

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

CORTISOL CAPILLAIRE MATERNEL ET EFFETS DU STRESS PENDANT
LA GROSSESSE SUR LES ISSUES DE GROSSESSE CHEZ LES FEMMES
AUX CARACTÉRISTIQUES SOCIO-DÉMOGRAPHIQUES DIVERSES

MÉMOIRE
PRÉSENTÉ
COMME EXIGENCE PARTIELLE
DE LA MAÎTRISE EN BIOCHIMIE

PAR
OUASSILA BENHELAL

AVRIL 2022

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de ce mémoire se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.04-2020). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

REMERCIEMENTS

En tout premier lieu, je tiens à remercier ma directrice de recherche Pre Kelsey Dancause pour sa patience ; sa disponibilité ; et pour l'aide qu'elle m'a fournie ainsi que les connaissances qu'elle a su me transmettre. Je la remercie pour l'aide exceptionnelle qu'elle m'a apportée, pour son soutien et son encouragement. Son œil critique m'a été très précieux pour structurer mon travail et pour améliorer la qualité des différentes sections. Je veux vraiment vous remercier, car j'ai eu beaucoup de chance de vous avoir comme directrice de recherche.

J'aimerais exprimer ma gratitude au Pr François Ouellette de m'avoir accepté à la maîtrise en biochimie, et d'avoir cru en moi malgré mon parcours atypique. Je vous remercie pour votre dévouement auprès des étudiants universitaires et pour votre engagement remarquable à faciliter leur réussite académique. L'enseignement de qualité dispensé à la maîtrise a su nourrir mes réflexions, et a représenté une profonde satisfaction intellectuelle. Merci donc aux enseignants-chercheurs, notamment aux Prs Marc Lussier et Alexandru Mateescu. Un grand merci également aux Prs Gilles Gouspillou et David Saint-Pierre de m'avoir accepté dans leurs laboratoires d'analyse de biochimie, sans oublier Olivier Reynold et Dr Saabri 'Aadil pour leurs précieux conseils.

J'adresse mes sincères remerciements à Yannick Richer du service de la vie étudiante de l'UQAM pour son aide et ses conseils ; au service de bourses & soutien financier de l'UQAM et à la fondation de l'UQAM pour l'aide financière attribuée qui m'a aidé grandement et m'a permis de me concentrer sur ma scolarité.

Je remercie très chaleureusement mon amie Chahra Arfouni pour son amitié et à l'aide précieuse qu'elle m'a apportée tout au long de ce travail. À toi, auprès de qui j'ai appris le sacrifice, la générosité, et qui m'a aidé et encouragé aux moments opportuns.

Enfin, je voudrais remercier mon époux et mes enfants pour leur amour, leur patience et leur soutien inestimable.

DÉDICACE

Je dédie ce travail ainsi que mon amour profond aux chers parents, frères et sœurs, à mon époux et mes trois enfants Maria, Racim, et Dina pour leurs encouragements et leur soutien irremplaçable tout au long de mon parcours universitaire ; et particulièrement, à ma mère qui m'a dotée d'une éducation digne.
Merci maman pour ta prière et ton amour éternel.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES.....	vii
LISTE DES TABLEAUX.....	viii
LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES	ix
LISTE DES SYMBOLES ET DES UNITÉS	x
RÉSUMÉ	xi
INTRODUCTION	1
CHAPITRE I REVUE DE LITTÉRATURE	5
1.1 Notion de stress	5
1.1.1 Le stress maternel	7
1.2 Mécanisme de réponse au stress.....	8
1.3 La charge allostatique.....	10
1.4 Cortisol et axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA)	12
1.5 Le cortisol pendant la grossesse : production, sécrétion, et lien avec le développement fœtal	13
1.6 Mesures du Cortisol.....	15
1.6.1 Mesure du cortisol dans le sang.....	15
1.6.2 Cortisolurie	16
1.6.3 Cortisol salivaire.....	17
1.6.4 Cortisol capillaire	18
1.7 Liens entre le cortisol pendant la grossesse et le poids à la naissance	21
1.8 Cortisol capillaire comme marqueur de stress maternel.....	22
1.9 Problématique.....	23

CHAPITRE II ARTICLE ORIGINAL « HAIR CORTISOL IN LATE PREGNANCY PREDICTS BIRTHWEIGHT IN A SOCIODEMOGRAPHICALLY DIVERSE SAMPLE »	24
2.1 Résumé	25
2.2 Abstract.....	29
2.3 Introduction	30
2.4 Méthods	34
2.5 Résultats	35
2.6 Discussion.....	35
2.7 References	42
CHAPITRE III DISCUSSION.....	52
3.1 Les relations entre le cortisol maternel et le poids à la naissance du nourrisson : Comparaison des résultats	52
3.2 Liens entre le cortisol maternel et le stress ou la santé mentale : Comparaison des résultats.....	54
3.3 Autres prédicteurs du cortisol maternel et du poids à la naissance du nourrisson	55
3.4 Liens entre le cortisol capillaire maternel et l'âge gestationnel : comparaison des résultats.....	60
3.5 Les périodes mi et fin de grossesse et la vulnérabilité fœtale au cortisol maternel	61
3.6 Points forts et limites de l'étude	62
CONCLUSION	65
ANNEXE A FIGURE 3 RÉPONSE AU STRESS PENDANT LA GROSSESSE...	66
ANNEXE B FIGURE 4 DIAGRAMME DES PARTICIPANTES	67
BIBLIOGRAPHIE	68

LISTE DES FIGURES

Figure	Page
Figure 2.1 Correlations between key variables	50
Figure 2.2 Adjusted means for birth outcomes by cortisol quartiles	51
Annexe A Réponse au stress pendant la grossesse	66
Annexe B Diagramme des participantes	67

LISTE DES TABLEAUX

Tableau	Page
Table 2.1 Descriptive statistics: Means (SD) or % (n) for key variables	47
Table 2.2 Correlations among variables.....	48
Table 2.3 Results of General Linear Models testing relationships between cortisol quartiles and birth outcomes at 16-18- and 32-34-weeks gestation	49

LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES

ACTH	Adrénocorticotrophine
11- β -HSD2	11 β -hydroxystéroïdes déshydrogénase type 2
CRH	Corticolibérine
CBG	Cortisol-binding globulin
HPA	Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien
IMC	Indice de masse corporelle
BW-for-GA Z-score	Score Z du poids pour l'âge gestationnel spécifique au sexe

LISTE DES SYMBOLES ET DES UNITÉS

mmol millimole

l litre

ug microgramme

mg milligramme

pg picogramme

RÉSUMÉ

Le stress pendant la grossesse est un facteur de risque pour les issues défavorables de grossesse telles que le faible poids à la naissance et la prématurité. L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) et son effecteur principal, le cortisol, jouent un rôle clé dans ces relations. À des niveaux élevés, le cortisol peut traverser la barrière placentaire et affecter le développement du fœtus. Ainsi, les évaluations de l'activité de l'axe HPA sont souvent utilisées pour mesurer le stress prénatal. Cependant, la plupart des mesures du cortisol couramment utilisées reflètent un stress aigu et présentent des variations diurnes qui compliquent l'interprétation. La mesure du cortisol capillaire reflète l'activité rétrospective de l'axe HPA sur une période prolongée et fournit ainsi un biomarqueur de stress chronique. Cependant, à ce jour, peu d'études ont évalué les relations entre le cortisol capillaire maternel pendant la grossesse et les issues de grossesse. Nous avons analysé les relations entre le cortisol capillaire maternel et les issues de grossesse dans le cadre d'une étude longitudinale prospective portant sur le stress prénatal. Un questionnaire sur le stress perçu a été rempli et des échantillons de cheveux ont été recueillis à 16-18 et 32-34 semaines de grossesse auprès de 81 participantes. La concentration du cortisol capillaire a été mesurée par AlphaLISA®. Les données sur le poids à la naissance et l'âge gestationnel ont été recueillies à partir des dossiers médicaux. Les résultats démontrent un lien négatif entre le cortisol capillaire maternel et le poids à la naissance ($p=0,030$; $\eta^2=0,157$) à la fin de grossesse. Ce lien persiste lorsqu'on contrôle pour le stress perçu, mais est atténué. Ces résultats soulignent l'importance d'étudier les mesures objectives et subjectives du stress et soutiennent l'intégration du cortisol capillaire dans les études sur le stress prénatal et le développement du nourrisson.

Mots clés : stress prénatal, cortisol capillaire maternel, poids à la naissance, axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA)

INTRODUCTION

L'étude du stress prénatal (stress subi durant la grossesse) et de sa relation avec le développement de l'enfant a été un sujet d'intérêt de plusieurs études dans les dernières décennies (Davis et Sandman, 2010). Il a été démontré qu'un niveau de stress élevé pendant la grossesse affecte les issues de grossesse et la progéniture (Baibazarova *et al.*, 2013). De nombreuses recherches suggèrent que la hausse du stress prénatal peut prédire une naissance prématurée et un petit poids à la naissance, et peut affecter à long terme le développement comportemental, émotionnel et moteur de l'enfant (Bowers *et al.*, 2018). L'analyse des mécanismes biologiques impliqués dans la réponse au stress pouvant aider à expliquer les relations entre le stress prénatal et les issues de grossesse est une priorité pour la recherche actuelle (Robinson *et al.*, 2019).

Le cortisol, une hormone du stress, représente un biomarqueur du stress et un mécanisme sous-jacent aux relations entre le stress maternel et le développement fœtal. La fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) exerce un rôle de pilote dans le mécanisme de régulation et d'adaptation biologique au stress psychologique par l'intermédiaire du cortisol, qui est la principale hormone glucocorticoïde effectrice de cet axe (Spencer *et al.*, 2018 ; Spencer et Deak, 2017). Lors d'un stress, une hyperactivité biologique au niveau de l'axe HPA se produit et des variations du taux du cortisol sont notées (Iob *et al.*, 2018). À des niveaux élevés, le cortisol maternel peut traverser la barrière placentaire et ainsi affecter le développement du fœtus (Lazinski *et al.*, 2008).

Ainsi, de nombreuses études ont évalué les liens entre les niveaux de cortisol pendant la grossesse et les issues de grossesse, telles que l'insuffisance pondérale à la naissance ou l'accouchement prématuré. La plupart des études antérieures ont mesuré le cortisol maternel dans des fluides tels que la salive, le sang, et l'urine. Par ailleurs, la sécrétion du cortisol est influencée par le cycle veille-sommeil ; ce qui explique les fluctuations et la grande variance des mesures du cortisol dans les liquides biologiques entre les différents moments de la journée (Dallman *et al.*, 1987 ; Spencer *et al.*, 2018 ; Spencer et Deak, 2017). Par conséquent, les nombreuses mesures du cortisol dans les différents fluides biologiques demeurent des mesures momentanées du cortisol libre. Étant donné que cela représente une durée relativement courte de l'activité de l'axe HPA, les cortisol plasmatique, salivaire, et urinaire sont donc considérés comme des indicateurs biologiques de stress aigu (stress de quelques jours) (Hellhammer *et al.*, 2009 ; Lee *et al.*, 2015 ; Spencer et Deak, 2017).

Pour évaluer les effets du stress sur une longue période (stress chronique), y compris pendant la grossesse (Braig *et al.*, 2015), une nouvelle approche prometteuse de mesure du cortisol a été adoptée ces dernières années : la mesure du cortisol dans les cheveux, soit le cortisol capillaire (Lee *et al.*, 2015). Le cortisol capillaire fournit une mesure accessible et non invasive du stress chronique (stress des mois précédents) et peut refléter une activité rétrospective de l'axe HPA à long terme (Russell *et al.*, 2012). Cette méthode peut fournir une meilleure quantification de l'exposition fœtale au cortisol pendant la grossesse (D'Anna-Hernandez *et al.*, 2011 ; Russell *et al.*, 2012 ; Wosu *et al.*, 2013).

Les études sur le stress prénatal, le cortisol capillaire maternel, et leurs effets sur les nouveau-nés sont d'actualité, mais restent complexes puisque les connaissances à ce sujet sont incomplètes et les variables sont nombreuses. Pour essayer de mieux comprendre et expliquer cette relation entre le stress chronique prénatal et les issues de grossesse, des études plus approfondies sur une plus longue durée sont primordiales.

Ainsi, l'objectif de cette étude est d'évaluer les liens entre le cortisol capillaire maternel et les issues de grossesse dans un échantillon socio-démographiquement diversifié. Plus précisément, nous avons cherché à répondre aux questions de recherche suivantes :

- Quel est le lien entre le stress autodéclaré (stress perçu) pendant la grossesse (Évalué par questionnaire) et le cortisol capillaire maternel ?
- Quelle est la force du lien entre le cortisol capillaire maternel et les issues de grossesse (poids à la naissance et l'âge gestationnel) ?

Nous suggérons deux hypothèses :

- Le stress prénatal chronique, évalué par questionnaire, est associé positivement à une augmentation de la concentration de cortisol capillaire des femmes enceintes.
- La concentration du cortisol capillaire maternel est négativement corrélée avec le poids à la naissance et l'âge gestationnel

Pour répondre à nos questions, nous avons mené une étude longitudinale prospective pour analyser les liens entre le stress pendant la grossesse et les issues de grossesse sur une période allant du mois de février jusqu'au mois de décembre 2017. Les participantes étaient des femmes enceintes de Montréal, Québec, Canada et présentant diverses caractéristiques sociodémographiques. Nous avons récolté des données sur le stress perçu à l'aide de questionnaires remis aux participantes à 16-18, 24-26, et 32-34 semaines de grossesse, et nous avons collecté des cheveux pour des analyses sur le cortisol lors de la première (16-18 semaines) et de la dernière (32-34 semaines) évaluation. Enfin, nous avons collecté des données sur les issues de grossesse à partir des dossiers médicaux.

Les analyses de ces données nous aideront à éclaircir les liens entre le cortisol capillaire maternel, le stress perçu, et les issues de grossesse. Cela nous permettra d'analyser les répercussions du stress perçu pendant la grossesse à l'aide d'un nouveau biomarqueur de stress chronique. Cette étude pourrait contribuer au développement de plans de prévention et d'intervention futurs mieux adaptés pour la santé de la mère et de l'enfant, en vue d'essayer d'atténuer les effets indésirables du stress.

CHAPITRE I

REVUE DE LITTÉRATURE

Dans ce chapitre, nous passons en revue les définitions et les conceptualisations clés du stress, la fonction de l'axe HPA, les effets du stress pendant la grossesse, la mesure du cortisol à l'aide de diverses méthodes, et l'importance de l'utilisation du cortisol capillaire dans les études sur le stress maternel prénatal et le développement du nourrisson.

1.1 Notion de stress

Le terme « stress » dans les domaines de la recherche biomédicale et de la santé fait référence à la réponse physique et émotionnelle d'un individu à un changement ou à une demande externe. Ainsi, le terme « stress » englobe à la fois le ou les facteurs nécessitant une adaptation (le stressor), l'évaluation par un individu du stressor, sa réponse émotionnelle, et sa réponse biologique ou physiologique. Le stress reste un concept complexe à définir ; un mécanisme d'interconnexion qui doit être expliqué par de multiples facteurs interrelationnels biopsychosociaux (Lupien et Lepage, 2001). Tous les individus vivent du stress à des degrés divers, mais le niveau d'exposition aux stimuli sociaux et environnementaux qui causent le stress, ainsi que la réponse émotionnelle et physique au stress, varient d'un individu à l'autre et au fil du temps pour chaque individu (Lazarides *et al.*, 2020).

Le stress est classé en fonction de plusieurs caractéristiques, dont la temporalité ou la durée du stress, et son impact sur l'individu. Le stress aigu est un stress qui peut survenir à la suite d'un événement inattendu ou d'une situation stressante (une catastrophe naturelle, un accident de route, une perte de travail, un examen...) (Kemeny, 2003). Le stress chronique apparaît à la suite d'une situation menaçante qui dure dans le temps. Les facteurs inducteurs de stress, tels que l'insécurité financière ou les maladies graves, se répètent de façon continue. Finalement, un stress chronique peut épuiser la capacité de réponse de l'individu et avoir de graves implications pour la santé et le bien-être (Delévaux *et al.*, 2013).

Par ailleurs, le stress peut être classé selon la perception de l'individu qui y réagit. Le stress est perçu de façon variable selon les individus dépendamment des considérations personnelles et des moyens pour y faire face. Le stress perçu est une catégorie du stress subjectif couramment évalué qui fait référence à l'évaluation personnelle du degré de stress subit et à la capacité de la personne à faire face à la situation ou à gérer les difficultés (Cohen *et al.*, 1983). La perception du stress subjectif, y compris le stress perçu, peut varier en fonction de facteurs environnementaux et personnels tels que les ressources disponibles, les caractéristiques sociodémographiques, et la personnalité (Cohen *et al.*, 1983 ; Phillips, 2013 ; Campagne, 2019). Le stress subjectif et le stress perçu sont mesurés par des échelles de mesure sous forme de questionnaires qui sondent les variations intra et interindividuelles en réponse aux facteurs de stress associés à la vie quotidienne ou liés à des événements spécifiques (Cohen, 1988).

Il est également possible de classer ou de quantifier le stress grâce à l'évaluation des facteurs déclencheurs externes bio-socio-psychologiques (Crosswell et Lockwood, 2020 ; Gee et Payne-Sturges, 2004). Le stress objectif fait souvent référence à l'expérience de facteurs de stress externes spécifiques tels que les événements stressants de la vie (divorce, perte d'emploi, etc.), mais pas

nécessairement aux perceptions subjectives de la personne quant à l'impact de ces événements.

1.1.1 Le stress maternel

Le stress maternel fait référence à un stress pendant la grossesse, qui peut refléter un stress lié spécifiquement à la grossesse, mais aussi un stress généralisé qui n'est pas spécifique à la grossesse. Les femmes enceintes continuent de subir des facteurs de stress qui ne sont pas liés à la grossesse, ce qui est communément appelé stress perçu. Par ailleurs, le stress lié à la grossesse est qualifié de stress spécifique (Lobel, 1994). La grossesse est une période délicate et sensible dans la vie, et plusieurs modifications et changements psychosomatiques se produisent sur une période de quarante semaines tels que la prise du poids, l'accélération du pouls, une respiration plus consciente, les changements cutanés et capillaires, et l'envie d'uriner plus fréquemment. Au niveau émotionnel, psychique et social, la femme enceinte vit des changements qui peuvent apporter de la joie ou de l'inquiétude. Ainsi, la grossesse est souvent associée à des expériences émotionnelles positives, mais cela peut quand même représenter un facteur de stress, car la femme enceinte doit s'adapter à la situation et cela peut entraîner une réponse biologique ou physiologique. Également, les réponses émotionnelles peuvent être exacerbées par des facteurs appelés communément événements de vie stressants tels que des difficultés à faire face aux demandes et aux responsabilités afin d'accueillir le bébé ainsi que la solitude qui pourrait être ressentie en absence de soutien de la part d'un conjoint ou d'une conjointe ou de la famille (Emmanuel et St John, 2010).

Le stress maternel est largement étudié en raison de ses effets néfastes sur la santé maternelle, mais aussi de ses effets néfastes sur le développement du fœtus engendré par la réponse biologique et physiologique au stress maternel. Plusieurs études montrent que l'expérience de la vie intra-utérine et de l'adversité pendant la période prénatale sont des déterminants primordiaux pour la santé ultérieure (Cao-Lei *et al.*,

2016 ; Langley-Evans, 2006). De nombreuses publications montrent les effets à court et à long terme du stress, de la détresse psychologique, de la dépression et de l'anxiété pendant la période de grossesse sur la santé de la progéniture (Jansson et Powell, 2007; Rondó *et al.*, 2003; Tegethoff *et al.*, 2010; Togher *et al.*, 2017; Van den Bergh *et al.*, 2017; Witt *et al.*, 2014b). Plusieurs études ont montré les liens entre le stress prénatal et les issues de grossesse telles que le poids à naissance, l'âge gestationnel, et la prématurité (Khashan *et al.*, 2014; Nkansah-Amankra *et al.*, 2010; Rose *et al.*, 2016; Zhu *et al.*, 2010). Le stress pendant la grossesse et en période pré-conceptuelle immédiate a été associé à un faible poids à la naissance dans la majorité des études sur les facteurs de stress maternel et sur les issues de grossesse (Nkansah-Amankra *et al.*, 2010 ; Rondó *et al.*, 2003). L'adversité infantile vécue par la mère peut également exacerber son niveau de stress pendant la grossesse. En effet, les mères ayant vécu des expériences indésirables telles que de la maltraitance ou de la violence durant l'enfance sont plus vulnérables au stress prénatal (Khashan *et al.*, 2008; Witt *et al.*, 2014a; Zhu *et al.*, 2010). Le stress vécu pendant la grossesse a donc des implications importantes pour le développement de l'enfant et est de plus en plus un sujet d'intérêt pour la santé publique.

