



# LE STRESS DU NOUVEAU NE

Gilles Cambonie

**Pédiatrie néonatale et Réanimation  
CHU de Montpellier**

# INTRODUCTION

- ⇒ Stress = circonstance qui bouscule équilibre homéostatique
  - Froid, chaleur, douleur
  - Menace psychologique
- ⇒ Réaction de l'organisme = réponses physiologiques et comportementales
  - Adaptation
  - Restauration de l'état initial
- ⇒ Terminologie
  - Circonstance = stressueur
  - Réaction organisme = stress
- ⇒ Émergence du stress en périnatalité
  - Expérimental = Joffe JM Ann NY Acad Sci 1969
  - Aspects clinico biologiques = Houzelot D Encéphale 1984



# APPROCHE CLINIQUE

- ⇒ Environnement périnatal et psychopathologies
- ⇒ Environnement et développement de l'enfant



# ENVIRONNEMENT PERINATAL ET VULNERABILITE AUX TROUBLES PSYCHOPATHOLOGIQUE

- ⇒ Exposition lors de la grossesse à des évènements majeurs
  - 2ème WW, inondations (NL1953), guerre des 6 jours
  - Décès du mari, grossesse non désirée
- ⇒ Psychopathologies variées dans la progéniture
  - Schizophrénie
  - Autisme  
Beversdorf D. J Autism Dev Disord 2005
  - Dépression  
Maccari S. Neurosci Biobehav Rev 2003

# ENVIRONNEMENT PERINATAL



## ⇒ Interprétation prudente

- Rôle des facteurs associées anté et postnataux  
Nutrition/toxiques/maladies
- Méthodologie rétrospective

## ⇒ Association de facteurs

- Terrain génétique et d'autres facteurs environnementaux, notamment psychosociaux

# ENVIRONNEMENT PERINATAL ET DEVELOPPEMENT

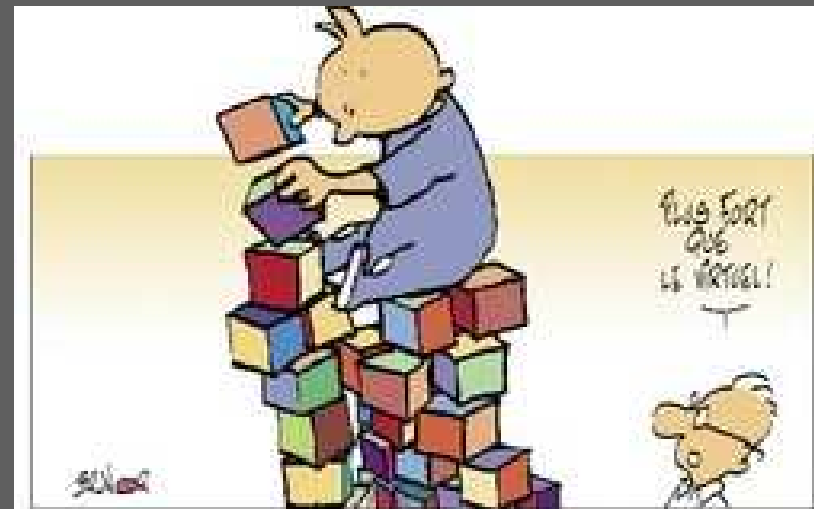
## ⇒ Concept de « stress périnatal »

- Stress aigu ou anxiété-état
- Stress chronique ou anxiété-trait
- Dépression

## ⇒ Concept multidimensionnel

- Facteurs qui provoquent le stress
- Facteurs médiateurs: adaptation ou soutien social
- Facteurs résultants du stress: anxiété et stress perçu

Huizink AC. Psychol Bull 2004



# STRESS MATERNEL ET TEMPERAMENT

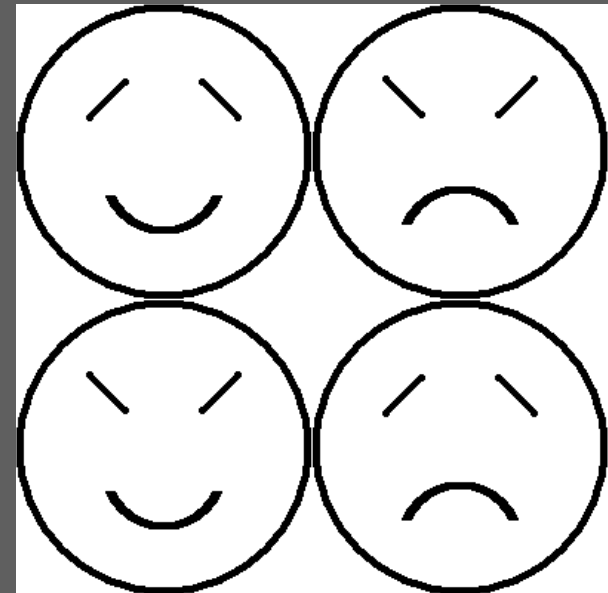
⇒ Anxiété–trait et dépression pendant la grossesse « prédicteurs » du tempérament du jeune NRS

- Taux maternels de CRH 25 SA
  - Survenue d'événements négatifs pendant la grossesse
    - Corrélés aux scores de cris et détresse à 6 mois
- Davis EP. Dev Neurosci 2005

