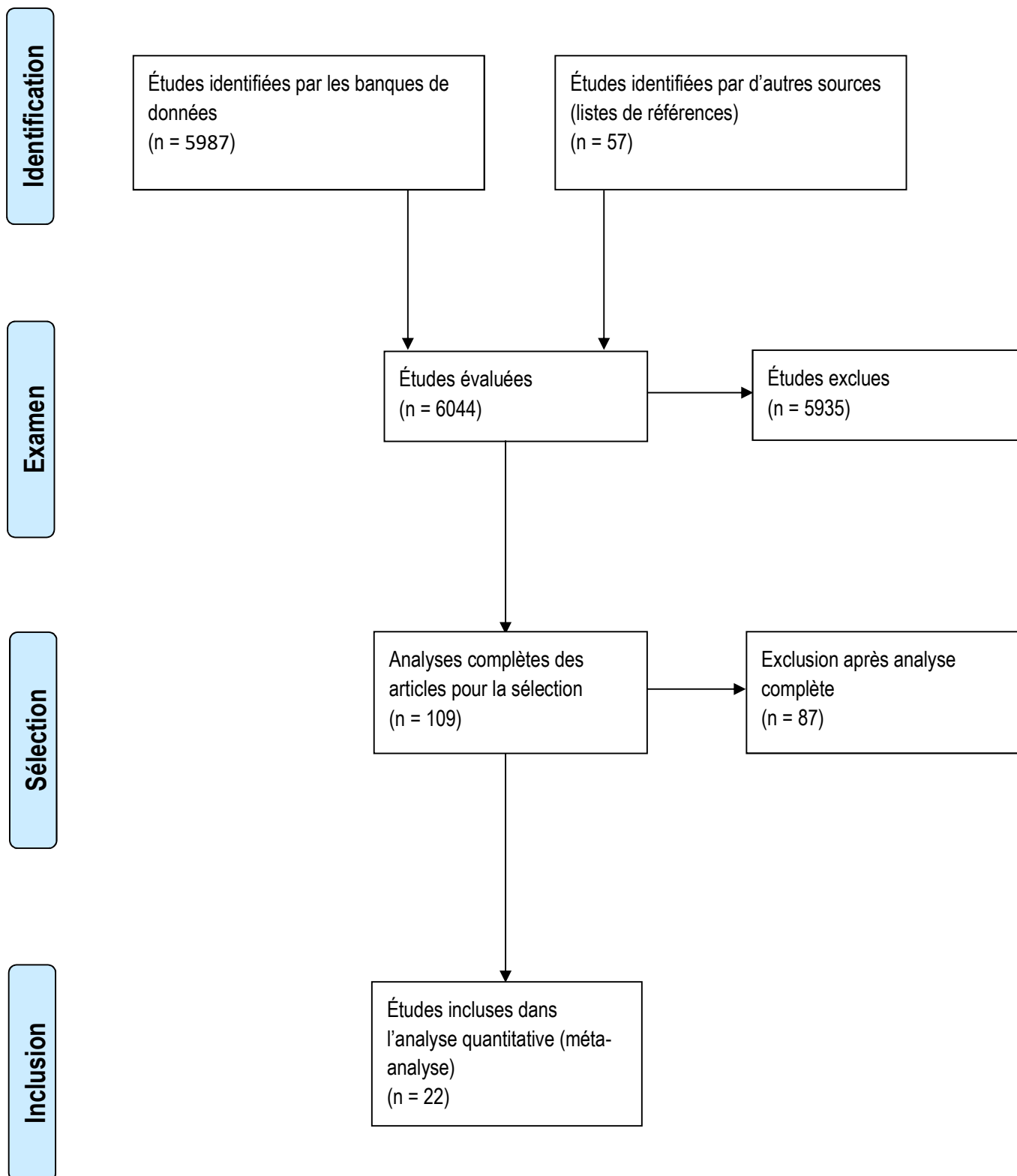
Figure 2. Diagramme de sélection des études