Dans le but de mesurer le stress maternel et d'étudier les mécanismes liant le stress maternel au développement de la progéniture, de nombreux chercheurs évaluent les biomarqueurs du stress tels que le cortisol (une hormone du stress). Ci-dessous, nous présenterons les composantes physiologiques et biologiques de la réponse au stress, la production et les actions du cortisol, ainsi que la mesure du cortisol dans les échantillons biologiques.

1.2 Mécanisme de réponse au stress

La réponse physiologique au stress comprend trois étapes clés : la phase d'alarme, l'adaptation, et l'épuisement. Dans la phase d'alarme, dès que l'organisme est

confronté à un stress ou une situation d'insécurité, les signaux neuroendocriniens commencent à stimuler la libération des catécholamines, dont l'adrénaline, à partir des glandes surrénales. L'organisme commence à sécréter d'autres hormones, les glucocorticoïdes (cortisol), à partir de la glande corticosurrénale. Le corps commence à ressentir les modifications physiologiques du système sympathique comme l'accélération de la fréquence cardiaque et respiratoire, une augmentation de la température du corps, ainsi que l'augmentation de la tension artérielle (Canini, 2019 ; Galinowski et Lôo, 2003).

L'adaptation est l'étape de résistance du corps contre le stress. L'organisme continue à sécréter des glucocorticoïdes pour maintenir l'équilibre et la vigilance de l'individu. Si le stress persiste encore un peu dans le temps, l'organisme provoque une production accrue de glucose pour faire face à la perte excessive d'énergie due au stress (Canini, 2019 ; Galinowski et Lôo, 2003). À l'échelle physiologique, la mesure des niveaux d'hormones de stress comme l'adrénaline et le cortisol peut être le reflet de la réponse au stress ponctuel ou chronique. Donc, l'adrénaline et le cortisol peuvent être considérés comme des biomarqueurs de stress.

L'épuisement ou « burn out » est la dernière réponse à un stress chronique. La réponse au stress n'est pas considérée comme négative en soi. Elle joue un rôle important pour l'adaptation de l'organisme face aux environnements changeants (McEwen, 1998). Cependant, après une longue période d'adaptation et de défense contre un stress permanent et intense, le corps perd beaucoup de ses réserves et ne peut pas retourner à son état d'équilibre. Bien qu'aucun paramètre n'indique que cette phase est commencée, des symptômes d'épuisement physique et moral peuvent être détectés, par exemple l'insomnie, les migraines, l'irritabilité, la perte du poids et la sensibilité aux infections par affaiblissement du système immunitaire (Lupien *et al.*, 2006).

Le stress chronique est un déterminant social important de la santé et un facteur sous-jacent aux disparités socioéconomiques persistantes en matière de santé (American Psychological Association, 2017 ; Dimsdale, 2008). Plusieurs études ont cherché à comprendre les mécanismes liés à la réponse au stress en s'intéressant aux facteurs interactifs socioéconomiques tels que l'insécurité alimentaire, la violence, et les conflits sociaux ; aux facteurs psychiques, tels que l'anxiété ou la dépression ; et aux capacités biologiques ou physiologiques (American Psychological Association, 2019 ; Campbell et Ehlert, 2012). Ces facteurs semblent jouer un rôle dans la fluctuation des niveaux de cortisol dans l'organisme (Anisman *et al.*, 2001).

1.3 La charge allostatique

L'allostase est le processus d'adaptation à des conditions changeantes ou stressantes, par le biais de mécanismes comportementaux, physiologiques et biologiques (Karatsoreos et McEwen, 2011 ; McEwen et Wingfield, 2003). Le mécanisme d'adaptation physique au stress se traduit par la production de médiateurs biochimiques systémiques (les cytokines pro-inflammatoires et des hormones telles que le cortisol) par le système sympathique et parasympathique. Il existe des mécanismes de régulation positive et négative entre les différents systèmes. Par exemple, la production de cytokines stimule la sécrétion de cortisol qui peut inhiber une autre réponse inflammatoire (McEwen et Stellar, 1993). On parle de charge allostatique lorsqu'un déséquilibre de ces systèmes de régulation se produit, ce qui conduit à une surcharge ou un déficit de médiateurs biochimiques.

Un taux élevé ou bas en cortisol peut réprimer ou stimuler une réponse immunitaire (McEwen, 1998). Le cortisol a un cycle de production circadien, c'est-à-dire en rapport avec le cycle veille-sommeil. Son pic est atteint juste un peu après le réveil chez les humains et les animaux nocturnes (Leproult *et al.*, 1997). Les facteurs déclencheurs de stress perturbent le sommeil, ce qui augmente la production de

cortisol et des médiateurs pro-inflammatoires tels que les cytokines (Leproult *et al.*, 1997). L'horloge circadienne du noyau suprachiasmatique et plusieurs autres régions cérébrales gèrent toutes les réactions comportementales et physiques. Une interruption de cette horloge biologique peut provoquer des perturbations de la régulation sur l'axe HPA et des surcharges de production de cortisol (surchage allostatique) (McEwen et Stellar, 1993). Quand un déséquilibre entre la charge allostatique et la surcharge allostatique des médiateurs systémiques se produit, le corps manifeste un état de résistance ou d'adaptation (McEwen, 2019 ; McEwen et Wingfield, 2003).

Le concept d'allostasie et la charge allostatique touchent également la fonction neuronale en réagissant aux changements physiques et psychiques adverses par une plasticité adaptative ou résilience (Korte *et al.*, 2005 ; Lupien *et al.*, 2006 ; McEwen et Gianaros, 2010). On peut expliquer les différents états de vulnérabilité intrapersonnelle ou interpersonnelle par les changements de réactivité de ces médiateurs systémiques et aussi par la diversité des façons dont chaque personne réagit aux facteurs de stress (Rutter, 1985). Différents médiateurs systémiques et neurotrophiques tels que les glucocorticoïdes et acides aminés excitateurs interviennent dans la plasticité adaptative du cerveau par un remodelage neuronal qui peut provoquer des dommages lors du déséquilibre allostatique (Sapolsky et Pulsinelli, 1985).

Au niveau du cerveau, les glucocorticoïdes interagissent avec deux types de récepteurs ; les récepteurs minéralocorticoïdes (MR) et les récepteurs glucocorticoïdes (GR) (Sapolsky et Pulsinelli, 1985). Cependant, l'affinité entre le cortisol et les récepteurs MR est plus grande qu'avec les récepteurs GR. Cela peut expliquer la vulnérabilité cérébrale accrue au cortisol par les effets biphasiques en U des glucocorticoïdes de la région Corne d'Ammon 1 de l'hippocampe médiée par les MR, contrairement à des courbes en U inversées notées avec de fortes doses de cortisol médié par les GR (Karst *et al.*, 2010).

Par ailleurs, une preuve démontre que *le brain-derived neurotrophic facteur* (BDNF), un facteur neurotrophique dérivé du cerveau, a un rôle essentiel dans la plasticité adaptative, et qu'une exposition au stress chronique peut diminuer son expression (Smith et Cizza, 1996). Une autre étude a, pour sa part, conclu qu'une relation de synergie peut exister entre le BDNF et le cortisol (Numakawa *et al.*, 2009). De plus, des perturbations sur la signalisation du BDNF démontrent qu'il y a présence d'une altération de la fonction de la mémoire chez l'homme. Cette perturbation de la mémoire pourrait prédisposer aux troubles anxieux et dépressifs (Chen *et al.*, 2008). Donc, le BDNF est considéré comme facteur facilitant le remodelage neuronal jouant un rôle dans l'adaptation au stress. Avec l'âge, une diminution de la réponse du BDNF face au stress pourrait être liée à des difficultés d'adaptation au stress (Smith et Cizza, 1996).

1.4 Cortisol et axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA)

Chez l'homme, le cortisol, l'hormone glucocorticoïde la plus abondante, est considéré comme l'essentiel (Katsu et Baker, 2021 ; Thau *et al.*, 2019). Sa synthèse se fait à partir du cholestérol, dans la région fasciculée des glandes corticosurrénales. Le cortisol est régulé par l'axe HPA grâce à l'hormone adrénocorticotrophine (ACTH) et à la corticolibérine (CRH) qui sont respectivement sécrétées dans la région hypophysaire et hypothalamique. Son rythme de sécrétion est nyctéméral, donc dépendant du cycle veille-sommeil. Le cortisol a une production est diurne et il suit un cycle circadien. Son pic optimal est situé entre 6-8 h le matin, soit environ 30 min après le réveil, puis il régresse tout au long de la journée jusqu'à minuit où l'on note son niveau le plus bas (Levine *et al.*, 2007).

Le cortisol joue un rôle dans la régulation de plusieurs systèmes métaboliques tels que le métabolisme de protéines, lipides, et glucides. Par exemple, il stimule l'augmentation du niveau du glucose dans le sang par néoglucogenèse hépatique.

Aussi, il intervient dans la réponse inflammatoire et allergique, dans le maintien de la fonction myocardique et musculaire, et bien évidemment dans la réponse au stress (Kuo *et al.*, 2015 ; Spencer *et al.*, 2018).

L'axe neuroendocrinien HPA joue un rôle important dans la réponse au stress et dans le contrôle du stress. Il lie le système nerveux central et endocrinien par des interactions entre l'hypothalamus, l'hypophyse et la glande surrénale. Lors d'un stress, une cascade de réponses biologiques est activée. Par le biais des informations provenant des régions sensorielles du cortex cérébral, cette cascade est générée par les structures limbiques telles que l'amygdale et l'hippocampe. Ainsi le noyau paraventriculaire (PVN) est stimulé par ces structures pour produire la corticolibérine (CRH) et la vasopressine. La CRH et la vasopressine stimulent à leur tour le tronc cérébral et l'hypophyse qui synthétisent et libèrent l'adrénocorticotrophine (ACTH), une hormone polypeptidique qui stimule les trois parties de la glande surrénale. Parmi ces dernières se trouve la zone fasciculaire qui produit les glucocorticoïdes tels que le cortisol. Plusieurs études ont montré une corrélation positive entre l'activation prolongée de l'axe HPA et différentes pathologies psychosomatiques comme la dépression et le stress chronique. Une activation prolongée de l'axe HPA contribue au développement de futurs troubles de la santé, et peut affecter la réactivité du cortisol et son accumulation (Iob *et al.*, 2020 ; Jokinen et Nordström, 2009).

1.5 Le cortisol pendant la grossesse : production, sécrétion, et lien avec le développement fœtal

Les modifications de l'activité de l'axe HPA qui surviennent lors de la grossesse conduisent à une augmentation exponentielle du taux de cortisol maternel libre dans la circulation sanguine (Mastorakos et Ilias, 2003 ; Nolten *et al.*, 1980) qui peut aller jusqu'à quatre fois le niveau de cortisol avant la grossesse (Seth *et al.*, 2016). Cette augmentation du cortisol maternel stimule la sécrétion de CRH par le placenta, qui à

son tour favorise la libération du cortisol maternel libre contrairement au CRH hypothalamique maternel qui l'inhibe (Kammerer *et al.*, 2006). Ensuite, il gagne la circulation sanguine maternelle pour accentuer davantage le cortisol maternel libre dans un cercle fermé qui peut atteindre dix fois les niveaux de cortisol fœtal (Riley et Challis, 1991). Voir annexe A.

Une élévation optimale du cortisol maternel en fin de grossesse est nécessaire pour le développement et la maturation du tissu fœtal, et plus principalement pour la maturation pulmonaire (Mesiano et Jaffe, 1997). Par contre, à des niveaux élevés, le cortisol maternel a des effets néfastes sur le développement fœtal. Une enzyme placentaire, la 11-B-hydroxy stéroïdes déshydrogénase (11 beta-HSD), joue un rôle de protection du fœtus contre le cortisol maternel en convertissant ce dernier en une forme inactive de cortisol. Autant chez les animaux que chez les humains, il a été démontré que le stress chronique inhibe l'activité placentaire de 11 beta-HSD, ce qui rend le fœtus plus réactif aux niveaux élevés de cortisol maternel (Welberg *et al.*, 2005) et à l'anxiété maternelle qui y est associée (O'Donnell *et al.*, 2012 ; Togher *et al.*, 2017).

Plusieurs études rétrospectives montrent des associations entre l'exposition in utero aux glucocorticoïdes synthétiques et le faible poids à la naissance, la petite taille, et la réduction de la circonférence de la tête (Ali Khan *et al.*, 2011). D'autres études ont montré que l'exposition du fœtus à un excès de cortisol maternel libre pendant la vie intra-utérine est associée à des effets indésirables chez la progéniture telles que l'insuffisance pondérale à la naissance, la prématurité, les déficits du développement cognitif à l'enfance (Cherak *et al.*, 2018 ; Wadhwa *et al.*, 2001), et l'augmentation du risque de maladies cardio-métaboliques et neuropsychiatriques à l'âge adulte (Reynolds, 2013).

1.6 Mesures du Cortisol

Comme indiqué précédemment, le cortisol est un biomarqueur de stress largement utilisé. Le cortisol peut être mesuré dans le sang, la salive, les urines, et aussi dans les cheveux (Fogelman et Canli, 2018). Chaque mesure a ses forces et ses faiblesses.

1.6.1 Mesure du cortisol dans le sang

Dans le sang, le cortisol circule principalement (environ 90%) sous forme liée avec une glycoprotéine globulaire monomérique spécifique de 52 kDa, le cortisol binding globuline (CBG). Le cortisol peut également se lier à une autre protéine comme l'albumine, mais l'affinité entre les deux est plus faible. Une partie minoritaire (< 10 %) du cortisol total reste sous forme libre (Gozansky *et al.*, 2005).

Le cortisol total représente l'association du cortisol lié au CBG, à l'albumine et au cortisol libre. Il peut être mesuré par différentes méthodes (Gozansky *et al.*, 2005). Actuellement, l'immunodosage par anticorps polyclonal ou monoclonal est la méthode la plus utilisée. Cette méthode présente une grande sensibilité et spécificité, néanmoins il faut bien respecter les conditions de préanalyse. Par exemple, il faut noter la journée et l'heure exacte du prélèvement ; conseiller le jeûne au moins 30 minutes avant la prise de sang ; éviter l'activité physique et prévenir le stress potentiel qui pourrait survenir chez certaines personnes à la suite d'une prise de sang (El-Farhan *et al.*, 2013). En cas d'hypercorticisme, il est possible d'avoir des limites de détection trop faible de cortisol (El-Farhan *et al.*, 2013). Le dosage du cortisol plasmatique est un reflet temporaire et transitoire de la fonction surrénalienne. Pour confirmer les résultats, il faut prendre plusieurs mesures à différents moments de la journée ou encore l'associer à d'autres mesures de cortisol libre, comme le cortisol urinaire. D'autres fluctuations du cortisol plasmatique peuvent se manifester en cas de grossesse et de prise de médicaments qui

peuvent interférer avec le cortisol, par exemple, les oestroprogestatifs contraceptifs ou les glucocorticoïdes endogènes (Jokinen et Nordström, 2009).

Le cortisol libre représente la fraction libre du cortisol non lié aux protéines plasmatiques, et éventuellement la fraction biologiquement active. Ce dosage peut être intéressant dans les cas de perturbations de la synthèse de CBG par le foie comme lors de la grossesse et de la prise de contraceptifs à forte dose ou lorsqu'une augmentation de sécrétion de CBG est observée (Demey-Ponsart *et al.*, 1982). En effet, chez les femmes enceintes, entre le 3^e et le 9^e mois de grossesse, une augmentation de 50% du cortisol sanguin a été observée (Carr *et al.*, 1981). Pour la détection de l'hypercorticisme et l'insuffisance surrénalienne, la mesure du cortisol plasmatique est la méthode à privilégier, cependant, le choix du type d'analyse et de la méthode doivent être appropriés à l'état clinico-biologiques des patients (Rollin *et al.*, 2004).

1.6.2 Cortisolurie

La mesure du cortisol peut se faire par la quantification de la fraction libre du cortisol dans les urines pendant 24 heures. Elle est exprimée en nmol/L ou nmol par jour. La valeur normale du cortisol urinaire se situe entre 10-100 ug/24 h et elle varie selon le sexe et l'âge (les enfants de moins de 10 ans ont un taux de cortisol urinaire plus faible de 50 %) (Yehuda *et al.*, 1995). Le taux de cortisol urinaire varie selon l'heure du prélèvement et de la présence ou non de médicaments corticostéroïdes dans les urines (Yehuda *et al.*, 1995). Tel que mentionné précédemment, le stress peut faire fluctuer le niveau du cortisol plasmatique, ce qui n'est pas le cas avec cette analyse. Étant donné que la collecte d'urine est facile, cette méthode est recommandée pour les enfants, pour les patients qui manifestent du stress pendant la ponction veineuse ou lorsqu'il n'est pas possible de faire une prise de sang. Cependant, étant donné que le cortisol se trouvant dans l'urine donne une mesure des 72 heures précédant le prélèvement, il est donc nécessaire de faire des prélèvements répétés.

Le cortisol urinaire est un bon marqueur de stress qui reflète l'activité temporaire des fonctions de l'axe HPA. Néanmoins, le stress peut aussi faire fluctuer la mesure de cortisol dans l'urine, notamment celui qui se répète dans le temps. C'est une méthode de choix pour analyser les fluctuations du cortisol sur une durée de 24h. De plus, il aide à poser différents diagnostics cliniques tels que d'hypercorticisme, l'insuffisance surrénalienne (maladie d'Addison) ou la présence d'une tumeur surrénalienne (Ceccato *et al.*, 2014).

1.6.3 Cortisol salivaire

L'analyse du cortisol salivaire est une méthode relativement récente des dernières décennies par rapport aux méthodes mentionnées précédemment (Szymanowicz, 2011). Le taux de cortisol salivaire normal varie tout au long de la journée. Son taux à 8h du matin est à son maximum et se situe entre 275-685 nmol/l (Kahn *et al.*, 1988). Le cortisol salivaire est un cortisol libre qui peut refléter l'activité temporaire de la fonction de l'axe HPA. Étant donné les changements dans les interactions neurobiologiques complexes de la fonction HPA, le cortisol salivaire est un biomarqueur de stress de choix (Hellhammer *et al.*, 2009).

Pour améliorer la tolérance du patient pour cet examen, des prélèvements répétés de salive s'effectuent à l'aide d'un dispositif de type Salivettes. Une préparation préalable du patient et de multiples précautions sont nécessaires afin d'éviter la contamination de l'échantillon avant l'arrivée au laboratoire. Par exemple, il faut éviter les efforts physiques, les situations de stress intense, la prise de tabac et d'alcool au moins trois heures avant le prélèvement, et ne pas se brosser les dents une heure avant le prélèvement. Dans le cas d'hypercorticisme, souvent un seul prélèvement à minuit est recommandé pour détecter une augmentation de sécrétion de cortisol, ce taux devant rester stable à l'état normal (Kahn *et al.*, 1988). Des études récentes ont démontré que le cortisol salivaire pourrait être un indicateur des complications métaboliques liées à l'obésité. Ces études rapportent que les niveaux de cortisol salivaire sont

significativement supérieurs chez les obèses présentant des complications métaboliques que chez les obèses qui n'en ont pas (Le Bras *et al.*, 2013). Par ailleurs, d'autres recherches sur le stress considèrent le cortisol salivaire comme un marqueur de stress lié à la compétition (Aubets et Segura, 1995). Finalement, un niveau basal anormal de cortisol salivaire a été observé chez des patients présentant des symptômes psychotiques (den Hartog *et al.*, 2003).

