

# Le stress prénatal : état des connaissances et conséquences potentielles en élevage

S. ROUSSEL<sup>1</sup>, E. MERLOT<sup>2</sup>, A. BOISSY<sup>3</sup>, C. DUVAUX-PONTER<sup>1</sup>

<sup>1</sup> INRA, INA-PG, UMR791 Physiologie de la Nutrition et Alimentation, F-75231 Paris, France

<sup>2</sup> INRA, Agrocampus, UMR1079 Systèmes d'Élevage, Nutrition Animale et Humaine, F-35590 Saint-Gilles, France

<sup>3</sup> INRA, UR1213 Herbivores, F-63122 Saint-Genès Champanelle, France

Courriel : rousssel@inapg.inra.fr

L'adaptation comportementale des animaux aux conditions d'élevage dépend en grande partie de leurs expériences précoces. Depuis plusieurs dizaines d'années, des expérimentations réalisées chez les animaux de laboratoire ont mis en évidence que des stress chroniques subis par la femelle gestante pouvaient avoir des conséquences sur le comportement et les capacités adaptatives de la progéniture. Peu d'études concernent les effets du stress prénatal chez les animaux d'élevage (figure 1). Pourtant, les femelles d'élevage peuvent rencontrer de nombreux agents stressants pendant leur gestation comme par exemple le transport, les réallotements, une sous-nutrition, un environnement de mauvaise qualité au niveau confort ou sanitaire. L'expérience *in utero* des jeunes pourrait avoir un impact important sur leurs capacités d'adaptation à l'environnement à l'âge adulte avec des

conséquences éventuelles sur les résultats technico-économiques en élevage.

L'objectif de cette revue est de présenter les conséquences du stress prénatal sur le comportement, la physiologie et l'immunité de la progéniture ainsi que les facteurs possibles de variation. Nous nous appuierons autant que possible sur les quelques travaux réalisés chez les animaux d'élevage, même si l'essentiel des résultats décrits dans cette revue proviennent des animaux de laboratoire. Le terme de «stress prénatal» utilisé correspond au stress subi par la femelle gestante, qui modifie le développement de la progéniture (Braastad 1998). Les agents stressants appliqués aux femelles gestantes sont essentiellement de nature psychologique, même s'ils peuvent parfois présenter une composante physique ou nutritionnelle. Il est important

de noter que les composantes cognitives et émotionnelles des agents stressants qui ont des effets directs sur la mère agissent le plus souvent indirectement sur le fœtus *via* les réponses physiologiques de la mère.

## 1 / Les conséquences de stress subis pendant la gestation sur la progéniture

### 1.1 / Sur le comportement

Un stress chronique (ou de forte intensité) vécu par une femelle pendant sa gestation peut avoir des conséquences importantes sur le comportement ultérieur de ses descendants. Ainsi, une modification de la réactivité émotionnelle a été mise en évidence à de nombreuses reprises chez les rongeurs, cette modification de la réactivité se traduisant le plus souvent par une diminution du comportement locomoteur des jeunes et une augmentation de leur néophobie (Braastad 1998). Des retards dans le développement moteur sont également observés chez les rats issus de mères stressées par un chat pendant la gestation (Patin *et al* 2004). Le stress prénatal modifie les capacités d'apprentissage des jeunes rats et souris, soit en les diminuant soit en les facilitant (Archer et Blackman 1971). Néanmoins, la diversité des épreuves comportementales utilisées pour étudier les effets sur les capacités d'apprentissage rend difficile l'établissement d'une loi générale. Enfin, le stress prénatal altère le comportement sexuel : Ward (1972) a observé un taux plus faible de comportement copulatoire (démasculinisation) et un taux plus fort de réponses sexuelles caractéristiques des femelles (féminisation) chez des mâles issus de mères stressées pendant la gestation.

**Figure 1.** Importance relative des travaux de recherche réalisés sur les effets du stress prénatal chez les animaux de laboratoire et chez les animaux d'élevage.