Tableau 1. Caractéristiques des études incluses dans les analyses

<i>Auteurs</i>	<i>N</i>	<i>Type de SMP</i>	<i>Type de cortisol</i>	<i>Âge de l'enfant</i>	<i>Devis</i>	<i>Trimestre</i>
Davis et al. (2011)	116	État de stress	Réactif Retour	< 1 mois	Prospectif	Deuxième Troisième
De Weerth et al. (2013)	98	Cortisol Stress relié à la grossesse	Retour	9 mois	Prospectif	Troisième
Dougherty et al. (2013)	220	Trait anxieux	Basal	72 mois	Rétrospectif	s.o.
Field et al. (2003)	132	Trait anxieux	Basal	< 1 mois	Prospectif	Deuxième
Field et al. (2010)	422	Trait anxieux	Basal	< 1 mois	Prospectif	Deuxième
Grant et al. (2009)	88	Trait anxieux	Basal Réactif Retour	< 1 mois 7 mois	Prospectif	Deuxième Troisième
Gutteling et al. (2004, 2005)	29	Cortisol Stress relié à la grossesse État de stress	Basal Retour	57 mois 60 mois	Prospectif	Deuxième

<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>	<i>Trimestre</i>
Huizink et al. (2008)	556	Événement de vie négatif	Basal	170 mois	Rétrospectif	Premier Deuxième Troisième
Karlén et al. (2013)	100	Cortisol	Basal	12 mois 36 mois 60 mois 96 mois	Prospectif	Premier Deuxième Troisième
Karlén et al. (2015)	209	Événement de vie négatif Stress relié à la grossesse	Basal	12 mois	Rétrospectif	s.o.
Keenan et al. (2007)	64	Événement de vie négatif	Basal Réactif Retour	< 1 mois	Rétrospectif	s.o.
Leung et al. (2010)	33	État de stress	Réactif	< 1 mois	Rétrospectif	s.o.
Luecken et al. (2013)	220	État de stress	Basal Réactif Retour	1.5 mois	Prospectif	Troisième
O'Connor et al. (2005)	71	État de stress	Basal	120 mois	Prospectif	Deuxième Troisième

<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>	<i>Trimestre</i>
O'Connor et al. (2012)	108	State Événement de vie négatif Cortisol	Basal Réactif	16.77 mois	Prospectif	Deuxième
O'Donnell et al. (2013)	889	État de stress	Basal	184 mois	Prospectif	Troisième
Perroud et al. (2014)	50	Événement de vie négatif	Basal	210 mois	Rétrospectif	s.o.
Saridjan et al. (2010)	314	État de stress	Basal	15.5 mois	Prospectif	Deuxième
Tollenaar et al. (2011)	152	Cortisol Stress relié à la grossesse État de stress	Basal Réactif	1 mois 2 mois 5.31 mois 12 mois	Prospectif	Troisième
Van den Bergh et al. (2008)	58	État de stress Trait anxieux	Basal	180 mois	Prospectif	Premier Deuxième
Yehuda et al. (2005)	30	Trait anxieux	Basal	9 mois	Prospectif	Premier Deuxième Troisième

<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>	<i>Trimestre</i>
Yong Ping et al. (2015)	82	Événement de vie négatif Trait anxieux	Réactif Retour	30 mois	Rétrospectif	s.o.

Modérateur	<i>k</i>	<i>N</i>	<i>d</i>	Intervalle de confiance		Homogénéité Q	Contraste <i>Q'</i>	Pente
				Limite inférieure	Limite supérieure			
Âge groupé								
0-6 ans	87	2273	.16***	.12	.21	82.88		
6-10 ans	3	100	.31*	.04	.59	0.59		
10-18 ans	17	1624	.10***	.05	.15	15.21		
<i>Contraste</i>							4.73	
Âge de l'enfant								-0.00
Année								.01*