Wurmser H. Early Hum Dev 2006

⇒ Anxiété spécifiquement associé à la grossesse

- Stress perçu au cours de la grossesse
    - corrélé troubles comportementaux à 27 mois
- Gutteling B. Eur Child Adolesc Psychiatry 2005





# DEVELOPPEMENT PETITE ENFANCE

⇒ Variabilité de l'effet selon le niveau de perturbation environnementale

■ Anxiété-trait ou spécifiquement associée à la grossesse

→ élevée: plutôt délétère sur développement  
– à 8 mois

Huizink AC. J Child Psychol Psychiatr 2003

– à 18 mois

Talge NM. J Child Psychol Psychiatr 2007

→ modérée: avance du développement moteur à 2 ans

DiPietro JA. Child Dev 2006





# DEVELOPPEMENT A LONG TERME

- ➔ Anxiété maternelle fin de grossesse et difficultés émotionnelles à 4 ans

O'Connors TG. Br J Psychiatr 2002

- ➔ Anxiété maternelle prénatale et syndrome HADA

Van den Bergh BR. Child Dev 2004

Talge NM. J Child Psychol Psychiatr 2007

- ➔ Anxiété-état maternelle à 12-20 SA liens avec Impulsivité – Déficit cognitif à 14-15 ans

Van den Bergh BR. Neurosci Biobehav Rev 2005



# RESERVES METHODOLOGIQUES

## ⇒ Subjectivité importante dans les études

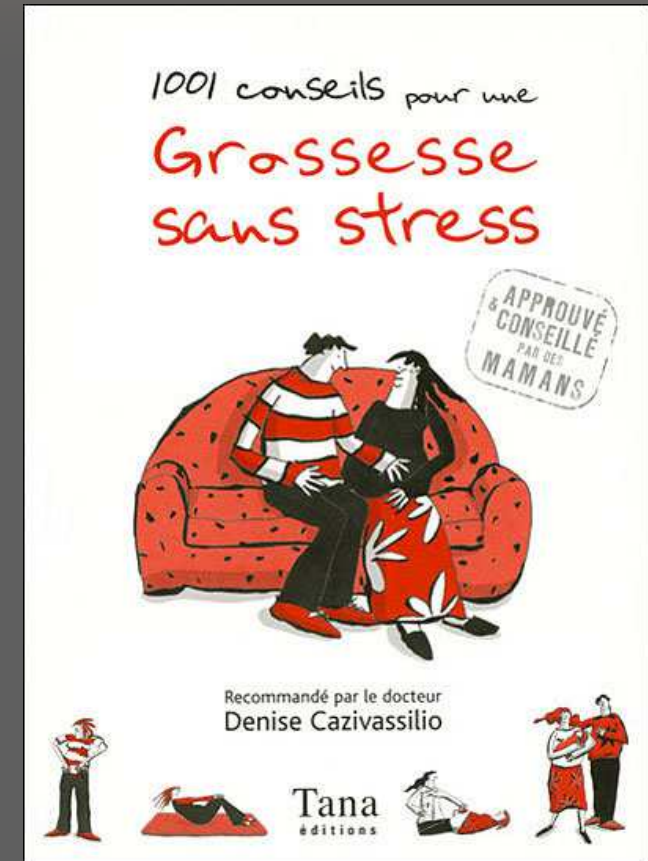
- Pas de définition consensuelle sur le stress et son évaluation, basée sur le ressenti des mères
- Importance des émotions post-natales qui conditionnent relation mère-enfant
- Nécessité de mesures plus objectives du comportement de l'enfant



# SYNTHESE CLINIQUE

Graignic-Philippe R, Tordjman S. Arch Pediatr 2009

- ⇒ Stress ou anxiété chronique pendant la grossesse
  - Influence sur le comportement et le tempérament du NRS et de l'enfant: régulation de l'attention et réaction à la nouveauté
  - Lien possible avec développement psychologique et cognitif à moyen et long terme: QI, apprentissage, impulsivité, attention, HADA



# APPROCHE EXPERIMENTALE EFFETS SUR LA PROGENITURE D'UN STRESS PERINATAL



# MODELES EXPERIMENTAUX DE STRESS PRENATAL

Gestation Day	Time of Day		
	AM	Mid-day	PM
14	Restraint - 60 min	Swim - 15 min	Restraint - 60 min
15	Cold Exposure - 6 hr		Fast - overnight
16	Swim - 15 min	Restraint - 60 min	Swim - 15 min
17	Open	Swim - 15 min	Lights On Overnight
18	Social Stress - 12 hr		
19	Restraint - 60 min	Swim - 15 min	Restraint - 60 min
20	Cold Exposure - 6 hr		
21	Swim - 15 min	Restraint - 60 min	Swim - 15 min

⇒ Alternance de stress

■ Koenig J. Behav Brain Res 2005

# MODELES EXPERIMENTAUX DE STRESS POSTNATAL

## ⇒ Séparations de la mère

- Fréquence, durée, âge variables
- Gold Standard (GS) = 3 heures/j de J2 à J14
- +/- Appauvrissement social et environnemental  
Ellenbroeck B. Pharmacol Biochem Behav 2002

## ⇒ Groupe contrôle

- Absence totale de séparations
- Séparations/manipulations brèves (15 min) = GS?  
Francis D. Curr Opin Neurobiol 1999