#### Comportement

Réactivité émotionnelle	++	+/-
Apprentissage	++	-
Développement moteur et sensoriel	+	-
Comportement sexuel	+	-
Comportement maternel	+/-	-

#### Physiologie et neurophysiologie

Axe corticotrope	++	+/-
Système catécholaminergique	+	+/-
Immunité	+	-
Métabolisme	+	-

#### Mortalité et morbidité

	++	+/-
--	----	-----

Nombre de références disponibles : ++ très étudié, + étudié, +/- peu étudié, - pas étudié

Chez les animaux d'élevage, les études n'ont commencé que depuis peu de temps et les effets sur le comportement paraissent moins prononcés que pour les rongeurs. Roussel *et al* (2004) ont montré que des agneaux issus de mères stressées par isolement pendant la gestation présentent une augmentation du comportement exploratoire en situation de nouveauté, et peu de signes de peur en comparaison aux témoins. Chez les porcs, les cochettes dont les mères ont été stressées pendant la gestation par des réallotements répétés ont un comportement maternel perturbé au cours de leur première mise bas (Jarvis *et al* 2006). Chez les poules, Janczak *et al* (2006) ont injecté de la corticostérone dans l'œuf et ont observé une augmentation de la peur des poussins en présence d'un homme. Pour l'instant, aucune expérimentation ne s'est intéressée aux conséquences de stress pendant la gestation chez les animaux d'élevage sur les capacités d'apprentissage des jeunes, leur développement sensoriel et leur comportement sexuel.

## 1.2 / Sur l'axe corticotrope et le système catécholaminergique

L'axe corticotrope joue un rôle important pour permettre à l'animal de s'adapter à une situation stressante. Or, l'activité de l'axe corticotrope et la neurophysiologie du cerveau de la progéniture peuvent être influencées par les glucocorticoïdes libérés dans la circulation sanguine maternelle pendant un stress. Ainsi, chez les rongeurs, le stress prénatal induit un retour au taux de base de corticostérone plus tardif et une augmentation du pic de corticostérone plus importante après un événement stressant. Une augmentation de la concentration en ACTH (adrenocorticotropine-hormone) après un événement stressant et un dysfonctionnement du système catécholaminergique sont également rapportés (Owen *et al* 2005). Parmi les différentes régions du cerveau concernées, l'hippocampe apparaîtrait comme vulnérable à une concentration importante en glucocorticoïdes pendant le développement fœtal puisqu'une diminution de la densité de récepteurs aux corticostéroïdes de type 1 ou 2 dans les neurones est observée chez les rats issus de mères stressées comparativement aux témoins (Kapoor *et al* 2006).

Chez les animaux d'élevage, peu de différences sont observées pour les expérimentations réalisées chez les bovins, les renards polaires élevés pour leur fourrure et les porcins (Braastad

1998). Kanitz *et al* (2003) ont montré sur des porcelets âgés de 1 jour que le stress prénatal conduit à une augmentation du nombre de récepteurs aux glucocorticoïdes dans l'hippocampe et à une diminution de ceux-ci dans l'hypothalamus. Concernant le système catécholaminergique (les études sont quasi inexistantes chez les animaux d'élevage), aucune différence de concentrations en adrénaline et noradrénaline n'est observée dans l'amygdale, l'hippocampe et l'hypothalamus de porcelets (Kanitz *et al* 2003). Par contre, l'activité de la phényléthanolamine N-méthyl transférase (PNMT), une enzyme limitante dans la synthèse de l'adrénaline, est augmentée dans la médullosurrénale de chevreaux issus de mères stressées par transport (Duvaux-Ponter *et al* 2003).

## 1.3 / Sur d'autres aspects physiologiques

Un stress en fin de gestation tend à diminuer le transfert de l'immunité passive et inhiber le système immunitaire du nouveau-né. Ainsi, la quantité d'immunoglobulines maternelles, acquises par la progéniture *via* le placenta chez les rongeurs et les primates ou le colostrum chez les mammifères d'élevage est réduite (Tuchscherer *et al* 2002). Le stress prénatal diminue l'activité anti-tumorale des cellules tueuses naturelles chez le rat et le singe rhésus et réduit la réponse des lymphocytes T et B aux mitogènes chez le rat, le singe rhésus et le porc (Coe *et al* 1996, Kay *et al* 1998, Tuchscherer *et al* 2002). Il diminue la production d'anticorps en réponse à une immunisation chez la souris (Gorczynski 1992).

Des glucocorticoïdes en excès *in utero* pourraient prédisposer à des maladies métaboliques et cardiovasculaires à l'âge adulte. Chez les ovins, l'injection de dexaméthasone pendant 2 jours au début de la gestation provoque une augmentation de la pression sanguine à l'âge adulte (Dodic *et al* 1999). Ces considérations entrent dans le cadre de l'hypothèse générale sur l'origine fœtale de maladies rencontrées à l'âge adulte (*fœtal origin of adult disease*) proposée initialement par Barker (1998).