1.6.4 Cortisol capillaire

Toutes les méthodes de mesures du cortisol présentées précédemment (sang, salive, et urines) se limitent à la mesure du cortisol en temps réel ou pour une courte durée de 24 à 72 h (pour ce qui est des urines). Ils sont donc considérés comme des indicateurs biologiques de stress aigu (stress de quelques jours) (Hellhammer *et al.*, 2009 ; Lee *et al.*, 2015 ; Spencer et Deak, 2017). La mesure du cortisol dans les cheveux (cortisol capillaire) offre la possibilité d'évaluer l'accumulation moyenne de cortisol sur plusieurs semaines voire plusieurs mois (Kirschbaum *et al.*, 2009), et semble être un marqueur particulièrement utile pour évaluer un stress continu ou persistant (Kalliokoski *et al.*, 2019). L'analyse et l'extraction du cortisol à partir des cheveux est une méthode récente datant des dernières années. Elle est utilisée dans les études pour comprendre la physiopathologie des maladies psycho-endocriniennes (dépression, troubles bipolaires, anxiété, stress perçu chronique) (Manenschijn *et al.*, 2012b; Mayer *et al.*, 2018), ainsi que les maladies métaboliques (telles que le diabète de type 2) et cardiovasculaires (infarctus du myocarde) (Manenschijn *et al.*, 2013; Wester et van Rossum, 2015). Cette mesure est simple, non invasive, et bien tolérée par les participants. Le cortisol n'est pas affecté par le stress lié à la procédure d'échantillonnage comme dans le cas des mesures précédentes. Par exemple, lors de la ponction veineuse, le niveau de stress est considérablement augmenté chez certaines personnes. De plus, l'échantillonnage peut être répété, bien qu'un seul prélèvement puisse suffire (Staufenbiel *et al.*, 2015). Néanmoins, le cortisol capillaire présente des limites, par exemple il est moins sensible à détecter des stress aigus potentiellement

souvent présents en période de grossesse. Une étude récente suggère que le cortisol capillaire n'est pas sensible aux brèves variations de l'axe HPA qui peuvent être provoquées par une courte exposition à un facteur de stress (Manenschijn *et al.*, 2012b). Le cortisol capillaire semble donner une indication rétrospective de l'activité de la fonction HPA à long terme à travers une moyenne cumulative du taux du cortisol dans les cheveux (Russell *et al.*, 2012). La croissance moyenne des cheveux est approximativement de 1 cm par mois. On peut donc considérer qu'un segment de cheveux prélevé à 1 cm de la base du cuir chevelu sur le sommet postérieur de la tête (vertex) correspond à l'accumulation moyenne de cortisol du dernier mois (Gao *et al.*, 2010). Le cortisol est libéré de la circulation sanguine vers les capillaires de la papille dermique par diffusion passive (Randall, 1994). Étant donné qu'il reste stable dans les cheveux à température ambiante et qu'il est bien protégé dans le bulbe pileux (tige des cheveux), sa conservation est possible sur des mois ou des années, ce qui n'est pas envisageable pour le sang, la salive, et les urines. Cela lui confère une vulnérabilité moindre face aux nombreux facteurs confondants qui varient d'une journée à l'autre (Russell *et al.*, 2012).

Plusieurs études chez l'humain ont validé l'efficacité de l'utilisation des cheveux pour la détection du taux du cortisol. Une étude sur la maladie de Cushing (hypercorticisme) démontre qu'il y a une augmentation constante de la concentration du cortisol capillaire mois après mois jusqu'au point de prélèvement (Manenschijn *et al.*, 2012a). Dans une autre étude allant dans le même sens, les chercheurs ont effectué trois prélèvements de cheveux de 3 cm chacun chez des femmes enceintes, reflétant ainsi l'accumulation de cortisol capillaire pour les périodes de 3, 6, et 9 mois de grossesse. L'extraction de cortisol présentait une forte fiabilité ($r=0,96$; $p<0,0001$). Leurs résultats indiquent que la concentration de cortisol capillaire diminuait du segment le plus proximal au segment le plus distal du cuir chevelu avec une baisse de 30-40% d'un segment à l'autre. Étant donné que la teneur en cortisol diminue jusqu'à la disparition au fur et à mesure que l'on s'éloigne de la racine des cheveux, la concentration de cortisol capillaire peut

refléter l'activité de l'axe HPA jusqu'à une période d'environ six mois (Kirschbaum *et al.*, 2009). Ainsi, la mesure du cortisol dans les cheveux humains peut représenter une accumulation objective du cortisol pour une longue période, y compris pendant la grossesse (Kirschbaum *et al.*, 2009).

Plusieurs facteurs peuvent affecter les niveaux de cortisol dans les cheveux. Parmi les facteurs intrinsèques, il y a plusieurs maladies métaboliques, cardiovasculaires, immunitaires, et psycho neuroendocrinologiques où l'on observe que les niveaux de cortisol fluctuent de façon marquée puisque le cortisol est impliqué dans le processus d'homéostasie. Concernant les déterminants pour la concentration du cortisol capillaire dans les études sur le stress chronique, une méta-analyse a été effectuée sur 66 études indépendantes (total N = 10289 adultes) pour déterminer les covariables de bases à considérer dans la mesure du cortisol capillaire. Les résultats montrent des associations entre la concentration de cortisol capillaire et l'âge, le sexe, la fréquence de lavage des cheveux, le traitement capillaire, et la prise de contraceptifs oraux. D'autre part, des associations avec des mesures biométriques telles que l'indice de masse corporelle (IMC), le rapport taille/hanches et la pression artérielle systolique ont été rapportées (Stalder *et al.*, 2017). Une autre méta-analyse portant sur 39 études a montré que la concentration de cortisol capillaire était corrélée positivement avec le syndrome de Cushing et avec les maladies psychiatriques liées au stress. Elle pouvait également être associée à une forte adiposité, à l'activité physique et à la prise de drogues. Cependant, aucune association n'a été trouvée entre la concentration de cortisol capillaire et la consommation du tabac ou de contraceptifs oraux dans une étude parallèle (Wosu *et al.*, 2013).

En raison de la facilité de collecte et la possibilité d'obtenir des données rétrospectives du stress sur une longue période, le cortisol capillaire est une mesure prometteuse pour évaluer le stress au cours de la grossesse et ses implications sur la santé maternelle et infantile.

1.7 Liens entre le cortisol pendant la grossesse et le poids à la naissance

Le poids à la naissance est un indicateur notoire du développement de la vie fœtale et un indice considérable de la santé du nouveau-né à court terme. Les trajectoires établies pendant la vie intra-utérine influencent aussi les réponses aux facteurs auxquels l'individu est exposé plus tard dans la vie (Godfrey *et al.*, 2010). À long terme, un faible poids à la naissance (< 2500 grammes) est lié à une morbidité et une mortalité de toutes causes confondues plus élevée chez l'adulte (Gennser *et al.*, 1988 ; Risnes *et al.*, 2011 ; Wilcox, 2001).

Différents facteurs environnementaux prénatals peuvent prédisposer à un faible poids à la naissance. Les disparités socioéconomiques chez les femmes issues des minorités ethniques suivent la même distribution que celle des disparités du poids à la naissance (Lu et Halfon, 2003 ; McGrady *et al.*, 1992). En effet, les femmes ayant un niveau socioéconomique défavorable sont plus susceptibles d'avoir un nouveau-né de faible poids à la naissance (Blumenshine *et al.*, 2010). De nombreuses raisons pourraient sous-tendre ces tendances, telles que les comportements défavorables à la santé, le manque de soins prénatals et le stress associé à un désavantage socioéconomique.

De nombreuses études ont évalué le cortisol maternel dans le but de mieux comprendre les mécanismes liant le stress maternel au développement du nourrisson, et de fournir un biomarqueur objectivement mesuré qui complète les évaluations du stress autodéclaré évalué par des questionnaires. À l'heure actuelle, la majorité des études qui ont analysé les relations entre les effets du stress, le dysfonctionnement de l'axe corticotrope pendant la grossesse et les issues de grossesse s'appuient sur un modèle circadien de mesure de cortisol comme le cortisol sanguin ou salivaire. L'utilisation du cortisol capillaire présente plusieurs avantages qui en font un marqueur intéressant dans les études sur le stress maternel, bien qu'à ce jour, relativement peu d'études aient

évalué les liens entre le cortisol capillaire maternel et le développement du nourrisson. D'autres études sont nécessaires.

1.8 Cortisol capillaire comme marqueur de stress maternel

Des études antérieures montrent que l'analyse d'échantillons de cheveux représente un moyen valable d'évaluer le cortisol pendant la grossesse. La croissance moyenne des cheveux, d'environ 1 cm par mois, ne varie pas pendant la grossesse (D'Anna-Hernandez *et al.*, 2011). Il est important de noter que les niveaux de cortisol salivaire et capillaire suivent la même trajectoire de production. Ils sont corrélés significativement et augmentent durant toute la période de grossesse (D'Anna-Hernandez *et al.*, 2011). Au troisième trimestre de grossesse, une augmentation rapide de l'intégration du cortisol dans les cheveux maternels s'observe. Cela vient justifier le fait que le cortisol capillaire peut être un indicateur rétrospectif valide de la production du cortisol pendant la période de grossesse (Kirschbaum *et al.*, 2009).

Plusieurs études montrent que le cortisol est un bon marqueur du stress maternel, mais les résultats ne sont pas toujours cohérents (Mustonen *et al.*, 2018). Une première étude pilote sur le lien entre le stress prénatal perçu et les mesures de cortisol dans les cheveux chez 25 femmes enceintes en bonne santé a démontré la présence d'une corrélation positive et significative entre les niveaux élevés de cortisol capillaire pendant la grossesse et le stress maternel perçu ($r=0,47$, $p<0,05$) (Kalra *et al.*, 2007). De plus, une association positive entre des niveaux élevés de cortisol capillaire pendant la grossesse et l'expérience d'événements traumatisants a été rapportée (Swales *et al.*, 2018). Par ailleurs, dans une autre étude, une corrélation négative entre le cortisol capillaire maternel et le stress perçu a été observée seulement durant la période de la préconception et au premier trimestre de grossesse (Orta *et al.*, 2019). Une étude récente en Allemagne rapporte une relation indirecte entre le niveau de stress prénatal, mesuré par des questionnaires remis aux mères juste après l'accouchement, et

l'augmentation du taux de cortisol dans les cheveux durant le dernier trimestre de grossesse (Braig *et al.*, 2015). Davantage d'études sur les relations entre le cortisol capillaire maternel et le stress maternel sont nécessaires afin de clarifier ces liens.

1.9 Problématique

La majorité des études sur le stress maternel prénatal et ses effets sur les caractéristiques du bébé à la naissance montrent des résultats défavorables sur les issues de grossesse telles que l'accouchement prématuré et le faible poids à la naissance. Cependant, les liens restent flous et le mécanisme de transmission biologique n'a pas été suffisamment exploré. De plus, la plupart des recherches publiées jusqu'à présent se basent sur un modèle circadien de mesure de cortisol, ce qui engendre quelques défis méthodologiques et ne donne pas une vision du stress chronique. Le cortisol capillaire maternel semble être un bon choix pour évaluer l'exposition du fœtus au stress maternel pendant une longue période comme l'est la grossesse (Beijers *et al.*, 2014 ; Karlén *et al.*, 2013). Cependant, à ce jour, très peu d'études ont évalué les liens entre le cortisol capillaire maternel et les caractéristiques du nourrisson à la naissance, telles que le poids à la naissance et l'âge gestationnel.

Dans cette étude, dans un premier temps, nous avons cherché à analyser les relations entre le cortisol capillaire prénatal, le stress maternel perçu, et les issues de grossesse (l'âge gestationnel, le poids à la naissance et le Score Z du poids pour l'âge gestationnel). Nous posons l'hypothèse que le stress prénatal évalué par questionnaire est associé positivement à une augmentation de la concentration de cortisol capillaire chez les femmes enceintes ; et que la concentration de cortisol dans les cheveux maternels est négativement corrélée avec le poids de naissance et l'âge gestationnel.

CHAPITRE II

ARTICLE ORIGINAL « HAIR CORTISOL IN LATE PREGNANCY PREDICTS BIRTHWEIGHT IN A SOCIODEMOGRAPHICALLY DIVERSE SAMPLE »

Dans ce chapitre, nous présentons un article original qui cherche à répondre à nos deux questions de recherche en explorant les liens entre le stress autodéclaré (stress perçu) pendant la grossesse et le cortisol capillaire maternel, et en testant les liens entre le cortisol capillaire maternel et les caractéristiques du bébé à la naissance (poids à la naissance et l'âge gestationnel). La contribution de chaque auteur est comme suit :

Ouassila Benhelal : Expérimentation, analyses statistiques, recherche bibliographique, figures, rédaction

Chahra Arfouni : Expérimentation, révision de l'article

Isabelle Sinclair : Recrutement, collecte de données, révision de l'article

Myriane St-Pierre : Recrutement, collecte de données, révision de l'article

Cathy Vaillancourt : Conceptualisation de l'étude, recrutement, révision de l'article

Sonia Gagnon : Conceptualisation de l'étude, recrutement, révision de l'article

Kelsey N. Dancause : Conceptualisation de l'étude, supervision de l'étudiante, conceptualisation des analyses statistiques, révision de l'article

Hair cortisol in late pregnancy predicts birthweight in a sociodemographically diverse sample

Ouassila Benhelal¹, Chahra Arfouni¹, Isabelle Sinclair^{2,3}, Myriane St-Pierre⁴, Cathy Vaillancourt^{3,5}, Sonia Gagnon⁶, Kelsey N. Dancause²⁻⁴

1 Université du Québec à Montréal (UQAM), Département de chimie, Montreal QC, Canada

2 Université du Québec à Montréal (UQAM), Institut santé et société, Montreal QC, Canada

3 Réseau intersectoriel de recherche en santé de l'Université du Québec (RISUQ), Québec QC Canada

4 Université du Québec à Montréal (UQAM), Département des sciences de l'activité physique, Montreal QC, Canada

5 INRS Institut Armand-Frappier Research Centre, Montreal QC, Canada

6 Université de Montréal, Département d'obstétrique-gynécologie, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, Montreal QC, Canada

Correspondence to

Kelsey N. Dancause, PhD
Université du Québec à Montréal (UQAM)
141, avenue du Président-Kennedy
Montréal, QC Canada H2X 1Y4
Phone: (514) 987-3000 ext. 5263
e-mail: dancause.kelsey_needham@uqam.ca

Key words

prenatal stress, fetal development, developmental origins of health and disease, maternal and infant health

2.1 Résumé

Introduction: Le stress prénatal prédit des résultats défavorables à la naissance, tels qu'un faible poids à la naissance et un âge gestationnel inférieurs. La concentration de cortisol capillaire fournit un biomarqueur du stress chronique au cours de la grossesse qui est de plus en plus utilisé dans les études sur le stress prénatal. Cependant, à ce jour, peu d'études ont évalué les relations entre le cortisol capillaire et les résultats du nourrisson à la naissance, tels que le poids à la naissance et l'âge gestationnel. Notre objectif était d'évaluer les relations entre les concentrations de cortisol capillaire et les résultats du nourrisson à la naissance dans un échantillon socio-démographique diversifié de femmes enceintes. **Méthodes:** Nous avons recueilli des données sur le stress perçu et des échantillons de cheveux de 3 cm à 16-18 et 32-34 semaines de gestation. Des données complètes étaient disponibles pour 66 femmes à 16-18 semaines et 60 femmes à 32-34 semaines. Les concentrations de cortisol capillaire ont été analysées à l'aide d'AlphaLisa. Les données sur les résultats à la naissance ont été recueillies à partir des dossiers médicaux. Nous avons analysé les corrélations entre les variables et utilisé des modèles linéaires généraux pour analyser les relations entre les concentrations de cortisol capillaire et le poids à la naissance du nourrisson, l'âge gestationnel et le poids à la naissance pour les scores Z de l'âge gestationnel, en contrôlant les covariables. **Résultats:** Nous avons observé une corrélation négative entre le cortisol capillaire à 32-34 semaines de grossesse et le poids de naissance pour les scores Z d'âge gestationnel ($r=-0,263$, $p=0,043$), avec une tendance similaire pour le poids à la naissance ($r=-0,246$, $p=0,058$). De même, le poids moyen à la naissance ajusté en fonction de l'âge maternel, de la primiparité, du sexe du nourrisson et de l'âge gestationnel différait entre les quartiles de cortisol ($p = 0,030$, $\eta^2 = 0,157$), avec une tendance similaire pour le poids à la naissance pour les scores Z de l'âge gestationnel ($p = 0,059$, $\eta^2 = 0,130$). Ces relations étaient largement indépendantes du stress perçu. Aucune relation significative n'a été observée entre le cortisol capillaire et le poids de

naissance en début de grossesse, ou entre le cortisol capillaire et l'âge gestationnel à l'une ou l'autre des périodes d'évaluation. **Conclusions:** L'intégration du stress perçu et du cortisol dans les études sur le stress prénatal et le développement du nourrisson pourrait fournir une perspective plus complète des caractéristiques maternelles qui affectent le poids à la naissance du nourrisson.

2.2 Abstract

Introduction: Prenatal stress predicts adverse outcomes at birth such as lower birthweight and gestational age. Hair cortisol concentration provides a biomarker of chronic stress over the course of pregnancy that is increasingly used in studies of prenatal stress. However, to date, few studies have assessed relationships between hair cortisol and infant outcomes at birth such as birthweight and gestational age. Our objective was to assess relationships between hair cortisol concentrations and infant outcomes at birth in a socio-demographically diverse sample of pregnant women.

Methods: We collected data on perceived stress and 3-cm hair samples at 16-18 and 32-34 weeks gestation. Complete data were available for 66 women at 16-18 weeks and 60 women at 32-34 weeks. Hair cortisol concentrations were analyzed using AlphaLisa. Data on birth outcomes were collected from medical records. We analyzed correlations among variables and used general linear models to analyze relationships between hair cortisol concentrations and infant birthweight, gestational age, and birthweight for gestational age Z-scores, controlling for covariates.

Results: We observed a negative correlation between hair cortisol at 32-34 weeks gestation and birthweight for gestational age Z-scores ($r=-0.263$, $p=0.043$), with a similar trend for birthweight ($r=-0.246$, $p=0.058$). Similarly, mean birthweight adjusted for maternal age, primiparity, infant sex, and gestational age, differed among cortisol quartiles ($p=0.030$, $\eta^2=0.157$), with a similar trend for birthweight for gestational age Z-scores ($p=0.059$, $\eta^2=0.130$). These relationships were largely independent of perceived stress. No significant relationships were observed among hair cortisol and birthweight in early pregnancy, or between hair cortisol and gestational age at either evaluation period.

Conclusions: Integrating both perceived stress and cortisol into studies of prenatal stress and infant development might provide a more complete perspective of maternal characteristics that affect infant birthweight.

2.3 Introduction

A large body of evidence shows that stress during pregnancy affects not only maternal well-being, but also fetal development, with implications for outcomes at birth and potentially throughout life (Baird et al. 2005; Corvalan et al. 2009). Prenatal stress is associated with adverse outcomes at birth such as low birthweight and prematurity (Entringer et al. 2012; Entringer, Buss, and Wadhwa 2010), which remain pressing public health problems with immediate and long-term implications for the health of the offspring (Blumenshine et al. 2010). However, relationships between prenatal stress and birth outcomes are not always consistent. Stress is a complex phenomenon incorporating both subjective experiences of the severity of threats, challenges, or changes in the environment, an individual's capacity to cope with these challenges, and biological and physiological responses to these challenges (Kemeny 2003). As such, research on prenatal stress includes studies of individuals' subjective experiences via questionnaires, as well as biomarkers of stress such as levels of cortisol in blood, urine, or saliva. Together, these provide a more complete portrait of the level of stress experienced and the emotional and biological response.

Cortisol levels in blood, urine, and saliva vary in response to immediate events and over the course of the day. This makes them a good marker of acute stress, but variability in response to environmental characteristics and diurnal fluctuations also makes it difficult to establish baseline values (Stalder and Kirschbaum 2012). Hair cortisol provides a more stable portrait of stress over the previous weeks or months. Cortisol is integrated into the growing hair shaft, and because hair grows around 1 centimeter per month, each centimeter of hair closest to the head represents cortisol concentrations over the previous month (Stalder and Kirschbaum 2012). Past studies tend to assess from 3-6 cm of hair, which provides a portrait of cortisol concentrations in the 3-6 preceding months.

Hair cortisol thus represents an excellent measure to assess stress over the course of pregnancy, and this measure is increasingly applied in studies of prenatal stress. Recent systematic reviews assessing methodological considerations and ranges of hair cortisol identified 56 articles assessing hair cortisol during pregnancy, demonstrating its growing importance in this field (Marceau et al. 2020). However, more studies are needed on relationships between this biomarker and maternal and infant health outcomes. Systematic reviews in 2018 identified only six studies of relationships between hair cortisol and maternal distress during pregnancy. Results demonstrated that whereas some studies show positive relationships between hair cortisol concentrations and self-reported stress, anxiety, and distress, results are inconsistent (Mustonen et al. 2018). Furthermore, few studies to date have assessed relationships between hair cortisol and infant outcomes shown to be associated with prenatal stress such as birthweight and gestational age. Given the importance of prenatal stress for infant and long-term development, and the potential for the broad use of hair cortisol in studies of maternal and child health, more studies of links between hair cortisol and infant development are currently needed.