## ⇒ Variation naturelle des soins maternels

- Mères de « haut et bas niveaux »  
Liu D. Science 1997

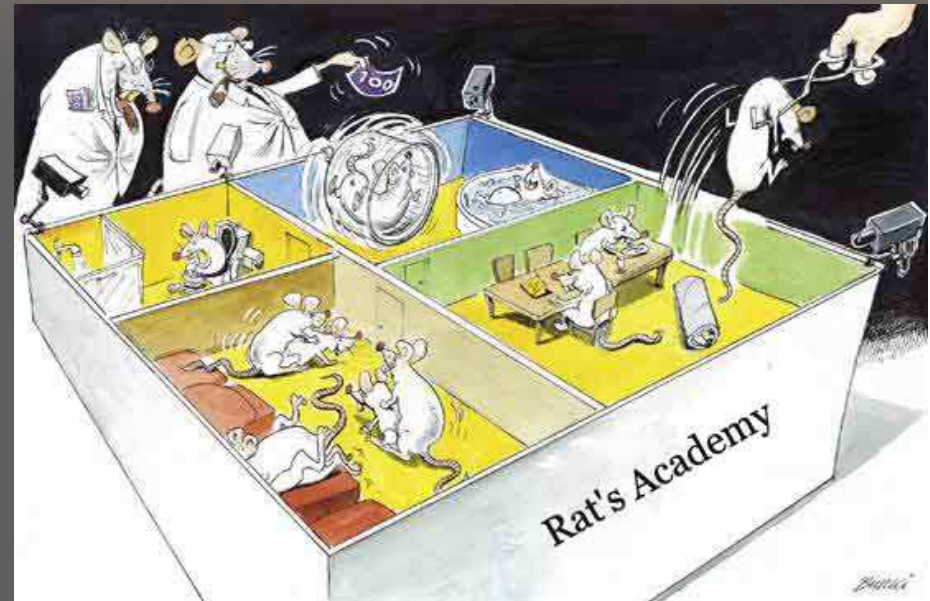


# CONSEQUENCES COMPORTEMENTALES

## ➔ Activité locomotrice

- Réponse exacerbée aux amphétamines
- Suggère hyperréactivité système dopaminergique

Lehmann J. Behav Brain Res 2000



## ➔ Altération de la discrimination informations pertinentes/impertinentes

- Altérations des « Prepulse et Latent inhibition (PPI/LI) »
- Circuits cortico-striato-pallido-thalamiques

Bethus I. Behav Brain Res 2005



# TROUBLES DE L'HUMEUR

## ⇒ Phénotypes anxio-dépressifs

- Réduction comportement exploratoire et motivation

Patin V. Dev Brain Res 2004

## ⇒ Majoration de l'anxiété

- Réduction de l'expression des récepteurs 5HT<sub>1a</sub>

White D. Psychopharmacology 2001



# TROUBLES COGNITIFS

## ⇒ Altérations de la mémoire spatiale

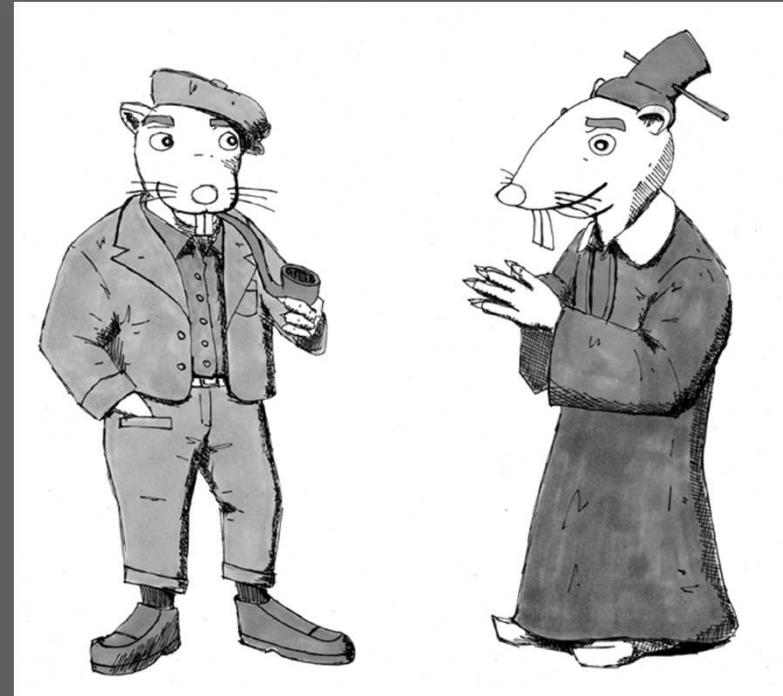
- Lemaire V. Proc Natl Acad Sci USA 2000

## ⇒ Altération des capacités apprentissage

- Hayashi A. Int J Dev Neurosci 1998
- Lordi B. Physiol Behav 1997

## ⇒ Exacerbation des troubles mnésiques associés à l'âge

- Vallee M. J Neurosci 1997 et 1999



# MODULATION



## ⇒ Effets sur capacités d'apprentissages modulés

- Contexte (émotivité++)

Kosten T. Brain Research 2006

- Age du stress postnatal

- Délétère si précoce (< J4)
- Stimulant ultérieurement (J18)
- Puis effet marginal

Lehmann J. Pharmacol Biochem Behav 1999

## ⇒ Effets à long terme sur altérations mnésiques liées à l'âge

- Majoration si séparation longue

Oitzl M. Eur J Neurosci 2000

- Effets préventif des séparations/stimulations courtes ou physiologiques

« early handling »