## 1.4 / Sur la morbidité et les critères zootechniques

Chez les rongeurs, un stress chronique pendant la gestation peut se traduire par un retard de croissance intra-utérin et un faible poids à la naissance

(Braastad 1998). Néanmoins les résultats sont contradictoires suivant les espèces. Ainsi, des porcelets issus de truies stressées pendant la gestation par immobilisation et injections d'ACTH ont tendance à être plus légers que les témoins (Haussmann *et al* 2000). A l'inverse, une augmentation du poids avant ou à la naissance est observée chez des veaux dont les mères ont été transportées (Lay *et al* 1997) et chez des agneaux dont les mères ont été isolées (Roussel *et al* 2004) pendant la gestation.

Enfin, même si quelques expérimentateurs observent une augmentation de la mortalité de la progéniture, comme par exemple Kanitz *et al* (2003) après avoir soumis des truies gestantes à une immobilisation, une majorité des expérimentations sur les rongeurs ainsi que les rares études sur les ruminants ne mettent pas en évidence d'augmentation de la mortalité.

## 2 / Les mécanismes du stress prénatal

### 2.1 / Les mécanismes physiologiques prénataux

Dans des conditions normales, si une femelle gestante est stressée, l'accès aux glucocorticoïdes maternels endogènes est généralement réduit pour le fœtus car une enzyme placentaire, la 11 bêta-hydroxystéroïde déshydrogénase (11 $\beta$ -HSD) dégrade les glucocorticoïdes et protège le fœtus des effets délétères des glucocorticoïdes maternels. Cette enzyme jouerait également un rôle non négligeable au niveau du cerveau du fœtus pour le protéger d'éventuels excès de glucocorticoïdes (Holmes *et al* 2006). Cependant, il semblerait qu'en situation de stress chronique ou d'expositions répétées à des agents stressants, une partie du cortisol maternel traverse la barrière placentaire (Owen *et al* 2005).

Il est important de noter que les périodes de développement cérébral maximal par rapport à la naissance sont différentes selon les espèces (Dobbing and Sands 1979). Ainsi, suivant les phases de croissance du cerveau, l'espèce considérée et la période d'application des événements stressants, les conséquences sur le fœtus sont probablement différentes.

Pour une majorité des auteurs, les effets du stress prénatal seraient dus à la réduction du nombre de récepteurs

aux corticostéroïdes dans l'hippocampe, qui serait liée à une surexposition fœtale aux glucocorticoïdes. À l'âge adulte, cette réduction provoquerait une diminution de l'efficacité du rétrocontrôle négatif aux corticostéroïdes et une augmentation du taux de base de glucocorticoïdes. De plus, ce dysfonctionnement réduirait la régulation des réponses de l'animal à chaque fois que celui-ci serait confronté à des événements stressants. Une seconde hypothèse développée par Matthews (2002) met l'accent sur l'influence des glucocorticoïdes maternels sur le développement des systèmes monoaminergiques et d'autres systèmes de neurotransmetteurs dans le cerveau du fœtus (sérotonine, noradrénaline et dopamine). Ceux-ci pourraient moduler en retour l'axe corticotrope du fœtus.

## 2.2 / Les mécanismes comportementaux et physiologiques postnatals

Stresser les femelles de manière répétée pendant la gestation peut modifier leur comportement maternel et leur réactivité émotionnelle ultérieure auxquels la progéniture serait particulièrement sensible dans le jeune âge. Ainsi, immobiliser des rates sous une forte lumière pendant leur gestation a pour conséquence à la naissance de perturber les soins délivrés aux jeunes (Smith *et al* 2004). La qualité du comportement maternel ayant une conséquence directe sur la survie et le développement de la progéniture, une modification de celui-ci a de fortes chances de modifier le comportement du jeune à l'âge adulte. Une absence quasi totale de données chez les animaux d'élevage est à noter sur ce mécanisme. Enfin, un mécanisme complémentaire pourrait s'opérer *via* l'augmentation dans le lait de la concentration en glucocorticoïdes liée à l'exagération de la réactivité émotionnelle des femelles préalablement stressées.

