



Conséquences du stress maternel pendant la gestation sur l'immunité et la santé des nouveau-nés en élevage

Elodie Merlot, Hélène Quesnel, Armelle Prunier

► To cite this version:

Elodie Merlot, Hélène Quesnel, Armelle Prunier. Conséquences du stress maternel pendant la gestation sur l'immunité et la santé des nouveau-nés en élevage. INRA Productions Animales, 2015, 28 (4), pp.283-294. 10.20870/productions-animales.2015.28.4.3033 . hal-02636471

HAL Id: hal-02636471

<https://hal.inrae.fr/hal-02636471>

Submitted on 27 May 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Conséquences du stress maternel pendant la gestation sur l'immunité et la santé des nouveau-nés en élevage

E. MERLOT^{1,2}, H. QUESNEL^{1,2}, A. PRUNIER^{1,2}

¹ INRA, UMR1348 PEGASE, F-35590 Saint-Gilles, France

² Agrocampus Ouest, UMR1348 PEGASE, F-35000 Rennes, France

Courriel : elodie.merlot@rennes.inra.fr

Dans les élevages, la mortalité des jeunes mammifères entre la naissance et le sevrage est très élevée, ce qui, en plus de générer d'importantes pertes économiques, n'est éthiquement pas acceptable. Elle varie en moyenne de 11 à 14% selon les espèces, mais peut être inférieure à 5% ou supérieure à 20% dans certains élevages. Cette revue explore la possibilité d'un lien causal entre le stress des femelles gestantes et la survie ultérieure de leur progéniture¹.

La mortalité pendant les 48 premières heures après la naissance est majoritairement liée à l'hypoxie, la sous-alimentation et l'hypothermie qui en découle. Ces problèmes sont induits par un manque de vigueur du nouveau-né qui ne parvient pas à téter et sont aggravés chez les animaux de faible poids qui ont peu de réserves corporelles. Dans le cas du porc, le manque de vigueur peut aussi conduire le porcelet à se faire écraser accidentellement par sa mère. Dans les jours suivant la naissance et jusqu'au sevrage, la sous-nutrition, le défaut de soin maternel au jeune, les blessures diverses et les infections deviennent des causes importantes de mortalité et de morbidité (Baxter *et al* 2012, Walker *et al* 2012).

Les efforts des éleveurs pour améliorer la survie et la santé néonatales ciblent logiquement le jeune et son environnement immédiat (conditions de logement, soins maternels). Par exemple, en élevage porcin, les problèmes d'hypothermie sont atténués en chauffant les salles de maternité et en équipant les loges de lampes chauffantes. L'apport au porcelet d'une quantité suffisante de lait est favorisé par une conduite alimentaire des truies allaitantes adaptée à leurs besoins nutritionnels et par la pratique de l'adoption, qui permet d'ajuster le nombre de porcelets au nombre de tétines fonctionnelles de chaque truie. Des efforts importants des filières et de la recherche portent aussi sur les causes de mortinatalité trouvant leur origine pendant la gestation, telles que les infections materno-fœtales comme, l'infection par le virus du Syndrome

Dysgénésique et Respiratoire du Porc (SDRP) ou le virus de la Diarrhée Virale Bovine et de la maladie des muqueuses (DVB-MD). Ces causes infectieuses et les stratégies développées ne feront pas l'objet de cette revue.

En revanche, la littérature scientifique montre que chez l'être humain et les rongeurs, des situations de stress maternel moins sévères et agissant sur le fœtus en développement peuvent avoir des répercussions physiologiques sur la santé de la descendance pendant sa vie juvénile et même adulte (Fowden *et al* 2006). C'est à ces facteurs de stress (cf. encadré 1) affectant le bien-être ou la santé de la femelle gestante que s'intéresse cette synthèse. Elle rappelle brièvement la nature de ces facteurs et leurs possibles conséquences chez les mères (partie 1) et sur la morbidité et la mortalité néonatales (partie 2). Elle présente ensuite les

mécanismes physiologiques sous-jacents possibles (figure 1), qui passent soit par l'altération des aptitudes maternelles (partie 3), soit par des effets directs sur le développement du nouveau-né, en particulier sur son immunité (partie 4).

1 / Les facteurs de stress et leurs conséquences chez les femelles gestantes

1.1 / Les facteurs de stress

En élevage, les femelles reproductrices peuvent être exposées à divers facteurs de stress pendant leur gestation. Certains présentent une composante majoritairement émotive. Par exemple, les manipulations par l'éleveur et une mauvaise relation entre ce dernier et ses animaux peuvent conduire à des réactions de peur

Encadré 1. Qu'est-ce que le stress ?