Vallee M. Eur J Neurosci 1999

# CONSEQUENCES MOLECULAIRES

- ⇒ Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien
- ⇒ Facteurs neurotrophiques
- ⇒ Système glutamatergique
- ⇒ Plasticité génétique



# REPROGRAMMATION AXE H.H.S

## ⇒ Taux de base glucocorticoïdes

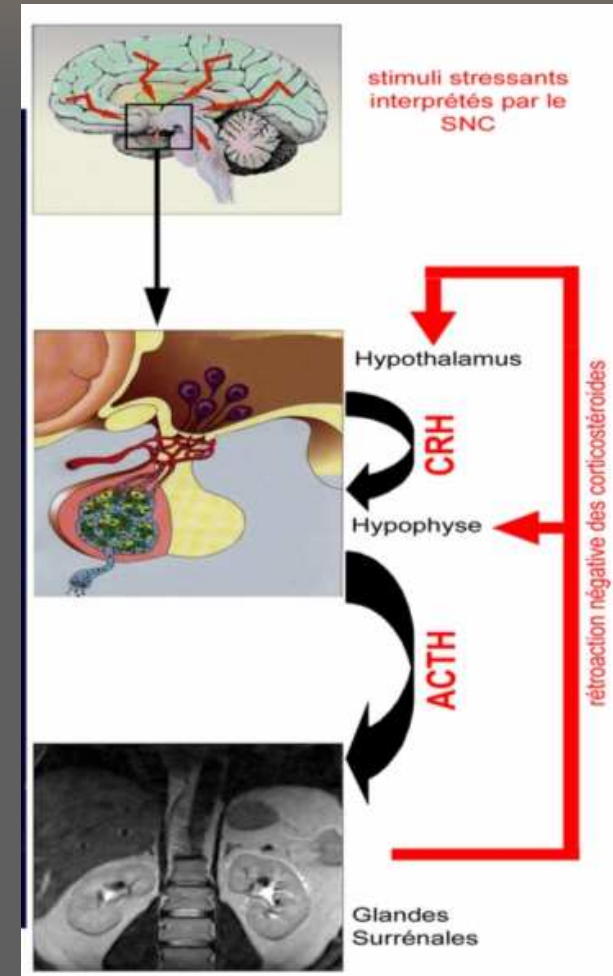
- Comparables/discrète avance augmentation taux nocturne

Maccari S. Neurosci Biobehav Res 2003

## ⇒ Réponse au stress

- Elévation prolongée glucocorticoïdes
- Diminution du feed-back négatif
- Réduction récepteurs glucocorticoïdes hypothalamus/hippocampe