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

Références

- Anders, T. (1982). Biological rhythms in development. *Psychosomatic Medicine*, 44(1), 61–72. Repéré à http://journals.lww.com/psychosomaticmedicine/Abstract/1982/03000/Biological_Rhythms_in_Development.8.aspx
- Baibazarova, E., van de Beek, C., Cohen-Kettenis, P. T., Buitelaar, J., Shelton, K. H., & van Goozen, S. H. M. (2013). Influence of prenatal maternal stress, maternal plasma cortisol and cortisol in the amniotic fluid on birth outcomes and child temperament at 3 months. *Psychoneuroendocrinology*, 38(6), 907–915. doi:10.1016/j.psyneuen.2012.09.015
- Bailey, M. T., Lubach, G. R., & Coe, C. L. (2004). Prenatal Stress Alters Bacterial Colonization of the Gut in Infant Monkeys. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 38(4), 414–421. <http://doi.org/10.1097/00005176-200404000-00009>
- Barker, D. (2002). Fetal programming of coronary heart disease. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 13(9), 364–368. Repéré à <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043276002006896>
- Beijers, R., Buitelaar, J. K., & de Weerth, C. (2014). Mechanisms underlying the effects of prenatal psychosocial stress on child outcomes: beyond the HPA axis. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 23(10), 943–956. doi:10.1007/s00787-014-0566-3
- Bershady, S., Trumfheller, L., Kimble, H. B., Pipaloff, D., & Yim, I. S. (2014). The effect of prenatal Hatha yoga on affect, cortisol and depressive symptoms. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 20(2), 106–113. doi:10.1016/j.ctcp.2014.01.002
- Borenstein, M., Hedges, L., Higgins, J., & Rothstein, H. (2009). *Introduction to meta-analysis*. Repéré à http://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=JQg9jdrq26wC&oi=fnd&pg=PT14&dq=Introduction+to+Meta-Analysis&ots=VH_0LUfFdv&sig=AYX5f7BISRePdOQbllXzkVwQXy8
- Buitelaar, J. K., Huizink, A. C., Mulder, E. J., de Medina, P. G. R., & Visser, G. H. a. (2003). Prenatal stress and cognitive development and temperament in infants. *Neurobiology of Aging*, 24, S53–S60. doi:10.1016/S0197-4580(03)00050-2
- Buss, C., Davis, E. P., Muftuler, L. T., Head, K., & Sandman, C. a. (2010). High pregnancy anxiety during mid-gestation is associated with decreased gray matter density in 6–9-year-old children. *Psychoneuroendocrinology*, 35(1), 141–153. <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.07.010>

- Bussi eres, E.-L., Tarabulsky, 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. doi:10.1016/j.dr.2015.04.001
- Cao, X., Laplante, D. P., Brunet, A., Ciampi, A., & King, S. (2014). Prenatal maternal stress affects motor function in 5½-year-old children: project ice storm. *Developmental Psychobiology*, 56(1), 117–125. doi:10.1002/dev.21085
- Chaplin, T. M., Visconti, K. J., Molfese, P. J., Susman, E. J., Klein, L. C., Sinha, R., & Mayes, L. C. (2014). Prenatal cocaine exposure differentially affects stress responses in girls and boys: Associations with future substance use. *Development and Psychopathology*, 1–18. doi:10.1017/S0954579414000716
- Clark, P. M. (1998). Programming of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and the fetal origins of adult disease hypothesis. *European Journal of Pediatrics*, 157(S1), S7–S10. doi:10.1007/PL00014289
- Cohen, S., Kamarck, T., & Mermelstein, R. (1983). A global measure of perceived stress. *Journal of Health and Social Behavior*, 24, 385–396.
- 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), 119–29. doi:10.1111/j.1469-7610.2010.02314.x
- Davis, E. P., & Sandman, C. A. (2010). The timing of prenatal exposure to maternal cortisol and psychosocial stress is associated with human infant cognitive development. *Child Development*, 81(1), 131–48. doi:10.1111/j.1467-8624.2009.01385.x
- de Weerth, C., Buitelaar, J. K., & Beijers, R. (2013). Infant cortisol and behavioral habituation to weekly maternal separations: links with maternal prenatal cortisol and psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology*, 38(12), 2863–2874. doi:10.1016/j.psyneuen.2013.07.014
- Dougherty, L. R., Smith, V. C., Olino, T. M., Dyson, M. W., Bufferd, S. J., Rose, S. A., & Klein, D. N. (2013). Maternal psychopathology and early child temperament predict young children’s salivary cortisol 3 years later. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 41(4), 531–42. doi:10.1007/s10802-012-9703-y
- 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(Juin), 455–463. Retrieved from <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.0006-341X.2000.00455.x/full>
- Entringer, S. (2013). Impact of stress and stress physiology during pregnancy on child metabolic function and obesity risk. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 16(3), 320–327. doi:10.1097/MCO.0b013e32835e8d80