Our objective was to analyze relationships between hair cortisol concentrations collected at 16-18 weeks and 32-34 weeks gestation among a diverse sample of pregnant women, and infant outcomes at birth, in a prospective longitudinal study of prenatal stress and infant development.

2.4 Methods

The current analyses are part of a prospective observational cohort study of stress during pregnancy and infant development in Montreal, Canada. This study was approved by the Research Ethics Committee of the Hôpital du Sacré-Coeur, Montréal

and the Université du Québec à Montréal. All participants provided written informed consent.

Recruitment and data collection

Participants (n=81) were recruited from February-December 2017 from the Hôpital du Sacré-Coeur and affiliated clinics. This site was chosen because of the diversity of clientele served. Recruitment was through flyers posted in waiting rooms and distributed by obstetricians. Eligible women were in their first trimester, with singleton pregnancies. Exclusion criteria included multiple gestation, in vitro fertilization, plans to move away before delivery, cardiovascular conditions, and inability to complete questionnaires in English or French.

We collected data at 16-18, 24-26, and 32-34 weeks of pregnancy. Researchers met participants at their homes or a place of their choosing to drop off questionnaires, and returned after three days to collect them. We collected data on infant characteristics from birth records.

Of the 81 participants, hair cortisol concentration values were obtained for 74 participants at 16-18 weeks gestation and 64 participants at 32-34 weeks gestation. Hair samples were collected at the same time as questionnaire data by members of the research team. Data on birth outcomes were incomplete for 8 participants due to pregnancy loss (n=5) or loss to follow up (3 participants). The final sample included 66 participants with complete data at 16-18 weeks and 60 participants with complete data at 32-34 weeks gestation.

Hair cortisol concentrations

Hair samples were collected at 16-18 and 32-34 weeks gestation. Samples of 0.5-1.0 centimeter in diameter were cut as close to the scalp as possible at the posterior vertex of the head. Samples were taped to a piece of card stock with the root end indicated, and stored at room temperature in a dark environment until analysis. The 3-centimeter section closest to the root was retained for analysis. We followed previously established methods to extract and assess cortisol concentrations (Meyer et al. 2014). Samples were washed in isopropanol and dried, then pulverized using a Retsch ball mill, and weighed. The powdered samples were cleaned in methanol and centrifuged, and the supernatant was transferred into a new cryovial. The methanol was removed using a SpeedVac centrifugal evaporator, and 100 μ L of PBS was added to each tube. Samples were then analyzed in duplicate using the AlphaLISA Research Reagents Cortisol Kit (PerkinElmer). Since the kit is designed for the analysis of cortisol in body fluids, concentrations obtained were in μ g of cortisol per unit volume (μ g/dL). These concentrations were converted to pg of cortisol per mg of hair powder (pg/mg) (Meyer et al. 2014), which was the variable used in statistical analyses.

Cortisol values were not normally distributed. We log-transformed data to correspond to a normal distribution for analyses.

Questionnaires

We used questionnaires at each evaluation period to assess perceived stress and key covariates. Perceived stress was assessed using the Perceived Stress Scale (Cohen, Kamarck, and Mermelstein 1983; Lesage, Berjot, and Deschamps 2012). This includes 14 questions on the degree to which life situations during the past month were appraised as stressful. Responses, rated from 0 (“Never”) to 4 (“Very often”), are summed into a total score ranging from 0 (low perceived stress) to 56 (high).

Sociodemographic characteristics were assessed via questionnaire and included participants' age, education, income, country of origin, ethnicity, and maternal and pregnancy characteristics (number of children, due date). Household income was assessed using 10 categories ranging from less than \$10,000 to more than \$250,000 per year. This was re-classified into three categories (less than \$20,000, \$20,000-\$50,000, and more than \$50,000) for descriptive statistics. Education was assessed using seven categories, from "Secondary not completed" to "Post-doctorate," with an open-ended question for other responses, and years of education were computed for each participant. This was re-classified into three categories (secondary or less, college, university or higher) for descriptive statistics.

Birth outcomes

We collected data on infant characteristics from birth records, including sex, weight at birth in grams (birthweight), and gestational age at birth in weeks. We calculated sex- and gestational-age specific Z-scores for birthweight (birthweight for gestational age Z-scores) based on comparison to Canadian references (Kramer et al. 2001). Prevalence of low birthweight (<2500 g), macrosomia (>4000 g), small for gestational age (birthweight for gestational age <10th percentile), and preterm birth (<37 weeks) were calculated for descriptive purposes.

Analyses

We analyzed descriptive statistics, including means and standard deviations or frequencies, for each variable. We analyzed linear relationships between log-transformed cortisol and other variables using Pearson's correlation for descriptive purposes.

We then categorized cortisol into quartiles for analyses. We chose this approach as a complement to linear analyses to highlight whether linear relationships were driven by particularly low or high values of cortisol or whether similar general trends would emerge, and to help further quantify differences in outcomes based on low and high hair cortisol concentrations. We used general linear models to compute adjusted means for birthweight, gestational age, and birthweight for gestational age Z-scores for cortisol quartiles, adjusted for covariates including maternal age, parity (primiparous or not), infant sex, and, in models for birthweight, gestational age at birth. We then re-ran models including both cortisol and perceived stress. Analyses were conducted using SPSS version 27.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

2.5 Results

Descriptive statistics are shown in Table 1. Hair cortisol concentrations were consistent with those observed in other studies with pregnant women (Marceau *et al.*, 2020). Similarly, prevalence of low birthweight (3.0%) and preterm birth (6.1%) were consistent with other Canadian studies (Urquia *et al.* 2010; Government of Canada 2016).

Correlation analyses (Table 1) showed no correlations between log-transformed cortisol at 16-18 weeks and any maternal or infant characteristics, including perceived stress at 16-18 weeks ($r=0.004$, $p=0.976$). We observed a positive correlation between log-transformed cortisol at 32-34 weeks and perceived stress at 32-34 weeks ($r=0.312$, $p=0.015$). Furthermore, we observed negative correlations between hair cortisol concentrations at 32-34 weeks gestation and birthweight for gestational age Z-scores ($r=-0.263$, $p=0.043$), with a similar trend for birthweight ($r=-0.246$, $p=0.058$). There were no correlations between hair cortisol concentrations at 32-34 weeks with gestational age. Correlations between hair cortisol concentrations and infant outcomes are illustrated in Figure 1.

Results of general linear models (Table 2) showed similar relationships between hair cortisol, birthweight, and birthweight for gestational age Z-scores. Mean birthweight adjusted for maternal age, primiparity, infant sex, and gestational age differed among cortisol quartiles ($p=0.030$, $\eta^2=0.157$). This relationship was slightly attenuated but still significant when controlling for perceived stress ($p=0.040$, $\eta^2=0.149$). Pairwise comparisons in models controlling for perceived stress showed significant differences between quartile 1 and 2 ($p=0.023$) and quartile 1 and 3 ($p=0.007$). We observed a similar trend for birthweight for gestational age Z-scores ($p=0.059$, $\eta^2=0.130$ without perceived stress; $p=0.083$, $\eta^2=0.119$ with perceived stress). Pairwise comparisons in models controlling for perceived stress showed significant differences between quartile 1 and 3 ($p=0.012$), and a trend for differences between quartile 1 and 2 ($p=0.063$). Figure 2 illustrates mean birthweight and birthweight for gestational age Z-scores by cortisol quartiles at 32-34 weeks gestation, adjusted for covariates including perceived stress.

Results of general linear models suggested a possible trend between hair cortisol concentrations at 32-34 weeks gestation and gestational age in models not including perceived stress ($p=0.088$, $\eta^2=0.115$) and including perceived stress ($p=0.058$, $\eta^2=0.133$). Pairwise comparisons in models controlling for perceived stress showed significant differences between quartile 2 and 4 ($p=0.013$), and trends for differences between quartile 1 and 2 ($p=0.051$) and between quartile 2 and 3 ($p=0.062$) (Figure 2).

2.6 Discussion

Results of the current study suggest that hair cortisol concentrations at 32-34 weeks gestation, but not earlier in pregnancy, predict lower birthweight. We observed a possible trend for relationships between hair cortisol concentrations at 32-34 weeks

gestation and gestational age, but these relationships were not evident in correlational analyses and must be interpreted cautiously. There were no relationships between hair cortisol concentrations at 16-18 weeks gestation and any outcome.

Relationships between hair cortisol and birthweight measures were largely independent of perceived stress. As such, integrating both perceived stress and cortisol into studies of prenatal stress and infant development might provide a more complete perspective of maternal characteristics that affect infant birthweight.

Relationships between hair cortisol and birthweight

Past studies of hair cortisol and birthweight are scarce, and results are not consistent. Recent studies of hair cortisol from 6 cm samples collected from 26-40 weeks gestation (mean 33 weeks) among 137 women showed no significant correlations between hair cortisol and birthweight ($r=0.01$) (Conradt et al. 2020). Similarly, studies assessing relationships between hair cortisol representing the 1st, 2nd, and 3rd trimesters among 93 women showed no significant correlations between any of the hair cortisol measures and infant birthweight or birthweight for gestational age (Bosquet Enlow et al. 2019). Other studies among 41 participants have shown that hair cortisol concentrations in the 1st and 2nd trimesters predicted poorer infant gross motor development outcomes at age 6 months and that results persisted when controlling for birthweight, but direct relationships between maternal hair cortisol and infant birthweight were not discussed (Caparros-Gonzalez et al. 2019). Similar studies among 80 mother-infant dyads showed that high maternal hair cortisol in the 1st trimester predicted lower neonatal hair cortisol, and that infant hair cortisol was negatively associated with birthweight, but analyses between maternal hair cortisol concentrations and infant birthweight were not presented (Romero-Gonzalez et al. 2018). Studies among non-human primates, however, suggest negative relationships between maternal hair cortisol concentrations in late gestation and offspring birthweight, and suggest that relationships between

maternal hair cortisol and offspring outcomes might be more marked among primiparous mothers (Dettmer et al. 2017; Dettmer et al. 2015).

Although direct relationships between maternal hair cortisol and offspring outcomes are plausible given observed relationships between maternal stress and birth outcomes, some studies suggest that infant sex and maternal lifetime stress might mediate or moderate these relationships. Flom and colleagues (Flom et al. 2018) used questionnaires to assess traumatic events over the lifecourse among 314 women, and assessed hair cortisol from 3 cm samples collected within one week after delivery (representing the 3rd trimester of pregnancy). Analyses of relationships with birth outcomes showed no main effects of maternal lifetime trauma or hair cortisol with birthweight for gestational age Z-scores. However, results indicated a significant interaction among maternal lifetime trauma, infant sex, and prenatal cortisol, such that birthweights were lower among males exposed to both high prenatal cortisol and high maternal trauma, whereas exposure to low cortisol and low trauma predicted higher birthweight for gestational age Z-scores. This effect was not evident among girls. Trauma can disrupt the hypothalamic pituitary adrenal (HPA) axis for up to years after an event, so the authors propose that women exposed to trauma might enter pregnancy with a disrupted physiological state that then influences fetal development (Flom et al. 2018).

Relationships between hair cortisol and gestational age

As is the case with birthweight, past studies of relationships between hair cortisol and gestational age show inconsistent results. Studies of hair cortisol from 6 cm samples collected from 26-40 weeks gestation among 137 women showed no significant correlations between hair cortisol and gestational age (Conradt et al. 2020). Similarly, studies assessing relationships between hair cortisol representing the 1st, 2nd, and 3rd

trimesters among 93 women showed no significant correlations between any of the hair cortisol measures and infant gestational age at birth (Bosquet Enlow et al. 2019).

Others have shown relationships between hair cortisol and gestational age, but not always in the same direction. Analyses of hair cortisol representing the 1st, 2nd, and 3rd trimesters among 79 women with term pregnancies and 11 women with preterm birth showed that women who delivered preterm had higher hair cortisol concentrations at the 2nd but not 1st or 3rd trimester. Furthermore, hair cortisol was negatively correlated with gestational age in the 2nd but not the 1st and 3rd trimesters (Hoffman et al. 2016). In contrast, comparisons of hair cortisol in a 9 cm sample collected postpartum (thus representing cortisol across the pregnancy) among 31 with preterm birth and 86 controls showed that hair cortisol was positively associated with gestational age. That is, lower cortisol concentrations were observed among women who delivered early preterm (less than 34 weeks gestation) than those who delivered at term (Kramer et al. 2009). Similarly, Braig and colleagues (Braig et al. 2015) showed that 3rd trimester hair cortisol concentrations among 768 women were negatively associated with premature delivery; that is, hair cortisol levels were lower among women who delivered prematurely.

Our results suggest no relationships between hair cortisol concentrations at 16-18 weeks gestation and gestational age, but might suggest a trend for lower gestational age among women with both low and high levels of cortisol in late pregnancy. Notably, most of the births in our sample were at term, and relationships between hair cortisol and gestational age might be too modest to detect in this sample. Cortisol rises over the course of pregnancy, particularly in the final weeks of gestation, and past authors note that this expected increase might obscure potential relationships between increased stress, hair cortisol in early- to mid-pregnancy, and preterm birth (Kramer et al. 2009). More studies assessing hair cortisol in early pregnancy and among samples at risk for preterm birth might be a priority to clarify relationships between hair cortisol and

gestational age. Furthermore, results of this and past studies might suggest that analyses of non-linear relationships between hair cortisol concentrations and gestational age, and analyses of the degree of change in hair cortisol concentrations over the course of pregnancy, should be prioritized.

Hair cortisol as a biomarker of perceived stress

The interpretation of hair cortisol as a biomarker of stress is complicated by the fact that cortisol varies in function of a number of other variables such as health behaviors, and is not perfectly correlated with self-reported stress. This underscores the importance of considering both subjective (e.g. perceived stress) and objective (e.g. biomarker) indicators of stress in studies of maternal and child health. Results in the current study show that controlling for perceived stress attenuated but did not negate the relationship between hair cortisol concentrations and measures of birthweight. Furthermore, we observed positive correlations between perceived stress and hair cortisol concentrations at 32-34 weeks gestation, but not at 16-18 weeks gestation. Analyses in the same cohort show that at 16-18 weeks gestation, relationships between hair cortisol concentrations and health behaviors (specifically, sedentary behavior) are stronger than those between hair cortisol and perceived stress (Arfouni et al. Under revision).

Similar to these results, systematic reviews of six articles suggest that relationships between mild to moderate prenatal stress and hair cortisol concentrations during pregnancy are inconsistent (Mustonen et al. 2018). Two of five studies assessing perceived stress showed a positive association with hair cortisol concentrations, whereas three others showed no association. Similar results were observed for correlations between hair cortisol concentrations and symptoms of anxiety and depression, with one in five studies showing a positive association. For example, analyses of correlation between hair cortisol and self-reported stress over the previous

6 months assessed via the UCLA Life Stress Interview showed a non-significant trend ($p < 0.06$, $r = 0.16$) but linear regression analyses including covariates showed that self-reported stress was not a significant predictor of hair cortisol (Conradt et al. 2020).

This might reflect in part the potential for wide variability in self-report measures of stress that is less marked in hair cortisol concentrations. For example, meta-analyses show chronic and ongoing stress predicts 22% higher median hair cortisol concentration, but that hair cortisol concentrations tend to not be associated with specific reports of psychosocial stress (Stalder et al. 2017). Inconsistent results might also reflect variability based on sociodemographic characteristics or interactions between current and lifetime stress. For example, analyses of cortisol levels in hair samples collected postpartum among 100 participants and segmented to represent cortisol over the course of pregnancy showed important variations based on lifetime exposure to stressful and traumatic events, the impact of these exposures over the previous 12 months, and ethnicity. Maternal hair cortisol was positively associated with exposure to more lifetime traumatic events, and with greater impact of lifetime exposure to stressful life events over the prior 12 months. Furthermore, compared to White and Hispanic women, hair cortisol concentrations were higher among Black women. Considering all of these variables together, greater lifetime exposure to traumatic events predicted greater hair cortisol among Black but not white or Hispanic women, with similar results when considering the impact of events (Schreier et al. 2016). In our analysis we did not include ethnicity as a potential confounding variable given the small sample size, which limits statistical power. Future studies including evaluations of potential moderating effects of ethnicity remain necessary.

In sum, although hair cortisol is interpreted as a biomarker of stress, it is not perfectly correlated with subjective measures of stress such as perceived stress, and variations are observed based on health behaviors, sociodemographic characteristics, lifetime stress, and other temporal trends in stress exposure. Ultimately, this highlights the

importance of considering both subjective measures of stress and biomarkers in studies of prenatal stress, and the need for more detailed studies among more diverse cohorts.

Strengths, limitations, and future directions

This study is limited by the sample size, which limits generalizability and statistical power. Sample sizes in past studies of hair cortisol during pregnancy are also limited, with 14 of the 56 studies including fewer than 80 participants, 12 including from 80-100, and 21 including more than 100 participants (Marceau et al. 2020). Studies among larger samples are needed to increase generalizability and to allow for more robust statistical analyses.

This study is also limited by the number of covariates that can be included in analyses. Detailed medical records were not available for all participants in the current study, and we were thus unable to control for factors such as maternal illnesses or body mass index that might be associated with cortisol. For example, past studies show that maternal BMI is a predictor of hair cortisol and might mediate relationships between prenatal maternal emotion dysregulation and hair cortisol (Conradt et al. 2020). Unfortunately, BMI was not available for all women in our study and could not be included in our statistical models. Given the small sample size, we also lacked the statistical power to control for potential sociodemographic moderators such as maternal ethnicity or socioeconomic status, or to test moderation of effects by infant sex. Furthermore, we do not have detailed data on hair treatment and frequency of washing in the current sample. These have been associated with hair cortisol concentrations in some studies, although results are inconsistent. These variables are not expected to systematically bias analyses of relationships between hair cortisol and infant birthweight or gestational age, but might weaken our capacity to detect potentially modest associations and thus increase the possibility of non-significant results.

This study is strengthened by the prospective longitudinal data collection, which allowed us to evaluate hair cortisol and perceived stress earlier and later in pregnancy. Furthermore, the sample is diverse in terms of sociodemographic factors, which is a priority given sociodemographic variations in stress and birth outcomes.

Future studies with larger and more diverse samples remain a priority. In particular, comparing participants at low and high risk of low birthweight or prematurity might highlight relationships that are not evident in lower risk samples. Furthermore, more detailed evaluations of covariates that moderate associations between maternal hair cortisol and infant outcomes remain necessary. Ultimately, such analyses might highlight new ways to intervene to reduce the potential risks of high levels of prenatal stress in at-risk samples.

2.7 References

- Arfouni, C., Benhelal, O., Sinclair, I., St-Pierre, M., Vaillancourt, C., Gagnon, S., Dancause, K. N. (Under revision). Relationships among sedentary behavior, physical activity, perceived stress, and hair cortisol during pregnancy.
- Baird J, Fisher D, Lucas P, Kleijnen J, Roberts H et Law C (2005) Being big or growing fast: systematic review of size and growth in infancy and later obesity. *BMJ* 331: 929.
- Blumenshine P, Egerter S, Barclay CJ, Cubbin C et Braveman PA (2010) Socioeconomic disparities in adverse birth outcomes: a systematic review. *American journal of preventive medicine* 39: 263-272.
- Bosquet Enlow M, Sideridis G, Chiu YM, Nentin F, Howell EA, Le Grand BA et Wright RJ (2019) Associations among maternal socioeconomic status in childhood and pregnancy and hair cortisol in pregnancy. *Psychoneuroendocrinology* 99: 216-224.
- Braig S, Grabher F, Ntomchukwu C, Reister F, Stalder T, Kirschbaum C, Genuneit J et Rothenbacher D (2015) Determinants of maternal hair cortisol concentrations at delivery reflecting the last trimester of pregnancy. *Psychoneuroendocrinology* 52: 289-296.
- Caparros-Gonzalez RA, Romero-Gonzalez B, Gonzalez-Perez R, Lucena-Prieto L, Perez-Garcia M, Cruz-Quintana F et Peralta-Ramirez MI (2019) Maternal and Neonatal Hair Cortisol Levels Are Associated with Infant Neurodevelopment at Six Months of Age. *J Clin Med* 8: 2015.
- Cohen S, Kamarck T et Mermelstein R (1983) A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav* 24: 385-396.
- Conradt E, Shakiba N, Ostlund B, Terrell S, Kaliush P, Shakib JH et Crowell SE (2020) Prenatal maternal hair cortisol concentrations are related to maternal prenatal emotion dysregulation but not neurodevelopmental or birth outcomes. *Developmental Psychobiology* 62: 758-767.