## 3 / La variabilité des effets du stress prénatal

### 3.1 / Rôle de la nature et la période d'application de l'agent stressant

La variabilité des effets du stress prénatal peut s'expliquer par la diversité et la sévérité des situations stressantes auxquelles les animaux gestants sont exposés ainsi que par le niveau de

contrôle qu'ils peuvent exercer (Désiré *et al* 2002). En outre, la durée d'application de l'agent stressant a une importance non négligeable sur les effets observés du stress prénatal. Fujioka *et al* (1999) ont montré qu'un stress d'immobilisation de 240 mn par jour chez la rate gestante provoque une augmentation du nombre de cellules apoptotiques du noyau paraventriculaire (PVN) des fœtus, tandis qu'un stress d'immobilisation de 30 mn par jour facilite le développement de ces mêmes neurones. La période d'application de l'agent stressant semble également déterminante. Suivant que le stress est appliqué en deuxième ou en troisième tiers de gestation chez le singe rhésus, la capacité de prolifération des lymphocytes de la progéniture se trouve soit accrue, soit décrite (Coe *et al* 1999).

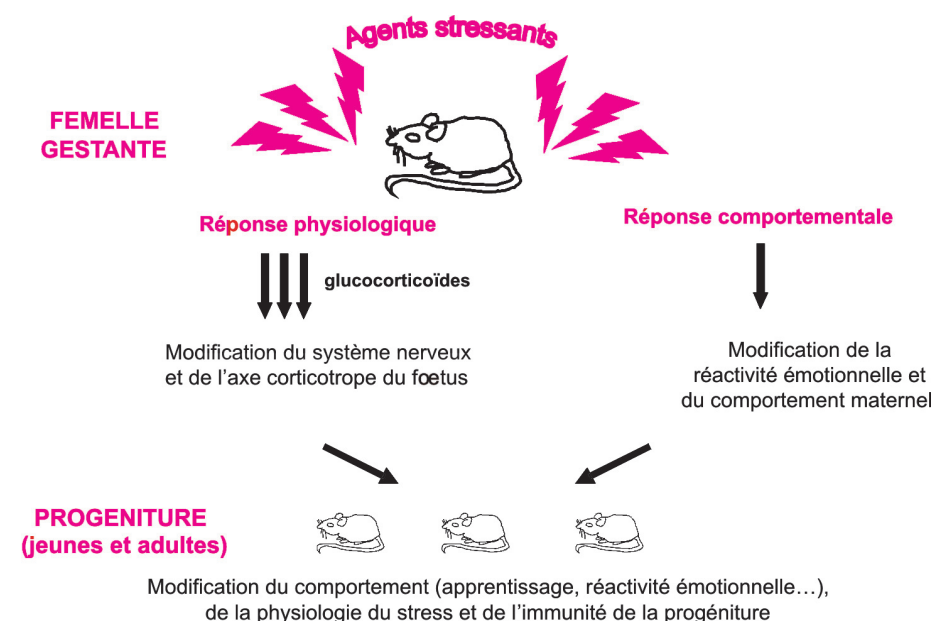
### 3.2 / Rôle du sexe de la progéniture

Les femelles seraient plus sensibles au stress prénatal que les mâles (Owen *et al* 2005). Par exemple, chez les rats, une concentration plus importante en corticostérone ou une sécrétion prolongée après un événement stressant est observée chez les femelles adultes stressées prénatalement, cet effet n'étant pas aussi marqué pour les mâles (Koehl *et al* 1999). En outre, le stress prénatal aurait des conséquences spécifiques sur la nociception suivant le sexe : les rats femelles issues de mères stressées par immobilisation sont plus vulnérables à des substances irritantes nociceptives que les rats mâles (Butkevich et Vershinina 2003).

## Conclusion

Les événements environnementaux peuvent influencer le développement neuroendocrinien et comportemental de la progéniture *via* les hormones sécrétées par la mère et traversant la barrière placentaire et/ou par modification du comportement maternel et émotionnel de la mère (figure 2). Cette modulation dans le développement du jeune peut être perçue comme adaptative. Si la femelle gestante est exposée à un environnement hostile pendant la gestation qui nécessite, par exemple, une augmentation de la vigilance, ce «signal de stress» agirait alors sur le fœtus pour orienter le développement de l'axe corticotrope et des comportements associés, permettant au jeune d'augmenter ses capacités de survie après la naissance grâce à une augmentation de la vigilance. Cependant, la valeur adaptative de ce phénomène n'est pas aussi évidente pour les animaux d'élevage dont les risques de prédation sont considérablement réduits de par la captivité. Les études sur le stress prénatal ne font que commencer et de nombreuses interrogations demeurent. Si les effets du stress prénatal chez les rongeurs étaient transposés aux animaux d'élevage, cela signifierait des conséquences importantes pour la production et le bien-être de ces animaux avec une augmentation de la mortalité et de la morbidité, une diminution des performances de croissance et de reproduction, ainsi que des animaux plus difficiles à manipuler et facilement effrayés en raison de l'augmentation de leur réactivité émotionnelle.