- Erni, K., Shaqiri-Emini, L., La Marca, R., Zimmermann, R., & Ehlert, U. (2012). Psychobiological effects of prenatal glucocorticoid exposure in 10-year-old-children. *Frontiers in Psychiatry*, 3(Décembre), 104. doi:10.3389/fpsy.2012.00104
- Evans, B. E., Greaves-Lord, K., Euser, A. S., Franken, I. H. a, & Huizink, A. C. (2013). Cortisol levels in children of parents with a substance use disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 38(10), 2109–2120. doi:10.1016/j.psyneuen.2013.03.021
- Field, T., & Diego, M. (2008). Cortisol: The Culprit Prenatal Stress Variable. *The International Journal of Neuroscience*, 118(8), 1181–1205. doi:10.1080/00207450701820944
- Field, T., 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), 23–9. doi:10.1016/j.infbeh.2009.10.004
- Field, T., 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), 140–51. doi:10.1002/da.10071
- Gangisetty, O., Bekdash, R., Maglakelidze, G., & Sarkar, D. K. (2014). Fetal alcohol exposure alters proopiomelanocortin gene expression and hypothalamic-pituitary-adrenal axis Function via increasing MeCP2 expression in the hypothalamus. *PLOS One*, 9(11), 1–9. doi:10.1371/journal.pone.0113228
- Ghaemmaghami, P., Dainese, S. M., La Marca, R., Zimmermann, R., & Ehlert, U. (2014). The association between the acute psychobiological stress response in second trimester pregnant women, amniotic fluid glucocorticoids, and neonatal birth outcome. *Developmental Psychobiology*, 56(4), 734–747. doi:10.1002/dev.21142
- Glover, V., Bergman, K., Sarkar, P., & O'Connor, T. G. (2009). Association between maternal and amniotic fluid cortisol is moderated by maternal anxiety. *Psychoneuroendocrinology*, 34(3), 430–435. doi:10.1016/j.psyneuen.2008.10.005
- Gordis, E. B., Granger, D. a, Susman, E. J., & Trickett, P. K. (2006). Asymmetry between salivary cortisol and alpha-amylase reactivity to stress: relation to aggressive behavior in adolescents. *Psychoneuroendocrinology*, 31(8), 976–987. doi:10.1016/j.psyneuen.2006.05.010
- 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, 625–637. doi:10.1002/dev.20397
- 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
- Gunnar, M. R., & 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(03), 651–677.
doi:10.1017/S0954579406060330
- Gunnar, M. R., & Quevedo, K. (2007). The Neurobiology of Stress and Development. *Annual Review of Psychology*, 58(1), 145–173.
doi:10.1146/annurev.psych.58.110405.085605
- Gutteling, B. M., de Weerth, C., & Buitelaar, J. K. (2004). Maternal prenatal stress and 4-6 year old children's salivary cortisol concentrations pre- and post-vaccination. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, 7(4), 257–60. doi:10.1080/10253890500044521
- 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
- Gutteling, B. M., De Weerth, C., & Buitelaar, J. K. (2007). Prenatal stress and mixed-handedness. *Pediatric Research*, 62(5), 586–590. Retrieved from <http://www.nature.com/pr/journal/v62/n5/abs/pr2007283a.html>
- Gutteling, B. M., de Weerth, C., Willemsen-Swinkels, S. H. N., Huizink, A. C., Mulder, E. J. H., Visser, G. H. A., & Buitelaar, J. K. (2005). The effects of prenatal stress on temperament and problem behavior of 27-month-old toddlers. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 14(1), 41–51. doi:10.1007/s00787-005-0435-1
- Hompes, T., Benedetta, I., Gellens, E., Morreels, M., Fieuws, S., Pexsters, A., ... Claes, S. (2013). Investigating the influence of maternal cortisol and emotional state during pregnancy on the DNA methylation status of the glucocorticoid receptor gene (NR3C1) promoter region in cord blood. *Journal of Psychiatric Research*, 47(7), 880–891. doi:10.1016/j.jpsychires.2013.03.009
- Huizink, A. C., Bartels, M., Rose, R. J., Pulkkinen, L., Eriksson, C. J. P., & Kaprio, J. (2008). Chernobyl exposure as stressor during pregnancy and hormone levels in adolescent offspring. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 62(4), e5. Repéré à <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2562331&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Jessop, D. S., & Turner-Cobb, J. M. (2008). Measurement and meaning of salivary cortisol: A focus on health and disease in children. *Stress: The International Journal on the Biology of Stress*, 11(1), 1–14. doi:10.1080/10253890701365527