- Corvalan C, Kain J, Weisstaub G et Uauy R (2009) Impact of growth patterns and early diet on obesity and cardiovascular risk factors in young children from developing countries. *Proc Nutr Soc* 68: 327-337.
- Dettmer AM, Rosenberg K, Menard MT, El-Mallah SN, Woodward RA, Suomi SJ et Meyer JS (2017) Differential relationships between chronic hormone profiles in pregnancy and maternal investment in rhesus monkey mothers with hair loss in the neonatal period. *Am J Primatol* 79: 1-8.
- Dettmer AM, Rosenberg KL, Suomi SJ, Meyer JS et Novak MA (2015) Associations between Parity, Hair Hormone Profiles during Pregnancy and Lactation, and Infant Development in Rhesus Monkeys (*Macaca mulatta*). *PLoS One* 10: e0131692.
- Entringer S, Buss C, Swanson JM, Cooper DM, Wing DA, Waffarn F et Wadhwa PD (2012) Fetal programming of body composition, obesity, and metabolic function: the role of intrauterine stress and stress biology. *Journal of nutrition and metabolism* 2012: 632548.
- Entringer S, Buss C et Wadhwa PD (2010) Prenatal stress and developmental programming of human health and disease risk: concepts and integration of empirical findings. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 17: 507-516.
- Flom JD, Chiu Y-H M, Hsu H-H L., Devick KL, Brunst KJ, Campbell R, Bosquet Enlow M, Coull BA et Wright RJ (2018) Maternal Lifetime Trauma and Birthweight: Effect Modification by In Utero Cortisol and Child Sex. *The Journal of Pediatrics* 203: 301-308.
- Government of Canada. (2016). *Health Status of Canadians 2016: Report of the Chief Public Health Officer - How healthy are we? Low birth weight*. Récupéré de <https://www.canada.ca/en/public-health/corporate/publications/chief-public-health-officer-reports-state-public-health-canada/2016-health-status-canadians/page-5-how-healthy-are-we-low-birth-weight.html>
- Hoffman MC, Mazzoni SE, Wagner BD, Laudenslager ML et Ross RG (2016) Measures of Maternal Stress and Mood in Relation to Preterm Birth. *Obstetrics and gynecology* 127: 545-552.
- Kemeny ME (2003) The psychobiology of stress. *Current directions in psychological science* 12: 124-129.

- Kramer MS, Lydon J, Séguin L, Goulet L, Kahn SR, McNamara H, Genest J, Dassa C, Chen MF, Sharma S, Meaney MJ, Thomson S, Van Uum S, Koren G, Dahhou M, Lamoureux J et Platt RW (2009) Stress pathways to spontaneous preterm birth: the role of stressors, psychological distress, and stress hormones. *Am J Epidemiol* 169: 1319-1326.
- Kramer MS, Platt RW, Wen SW, Joseph KS, Allen A, Abrahamowicz M, Blondel B, Bréart G; Fetal/Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System (2001) A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. *Pediatrics* 108: E35.
- Lesage FX, Berjot S et Deschamps F (2012) Psychometric properties of the French versions of the Perceived Stress Scale. *Int J Occup Med Environ Health* 25: 178-184.
- Marceau K, Wang W, Robertson O et Shirtcliff EA (2020) A systematic review of hair cortisol during pregnancy: Reference ranges and methodological considerations. *Psychoneuroendocrinology* 122: 104904.
- Meyer J, Novak, M, Hamel A et Rosenberg, K. (2014). Extraction and analysis of cortisol from human and monkey hair. *J Vis Exp* 83: e50882.
- Mustonen P, Karlsson L, Scheinin NM, Kortessluoma S, Coimbra B, Rodrigues AJ et Karlsson H (2018) Hair cortisol concentration (HCC) as a measure for prenatal psychological distress—A systematic review. *Psychoneuroendocrinology* 92: 21-28.
- Romero-Gonzalez B, Caparros-Gonzalez RA, Gonzalez-Perez R, Delgado-Puertas P et Peralta-Ramirez MI (2018) Newborn infants' hair cortisol levels reflect chronic maternal stress during pregnancy. *PLoS One* 13: e0200279.
- Schreier HM, Enlow MB, Ritz T, Coull BA, Gennings C, Wright RO et Wright RJ (2016) Lifetime exposure to traumatic and other stressful life events and hair cortisol in a multi-racial/ethnic sample of pregnant women. *Stress* 19: 45-52.
- Stalder T et Kirschbaum C (2012) Analysis of cortisol in hair--state of the art and future directions. *Brain Behav Immun* 26: 1019-1029.

Urquia ML, Frank JW, Moineddin R et Glazier RH (2010) Immigrants' duration of residence and adverse birth outcomes: a population-based study. *BJOG* 117: 591-601.

Table 2.1 Descriptive statistics: Means (SD) or % (n) for key variables

Variable	Mean (SD) or % (n)
Age (years)	31.4 (6.0)
Primiparous, % (n)	39.4 (26)
Sex	
<i>Boys, % (n)</i>	57.6 (38)
<i>Girls, % (n)</i>	42.4 (28)
Birthweight (g)	3317 (488)
Low birthweight, % (n)	3.0 (2)
Macrosomia, % (n)	6.1 (4)
Gestational Age (wks)	39.3 (1.8)
Premature, % (n)	6.1 (4)
Weight for age Z-score	-0.16 (0.86)
Small for gestational age	6.1 (4)
Cortisol, log (pg/mg)	
<i>16-18 weeks</i>	1.5 (0.5)
<i>32-34 weeks</i>	1.6 (0.5)
Perceived Stress	
<i>16-18 weeks</i>	24.2 (7.2)
<i>32-34 weeks</i>	21.6 (7.5)

Table 2.2 Correlations among variables

		Log Cort, 16-18 wks	Log Cort, 32-34 wks	Mat. age	Parity	Infant sex	BW	GA	BW for GA	Perc. stress, 16-18 wks
Log Cort, 16-18 wks	r	1								
	p-value									
Log Cort, 32-34 wks	r	0.133	1							
	p-value	0.335								
Maternal age	r	-0.236	0.160	1						
	p-value	0.056	0.222							
Parity	r	-0.097	-0.011	.548**	1					
	p-value	0.439	0.935	<0.001						
Infant sex	r	0.130	-0.047	-0.047	0.082	1				
	p-value	0.300	0.719	0.693	0.490					
Birthweight (BW)	r	0.032	-0.246	-0.065	0.123	0.035	1			
	p-value	0.798	0.058	0.583	0.298	0.767				
Gestational age (GA)	r	-0.044	-0.097	-.245*	-0.031	-0.083	.585**	1		
	p-value	0.725	0.461	0.037	0.797	0.483	<0.001			
BW for GA Z- score	r	0.143	-0.263*	0.078	0.146	.242*	.704**	-0.136	1	
	p-value	0.252	0.043	0.511	0.219	0.039	<0.001	0.251		
Perceived stress, 16-18 wks	r	0.004	0.224	0.149	0.030	0.091	0.106	0.014	0.097	1
	p-value	0.976	0.086	0.207	0.803	0.443	0.372	0.909	0.414	
Perceived stress, 32-34 wks	r	-0.020	0.312*	0.168	0.055	0.060	0.060	0.115	-0.008	0.482**
	p-value	0.871	0.015	0.156	0.641	0.617	0.617	0.334	0.944	<0.001

* p< 0.05; ** p<0.01

Table 2.3 Results of General Linear Models testing relationships between cortisol quartiles and birth outcomes at 16-18 and 32-34 weeks gestation

	<u>16-18 weeks.</u>		p-value	η^2	<u>32-34 weeks.</u>		p-value	η^2
	p-value	η^2			p-value	η^2		
<u>Birthweight (BW)</u>								
Maternal age (years)	0.129	0.039	0.150	0.036	0.170	0.036	0.116	0.048
Primiparous (1=yes)	0.855	0.001	0.861	0.001	0.670	0.004	0.754	0.002
Infant sex (1=female)	0.790	0.001	0.824	0.001	0.521	0.008	0.529	0.008
Gest. Age (wks)	<0.001	0.465	<0.001	0.462	<0.001	0.423	<0.001	0.427
Cortisol (quartiles)	0.312	0.059	0.329	0.058	0.030	0.157	0.040	0.149
Perceived Stress	---	---	0.753	0.002	---	---	0.354	0.017
<u>Gest. Age (GA)</u>								
Maternal age (years)	0.018	0.091	0.016	0.096	0.154	0.038	0.056	0.069
Primiparous (1=yes)	0.383	0.013	0.381	0.013	0.973	<0.001	0.780	0.002
Infant sex (1=female)	0.713	0.002	0.656	0.003	0.594	0.005	0.632	0.004
Cortisol (quartiles)	0.376	0.051	0.373	0.052	0.088	0.115	0.058	0.133
Perceived Stress	---	---	0.498	0.008	---	---	0.030	0.087
<u>BW for GA Z-score</u>								
Maternal age (years)	0.152	0.034	0.163	0.033	0.361	0.016	0.317	0.019
Primiparous (1=yes)	0.782	0.001	0.784	0.001	0.841	0.001	0.889	<0.001
Infant sex (1=female)	0.152	0.035	0.159	0.034	0.533	0.007	0.525	0.008
Cortisol (quartiles)	0.141	0.088	0.148	0.087	0.059	0.130	0.083	0.119
Perceived Stress	---	---	0.975	<0.001	---	---	0.600	0.005

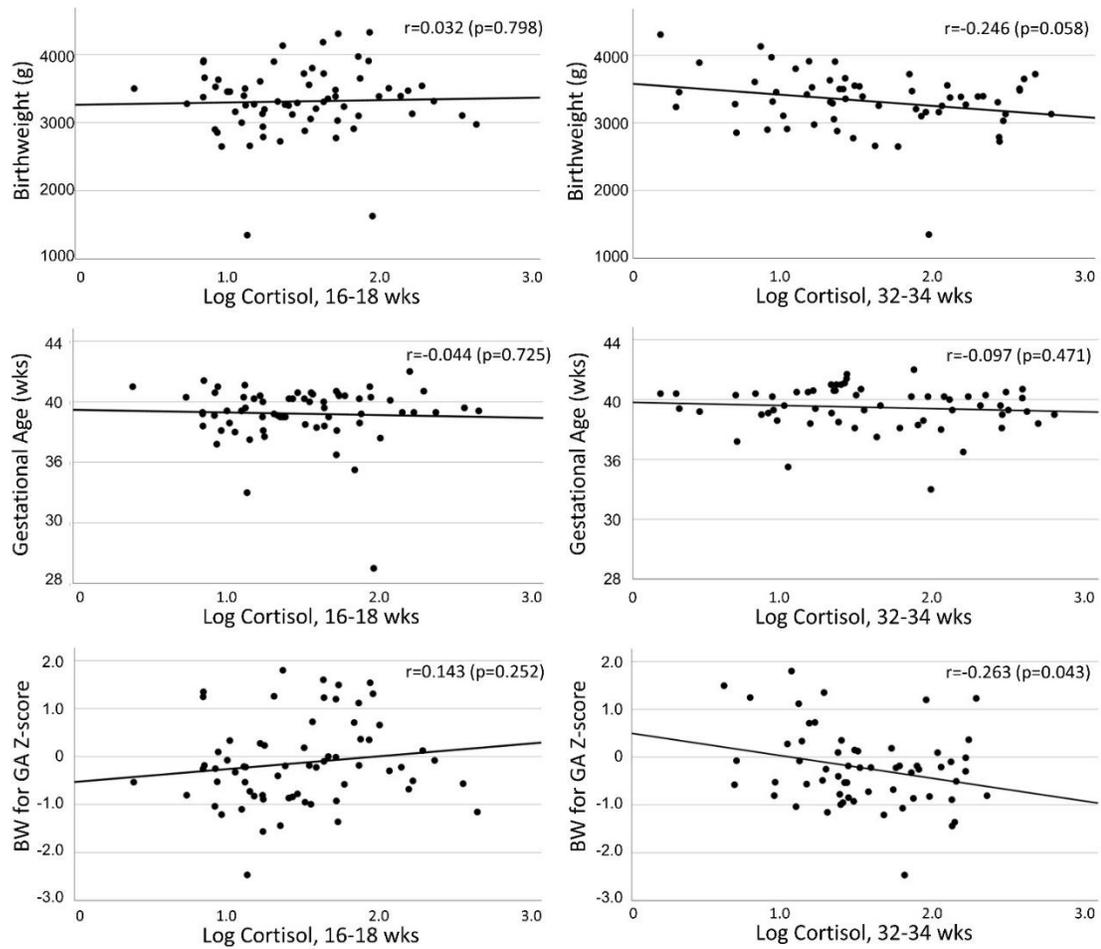


Figure 2.1 Correlations between key variables

Correlations between log cortisol at 16-18 weeks (left) and 32-34 weeks gestation (right) with birthweight (top), gestational age (middle), and birthweight for gestational age Z-score (bottom)

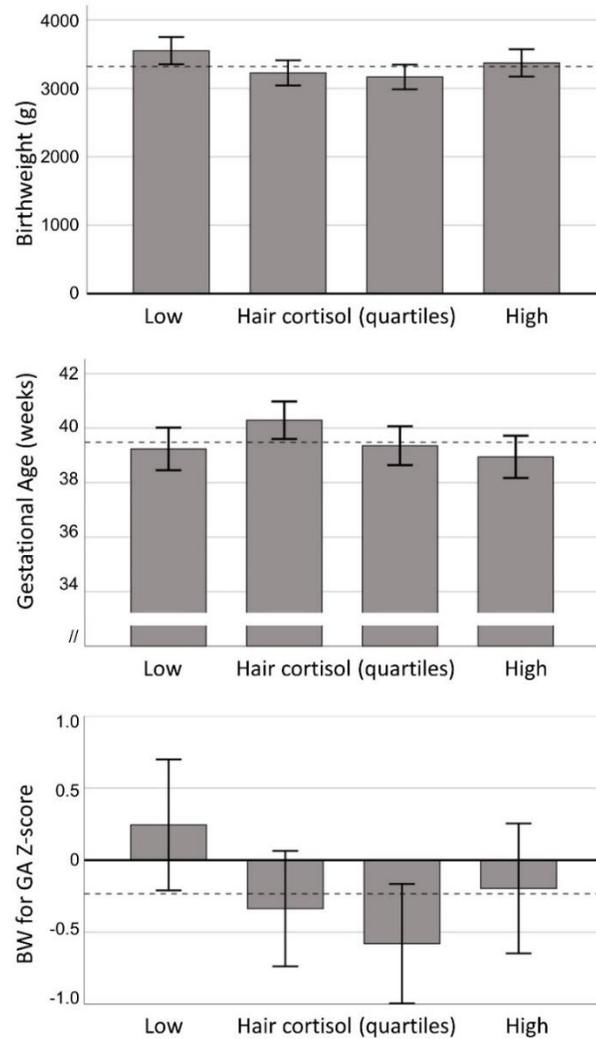


Figure 2.2 Adjusted means for birth outcomes by cortisol quartiles

Mean birthweight, birthweight for gestational age Z-scores, and gestational age by cortisol quartiles at 32-34 weeks gestation, adjusted for covariates and perceived stress. Dotted line represents the global mean. Error bars represent 95% confidence intervals.

CHAPITRE III

DISCUSSION

Dans ce chapitre, nous passerons en revue les principaux résultats de notre étude en les comparant avec ceux observés dans d'autres recherches. Nous présenterons les forces et les limites de nos analyses actuelles et des orientations futures pour la recherche. Les analyses de notre étude démontrent que les niveaux les plus élevés de cortisol capillaire maternel en fin de grossesse sont associés au poids à la naissance le plus faible. Sur la base des graphiques, nous pourrions également nous attendre à des relations curvilignes entre le cortisol capillaire et le poids à la naissance. Ces résultats persistent même en contrôlant pour l'effet du stress perçu pendant la grossesse. Nous n'avons trouvé aucun effet modificateur du stress maternel perçu sur le poids à la naissance. De ce fait, nous pouvons déduire que le cortisol a des effets sur le poids à la naissance indépendamment du stress perçu, ce qui soutient l'intégration de ce biomarqueur dans les études sur le stress prénatal.

3.1 Les relations entre le cortisol maternel et le poids à la naissance du nourrisson : Comparaison des résultats

Nos résultats corroborent l'étude prospective de Bolten et al (Bolten *et al.*, 2011) effectuée sur 81 femmes enceintes. Les chercheurs ont évalué le stress général et le stress spécifique à la grossesse (stress perçu et anxiété pendant la grossesse) à l'aide de questionnaires d'autoévaluations, et ont collecté des prélèvements de cortisol salivaire au réveil (à 7 h le matin) pour la période 13-18 et 35-37 semaines de grossesse. L'analyse

de régression hiérarchique multiple entre le cortisol au réveil et les issues de grossesse démontre que le cortisol salivaire expliquait 19,8% de la variance du poids à la naissance et 9% de la variance de la taille du nouveau-né à la naissance. Au début et à la fin de la grossesse, le cortisol salivaire prédisait le poids à la naissance, alors qu'il prédisait la taille du nouveau-né en fin de grossesse. Aucune association significative entre le stress spécifique ou général pendant la grossesse et les mesures anthropométriques n'a été observée. Ce qui peut suggérer que le cortisol maternel pourra être un meilleur prédicteur du poids à la naissance que le stress perçu.

Venant appuyer nos résultats, une étude du centre médical de l'université d'Utrecht aux Pays-Bas (Baibazarova *et al.*, 2013) est parmi l'une des rares études à avoir combiné l'analyse simultanée du cortisol plasmatique maternel et fœtal (dans les fluides amniotiques). L'étude porte sur 158 femmes enceintes et a observé les effets du cortisol sur le poids à la naissance et sur le comportement neuropsychique des nourrissons jusqu'à l'âge de 3 mois. Les résultats démontrent une corrélation positive entre les niveaux de cortisol plasmatique maternel et les niveaux de cortisol amniotique prélevé par amniocentèse au 2^e trimestre de grossesse ($B=0.18, p<0.05$). En outre, le cortisol amniotique prédisait un faible poids à la naissance ($B=-0.19, p<0.05$) qui à son tour prédisait la peur du nourrisson (qui fait référence à la détresse du nourrisson en réponse à des changements ou à de nouveaux stimuli physiques ou sociaux) ($B=-0.16, p<0.05$) ainsi que la détresse de limitation (qui fait référence à des réactions telles que pleurer lorsqu'il est dans des positions de confinement ou lorsqu'il n'est pas capable de faire quelque chose qu'il ou elle veut faire) à 3 mois chez le nourrisson ($B=-0.18, p<0.05$). Ces résultats mettent en évidence l'effet indirect du cortisol maternel sur les mesures de développement du nourrisson par l'intermédiaire des issues de la grossesse.

3.2 Liens entre le cortisol maternel et le stress ou la santé mentale : Comparaison des résultats

Nos résultats montrent que le fait de contrôler pour le stress perçu a eu peu d'effet sur les relations entre le cortisol capillaire et les issues de grossesse observées. D'autres analyses dans notre cohorte ont montré l'existence d'associations modestes, mais positives entre les concentrations de cortisol dans les cheveux à 32-34 semaines de grossesse et le stress perçu, mais pas à 16-18 semaines de grossesse (Arfouni *et al.*, en révision). Par ailleurs, d'autres études montrent des associations incohérentes entre le stress perçu et le cortisol capillaire. Une étude aux Pays-Bas présentée précédemment (Baibazarova *et al.*, 2013) et portant sur 158 femmes enceintes n'a pas trouvé d'association directe entre les niveaux de cortisol plasmatique maternel ou fœtal (dans les fluides amniotiques) et le stress perçu, le stress lié à la ponction et la peur liée à l'accouchement. Ces résultats peuvent s'expliquer, d'une part, par l'écart entre les réponses aux autoévaluations du stress perçu et les mesures du cortisol maternel et fœtal et d'autre part par le choix de la méthode de mesure du cortisol. Par exemple, une augmentation extrême du cortisol en réponse à une ponction pourrait compliquer la comparaison avec le cortisol pris dans un autre contexte. La mesure du cortisol dans les cheveux, notamment, n'est pas sensible à de telles fluctuations extrêmes.