Maccari S. J Neurosci 1995



# FACTEURS NEUROTROPHIQUES

## ⇒ Polypeptides agissant sur récepteurs Trk

- NGF, BDNF, NT-3, NT-4/5

Reichardt L. Biol Sci 2006

- Rôles clés pour la survie et croissance neurones post-mitotiques

Lewin G. Ann Rev Neurosci 1996

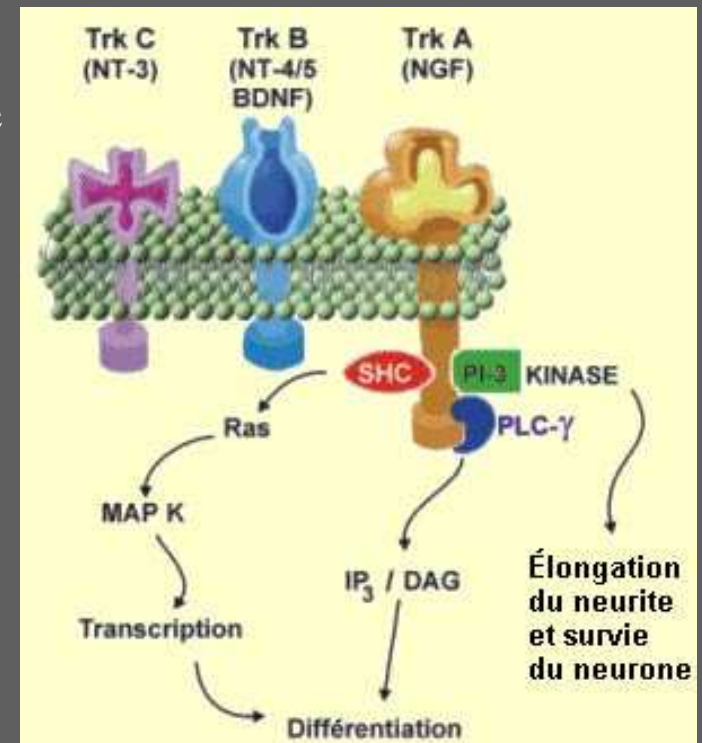
## ⇒ Stress péri-natal

- Réduction expression des neurotrophines jusqu'à l'âge adulte

- Hippocampe et cortex préfrontal

Roceri M. Mol Psychiatr 2002

Roceri M. Biol Psychiatr 2004





# NEURONES GLUTAMATERGIQUES ET STRESS PERINATAL

⇒ Potentialisation à long terme

- Mécanisme supportant apprentissage/cognition

⇒ Réduction densité récepteurs

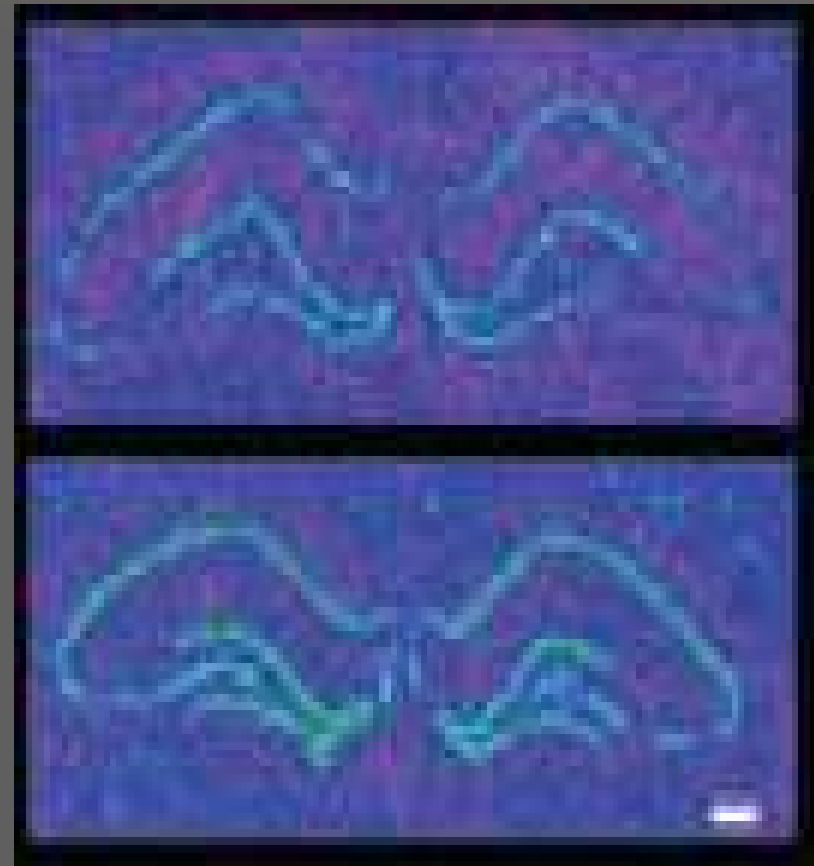
- NMDA/AMPA

Bellinger F. Brain Res 2006

Pickering C. Brain Res 2006

⇒ Modifications fonctionnelles  
du récepteur (PLT)

Son G. J Neurosci 2006



Bredy T. Eur J Neurosci 2004



# STRESS PERINATAL ET PLASTICITE

## ⇒ Modification des récepteurs GABA-A

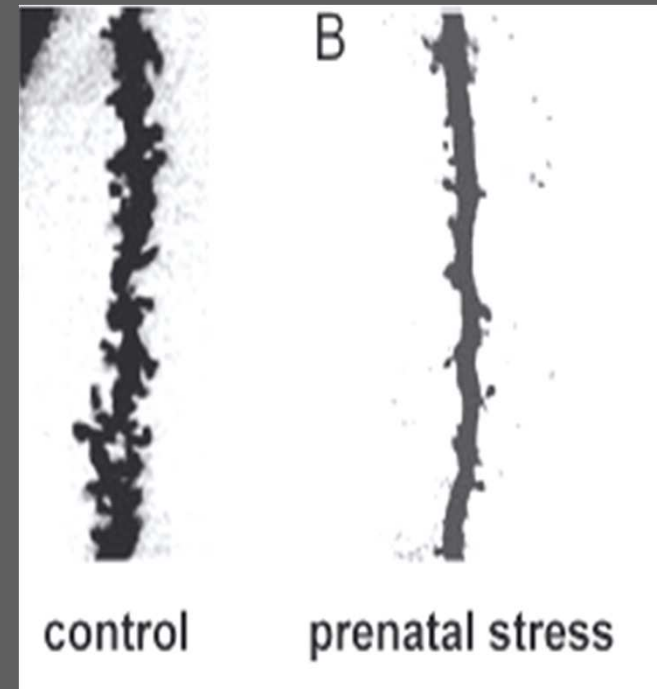
- Régulation de la réponse au stress  
Caldji C. Proc Natl Acad Sci USA 1998