Figure 2. Mécanisme du stress prénatal.



## Références

- Archer J.E., Blackman D.E., 1971. Prenatal psychological stress and offspring behavior in rats and mice. *Dev. Psychobiol.*, 4, 193-248.
- Barker D.J.P., 1998. *In utero* programming of chronic disease. *Clin. Sci.*, 95, 115-128.
- Braastad B.O., 1998. Effects of prenatal stress on behaviour of offspring of laboratory and farmed mammals. *Appl. Anim. Behav. Sci.*, 61, 159-180.
- Butkevich I.P., Verzhinina E.A., 2003. Maternal stress differently alters nociceptive behaviors in the formalin test in adult female and male rats. *Brain Res.*, 961, 159-165.
- Coe L.C., Lubach G.R., Karaszewski J.W., Ershler W.B., 1996. Prenatal endocrine activation alters postnatal cellular immunity in infant monkeys. *Brain Behav. Immun.*, 10, 221-234.
- Coe L.C., Lubach G.R., Karaszewski J.W., 1999. Prenatal stress and immune recognition of self and nonself in the primate neonate. *Biol. Neonate*, 76, 301-310.
- Désiré L., Boissy A., Veissier I., 2002. Emotions in farm animals: a new approach to animal welfare in applied ethology. *Behav. Proc.*, 60, 165-180.
- Dobbing J., Sands J., 1979. Comparative aspects of the brain growth spurt. *Early Hum. Dev.*, 3, 79-83.
- Dodic M., Peers A., Coghlan J.P., May C.N., Lumbers E., Yu Z.Y., Wintour E.M., 1999. Altered cardiovascular haemodynamics and baroreceptor-heart rate reflex in adult sheep after prenatal exposure to dexamethasone. *Clin. Sci.*, 97, 103-109.
- Duvaux-Ponter C., Roussel S., Tessier J., Sauvant D., Ficheux C., Boissy A., 2003. Physiological effects of repeated transport in pregnant goats and their offspring. *Anim. Res.*, 52, 553-566.
- Fujioka T., Sakata Y., Yamaguchi K., Shibasaki T., Kato H., Nakamura S., 1999. The effects of prenatal stress on the development of hypothalamic paraventricular neurons in fetal rats. *Neuroscience*, 92, 1079-1088.
- Gorczynski, R. M., 1992. Conditioned stress responses by pregnant and/or lactating mice reduce immune responses of their offspring after weaning. *Brain Behav. Immun.*, 6, 87-95.
- Hausmann M.F., Carroll J.A., Weesner G.D., Daniels M.J., Matteri R.L., Lay D.C.J., 2000. Administration of ACTH to restrained, pregnant sows alters their pigs'hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. *J. Anim. Sci.*, 78, 2399-2411.
- Holmes M.C., Sangra M., French K.L., Whittle I.R., Paterson J., Mullins J.J., Seckl J.R., 2006. 11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase type 2 protects the neonatal cerebellum from deleterious effects of glucocorticoids. *Neuroscience*, 137, 865-873.
- Janczak A.M., Braastad B.O., Bakken M., 2006. Behavioural effects of embryonic exposure to corticosterone in chickens. *Appl. Anim. Behav. Sci.*, 96, 69-82.
- Jarvis S., Moinard C., Robson S.K., Baxter E., Ormandy E., Douglas A.J., Seckl J.R., Russell J.A., Lawrence A.B., 2006. Programming the offspring of the pig by prenatal social stress: neuroendocrine activity and behaviour. *Horm. Behav.*, 49, 68-80.
- Kanitz E., Otten W., Tuchscherer M., Manteuffel G., 2003. Effects of prenatal stress on corticosteroid receptors and monoamine concentrations in limbic areas of suckling piglets (*Sus scrofa*) at different ages. *J. Vet. Med. A*, 50, 132-139.
- Kapoor A., Dunn E., Kostaki A., Andrews M.H., Matthews S.G., 2006. Fetal programming of hypothalamo-pituitary-adrenal function: prenatal stress and glucocorticoids. *J. Physiol.*, 572, 31-44.
- Kay, G., Tarcic N., Poltyrev T., Weinstock M., 1998. Prenatal stress depresses immune function in rats. *Physiol. Behav.*, 63, 397-402.
- Koehl M., Darnaudéry M., Dulluc J., Van Reeth O., Le Moal M., Maccari S., 1999. Prenatal stress alters circadian activity of hypothalamo-pituitary-adrenal axis and hippocampal corticosteroid receptors in adult rats of both gender. *J. Neurobiol.*, 40, 302-315.
- Lay D.C., Randel R.D., Friend T.H., Carroll J.A., Welsh T.H.J., Jenkins O.C., Neuendorff D.A., Bushong D.M., Kapp G.M., 1997. Effects of prenatal stress on the fetal calf. *Domest. Anim. Endocrinol.*, 14, 73-80.
- Matthews S.G., 2002. Early programming of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Trends Endocrinol. Metab.*, 13, 373-380.
- Owen D., Andrews M.H., Matthews S.G., 2005. Maternal adversity, glucocorticoids and programming of neuroendocrine function and behaviour. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 29, 209-226.
- Patin V., Vincent A., Lordi B., Caston J., 2004. Does prenatal stress affect the motoric development of rat pups? *Develop. Brain Res.*, 149, 85-92.
- Roussel S., Hemsworth P.H., Boissy A., Duvaux-Ponter C., 2004. Effects of repeated stress during pregnancy in ewes on the behavioural and physiological responses to stressful events and birth weight of their offspring. *Appl. Anim. Behav. Sci.*, 85, 259-276.
- Smith J.W., Seckl J.R., Evans A.T., Costall B., Smythe J.W., 2004. Gestational stress induces post-partum depression-like behaviour and alters maternal care in rats. *Psychoneuroendocrinology*, 29, 227-244.
- Tuchscherer M., Kanitz E., Otten W., Tuchscherer A., 2002. Effects of prenatal stress on cellular and humoral immune responses in neonatal pigs. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 86, 195-203.
- Ward I.L., 1972. Prenatal stress feminizes and demasculinizes the behavior of males. *Science*, 175, 82-84.