Les relations entre le stress perçu ou la santé mentale et le cortisol capillaire en particulier sont également incohérentes. Dans une étude antérieure réalisée auprès de 44 femmes et portant sur la détresse psychologique pendant la grossesse et le cortisol capillaire (Caparros-Gonzalez *et al.*, 2017), les résultats n'ont pas montré de lien entre le stress maternel perçu et le cortisol capillaire maternel, alors que le cortisol capillaire maternel prédisait 21,7% de la variance des symptômes psychotiques de la dépression post-partum. En outre, Mustonen *et al.* (2019) ont analysé les liens entre les différents symptômes de détresse psychotique maternelle (tels que le stress prénatal perçu, l'anxiété générale et spécifique à la grossesse, et la dépression prénatale et post-partum)

et leurs associations avec les mesures du cortisol capillaire maternel. Les résultats ne montrent aucune association entre tous les types de détresse psychologique et le cortisol capillaire maternel. Par contre, les trajectoires prénatales de symptômes dépressifs étaient les plus liées aux trajectoires des mesures de cortisol capillaire maternel au 2^e et 3^e trimestre de grossesse.

D'autres études ont mis en évidence des différences dans les relations entre la santé mentale de la mère et le type de stress évalué, (par exemple le stress perçu, l'anxiété spécifique à la grossesse ou la détresse) (Bussièrès *et al.*, 2015). Cela met en évidence l'importance de combiner des mesures objectives et subjectives dans les études sur le stress prénatal ou la santé mentale maternelle et le développement du nourrisson. D'autre part, les événements émotionnellement positifs tels que le mariage, une promotion au travail, ou, pour de nombreuses femmes, la grossesse, peuvent entraîner une réaction de stress biologique. De tels événements « positifs » pourraient ne pas être bien évalués dans les évaluations autodéclarées du stress perçu, mais pourraient néanmoins affecter les niveaux de cortisol.

3.3 Autres prédicteurs du cortisol maternel et du poids à la naissance du nourrisson

Dans la présente étude, nous avons analysé l'effet des covariables spécifiques au poids à la naissance telles que l'âge des mères, la parité et le sexe du nouveau-né sur les covariables analysées. Dans notre échantillon, ces covariables n'ont pas modéré la relation observée entre le cortisol maternel en fin de grossesse et le poids à la naissance. Des études ayant des échantillons plus grands et une plus grande variabilité du poids à la naissance pourraient montrer des résultats différents. Ces covariables peuvent aussi avoir un effet sur le cortisol capillaire. Par exemple, Giesbrecht *et al.* (2015) ont mené une étude prospective sur 295 femmes enceintes et ils ont observé l'effet du sexe du fœtus sur l'adaptation physiologique maternelle au stress, sur le cortisol salivaire maternel et sur le poids à la naissance (Giesbrecht *et al.*, 2015). Leurs résultats

indiquent que chez les femmes enceintes portant un fœtus féminin les schémas de trajectoires de sécrétion de cortisol diurne étaient significativement plus plats, mais plus élevés pendant toute la journée par rapport aux femmes portant un fœtus masculin. De plus, ces schémas plats étaient associés significativement à un faible poids à la naissance. Ceci suggère que l'exposition à des niveaux élevés constants de cortisol avec une faible variabilité diurne est associée au développement foetal selon une adaptation sexuellement dimorphe. Les mesures du cortisol capillaire ne permettant pas d'analyser les fluctuations diurnes, nous n'avons donc pas pu tester de telles relations.

Dans une autre étude, les auteurs ont analysé les effets modificateurs du cortisol capillaire maternel en fin de grossesse et du sexe du bébé et examiné les liens entre le stress traumatique maternel au cours de la vie et le poids à la naissance du bébé (Flom *et al.*, 2018). Ils ont recruté 314 dyades mères et enfants (N=314) et ont demandé aux mères de remplir un questionnaire portant sur les événements stressants et traumatiques qu'elles ont vécus au cours de leur vie, le Life Stressor Checklist-Revised (30 items). De plus, ils ont prélevé 3 cm de cheveux une semaine après l'accouchement pour l'analyse du cortisol. Les résultats ont démontré une corrélation significative entre le fait d'avoir été exposé à des événements potentiellement traumatisants et une augmentation du cortisol capillaire maternel. De plus, chez les garçons, chaque augmentation d'unité de score de traumatisme de vie était associée à une diminution de 0,19 unité du score Z du poids à la naissance pour l'âge gestationnel (IC à 95% ; Score -0.34 à 0.04). Par contre, aucune corrélation significative n'a été observée chez les nouveau-nés de sexe féminin entre les variations du cortisol maternel et les événements stressants et traumatiques de la vie.

De multiples mécanismes sous-jacents aux différences sexuelles potentielles dans la sensibilité au stress maternel prénatal ont été testés dans les recherches antérieures. Par exemple, des études antérieures ont trouvé des différences significatives dans l'expression génique placentaire mâle et femelle pendant la gestation dans des modèles

murins et humains (Howerton et Bale, 2014 ; Mueller et Bale, 2008). Une étude de Howerton *et al.* (2013) a démontré que O-GLcNac (OGT), un gène lié à X (sur le chromosome sexuel X) impliqué dans le remodelage de la chromatine, joue un rôle de biomarqueur placentaire du stress prénatal dans la reprogrammation de la transcription des gènes du système nerveux central au cours du développement. Également, l'OGT est plus faible chez les mâles et son activité est réduite par le stress prénatal (Bale, 2016). De plus, une étude de Togher *et al.* (2018) a analysé les effets de la détresse prénatale et l'expression des gènes FKBP51 et NR3C1 impliqués dans la régulation des récepteurs glucocorticoïdes placentaires. Ils ont également conduit une analyse secondaire des effets de la détresse prénatale sur les issues de grossesse et le cortisol capillaire fœtal en médiation avec le gène FKBP51. Leurs résultats montrent que l'anxiété maternelle est associée négativement au poids à la naissance de bébés de sexe féminin au 2^e trimestre de grossesse ($B=-0,43$; $p<0,05$) ; et que cette association est médiée par l'inhibition de l'expression du gène FKBP 51. De plus, l'anxiété maternelle diminue le niveau de cortisol capillaire fœtal par inhibition du gène FKBP51 chez les femelles au 2^e trimestre de grossesse. Par ailleurs, le stress prénatal perçu au 2^e trimestre a affecté négativement le poids à la naissance chez les bébés de sexe mâle ($B=-0.040$; $p<0.040$), et a été associé positivement à l'ARNm du NR3C1 chez les bébés de sexe féminin.

Dans l'ensemble, il existe probablement des différences entre les sexes dans la relation entre le cortisol maternel et les issues de la grossesse. Cependant, il n'est pas clair si des différences potentiellement modestes seraient évidentes avec les analyses du cortisol capillaire en particulier étant donné qu'il fournit un portrait plus large de l'exposition au cortisol à long terme. Davantage des études sur des échantillons plus larges et diversifiés restent nécessaires.

Plusieurs autres variables, y compris les caractéristiques sociodémographiques maternelles, pourraient modérer les associations entre le cortisol maternel et le poids à

la naissance. Par exemple, le faible niveau socioéconomique, la malnutrition, et la pauvreté sont les facteurs de risque pour le faible poids à la naissance. Cependant, les études les plus complètes ont tendance à porter sur des femmes socialement avantagées dans les pays industrialisés. Davantage des études dans les pays à faible revenu et auprès d'échantillonnages socialement défavorisés restent nécessaires. Une étude prospective (Rahman *et al.*, 2007) faite au Pakistan a comparé le poids à la naissance des nouveau-nés chez deux groupes de femmes enceintes déprimées et non déprimées en fin de grossesse. Leurs résultats démontrent que le groupe de femmes déprimées avait des nouveau-nés de poids inférieur au groupe de femmes en bonne santé, avec un risque relatif de 1,9 (IC à 95 % 1,3–2,9). Par contre, la pauvreté et la malnutrition (représenté par un IMC <18,5) n'ont pas modifié les relations entre la dépression prénatale et le faible poids à la naissance. De plus, des études sur le stress aigu à la suite d'un cyclone à Vanuatu, un pays à revenu intermédiaire de la tranche inférieure, ont montré que le stress dû au cyclone prédisait un poids à la naissance inférieur et que les effets étaient indépendants de la diversité alimentaire (Pomer *et al.*, 2018). D'autres études comme celles-ci pourraient aider à clarifier les liens entre la pauvreté, la malnutrition et le stress et ainsi que l'importance relative du rôle du stress prénatal dans les taux élevés et persistants d'insuffisance pondérale à la naissance dans des échantillons vulnérables. En particulier, un désavantage social persistant pourrait avoir des effets à long terme sur la fonction de l'axe HPA et pourrait modifier les relations observées. Par exemple, une autre étude réalisée par Bosquet (Bosquet Enlow *et al.*, 2019) a démontré que le statut socioéconomique maternel pendant l'enfance est lié à des niveaux élevés de cortisol capillaire maternel pour chaque trimestre de grossesse. En effet, cette preuve pourrait être expliquée par la perturbation intergénérationnelle de l'axe HPA materno-foetal parmi les populations socioéconomiquement défavorisées.

Dans notre échantillon, les femmes enceintes sont de niveau socioéconomique très diversifié, mais la petite taille de l'échantillon ne permet pas d'analyser en détail les

effets du statut socioéconomique sur les résultats observés. Cependant, nous pourrions postuler qu'un risque plus élevé d'insuffisance pondérale du nourrisson à la naissance chez les femmes ayant un faible statut socioéconomique et un niveau de stress potentiellement plus élevé, pourraient entraîner des liens plus forts entre le cortisol et le poids à la naissance que dans les échantillons biaisés en faveur des femmes ayant un statut socioéconomique élevé. L'association entre le cortisol maternel et le poids à la naissance est généralement modeste, et cette relation pourrait être plus facile à détecter dans les échantillons à risque plus élevé de stress prénatal. De telles différences dans les caractéristiques des échantillons sous-tendent probablement certaines incohérences dans les études antérieures.

Les caractéristiques physiques et physiologiques de la mère pourraient également modérer les relations observées. À cet égard, dans une étude récente publiée en 2020 (Conradt *et al.*, 2020) portant sur 137 femmes enceintes, les chercheurs ont effectué un prélèvement de 6 cm de cheveux à environ 33 semaines de grossesse. L'analyse n'a pas démontré d'association significative entre le cortisol capillaire maternel et le stress prénatal chronique mesuré par questionnaire, le *UCLA Life Stress Interview* (Hammen *et al.*, 1987), alors qu'une relation indirecte, médiée par l'indice de masse corporelle (IMC) maternel, a été trouvée entre le cortisol capillaire maternel et l'augmentation de dysrégulation des émotions pendant et en fin de grossesse. En effet, l'IMC maternel prénatal était positivement associé avec le cortisol capillaire maternel ($r=0,27$, $p=0,002$) et avec les dysrégulations des émotions ($r=0,28$, $p<0,001$). Cependant, les résultats ne montrent aucune association entre le cortisol capillaire maternel et le poids à la naissance ou l'âge gestationnel. Cette étude souligne que l'IMC maternel prénatal est un prédicteur significatif du niveau de cortisol capillaire maternel. Les auteurs ont conclu que l'IMC maternel sert de médiateur entre la dysrégulation des émotions et le cortisol capillaire maternel en se basant sur l'idée que les marqueurs transdiagnostiques de la psychopathologie sont des corrélats importants des concentrations de cortisol dans les cheveux pendant la grossesse.

3.4 Liens entre le cortisol capillaire maternel et l'âge gestationnel : comparaison des résultats

La corrélation entre le cortisol capillaire maternel et l'âge gestationnel n'est pas encore confirmée. Des données antérieures ont montré que les femmes accouchant prématurément avaient une concentration de cortisol plus élevée à leur 2^e trimestre que les femmes ayant accouché à terme (Hoffman *et al.*, 2016). D'autres études ont démontré que les femmes accouchant avant terme présentaient des niveaux inférieurs de cortisol capillaire maternel que les femmes accouchant à terme. Finalement, les auteurs concluent que la faible variabilité des niveaux de cortisol capillaire maternel chez les femmes accouchant prématurément pourrait être un indicateur d'une hypo réactivité de l'axe HPA qui à son tour serait associé aux mécanismes favorisant l'accouchement prématuré (Duffy *et al.*, 2018 ; Karakash *et al.*, 2016).

Dans notre étude, les résultats suggèrent que l'âge gestationnel du bébé serait plus petit chez les femmes ayant des niveaux bas et élevés de cortisol en fin de grossesse, mais ces résultats doivent être interprétés avec prudence. Notamment, la plupart des naissances de notre échantillon étaient à terme, et les relations entre le cortisol capillaire et l'âge gestationnel pourraient être trop modestes pour être détectées dans cet échantillon. Comme indiqué ci-dessus, davantage d'études auprès d'échantillons de femmes à risque d'accouchement prématuré pourraient être une priorité pour clarifier les relations. De plus, nos résultats pourraient suggérer que les analyses des relations non linéaires soient curvilignes entre les concentrations de cortisol capillaire et l'âge gestationnel devraient être prioritaires.

3.5 Les périodes mi et fin de grossesse et la vulnérabilité fœtale au cortisol maternel

Notre étude n'observe aucune association, en début de grossesse, entre le cortisol capillaire maternel et les issues de grossesse. De plus, nous ne constatons aucune corrélation significative entre le stress perçu et les niveaux de cortisol capillaire maternel en début de grossesse ce qui pourra être expliqué simplement qu'on n'a pas la puissance statistique pour détecter les relations modestes au début de la grossesse. Alors qu'en fin de grossesse nous avons trouvé une corrélation significative entre les niveaux de cortisol capillaire maternel et le poids à la naissance. Cela peut correspondre à l'exposition fœtale au cortisol maternel libre des trois mois précédant les prélèvements des cheveux, soit la mi-grossesse et la fin de grossesse. De ce fait, nous pouvons suggérer que le moment de l'exposition fœtale au cortisol maternel est un élément crucial pour déduire ses effets néfastes sur la croissance fœtale, suggérant que le fœtus serait plus vulnérable aux effets des glucocorticoïdes à cette période de la grossesse indépendamment des effets du stress prénatal perçu.

Plusieurs chercheurs ont postulé que le stress prénatal pendant la grossesse est lié à une perturbation de la fonction HPA comportant une sécrétion matinale émoussée et un réveil plus plat le soir du cortisol maternel au début et à la mi-grossesse avec une augmentation le soir à la fin de la grossesse (Rothenberger *et al.*, 2011 ; Suglia *et al.*, 2010). En fin de grossesse, l'augmentation du cortisol maternel libre régule à la baisse l'expression de l'enzyme placentaire de la 11b-HSD2 ce qui diminue la protection du cerveau fœtal et augmente la réactivité de l'axe HPA fœtal face au stress. Ce constat pourrait expliquer nos résultats observés en fin de grossesse (Togher *et al.*, 2017). En revanche, le cortisol capillaire maternel au début de la grossesse n'était pas associé au poids de naissance. De plus, le stress perçu au début de la grossesse n'était pas corrélé au cortisol capillaire maternel. Cela pourrait s'expliquer par la forte protection placentaire de la 11b-HSD2 au début de la grossesse (Salvante *et al.*, 2017). Des études

plus approfondies sur l'expression génique placentaire des récepteurs glucocorticoïdes comme la 11b-HSD2 sont souhaitables dans les recherches futures afin de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents aux variations de cortisol capillaire maternel pendant la grossesse. De plus, l'identification de médiateurs biochimiques qui pourraient être impliqués dans la réponse au stress maternel est une étape clé pour élargir les connaissances en matière de mécanismes biochimiques de la réponse au stress maternel pendant la grossesse. De plus, il ne faut pas négliger la pertinence des analyses multifactorielles du stress prénatal qui doivent être simultanées et combinées aux marqueurs biochimiques et aux issues de grossesse. Il est intéressant de noter que dans cette étude le cortisol capillaire à 16-18 semaines n'est pas significativement corrélé au cortisol capillaire à 32-34 semaines. Dans des études similaires, l'élévation du cortisol capillaire est constante que dans la moitié des études qui ont comparé les concentrations du cortisol capillaire maternel pendant les trois trimestres de grossesse. Les différences des résultats peuvent être liées au choix de type d'analyse; à l'unité de mesure; aux valeurs extrêmes ainsi qu'aux changements intra-personnel qui devront être évalués dans les études futures (Marceau *et al.*, 2020).

3.6 Points forts et limites de l'étude

La présente étude comporte plusieurs points forts, notamment la conception longitudinale et prospective qui permet une évaluation du cortisol au cours de la grossesse et des issues de la grossesse qui pourraient être moins biaisées que dans les évaluations rétrospectives ou les évaluations à un seul moment (Mustonen *et al.*, 2018). L'échantillon mixte et très varié socio démographiquement, ce qui fournit une meilleure représentation d'une population commune qui pourra être à risque élevé de subir les effets du stress prénatal.

Une limite de notre étude est la petite taille de l'échantillon, bien qu'elle soit similaire à d'autres études antérieures qui ont analysé les relations entre le cortisol capillaire

maternel et les issues de grossesse. La petite taille de l'échantillon limite la généralisabilité et également le nombre de covariables que nous sommes en mesure de contrôler lors des analyses statistiques. Nous suggérons un échantillon de plus grande taille dans les études futures afin de permettre d'effectuer le plus d'analyses statistiques possible avec de plus grandes variations. Une autre limite de l'étude a été l'impossibilité d'avoir accès aux dossiers médicaux détaillés de toutes les femmes. Cela signifie que nous n'avons pas pu considérer des variables importantes telles que l'IMC maternel qui est associé au cortisol maternel et, potentiellement, aux issues de la grossesse (Conradt *et al.*, 2020). Pour renforcer la validité de nos résultats, nous suggérons aussi d'ajouter la mesure de l'IMC maternel chez des femmes enceintes qui présentent un score élevé de stress perçu et de refaire l'étude auprès de nouveau-nés de faible poids de naissance. En plus, bien qu'aucune femme a pris les médicaments corticostéroïdes, nous n'avons pas vérifié si les participantes présentent des états d'hypercortisolisme. Finalement, nous n'avons pas contrôlé pour des facteurs tels que la fréquence de lavage des cheveux et la saison qui pourraient être des facteurs modificateurs des concentrations de cortisol capillaire à considérer dans les études futures (Staufenbiel *et al.*, 2015 ; Stalder *et al.*, 2017 ; Wester *et al.*, 2016).

Le prélèvement de trois centimètres de cheveux à 32-34 semaines de grossesse représente une concentration moyenne du cortisol maternel libre des trois mois précédents, ce qui correspondit à la période de mi et fin de grossesse. Cela donne un portrait global des variations de concentrations moyennes de cortisol capillaire maternel au cours de 3 mois derniers sans limites précises de changement de concentration de cortisol maternel entre les trois trimestres de grossesse. En effet, on n'a pas un point spécifique pour séparer les trois trimestres de grossesse. Nous suggérons pour les études futures d'opter pour des prélèvements de 1 cm de cheveux, ce qui fournira peut-être un portrait plus précis des changements de concentrations de cortisol capillaire entre les trois périodes de grossesse. En outre, une analyse de cortisol

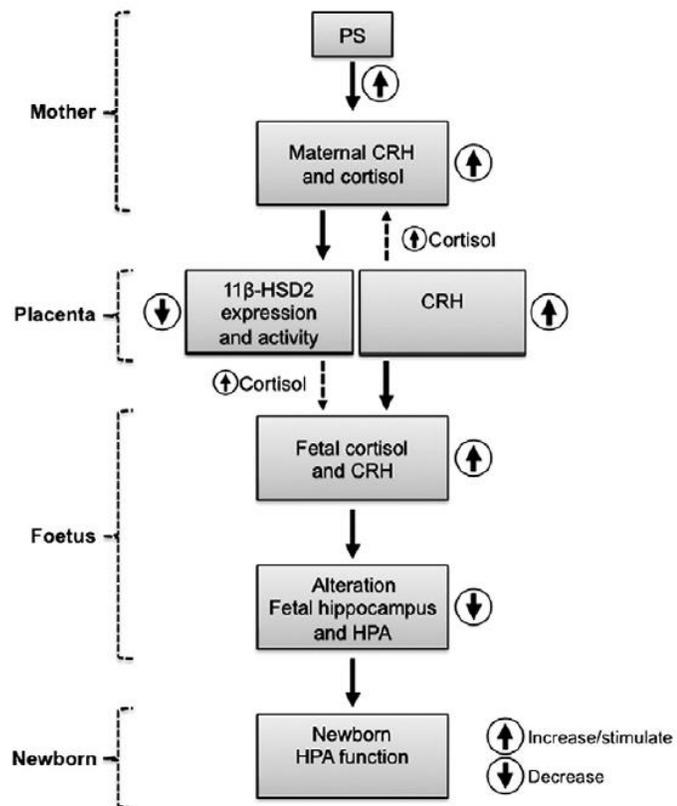
capillaire maternel sur les périodes pré conceptuelle, pendant la grossesse et post-partum immédiate est fortement recommandée à grande échelle. Celui-ci permettant une exploration plus complète de l'intégration de cortisol capillaire dans les études sur le stress prénatal et les résultats de grossesse. Le dosage capillaire d'un marqueur biochimique et hormonal comme le cortisol est d'actualité. L'analyse de facteurs potentiels de confusion qui peuvent interagir dans l'association avec les résultats de grossesse est complexe en raison de la grande variabilité inter et intra-individuelle des niveaux de cortisol capillaire et de la diversité des facteurs de confusion (Marceau *et al.*, 2020). En tant que tel, les études avec des échantillons plus larges et diversifiés, et l'analyse détaillée des multiples facteurs de confusion, restent une priorité. En fin de compte, de telles études pourraient aider à la détection des enfants à risque de faible poids à la naissance à partir de la déduction des mères vulnérables et à risque plus élevé de stress prénatal, et pourraient contribuer au développement d'interventions pour prévenir les effets négatifs potentiels du stress prénatal sur les issues de grossesse et le développement du nourrisson. Une meilleure évaluation de stress prénatal chronique et une prise en charge psychosociale prénatale ciblée pour réduire le stress perçu chez les femmes à risque élevé pourraient permettre d'atténuer ses effets défavorables sur la santé des mères et des enfants. Les interventions qui favorisent la relaxation, une alimentation saine et équilibrée, l'activité physique quotidienne et la qualité du sommeil pourraient éventuellement diminuer le niveau de cortisol maternel et de stress perçu pendant la grossesse. En outre, les évaluations régulières et précoces du cortisol maternel par les professionnels de santé pendant la grossesse sont nécessaires afin d'établir et prévenir les états d'hypercortisolisme.