## ⇒ Modification expression molécules critiques synaptogénèse

- NCAM-Synaptophysines  
Bredy T. Eur J Neurosci 2004

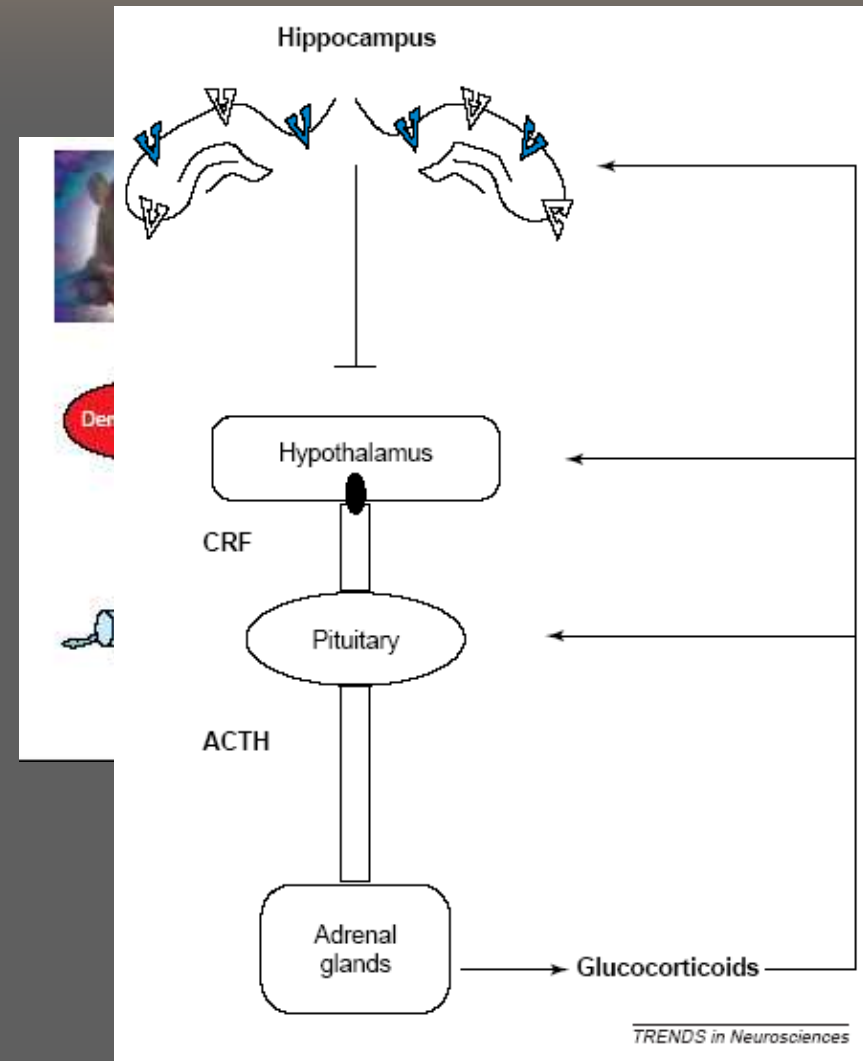
## ⇒ Modification arborisation dendritique cortex préfrontal

Murmu M. Eur J Neurosci 2006



# NIVEAU DE MATERNAGE ET EXPRESSION GENIQUE

- ⇒ Turn over hippocampique de 5-HT
- ⇒ Expression neurotrophine (NGFI-A)
  - Acétylation histones
  - Déméthylation ADN
  - Activation d'un gène promoteur très spécifique de la synthèse du récepteur au glucocorticoïdes hippocampique
- ⇒ Axe H.H.S moins réactif au stress
  - Programmation J1-J7
  - Feed-back négatif plus intenseMeaney M. Trends Neurosci 2005



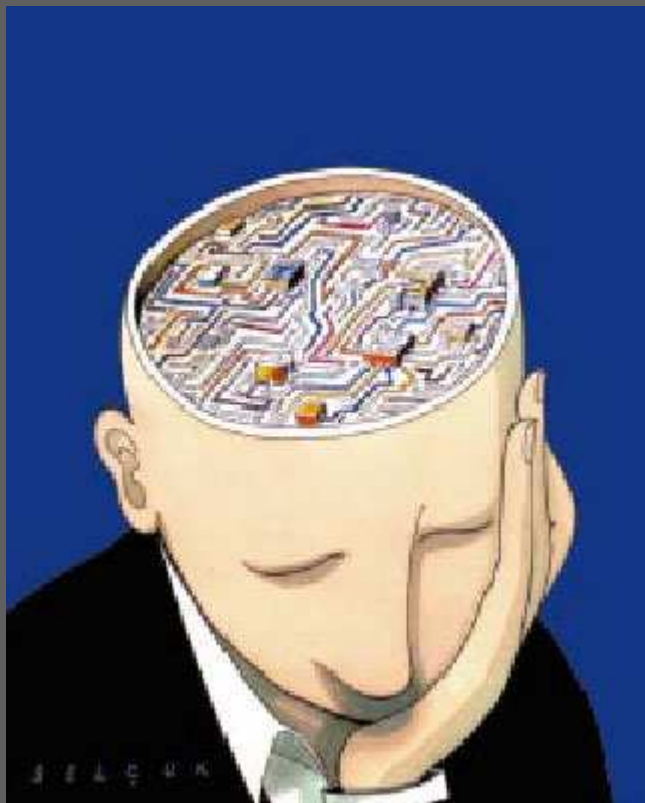
# MATERNAGE ET EXPRESSION GENIQUE

- ⇒ Maternage module l'expression de > 900 gènes
  - Métabolisme énergétique
    - Enzymes de la glycolyse, du métabolisme lipidique, composants mitochondriaux
  - Transduction du signal
    - Récepteurs membranaires, messagers cellulaires, facteurs de transcription
  - Synthèse, trafic et recyclage des protéines
  - Architecture synaptique
    - Protéines de structure, de la MEC, du cytosquelette