## Résumé

Des stress vécus par une femelle pendant la gestation peuvent entraîner une modification du comportement de la progéniture comme une plus grande réactivité émotionnelle, des capacités d'apprentissage perturbées, une coordination motrice moins développée dans le jeune âge ainsi qu'un comportement sexuel féminisé pour les mâles. Ces modifications comportementales sont souvent accompagnées d'une modification du fonctionnement de l'axe corticotrope, avec en particulier un taux de base de glucocorticoïdes plus élevé ou des sécrétions plus importantes après un événement stressant. D'autres conséquences non négligeables sont mises en évidence comme une modification de la réponse immunitaire humorale et cellulaire de la portée, ainsi qu'une diminution du poids à la naissance. Cependant, une forte variabilité des effets est observée qui serait en partie liée à la nature de l'agent stressant, à son intensité, ainsi qu'à sa période d'application et au sexe de la progéniture, les femelles semblant plus sensibles que les mâles. Le stress prénatal serait expliqué par les hormones surrénaliennes sécrétées par la mère et traversant la barrière placentaire qui influenceraient le développement neuroendocrinien de la progéniture. La modification du comportement maternel induite par les stress répétés pourrait être un autre mécanisme expliquant les effets observés chez le jeune. Même si l'essentiel des études a été réalisé chez les rongeurs et les primates, les rares expérimentations chez les animaux d'élevage montrent que les effets seraient loin d'être négligeables.

## **Abstract**

---

### *Prenatal stress: state of the art and possible consequences for farm animal husbandry*

Stress that occurs during pregnancy can have consequences on the behaviour of offspring such as increased emotional reactivity, impaired learning ability and feminisation of male sexual behaviour. A modification of the hypothalamo-pituitary axis is often observed, for example, an increase in basal glucocorticoid concentrations and a higher secretion rate after a stressful event. Immune responses can also be modified, and birth-weight reduced. However, there is a high level of variability in the effects of prenatal stress. This may be due to the type of stressor, its intensity and period of application during pregnancy. The effect may also differ according to the gender of the offspring, with females appearing to be more affected than males. Stress experienced by a dam during pregnancy could have consequences on neuroendocrine development in the foetus. Maternal hormones secreted during stress, which can cross the placental barrier, could be one of the mechanisms explaining these effects. Modification of maternal behaviour due to chronic stress may also be involved in the effect on the behaviour of the offspring. Most studies have been performed on rodents and primates but the few experiments involving farm animals tend to show that the consequences can be important.

ROUSSEL S., MERLOT E., BOISSY A., DUVAUX-PONTER C., 2007. Le stress prénatal : état des connaissances et conséquences potentielles en élevage. *INRA Prod. Anim.*, 20, 81-86.