- Karlén, J., Frostell, A., Theodorsson, E., Faresjö, T., & Ludvigsson, J. (2013). Maternal influence on child HPA axis: a prospective study of cortisol levels in hair. *Pediatrics*, 132(5), e1333–e1340. doi:10.1542/peds.2013-1178
- Karlén, J., Ludvigsson, J., Hedmark, M., Faresjo, A., Theodorsson, E., & Faresjo, T. (2015). Early Psychosocial Exposures, Hair Cortisol Levels, and Disease Risk. *Pediatrics*, 135(6), e1450–e1457. doi:10.1542/peds.2014-2561
- Keenan, K., Gunthorpe, D., & Grace, D. (2007). Parsing the relations between SES and stress reactivity: examining individual differences in neonatal stress response. *Infant Behavior & Development*, 30(1), 134–145. doi:10.1016/j.infbeh.2006.08.001
- King, S., & Laplante, D. P. (2005). The effects of prenatal maternal stress on children's cognitive development: Project Ice Storm. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, 8(1), 35–45. doi:10.1080/10253890500108391
- Kofman, O. (2002). The role of prenatal stress in the etiology of developmental behavioural disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 26(4), 457–470. doi:10.1016/S0149-7634(02)00015-5
- Lederman, S. A., Rauh, V., Weiss, L., Stein, J. L., Hoepner, L. a., Becker, M., & Perera, F. P. (2004). The Effects of the World Trade Center Event on Birth Outcomes among Term Deliveries at Three Lower Manhattan Hospitals. *Environmental Health Perspectives*, 112(17), 1772–1778. doi:10.1289/ehp.7348
- Lehrner, A., Bierer, L. M., Passarelli, V., Pratchett, L. C., Flory, J. D., Bader, H. N., ... Yehuda, R. (2014). Maternal PTSD associates with greater glucocorticoid sensitivity in offspring of Holocaust survivors. *Psychoneuroendocrinology*, 40, 213–220. doi:10.1016/j.psyneuen.2013.11.019
- Leung, E., Tasker, S. L., Atkinson, L., Vaillancourt, T., Schulkin, J., & Schmidt, L. A. (2010). Perceived maternal stress during pregnancy and its relation to infant stress reactivity at 2 days and 10 months of postnatal life. *Clinical Pediatrics*, 49(2), 158–65. doi:10.1177/0009922809346570
- Lobel, M., Cannella, D. L., Graham, J. E., DeVincent, C., Schneider, J., & Meyer, B. a. (2008). Pregnancy-specific stress, prenatal health behaviors, and birth outcomes. *Health Psychology*, 27(5), 604–615. <http://doi.org/10.1037/a0013242>
- Luecken, L. J., Lin, B., Coburn, S. S., MacKinnon, D. P., Gonzales, N. a, & Crnic, K. a. (2013a). Prenatal stress, partner support, and infant cortisol reactivity in low-income Mexican American families. *Psychoneuroendocrinology*, 38(12), 3092–3101. doi:10.1016/j.psyneuen.2013.09.006
- Luecken, L. J., Lin, B., Coburn, S. S., MacKinnon, D. P., Gonzales, N. A., & Crnic, K. A. (2013b). Prenatal stress, partner support, and infant cortisol reactivity in low-income Mexican American families. *Psychoneuroendocrinology*, 38(12), 3092–101. doi:10.1016/j.psyneuen.2013.09.006