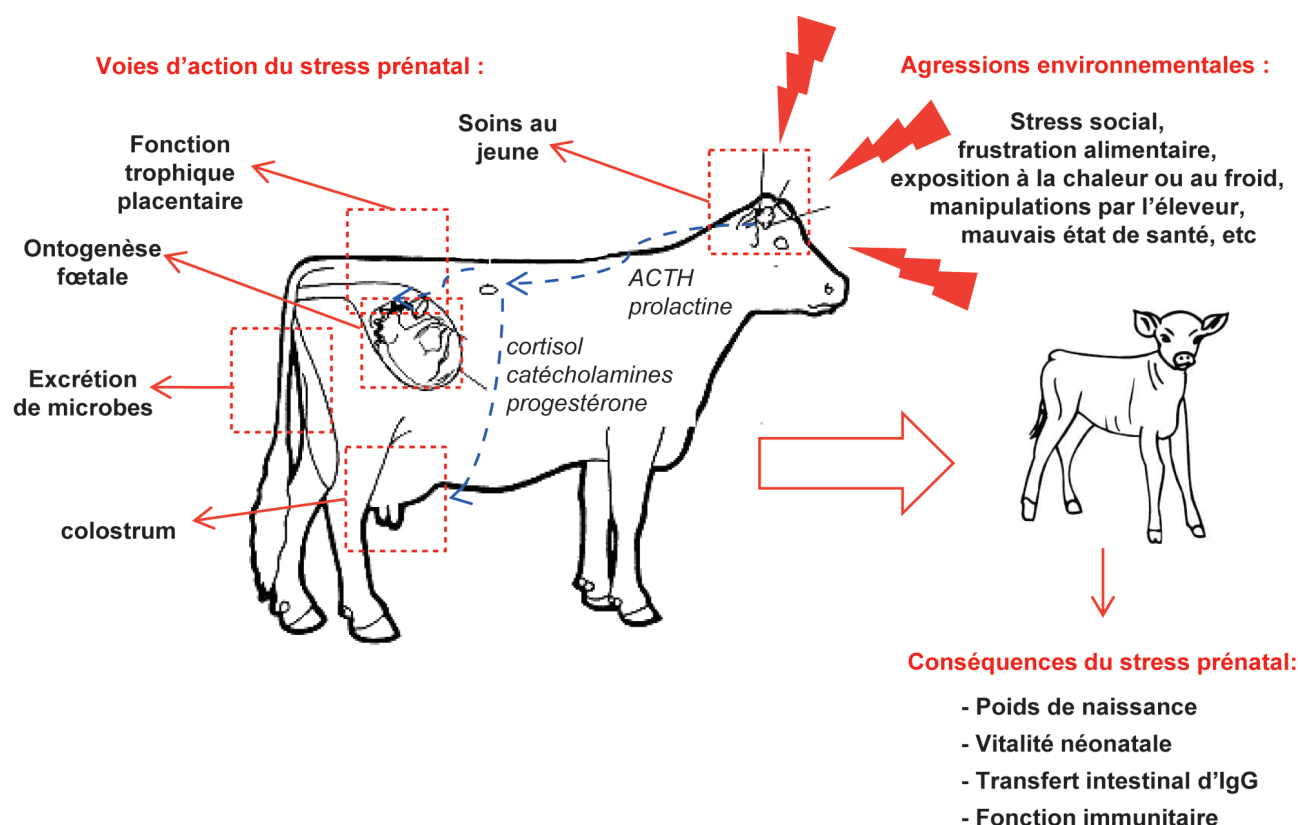
Tout être vivant survit grâce au maintien à l'équilibre de variables biologiques, que l'on appelle homéostasie. Les agressions d'origines internes ou externes à l'organisme capables de perturber cet équilibre sont appelées des *facteurs de stress*. Celles d'origine externe peuvent avoir ou non une composante psychologique.

La *réponse de stress* est une réaction d'alarme permettant l'adaptation aux agressions. La santé et le bien-être sont atteints lorsque ces ajustements homéostatiques défont. Le terme de stress est ambigu car il recouvre communément à la fois les notions de facteur et de réponse de stress.

Le *stress prénatal* désigne les situations où le fœtus est affecté par les altérations physiologiques maternelles résultant de facteurs de stress appliqués à sa mère.

¹ Cet article est adapté d'une synthèse publiée en langue anglaise dans la revue Animal (Merlot *et al* 2013).