CONCLUSION

Le cortisol est un mécanisme potentiel liant l'adversité vécue par la mère et les issues de grossesse. Dans cette étude, nous avons détecté une association négative entre les concentrations de cortisol capillaire maternel et le poids à la naissance en fin de grossesse. Nos résultats corroborent notre hypothèse stipulant que l'augmentation de cortisol capillaire maternel peut prédire un faible poids à la naissance. Cependant, les liens entre le cortisol capillaire et le poids à la naissance sont indépendants du stress perçu, ce qui signifie que le cortisol capillaire maternel est lié au stress perçu, ce qui souligne l'importance de considérer à la fois les mesures subjectives du stress et les biomarqueurs. En outre, aucune corrélation significative n'est observée en début de grossesse entre le cortisol capillaire maternel et le poids à la naissance. De ce fait, nous pouvons déduire que les périodes de mi et fin de grossesse sont des périodes de sensibilité élevée aux effets du cortisol sur le poids à la naissance. Le cortisol capillaire maternel en fin de grossesse semble être un biomarqueur prometteur pour prédire le faible poids à la naissance tout en considérant les relations interactives complexes entre le stress pendant la grossesse, le cortisol capillaire maternel et les issues de grossesse.

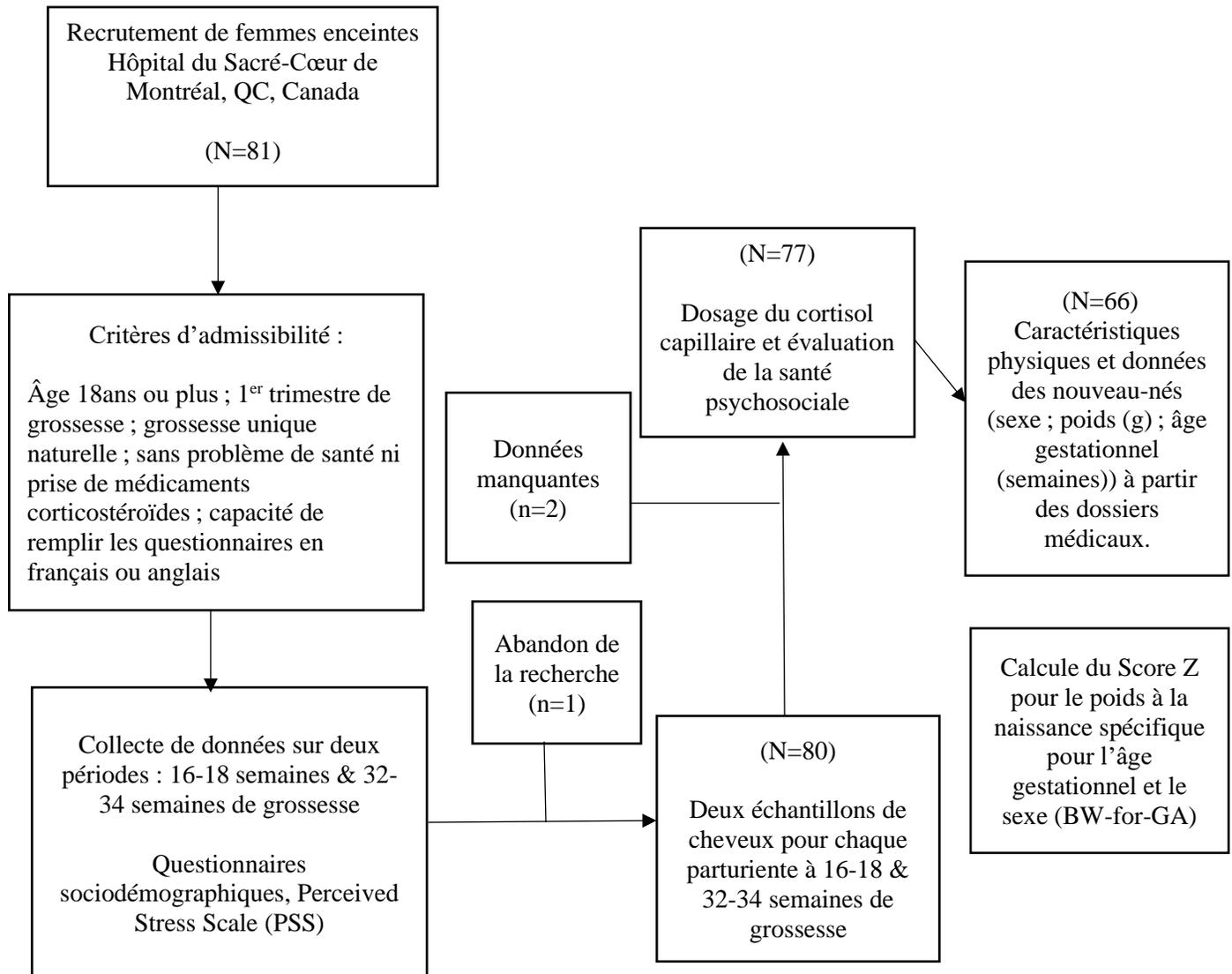
ANNEXE A

FIGURE 3 RÉPONSE AU STRESS PENDANT LA GROSSESSE



ANNEXE B

FIGURE 4 DIAGRAMME DES PARTICIPANTES



BIBLIOGRAPHIE

- Ali Khan A, Rodriguez A, Kaakinen M, Pouta A, Hartikainen AL et Jarvelin MR (2011) Does in utero exposure to synthetic glucocorticoids influence birthweight, head circumference and birth length? A systematic review of current evidence in humans. *Paediatric and perinatal epidemiology* 25: 20-36.
- American Psychological Association (APA) (2017) *Stress and health disparities: Contexts, Mechanisms, and Interventions Among Racial/Ethnic Minority and Low Socioeconomic Status Populations*. Washington DC : APA Working group on stress and health disparities. Récupéré de <https://www.apa.org/pi/health-disparities/resources/stress-report.pdf>
- American Psychological Association (APA) (2019) *Stress effects on the body*. Récupéré de <https://www.apa.org/topics/stress/body>
- Anisman H, Griffiths J, Matheson K, Ravindran A et Merali Z (2001) Posttraumatic Stress Symptoms and Salivary Cortisol Levels. *The American journal of psychiatry* 158: 1509-1511.
- Arfouni, C., Benhelal, O., Sinclair, I., St-Pierre, M., Vaillancourt, C., Gagnon, S., Dancause, K. N. (Under revision). Relationships among sedentary behavior, physical activity, perceived stress, and hair cortisol during pregnancy.
- Aubets J et Segura J (1995) Salivary cortisol as a marker of competition related stress. *Science & Sports* 10: 149-154.
- Baibazarova E, van de Beek C, Cohen-Kettenis PT, Buitelaar J, Shelton KH et van Goozen SH (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: 907-915.

- Baird J, Fisher D, Lucas P, Kleijnen J, Roberts H et al Law C (2005) Being big or growing fast: systematic review of size and growth in infancy and later obesity. *BMJ* 331: 929.
- Bale TL (2016) The placenta and neurodevelopment: sex differences in prenatal vulnerability. *Dialogues in clinical neuroscience* 18: 459.
- Beijers R, Buitelaar JK et al de Weerth C (2014) Mechanisms underlying the effects of prenatal psychosocial stress on child outcomes: beyond the HPA axis. *European child & adolescent psychiatry* 23: 943-956.
- Blumenshine P, Egerter S, Barclay CJ, Cubbin C et al Braveman PA (2010) Socioeconomic disparities in adverse birth outcomes: a systematic review. *American journal of preventive medicine* 39: 263-272.
- Bolten MI, Wurmser H, Buske-Kirschbaum A, Papoušek M, Pirke K-M et al Hellhammer D (2011) Cortisol levels in pregnancy as a psychobiological predictor for birth weight. *Archives of women's mental health* 14: 33-41.
- Bosquet Enlow M, Sideridis G, Chiu YM, Nentin F, Howell EA, Le Grand BA et al Wright RJ (2019) Associations among maternal socioeconomic status in childhood and pregnancy and hair cortisol in pregnancy. *Psychoneuroendocrinology* 99: 216-224.
- Bowers K, Ding L, Gregory S, Yolton K, Ji H, Meyer J, Ammerman RT, Van Ginkel J et al Folger A (2018) Maternal distress and hair cortisol in pregnancy among women with elevated adverse childhood experiences. *Psychoneuroendocrinology* 95: 145-148.
- Braig S, Grabher F, Ntomchukwu C, Reister F, Stalder T, Kirschbaum C, Genuneit J et al Rothenbacher D (2015) Determinants of maternal hair cortisol concentrations at delivery reflecting the last trimester of pregnancy. *Psychoneuroendocrinology* 52: 289-296.
- Bussi eres E-L, Tarabulsy GM, Pearson J, Tessier R, Forest J-C. et al Gigu ere Y (2015) Maternal prenatal stress and infant birth weight and gestational age: A meta-analysis of prospective studies. *Developmental Review* 36: 179-199.
- Campagne DM (2019) Stress and perceived social isolation (loneliness). *Arch Gerontol Geriatr* 82: 192-199.

- Campbell J et Ehlert U (2012) Acute psychosocial stress: Does the emotional stress response correspond with physiological responses? *Psychoneuroendocrinology* 37: 1111-1134.
- Canini F (2019) Éléments de physiologie et de physiopathologie du stress. *Revue de neuropsychologie* 11: 251-258.
- Cao-Lei L, Laplante DP et King S (2016) Prenatal maternal stress and epigenetics: review of the human research. *Current Molecular Biology Reports* 2: 16-25.
- Caparros-Gonzalez RA, Romero-Gonzalez B, Strivens-Vilchez H, Gonzalez-Perez R, Martinez-Augustin O et Peralta-Ramirez MI (2017) Hair cortisol levels, psychological stress and psychopathological symptoms as predictors of postpartum depression. *PLoS One* 12: e0182817.
- Caparros-Gonzalez RA, Romero-Gonzalez B, Gonzalez-Perez R, Lucena-Prieto L, Perez-Garcia M, Cruz-Quintana F et Peralta-Ramirez MI (2019) Maternal and Neonatal Hair Cortisol Levels Are Associated with Infant Neurodevelopment at Six Months of Age. *J Clin Med* 8: 2015.
- Carr BR, Parker CR, Madden JD, MacDonald PC et Porter JC (1981). Maternal plasma adrenocorticotropin and cortisol relationships throughout human pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 139: 416-422.
- Ceccato F, Antonelli G, Barbot M, Zilio M, Mazzai L, Gatti R, Zaninotto M, Mantero F, Boscaro M et Plebani M (2014) The diagnostic performance of urinary free cortisol is better than the cortisol: cortisone ratio in detecting de novo Cushing's syndrome: the use of a LC-MS/MS method in routine clinical practice. *European journal of endocrinology* 171: 1-7.
- Charil A, Laplante DP, Vaillancourt C et King S (2010) Prenatal stress and brain development. *Brain research reviews* 65: 56-79.
- Chen Z, Bath K, McEwen B, Hempstead B et Lee F (2008) Impact of genetic variant BDNF (Val66Met) on brain structure and function. *Novartis Found Symp* 289:180-8.
- Cherak SJ, Giesbrecht, GF, Metcalfe A, Ronksley PE et Malebranche ME (2018) The effect of gestational period on the association between maternal prenatal

- salivary cortisol and birth weight: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 94, 49-62.
- Cohen S (1988) Perceived stress in a probability sample of the United States. In S. Spacapan & S. Oskamp (Eds.), *The social psychology of health* (pp. 31–67). Sage Publications, Inc.
- Cohen S, Kamarck T et Mermelstein R (1983) A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav* 24: 385-396.
- Conradt E, Shakiba N, Ostlund B, Terrell S, Kaliush P, Shakib JH et Crowell SE (2020) Prenatal maternal hair cortisol concentrations are related to maternal prenatal emotion dysregulation but not neurodevelopmental or birth outcomes. *Developmental Psychobiology* 62: 758-767.
- Corvalan C, Kain J, Weisstaub G et Uauy R (2009) Impact of growth patterns and early diet on obesity and cardiovascular risk factors in young children from developing countries. *Proc Nutr Soc* 68: 327-337.
- Crosswell AD et Lockwood KG (2020, Jul-Dec) Best practices for stress measurement: How to measure psychological stress in health research. *Health Psychol Open*, 7(2), 2055102920933072.
- D'Anna-Hernandez KL, Ross RG, Natvig CL et Laudenslager ML (2011) Hair cortisol levels as a retrospective marker of hypothalamic–pituitary axis activity throughout pregnancy: comparison to salivary cortisol. *Physiology & behavior* 104: 348-353.
- Dallman MF, Akana SF, Cascio CS, Darlington DN, Jacobson L et Levin N (1987) Regulation of ACTH secretion: variations on a theme of B. *Recent Prog Horm Res* 43:113-73.
- Davis EP et Sandman CA (2010) The timing of prenatal exposure to maternal cortisol and psychosocial stress is associated with human infant cognitive development. *Child Dev* 81: 131-148.
- Delévaux I, Chamoux A et Aumaître O (2013) Stress et auto-immunité. *La Revue de Médecine Interne* 34: 487-492.

- Demey-Ponsart E, Foidart JM, Sulon J et Sodoyez JC (1982) Serum CBG, free and total cortisol and circadian patterns of adrenal function in normal pregnancy. *Journal of Steroid Biochemistry* 16: 165-169.
- den Hartog HM, Nicolson NA, Derix MMA, van Bommel AL, Kremer B et Jolles J (2003) Salivary cortisol patterns and cognitive speed in major depression: a comparison with allergic rhinitis and healthy control subjects. *Biological Psychology* 63: 1-14.
- Dettmer AM, Rosenberg K, Menard MT, El-Mallah SN, Woodward RA, Suomi SJ et Meyer JS (2017) Differential relationships between chronic hormone profiles in pregnancy and maternal investment in rhesus monkey mothers with hair loss in the neonatal period. *Am J Primatol* 79: 1-8.
- Dettmer AM, Rosenberg KL, Suomi SJ, Meyer JS et Novak MA (2015) Associations between Parity, Hair Hormone Profiles during Pregnancy and Lactation, and Infant Development in Rhesus Monkeys (*Macaca mulatta*). *PLoS One* 10: e0131692.
- Dimsdale JE (2008) Psychological stress and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 51: 1237-1246.
- Duffy AR, Schminkey DL, Groer MW, Shelton M et Dutra S (2018) Comparison of Hair Cortisol Levels and Perceived Stress in Mothers Who Deliver at Preterm and Term. *Biological Research For Nursing* 20: 292-299.
- El-Farhan N, Pickett A, Ducroq D, Bailey C, Mitchem K, Morgan N, Armston A, Jones L, Evans C et Rees DA (2013) Method-specific serum cortisol responses to the adrenocorticotrophin test: comparison of gas chromatography-mass spectrometry and five automated immunoassays. *Clinical endocrinology* 78: 673-680.
- Emmanuel E et St John W (2010) Maternal distress: a concept analysis. *Journal of Advanced Nursing* 66: 2104-2115.
- Entringer S, Buss C, Swanson JM, Cooper DM, Wing DA, Waffarn F et Wadhwa PD (2012) Fetal programming of body composition, obesity, and metabolic function: the role of intrauterine stress and stress biology. *Journal of nutrition and metabolism* 2012: 632548.

- Entringer S, Buss C et Wadhwa PD (2010) Prenatal stress and developmental programming of human health and disease risk: concepts and integration of empirical findings. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 17: 507-516.
- Flom JD, Chiu Y-H M, Hsu H-H L., Devick KL, Brunst KJ, Campbell R, Bosquet Enlow M, Coull BA et Wright RJ (2018) Maternal Lifetime Trauma and Birthweight: Effect Modification by In Utero Cortisol and Child Sex. *The Journal of Pediatrics* 203: 301-308.
- Fogelman N et Canli T (2018) Early life stress and cortisol: A meta-analysis. *Horm Behav* 98: 63-76.
- Galinowski A et L o H (2003) Biologie du stress. *Annales M dico-psychologiques, revue psychiatrique*, 161: 797-803.
- Gao W, Xie Q, Jin J, Qiao T, Wang H, Chen L, Deng H et Lu Z (2010) HPLC-FLU detection of cortisol distribution in human hair. *Clin Biochem* 43: 677-682.
- Gee GC et Payne-Sturges DC (2004) Environmental health disparities: a framework integrating psychosocial and environmental concepts. *Environmental health perspectives* 112: 1645-1653.
- Gennser G, Rymark P et Isberg PE (1988) Low birth weight and risk of high blood pressure in adulthood. *Br Med J (Clin Res Ed)* 296: 1498-1500.
- Giesbrecht GF, Campbell T et Letourneau N (2015) Sexually dimorphic adaptations in basal maternal stress physiology during pregnancy and implications for fetal development. *Psychoneuroendocrinology* 56: 168-178.
- Godfrey KM, Gluckman PD et Hanson MA (2010) Developmental origins of metabolic disease: life course and intergenerational perspectives. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 21: 199-205.
- Gozansky W, Lynn J, Laudenslager M et Kohrt W (2005) Salivary cortisol determined by enzyme immunoassay is preferable to serum total cortisol for assessment of dynamic hypothalamic–pituitary–adrenal axis activity. *Clinical endocrinology* 63: 336-341.

- Government of Canada. (2016). *Health Status of Canadians 2016: Report of the Chief Public Health Officer - How healthy are we? Low birth weight*. Récupéré de <https://www.canada.ca/en/public-health/corporate/publications/chief-public-health-officer-reports-state-public-health-canada/2016-health-status-canadians/page-5-how-healthy-are-we-low-birth-weight.html>
- Hammen C, Adrian C, Gordon D, Burge D, Jaenicke C et Hiroto D (1987) Children of depressed mothers: maternal strain and symptom predictors of dysfunction. *J Abnorm Psychol* 96: 190-198.
- Hellhammer DH, Wust S et Kudielka BM (2009) Salivary cortisol as a biomarker in stress research. *Psychoneuroendocrinology* 34: 163-171.
- Hoffman MC, Mazzoni SE, Wagner BD, Laudenslager ML et Ross RG (2016) Measures of Maternal Stress and Mood in Relation to Preterm Birth. *Obstetrics and gynecology* 127: 545-552.
- Howerton CL et Bale TL (2014) Targeted placental deletion of OGT recapitulates the prenatal stress phenotype including hypothalamic mitochondrial dysfunction. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 111: 9639-9644.
- Howerton CL, Morgan CP, Fischer DB et Bale TL (2013) O-GlcNAc transferase (OGT) as a placental biomarker of maternal stress and reprogramming of CNS gene transcription in development. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 110: 5169-5174.
- Iob E, Kirschbaum C et Steptoe A (2018) Positive and negative social support and HPA-axis hyperactivity: Evidence from glucocorticoids in human hair. *Psychoneuroendocrinology* 96: 100-108.
- Iob E, Kirschbaum C et Steptoe A (2020) Persistent depressive symptoms, HPA-axis hyperactivity, and inflammation: the role of cognitive-affective and somatic symptoms. *Molecular Psychiatry* 25: 1130-1140.
- Jansson T et Powell TL (2007) Role of the placenta in fetal programming: underlying mechanisms and potential interventional approaches. *Clinical science* 113: 1-13.
- Jokinen J et Nordström P (2009) HPA axis hyperactivity and cardiovascular mortality in mood disorder inpatients. *Journal of affective disorders* 116: 88-92.