- Maccari, S., Simon, H., Invernizzi, U., Iqbal, U. D. B., & Carreire, D. De. (1995). Adoption Reverses the Long-Term Impairment Feedback Induced by Prenatal Stress in Glucocorticoid. *The Journal of Neuroscience*, 15(1)(January), 110–116.
- Martin, R., & Dombrowski, S. (2008). Prenatal Central Nervous System Development. *Prenatal Exposures: Psychological and Educational Consequences for Children*, 15–25. Repéré à http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-0-387-74398-1_2
- McEwen, B. S., de Kloet, E. R., & Rostene, W. (1986). Adrenal steroid receptors and actions in the nervous system. *Physiological Reviews*, 66(4), 1121–1188. Repéré à <http://physrev.physiology.org/content/physrev/66/4/1121.full.pdf>
- Newham, J. J., Wittkowski, A., Hurley, J., Aplin, J. D., & Westwood, M. (2014). Effects of Antenatal Yoga on Maternal Anxiety and Depression: A Randomized Controlled Trial. *Depression and Anxiety*, 31(8), 631–640. doi:10.1002/da.22268
- Nezu, A., Wilkins, V., & Nezu, C. (2004). Social Problem Solving, Stress, and Negative Affect. *Social problem solving: Theory, research, and training* (pp. 49–65). Washington, DC: American Psychological Association. Repéré à <http://psycnet.apa.org/books/10805/003>
- O'Connor, T. G., Ben-Shlomo, Y., Heron, J., Golding, J., Adams, D., & Glover, V. (2005). Prenatal Anxiety Predicts Individual Differences in Cortisol in Pre-adolescent Children. *Biological Psychiatry*, 58(3), 211–7. doi:10.1016/j.biopsych.2005.03.032
- O'Connor, T. G., Bergman, K., Sarkar, P., & Glover, V. (2012). Prenatal cortisol exposure predicts infant cortisol response to acute stress. *Developmental Psychobiology*, 55(2), 145–55. doi:10.1002/dev.21007
- O'Connor, T. G., Heron, J., Golding, J., & Glover, V. (2003). Maternal antenatal anxiety and behavioural/emotional problems in children: a test of a programming hypothesis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 44(7), 1025–1036. doi:10.1111/1469-7610.00187
- O'Donnell, K. J., Glover, V., Jenkins, J., Browne, D., Ben-Shlomo, Y., Golding, J., & O'Connor, T. G. (2013). Prenatal maternal mood is associated with altered diurnal cortisol in adolescence. *Psychoneuroendocrinology*, 38(9), 1630–8. doi:10.1016/j.psyneuen.2013.01.008
- Pearson, J., Tarabulsi, 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. doi:10.1016/j.infbeh.2015.04.004
- Reynolds, R. M., Hii, H. L., Pennell, C. E., McKeague, I. W., de Kloet, E. R., Lye, S., ... Foster, J. K. (2013). Analysis of baseline hypothalamic-pituitary-adrenal activity in late adolescence reveals gender specific sensitivity of the stress axis. *Psychoneuroendocrinology*, 38(8), 1271–80. doi:10.1016/j.psyneuen.2012.11.010