Figure 1. Caractéristiques de la mère et du nouveau-né potentiellement influencées par le stress prénatal et pouvant affecter la survie du jeune (adapté de Merlot et al 2013).



ou d'anxiété (Hemsworth 2003). Le rationnement des truies gestantes pour limiter leur prise de poids conduit à une frustration alimentaire et à l'apparition de stéréotypies. Leur logement en cage individuelle, limitant les mouvements et interactions sociales, a été banni de l'union européenne, mais reste pratiqué ailleurs dans le monde. D'autres facteurs de stress réunissent des composantes psychologiques et physiques. Chez les truies l'utilisation dans certains élevages d'un distributeur automatique d'aliment devant lequel elles doivent attendre leur tour pour manger génère des disputes à l'entrée du distributeur, sources de stress social, de morsures et de boiteries. Ces interactions agressives seront d'autant plus sévères et nombreuses si les groupes d'animaux sont modifiés régulièrement au cours de la gestation. Chez les bovins, le transport d'un élevage à un autre et le stress social lié au regroupement de femelles non familières entre elles sont fréquents (Hemsworth 2003). Enfin, certains facteurs de stress présentent une composante très majoritairement physique. C'est le cas par exemple de l'exposition aux vagues de chaleur estivales (Arnott et al 2012), ou à un environnement favorisant l'apparition de blessures corporelles (sols glissants) ou présentant une hygiène insuffisante (litière sale, ventilation insuffisante), susceptible de dégrader la santé des reproductrices.

Nombre de ces facteurs de stress, généralement complexes, ne sont pas applica-

bles dans les études scientifiques qui nécessitent l'utilisation de conditions bien contrôlées. Ces études utilisent donc des facteurs de stress moins représentatifs des conditions réelles d'élevage, mais présentant l'intérêt d'être contrôlables et reproductibles.

1.2 / La réponse de stress et ses répercussions directes sur le placenta et le fœtus

La survenue de ces différents facteurs de stress génère chez la mère une réponse physiologique de stress. Une partie de cette réponse est similaire quel que soit le facteur de stress, et repose principalement sur l'activation du système nerveux sympathique conduisant à la libération de catécholamines, et de l'axe hypothalamus-hypophyse-surrénales conduisant à la libération de l'hormone corticotrope (ACTH) par l'hypophyse qui active la libération de cortisol par les glandes surrénales. Le cortisol est supposé être le médiateur principal du stress prénatal (Barbazanges et al 1996). Pour cette raison, de nombreux travaux étudient directement les effets de l'administration de glucocorticoïdes de synthèse aux mères, ou de l'activation de leur axe corticotrope par l'ACTH. Ces modèles sont probablement imparfaits, car les doses utilisées sont souvent d'ordre pharmacologique et non physiologique. De plus, ils négligent d'autres vecteurs neuroendocriniens susceptibles de jouer un rôle dans le stress

prénatal en agissant directement sur la physiologie et le comportement maternels (corticolibérine, opioïdes, progestérone, catécholamines, cytokines...), ou sur le développement des organes fœtaux et les échanges trophiques entre la mère et le fœtus *via* le placenta (catécholamines, hormones thyroïdiennes...), comme décrit dans l'article de synthèse de Merlot et al (2008).

A cette réponse neuroendocrinienne non spécifique s'ajoutent des ajustements physiologiques, spécifiques du facteur de stress utilisé. Cela est par exemple le cas des réponses métaboliques et endocriniennes se développant suite à une exposition à des températures élevées (Messias de Braganca et Prunier 1999). Ou encore, des conditions d'hygiène dégradée multiplient les portes d'entrée dans l'organisme maternel pour des microorganismes naturellement présents dans l'environnement, et pouvant parfois devenir des pathogènes opportunistes. Ces agressions détériorent la santé maternelle et génèrent des réactions métaboliques et immunitaires, dont il est possible qu'elles soient préjudiciables à terme pour le fœtus ou le nouveau-né même lorsqu'elles ne conduisent pas à la transmission de pathogènes à l'unité fœto-placentaire.

Il convient ici de mentionner que cette synthèse fait parfois appel à des connaissances concernant les rongeurs et les pri-

mates. Leur extrapolation aux ongulés est sujette à caution car ces derniers possèdent un placenta épithéliochoiral, moins perméable aux grosses molécules que celui, hémochorial, des primates et des rongeurs. Il protège donc plus le fœtus des molécules maternelles comme les hormones ou les cytokines. De plus, les effets d'un stress prénatal sont différents selon le stade de développement du fœtus au moment de leur survenue (Courret *et al* 2009a). Or, les ongulés donnent naissance à des petits relativement matures en comparaison des rongeurs. Cela implique que certaines étapes de développement ayant cours en fin de gestation chez les rongeurs ont lieu beaucoup plus précocement pendant la gestation des ongulés. Ainsi, un stress survenu en fin de gestation est susceptible d'avoir un impact plus important chez les rongeurs que chez les ongulés.