Weaver IC. Proc Natl Acad Sci USA 2006

# MODELISATION EFFETS STRESS SUR LE DEVELOPPEMENT CEREBRAL



# CONCEPT DE PROGRAMMATION

MODIFICATION ENVIRONNEMENT  
FŒTAL OU NEONATAL



ADAPTATION REPRODUCTIBLE  
STRUCTURES OU FONCTION



MALADIES ENFANCE ADULTE

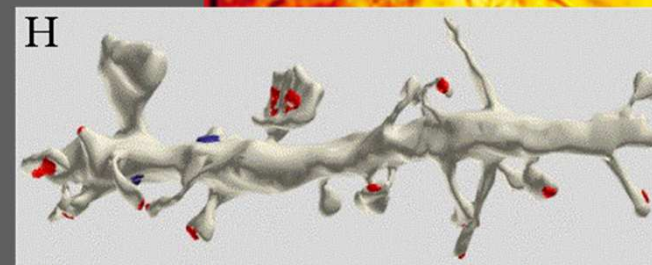
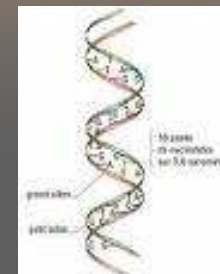
Hypoxie- Infection  
Dénutrition- Toxiques  
Traumatismes

Fenêtre de sensibilité

Système Nerveux Central  
Cardiovasculaires  
Respiratoires- Métaboliques

# SYNTHESE EXPERIMENTALE

- ⇒ Modifications expression génique
  - Récepteurs cérébraux glucocorticoïdes
  - Biosynthèse neurotrophines/neurotransmetteurs
- ⇒ Altérations anatomiques
  - Cytoarchitecture hippocampique/cortex
- ⇒ Altérations fonctionnelles
  - Mémorisation/Apprentissage/Cognition
- ⇒ Maladies psychiatriques
  - Troubles de l'humeur/psychoses





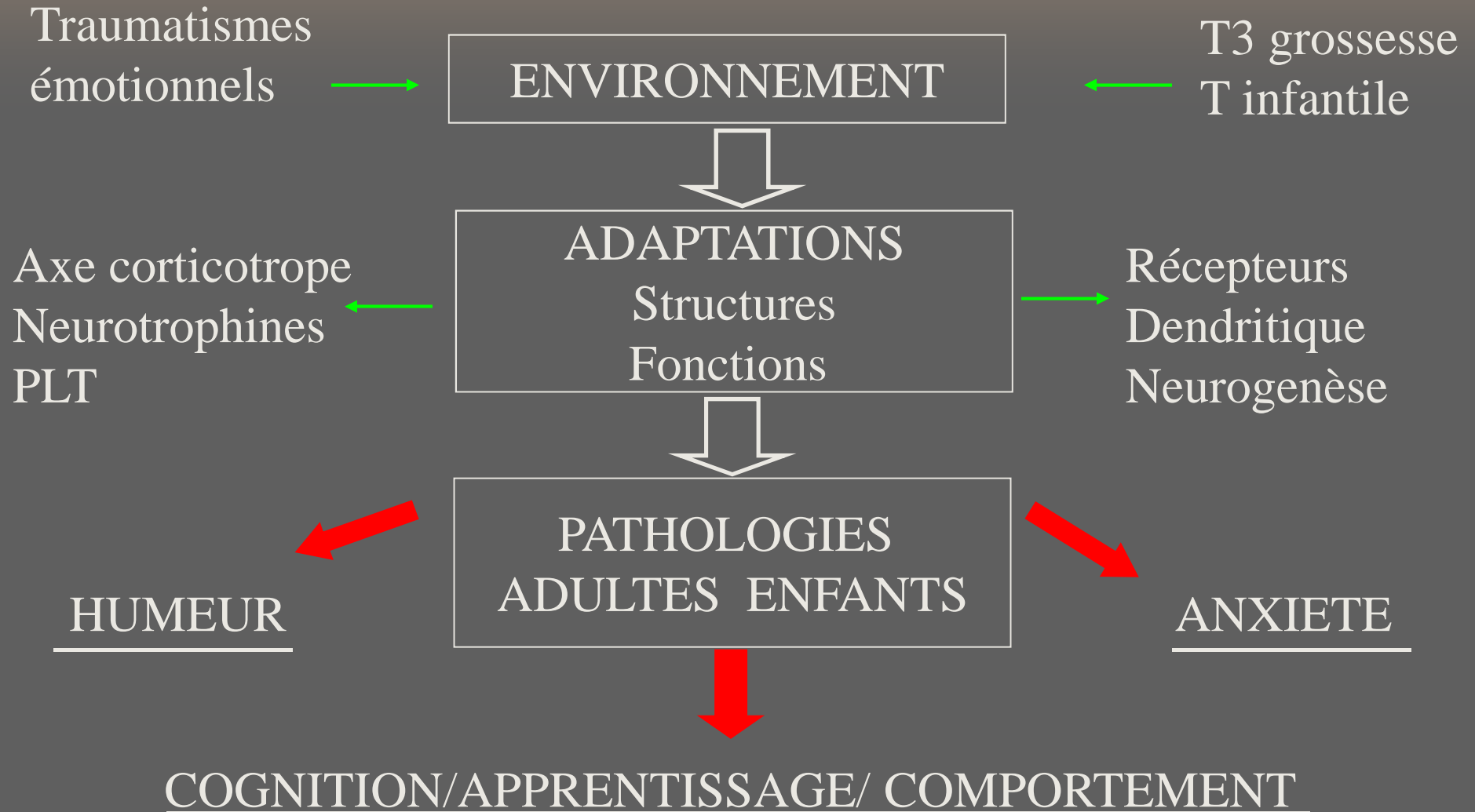
# MEDIATION/ MODULATION

- ⇒ Fenêtres de vulnérabilités
- ⇒ Niveaux d'intensités
  - Physiologiques/ Pathologiques
- ⇒ Susceptibilités individuelles
  - Polymorphisme fonctionnel gènes promoteurs
  - Transporteur sérotonine  
Caspi A. Science 2003
- ⇒ Réversibilité
  - Enrichissement environnement  
Koo J. FASEB 2003
  - Haut niveau de maternage
    - Naturel/Adoption  
Weaver I. Nat Neurosci 2004