- Kahn J-P, Rubinow DR, Davis CL, Kling M et Post RM (1988) Salivary cortisol: A practical method for evaluation of adrenal function. *Biological Psychiatry* 23: 335-349.
- Kalliokoski O, Jellestad FK et Murison R (2019) A systematic review of studies utilizing hair glucocorticoids as a measure of stress suggests the marker is more appropriate for quantifying short-term stressors. *Sci Rep* 9: 11997.
- Kalra S, Einarson A, Karaskov T, Van Uum S et Koren G (2007) The relationship between stress and hair cortisol in healthy pregnant women. *Clinical and Investigative Medicine* E103-E107.
- Kammerer M, Taylor A et Glover V (2006) The HPA axis and perinatal depression: a hypothesis. *Archives of Women's Mental Health* 9: 187-196.
- Karakash S, Tschankoshvili N, Weedon J, Schwartz R, Kirschbaum C et Minkoff H (2016) Hypocortisolism and preterm birth. *Journal of neonatal-perinatal medicine* 9: 333-339.
- Karatsoreos IN et McEwen BS (2011) Psychobiological allostasis: resistance, resilience and vulnerability. *Trends in Cognitive Sciences* 15: 576-584.
- Karlén J, Frostell A, Theodorsson E, Faresjö T et Ludvigsson J (2013) Maternal influence on child HPA axis: a prospective study of cortisol levels in hair. *Pediatrics* 132: e1333-e1340.
- Karst H, Berger S, Erdmann G, Schütz G et Joëls M (2010) Metaplasticity of amygdalar responses to the stress hormone corticosterone. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107: 14449-14454.
- Katsu Y et Baker ME (2021) Cortisol. Dans *Handbook of hormones* (p. 947-949). Elsevier.
- Kemeny ME (2003) The psychobiology of stress. *Current directions in psychological science* 12: 124-129.
- Khashan A, Everard C, McCowan L, Dekker G, Moss-Morris R, Baker P, Poston L, Walker J et Kenny L (2014) Second-trimester maternal distress increases the risk of small for gestational age. *Psychological medicine* 44: 2799.

- Khashan AS, McNamee R, Abel KM, Pedersen MG, Webb RT, Kenny LC, Mortensen PB et Baker PN (2008) Reduced infant birthweight consequent upon maternal exposure to severe life events. *Psychosomatic medicine* 70: 688-694.
- Kirschbaum C, Tietze A, Skoluda N et Dettenborn L (2009) Hair as a retrospective calendar of cortisol production—Increased cortisol incorporation into hair in the third trimester of pregnancy. *Psychoneuroendocrinology* 34: 32-37.
- Korte SM, Koolhaas JM, Wingfield JC et McEwen BS (2005) The Darwinian concept of stress: benefits of allostasis and costs of allostatic load and the trade-offs in health and disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 29: 3-38.
- Kramer MS, Lydon J, Séguin L, Goulet L, Kahn SR, McNamara H, Genest J, Dassa C, Chen MF, Sharma S, Meaney MJ, Thomson S, Van Uum S, Koren G, Dahhou M, Lamoureux J et Platt RW (2009) Stress pathways to spontaneous preterm birth: the role of stressors, psychological distress, and stress hormones. *Am J Epidemiol* 169: 1319-1326.
- Kramer MS, Platt RW, Wen SW, Joseph KS, Allen A, Abrahamowicz M, Blondel B, Bréart G; Fetal/Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System (2001) A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. *Pediatrics* 108: E35.
- Kuo T, McQueen A, Chen T-C et Wang J-C (2015) Regulation of Glucose Homeostasis by Glucocorticoids. *Advances in experimental medicine and biology* 872: 99-126.
- Langley-Evans SC (2006) Developmental programming of health and disease. *Proceedings of the Nutrition Society* 65: 97-105.
- Lazarides C, Ward EB, Buss C, Chen WP, Voelkle MC, Gillen DL, Wadhwa PD et Entringer S (2020) Psychological stress and cortisol during pregnancy: An ecological momentary assessment (EMA)-Based within- and between-person analysis. *Psychoneuroendocrinology* 121: 104848.
- Lazinski MJ, Shea AK et Steiner M (2008) Effects of maternal prenatal stress on offspring development: a commentary. *Arch Womens Ment Health* 11: 363-375.
- Le Bras M, Le Loupp AG, Benoit I, Dejoie T, Masson D, Krempf M, Drui D, Bach-Nghou K et Cariou B (2013) P1072 Le cortisol salivaire « minuit » : un

nouveau marqueur des complications métaboliques de l'obésité ? *Diabetes & Metabolism* 39: A48.

Lee DY, Kim E et Choi MH (2015) Technical and clinical aspects of cortisol as a biochemical marker of chronic stress. *BMB reports* 48 : 209-216.

Leproult R, Copinschi G, Buxton O et Van Cauter E (1997) Sleep loss results in an elevation of cortisol levels the next evening. *Sleep* 20: 865-870.

Lesage FX, Berjot S et Deschamps F (2012) Psychometric properties of the French versions of the Perceived Stress Scale. *Int J Occup Med Environ Health* 25: 178-184.

Levine A, Zagoory-Sharon O, Feldman R, Lewis JG et Weller A (2007) Measuring cortisol in human psychobiological studies. *Physiology & Behavior* 90: 43-53.

Lobel M (1994) Conceptualizations, measurement, and effects of prenatal maternal stress on birth outcomes. *Journal of behavioral medicine* 17: 225-272.

Lu MC et Halfon N (2003) Racial and ethnic disparities in birth outcomes: a life-course perspective. *Maternal and child health journal* 7: 13-30.

Lupien SJ et Lepage M (2001) Stress, memory, and the hippocampus: can't live with it, can't live without it. *Behav Brain Res* 127: 137-158.

Lupien SJ, Ouellet-Morin I, Hupbach A, Tu MT, Buss C, Walker D, Pruessner J et McEwen BS (2006) Beyond the stress concept: Allostatic load--a developmental biological and cognitive perspective. In D Cicchetti & DJ Cohen (Eds.), *Developmental psychopathology: Developmental neuroscience* (pp. 578–628). John Wiley & Sons Inc.

Manenschiijn L, Koper JW, van den Akker ELT, de Heide LJM, Geerdink EAM, de Jong FH, Feelders RA et van Rossum EFC (2012a) A Novel Tool in the Diagnosis and Follow-Up of (Cyclic) Cushing's Syndrome: Measurement of Long-Term Cortisol in Scalp Hair. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 97: E1836-E1843.

Manenschiijn L, Schaap L, van Schoor NM, van der Pas S, Peeters GMEE, Lips P, Koper JW et van Rossum EFC (2013) High Long-Term Cortisol Levels,

Measured in Scalp Hair, Are Associated With a History of Cardiovascular Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 98: 2078-2083.

Manenschijn L, Spijker AT, Koper JW, Jetten AM, Giltay EJ, Haffmans J, Hoencamp E et van Rossum EFC (2012b) Long-term cortisol in bipolar disorder: Associations with age of onset and psychiatric co-morbidity. *Psychoneuroendocrinology* 37: 1960-1968.

Marceau K, Wang W, Robertson O et Shirtcliff EA (2020) A systematic review of hair cortisol during pregnancy: Reference ranges and methodological considerations. *Psychoneuroendocrinology*, 122, 104904.

Mastorakos G et Ilias I (2003) Maternal and fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axes during pregnancy and postpartum. *Annals of the New York Academy of Sciences* 997: 136-149.

Mayer SE, Lopez-Duran NL, Sen S et Abelson JL (2018) Chronic stress, hair cortisol and depression: A prospective and longitudinal study of medical internship. *Psychoneuroendocrinology* 92: 57-65.

McEwen BS (1998) Protective and Damaging Effects of Stress Mediators. *New England Journal of Medicine* 338: 171-179.

McEwen BS (2019) What is the confusion with cortisol? *Chronic Stress* 3: 2470547019833647.

McEwen BS et Gianaros PJ (2010) Central role of the brain in stress and adaptation: links to socioeconomic status, health, and disease. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1186: 190.

McEwen BS et Stellar E (1993) Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. *Arch Intern Med* 153: 2093-2101.

McEwen BS et Wingfield JC (2003) The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Horm Behav* 43: 2-15.

McGrady GA, Sung JF, Rowley DL et Hogue CJ (1992) Preterm delivery and low birth weight among first-born infants of black and white college graduates. *American Journal of Epidemiology* 136: 266-276.

- Mesiano S et Jaffe RB (1997) Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex. *Endocrine reviews* 18: 378.
- Meyer J, Novak, M, Hamel A et Rosenberg, K. (2014). Extraction and analysis of cortisol from human and monkey hair. *J Vis Exp* 83: e50882.
- Mueller BR et Bale TL (2008) Sex-specific programming of offspring emotionality after stress early in pregnancy. *J Neurosci* 28: 9055-9065.
- Mustonen P, Karlsson L, Kataja EL, Scheinin NM, Kortelasma S, Coimbra B, Rodrigues AJ, Sousa N et Karlsson H (2019) Maternal prenatal hair cortisol is associated with prenatal depressive symptom trajectories. *Psychoneuroendocrinology* 109:104383.
- Mustonen P, Karlsson L, Scheinin NM, Kortelasma S, Coimbra B, Rodrigues AJ et Karlsson H (2018) Hair cortisol concentration (HCC) as a measure for prenatal psychological distress—A systematic review. *Psychoneuroendocrinology* 92: 21-28.
- Nkansah-Amankra S, Luchok KJ, Hussey JR, Watkins K et Liu X (2010) Effects of maternal stress on low birth weight and preterm birth outcomes across neighborhoods of South Carolina, 2000–2003. *Maternal and child health journal* 14: 215-226.
- Nolten WE, Lindheimer MD, Rueckert PA, Oparil S et Ehrlich EN (1980) Diurnal patterns and regulation of cortisol secretion in pregnancy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 51: 466-472.
- Numakawa T, Kumamaru E, Adachi N, Yagasaki Y, Izumi A et Kunugi H (2009) Glucocorticoid receptor interaction with TrkB promotes BDNF-triggered PLC- γ signaling for glutamate release via a glutamate transporter. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106: 647-652.
- O'Donnell KJ, Jensen AB, Freeman L, Khalife N, O'Connor TG et Glover V (2012) Maternal prenatal anxiety and downregulation of placental 11 β -HSD2. *Psychoneuroendocrinology* 37: 818-826.
- Orta OR, Tworoger SS, Terry KL, Coull BA, Gelaye B, Kirschbaum C, Sanchez SE et Williams MA (2019) Stress and hair cortisol concentrations from preconception to the third trimester. *Stress* 22: 60-69.

- Phillips AC (2013) Perceived Stress. Dans *Encyclopedia of Behavioral Medicine*. Gellman MD et Turner JR, eds. Springer. New York, NY.
- Pomer A, Buffa G, Taleo F, Sizemore JH, Tokon A, Taleo G, Tarivonda L, Chan CW, Kaneko A et Dancause KN (2018) Relationships between psychosocial distress and diet during pregnancy and infant birthweight in a lower-middle income country: 'healthy mothers, healthy communities' study in Vanuatu. *Annals of human biology* 45: 220–228.
- Rahman A, Bunn J, Lovel H et Creed F (2007) Association between antenatal depression and low birthweight in a developing country. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 115: 481-486.
- Randall VA (1994) Androgens and human hair growth. *Clinical Endocrinology* 40: 439-457.
- Reynolds RM (2013) Glucocorticoid excess and the developmental origins of disease: Two decades of testing the hypothesis – 2012 Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology* 38: 1-11.
- Riley SC et Challis JR (1991) 2. Corticotrophin-releasing hormone production by the placenta and fetal membranes. *Placenta* 12: 105-119.
- Risnes KR, Vatten LJ, Baker JL, Jameson K, Sovio U, Kajantie E, Osler M, Morley R, Jokela M, Painter RC, et al. (2011) Birthweight and mortality in adulthood: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Epidemiology* 40: 647-661.
- Robinson R, Lahti-Pulkkinen M, Heinonen K, Reynolds RM et Räikkönen K (2019) Fetal programming of neuropsychiatric disorders by maternal pregnancy depression: a systematic mini review. *Pediatric research* 85: 134-145.
- Rollin GAFS, Ferreira NP, Junges M, Gross JL et Czepielewski MA (2004) Dynamics of serum cortisol levels after transsphenoidal surgery in a cohort of patients with Cushing's disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89: 1131-1139.
- Romero-Gonzalez B, Caparros-Gonzalez RA, Gonzalez-Perez R, Delgado-Puertas P et Peralta-Ramirez MI (2018) Newborn infants' hair cortisol levels reflect chronic maternal stress during pregnancy. *PLoS One* 13: e0200279.

- Rondó PH, Ferreira RF, Nogueira F, Ribeiro MC, Lobert H et Artes R (2003) Maternal psychological stress and distress as predictors of low birth weight, prematurity and intrauterine growth retardation. *European journal of clinical nutrition* 57: 266-272.
- Rose MS, Pana G et Premji S (2016) Prenatal maternal anxiety as a risk factor for preterm birth and the effects of heterogeneity on this relationship: a systematic review and meta-analysis. *BioMed research international* 2016: 8312158.
- Rothenberger SE, Resch F, Doszpod N et Moehler E (2011) Prenatal stress and infant affective reactivity at five months of age. *Early Human Development* 87: 129-136.
- Russell E, Koren G, Rieder M et Van Uum S (2012) Hair cortisol as a biological marker of chronic stress: current status, future directions and unanswered questions. *Psychoneuroendocrinology* 37: 589-601.
- Rutter M (1985) Resilience in the face of adversity: Protective factors and resistance to psychiatric disorder. *The British journal of psychiatry* 147: 598-611.
- Salvante KG, Milano K, Kliman HJ et Nepomnaschy PA (2017) Placental 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (11 β -HSD2) expression very early during human pregnancy. *J Dev Orig Health Dis* 8: 149-154.
- Sapolsky RM et Pulsinelli WA (1985) Glucocorticoids potentiate ischemic injury to neurons: therapeutic implications. *Science* 229: 1397-1400.
- Schreier HM, Enlow MB, Ritz T, Coull BA, Gennings C, Wright RO et Wright RJ (2016) Lifetime exposure to traumatic and other stressful life events and hair cortisol in a multi-racial/ethnic sample of pregnant women. *Stress* 19: 45-52.
- Seth S, Lewis AJ et Galbally M (2016) Perinatal maternal depression and cortisol function in pregnancy and the postpartum period: a systematic literature review. *BMC pregnancy and childbirth* 16: 124.
- Smith MA et Cizza G (1996) Stress-induced changes in brain-derived neurotrophic factor expression are attenuated in aged Fischer 344/N rats. *Neurobiology of aging* 17: 859-864.

- Spencer RL, Chun LE, Hartsock MJ et Woodruff ER (2018) Glucocorticoid hormones are both a major circadian signal and major stress signal: How this shared signal contributes to a dynamic relationship between the circadian and stress systems. *Frontiers in Neuroendocrinology* 49: 52-71.
- Spencer RL et Deak T (2017) A users guide to HPA axis research. *Physiology & Behavior* 178: 43-65.
- Stalder T et Kirschbaum C (2012) Analysis of cortisol in hair--state of the art and future directions. *Brain Behav Immun* 26: 1019-1029.
- Stalder T, Steudte-Schmiedgen S, Alexander N, Klucken T, Vater A, Wichmann S, Kirschbaum C et Miller R (2017) Stress-related and basic determinants of hair cortisol in humans: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 77: 261-274.
- Staufenbiel SM, Penninx BW, de Rijke YB, van den Akker EL et van Rossum EF (2015) Determinants of hair cortisol and hair cortisone concentrations in adults. *Psychoneuroendocrinology* 60: 182-194.
- Suglia SF, Staudenmayer J, Cohen S, Enlow MB, Rich-Edwards JW et Wright RJ (2010) Cumulative stress and cortisol disruption among Black and Hispanic pregnant women in an urban cohort. *Psychological trauma: theory, research, practice, and policy* 2: 326.
- Swales DA, Stout-Oswald SA, Glynn LM, Sandman C, Wing DA et Davis EP (2018) Exposure to traumatic events in childhood predicts cortisol production among high risk pregnant women. *Biological Psychology* 139: 186-192.
- Szymanowicz A (2011) Caractéristiques immunoanalytiques du cortisol. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* 26: 147-157.
- Tegethoff M, Greene N, Olsen J, Meyer AH et Meinlschmidt G (2010) Maternal psychosocial adversity during pregnancy is associated with length of gestation and offspring size at birth: evidence from a population-based cohort study. *Psychosomatic medicine* 72: 419-426.
- Thau L, Gandhi J et Sharma S (2021) *Physiology, cortisol*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;

- Togher KL, O’Keeffe GW, Khashan AS, Clarke G et Kenny LC (2018) Placental FKBP51 mediates a link between second trimester maternal anxiety and birthweight in female infants. *Scientific Reports* 8: 15151.
- Togher KL, Treacy E, O’Keeffe GW et Kenny LC (2017) Maternal distress in late pregnancy alters obstetric outcomes and the expression of genes important for placental glucocorticoid signalling. *Psychiatry research* 255: 17-26.
- Urquia ML, Frank JW, Moineddin R et Glazier RH (2010) Immigrants' duration of residence and adverse birth outcomes: a population-based study. *BJOG* 117: 591-601.
- Van den Bergh BR, van den Heuvel MI, Lahti M, Braeken M, de Rooij SR, Entringer S, Hoyer D, Roseboom T, Räikkönen K et King S (2017) Prenatal developmental origins of behavior and mental health: The influence of maternal stress in pregnancy. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 117:26-64.
- Wadhwa PD, Sandman CA et Garite TJ (2001) Chapter 9 The neurobiology of stress in human pregnancy: implications for prematurity and development of the fetal central nervous system. Dans *Progress in Brain Research*. Vol 133. Elsevier.
- Welberg LA, Thrivikraman K et Plotsky PM (2005) Chronic maternal stress inhibits the capacity to up-regulate placental 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity. *Journal of endocrinology* 186: R7-R12.
- Wester VL, van der Wulp NR, Koper JW, de Rijke YB et van Rossum EF (2016) Hair cortisol and cortisone are decreased by natural sunlight. *Psychoneuroendocrinology* 72: 94-96.
- Wester VL et van Rossum EF (2015) Clinical applications of cortisol measurements in hair. *European journal of endocrinology* 173: M1-M10.
- Wilcox AJ (2001) On the importance—and the unimportance—of birthweight. *International journal of epidemiology* 30: 1233-1241.
- Witt WP, Cheng ER, Wisk LE, Litzelman K, Chatterjee D, Mandell K et Wakeel F (2014a) Maternal stressful life events prior to conception and the impact on infant birth weight in the United States. *American journal of public health* 104: S81-S89.

- Witt WP, Litzelman K, Cheng ER, Wakeel F et Barker ES (2014b) Measuring stress before and during pregnancy: a review of population-based studies of obstetric outcomes. *Maternal and child health journal* 18: 52-63.
- Wosu AC, Valdimarsdóttir U, Shields AE, Williams DR et Williams MA (2013) Correlates of cortisol in human hair: implications for epidemiologic studies on health effects of chronic stress. *Annals of epidemiology* 23: 797-811. e792.
- Yehuda R, Kahana B, Binder-Brynes K, Southwick SM, Mason JW et Giller EL (1995) Low urinary Cortisol excretion in holocaust survivors with posttraumatic stress disorder. *The American journal of psychiatry* 152:982-986.
- Zhu P, Tao F, Hao J, Sun Y et Jiang X (2010) Prenatal life events stress: implications for preterm birth and infant birthweight. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 203: 34.e31-34.e38.