- Rifkin-Graboi, A., Bai, J., Chen, H., Hameed, W. B., Sim, L. W., Tint, M. T., ... Qiu, A. (2013). Prenatal maternal depression associates with microstructure of right amygdala in neonates at birth. *Biological Psychiatry*, 74(11), 837–844. doi:10.1016/j.biopsych.2013.06.019
- 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), 247–54. doi:10.1016/j.yhbeh.2009.12.001
- Seckl, J. R., & Holmes, M. C. (2007). Mechanisms of disease: glucocorticoids, their placental metabolism and fetal “programming” of adult pathophysiology. *Nature Clinical Practice. Endocrinology & Metabolism*, 3(6), 479–488. doi:10.1038/ncpendmet0515
- 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(01), 167–184. doi:10.1017/S0954579405050091
- Spielberger C. D., Gorusch T. C., Lushene R. E. (1970). *The State Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Stansbury, K., & Gunnar, M. (1994). Adrenocortical Activity and Emotion Regulation. *Monographs of the Society for Research in Child Development*, 59(2), 108–134. Repéré à <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1540-5834.1994.tb01280.x/abstract>
- Strachan, M. W. J., Reynolds, R. M., Marioni, R. E., & Price, J. F. (2011). Cognitive function, dementia and type 2 diabetes mellitus in the elderly. *Nature Reviews Endocrinology*, 7(2), 108–114. <http://doi.org/10.1038/nrendo.2010.228>
- Stroud, L. R., Papandonatos, G. D., Rodriguez, D., McCallum, M., Salisbury, A. L., Phipps, M. G., ... Marsit, C. J. (2014). Maternal smoking during pregnancy and infant stress response: test of a prenatal programming hypothesis. *Psychoneuroendocrinology*, 48, 29–40. doi:10.1016/j.psyneuen.2014.05.017
- 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 : JDBP*, 35(1), 38–43. doi:10.1097/DBP.0000000000000003
- Tollenaar, M. S., Beijers, R., Jansen, J., Riksen-Walraven, J. M. a, & de Weerth, C. (2011). Maternal prenatal stress and cortisol reactivity to stressors in human infants. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, 14(1), 53–65. doi:10.3109/10253890.2010.499485

- Tout, K., de Haan, M., Campbell, E. K., & Gunnar, M. R. (1998). Social behavior correlates of cortisol activity in child care: gender differences and time-of-day effects. *Child Development*, 69(5), 1247. doi:10.2307/1132263
- Van den Bergh, B. R. H., & Marcoen, A. (2004). High antenatal maternal anxiety is related to ADHD symptoms, externalizing problems, and anxiety in 8- and 9-year-olds. *Child Development*, 75(4), 1085–1097. doi:10.1111/j.1467-8624.2004.00727.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*, 33(3), 536–545. doi:10.1038/sj.npp.1301540
- van Santen, A., Vreeburg, S. a, Van der Does, a J. W., Spinhoven, P., Zitman, F. G., & Penninx, B. W. J. H. (2011). Psychological traits and the cortisol awakening response: results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety. *Psychoneuroendocrinology*, 36(2), 240–248. doi:10.1016/j.psyneuen.2010.07.014
- Weinstock, M. (2001). Alterations induced by gestational stress in brain morphology and behaviour of the offspring. *Progress in Neurobiology*, 65(5), 427–451. doi:10.1016/S0301-0082(01)00018-1
- Yehuda, R., Engel, S. M., Brand, S. R., Seckl, J., Marcus, S. M., & Berkowitz, G. S. (2005). Transgenerational effects of posttraumatic stress disorder in babies of mothers exposed to the World Trade Center attacks during pregnancy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90(7), 4115–4118. doi:10.1210/jc.2005-0550
- Yong Ping, E., Laplante, D. P., Elgbeili, G., Hillerer, K. M., Brunet, A., O'Hara, M. W., & King, S. (2015). Prenatal maternal stress predicts stress reactivity at 2½ years of age: The Iowa Flood Study. *Psychoneuroendocrinology*, 56, 62–78. doi:10.1016/j.psyneuen.2015.02.015