# DEVELOPPEMENT NEUROPSYCHOLOGIQUE



# COMMENT INTEGRER LA GESTION DU STRESS AU QUOTIDIEN

- ⇒ Quelles réponses pratiques de l'anténatal au post-natal?
  - Consultation pédiatrique anténatale
  - Soins de développement
  - Evaluation lien mère-enfant



# CONSULTATION ANTENATALE

- ⇒ Je suis stressée; mon bébé le ressent-il?
- ⇒ Y aura-t-il une place en pédiatrie?
- ⇒ Puis-je visiter les locaux?
- ⇒ Serez-vous présent à la naissance?
- ⇒ Risques de décès?
- ⇒ Risques de séquelles?
- ⇒ Puis-je allaiter?
- ⇒ Peut-on voir le bébé, le toucher?
- ⇒ Place de la fratrie?
- ⇒ Hébergement?
- ⇒ Rapprochement familial?
- ⇒ Et le suivi?



Risques individuels  
Fiabilité et cohérence  
du système de soins

# EVALUATION DE LA CONSULTATION PEDIATRIQUE ANTENATALE

Sufert D. Thèse de Doctorat en Médecine

Montoya F. Cahiers de l'AFREE 2003

- ⇒ 25 patientes 1998-1999, hospitalisées pour MAP
- ⇒ Evaluation spécifique le lendemain de l'entretien et après l'accouchement
- ⇒ Consultation pédiatrique anténatale
  - repositionne les différents professionnels de la périnatalité (obstétricien- pédiatre- autres)
  - relativise l'angoisse parentale et l'ajuste au contexte concret « le bébé a une image plus humaine, plus sécurisante »
  - atténue l'effet iatrogène de la séparation
  - facilite relations parents-enfant et parents-équipe soignante

# PROTOCOLE D'ACCOMPAGNEMENT DES MENACES D'ACCOUCHEMENT PREMATURES

Roy J. Rev Méd périnat 2010

- ⇒ Protocole d'accompagnement
  - GO référent
  - Entretiens pédo-psychiatriques ou psychologiques
  - Visite anténatale pédiatrique
  - Concertations multidisciplinaires
- ⇒ Réduction du stress post-traumatique maternel à 6 mois vs cohorte historique
  - PPQ, HAD, entretiens semi-directifs

# SOINS DE DEVELOPPEMENT

⇒ Procédures dont l'objectif est de réduire le stress associé à l'hospitalisation en néonatalogie et de promouvoir la stabilité de l'enfant



- ⇒ Soins infirmiers
  - Positionnement - Massage - Peau à peau - Succion non nutritive
- ⇒ Environnement
  - Sonore - Visuel - Somesthésique
- ⇒ Implication des familles
- ⇒ NIDCAP
  - Combinaison et individualisation des soins de développement
  - Observation
    - Décryptage comportemental
    - Réactions au stress
    - Capacité autorégulation



# EVALUATION SOINS DE DEVELOPPEMENT

## ⇒ Bénéfices observés

- Gain pondéral

Conde-Agudelo A. Cochrane database Sys Rev 2003

- Durée hospitalisation

Pinelli J. Cochrane database Sys Rev 2005

- Qualité de sommeil et tolérance des soins infirmiers

Sizun J. J Pain 2002

- Réduction des séquelles respiratoires (DBP) et digestives (ECUN) de la prématurité

- Effet favorable sur motricité et le comportement à 5 ans

Symington A. Cochrane database Sys Rev 2006





# EVALUATION LIEN MERE ENFANT

Taylor A. Arch Womens Ment Health 2005

	Vraiment beaucoup	Beaucoup	Un peu	Pas du tout
Amour pour mon bébé	0	1	2	3
J'en veux à mon bébé	3	2	1	0
Je ne ressens rien	3	2	1	0
Joie	0	1	2	3
Dégoût envers mon bébé	3	2	1	0
Protectrice	0	1	2	3
Déçue	3	2	1	0
Agressive	3	2	1	0

# EVALUATION LIEN MERE ENFANT

Bienfait M. Early Human Development 2011

- ⇒ Bénéfices de l'auto-évaluation du lien mère-enfant pour les mères
  - «mettre des mots sur ce qu'elles ressentaient»
  - «clarifier leurs sentiments»
  - prendre conscience que ce qu'elles ressentaient était «normal»
  
- ⇒ Bénéfices de l'auto-évaluation du lien mère-enfant pour les professionnels
  - «point de départ» pour aborder le lien mère-enfant auprès d'une mère perçue en difficulté.

# CONCLUSION

- ⇒ Développement neurologique dépend de facteurs génétiques et environnementaux
- ⇒ Environnement mal maîtrisé peut
  - perturber le développement normal de l'enfant
  - moduler la survenue de lésions SNC
  - conditionner une vulnérabilité aux troubles psychopathologiques
- ⇒ Stratégies de soins en périnatalité doivent
  - intégrer la gestion de l'environnement
  - évaluer son retentissement sur la relation mère-enfant