1.3 / Conséquences de la réponse neuroendocrinienne de stress sur l'immunité et la santé de la femelle gestante

Chez les animaux non gestants, la réponse neuroendocrinienne de stress affecte le fonctionnement du système immunitaire (Merlot 2004). Cela est également le cas pour les femelles gestantes, avec des répercussions propres à leur condition de femelles gravides. Chez la femme, les stress psychosociaux pendant la grossesse sont associés à des concentrations accrues de marqueurs de l'inflammation dans le sang maternel (cf. encadré 2), une réactivité accrue des cellules immunitaires maternelles à des stimuli pro-inflammatoires, et une durée de grossesse plus courte (Coussons-Read *et al* 2007, 2012). Chez les rongeurs, l'exposition à des sons de basse fréquence pendant 24 h en début de gestation diminue la sécrétion maternelle de progestérone, entraînant un accroissement de la production placentaire de certaines cytokines qui augmentent le risque d'avortement (Joachim *et al* 2003, Blois *et al* 2004). Chez les ongulés domestiques, le peu de données disponibles ne permet pas de faire état d'un effet du stress maternel sur le niveau d'inflammation ni d'éventuelles répercussions sur le déroulement de la gestation. L'unique étude sur la réactivité inflammatoire de la mère concerne le porc. Le mode de logement, en groupe ou en case individuelle, n'a eu aucune influence sur l'expression des gènes codant pour des cytokines inflammatoires dans les cellules immunitaires sanguines et sur les concentrations circulantes de protéines de l'inflammation maternelles (Sorrells *et al* 2007). Par ailleurs, aucun effet sur le pourcentage d'avortements tardifs ou la

durée de gestation n'est rapporté en cas de stress appliqué en fin de gestation chez les truies (Tuchscherer *et al* 2002, Courret *et al* 2009a et b).

D'autres études ont recherché l'impact du stress, pendant la gestation, qu'il soit à composante majoritairement émotive ou physique, sur des indicateurs autres qu'inflammatoires. Chez la truie, le stress social pendant la gestation n'affecte pas le nombre de polynucléaires et de lymphocytes circulants, ni leur capacité à proliférer en réponse à un antigène, ou à produire des immunoglobulines (Courret *et al* 2009b). La majorité des études comparant des truies logées en cases collectives ou individuelles, potentiellement génératrices de plus de mal-être pour la mère, ne montre pas non plus de différences entre les marqueurs immunitaires explorés (Von Borell *et al* 1992, Hulbert et McGlone 2006, Sorrells *et al* 2007). Néanmoins l'une de ces études (Grun *et al* 2014), suggère que le logement en case individuelle par rapport au logement en groupe favorise le développement de réponses majoritairement humorales (appelées Th 2) au détriment des réponses de type cellulaire (appelées Th1). De plus, lorsque le logement en groupe est réalisé dans un environnement amélioré (litière accumulée ou avec une surface allouée par individu plus grande), une augmentation du nombre de lymphocytes circulants et du rapport lymphocytes / polynucléaires est observée chez les animaux (Broom *et al* 1995, Karlen *et al* 2007). Chez la vache, un stress thermique, qui implique des réponses physiologiques différentes d'un stress social, conduit à des altérations observables jusqu'en début de lactation : diminution de la synthèse d'immunoglobulines en réponse à une immunisation en fin de gestation, capacité amoindrie des polynucléaires neutrophiles à détruire les pathogènes (do Amaral *et al* 2011). L'affaiblissement des défenses maternelles pourrait favoriser l'apparition de problèmes de santé en péri-partum et en début de lactation, au moment où l'investissement maternel doit être maximal. Ainsi une exposition à la chaleur en fin de gestation conduit à des mammites,

métrites et fièvres de lait plus fréquentes en péri-partum (Tao et Dahl 2013).

Le stress de la mère pendant la gestation pourrait affaiblir ses défenses immunitaires et accroître le risque de contracter des pathogènes susceptibles d'être transmis à sa descendance, soit *in utero* soit après la naissance. Deux études épidémiologiques chez le porc rapportent à ce sujet des résultats troublants. Le logement en case individuelle est sensé limiter la dissémination microbienne d'une truie à l'autre. Pourtant, le logement des truies en case individuelle est associé à un risque plus important d'excrétion du pathogène *Campylobacter* dans leurs fèces pendant la lactation (Denis *et al* 2011), et donc potentiellement à un risque accru de transmission du pathogène aux porcelets. Le logement individuel pendant la gestation est également associé à une fréquence accrue de développement de la maladie d'amaigrissement du porcelet chez la progéniture (Rose *et al* 2003). Néanmoins, ces deux études n'explorent pas les causes des différences de dissémination entre cases individuelles et loges collectives, et l'implication du stress maternel dans ce résultat n'est pas démontrée.

2 / Les conséquences du stress maternel pendant la gestation sur la survie et la santé du jeune

2.1 / Mortalité avant sevrage et poids de naissance

Les données concernant l'influence d'un stress prénatal sur la mortalité sont rares (tableau 1). En effet, l'impact du stress maternel n'a jusqu'ici été étudié qu'en conditions expérimentales contrôlées, et donc sur des effectifs d'animaux réduits, dans des installations expérimentales où les taux de mortalité sont souvent assez bas. Dans l'espèce porcine, seules deux études utilisant un stress douloureux de contention au lasso nasal en fin de gestation montrent une diminution de la survie avant sevrage de la progéniture (Otten *et al* 2001, Tuchscherer *et al* 2002).

Encadré 2. L'inflammation.

L'inflammation est la réponse des tissus à une blessure quelle qu'en soit l'origine (microbes, brûlure, lésion mécanique). Elle a pour but de diriger les molécules sériques et les cellules du système immunitaire vers le site atteint grâce à une augmentation locale du flux sanguin et de la perméabilité vasculaire. Les cellules immunitaires produisent de nombreux médiateurs solubles aux propriétés inflammatoires, dont des cytokines qui leur permettent de communiquer entre elles (interleukine (IL)-1, IL-6, facteur de nécrose tumorale (TNF)- α). Les cytokines inflammatoires assurent aussi la communication du système immunitaire avec d'autres organes (foie, moelle osseuse, cerveau), déclenchant notamment la réponse fiévreuse et le comportement de maladie (anorexie, fatigue) lorsque la réponse inflammatoire devient systémique.

Des études épidémiologiques ou tout au moins à l'échelle de troupeaux, avec des effectifs suffisamment importants manquent donc à l'heure actuelle.

Le poids de naissance est un déterminant majeur des chances de survie des jeunes mammifères (Tuchscherer *et al* 2000, Bleul 2011). Chez la femme, l'exposition à des stress en milieu de grossesse constitue un risque de naissance prématurée et de bébés de faible poids relativement à l'âge gestationnel (Class *et al* 2011). Néanmoins, les données chez les ongulés semblent moins claires (tableaux 1 et 2). Les traitements pharmacologiques avec des glucocorticoïdes ou de l'ACTH conduisent à des résultats contradictoires. Chez le porc, divers facteurs de stress ont été testés et aucun

d'eux n'a affecté le poids de naissance ni la croissance avant le sevrage (tableau 1). Chez les ruminants, le stress thermique pourrait décroître le poids de naissance (tableau 2). Il a été montré chez les brebis que l'exposition à la chaleur en milieu de gestation affectait la croissance fœtale en fin de gestation, probablement à cause d'un effet retardé de la chaleur sur le développement placentaire (McCrabb *et al* 1993). Chez les bovins, l'exposition au froid hivernal réduit également le poids de naissance des veaux (Andreoli *et al* 1988).

2.2 / Santé néonatale

Les données épidémiologiques humaines indiquent que le stress maternel pendant la grossesse serait un facteur de

risque pour des affections de la peau et des tractus digestif, respiratoire et génito-urinaire de la descendance (Tegethoff *et al* 2011). Dans les espèces d'élevage, pour les mêmes raisons que pour les données de mortalité, peu d'information est disponible. Chez le porc, l'administration d'ACTH pendant le dernier tiers de gestation est sans effet sur le nombre de porcelets malades pendant la lactation (Otten *et al* 2007), mais des contentions répétées avec un lasso nasal durant la même période augmentent la morbidité et la mortalité des porcelets (Tuchscherer *et al* 2002). Chez les bovins, les épisodes de sécheresse estivaux pendant les premiers mois de gestation, qui exposent les femelles à un stress thermique combiné à un déficit alimentaire, sont associés à des malformations graves

Tableau 1. Influence du stress prénatal sur le poids de naissance et la mortalité des porcelets.

Traitement	Période gestationnelle ⁽¹⁾	Poids de naissance	Mortalité pré-sevrage ⁽²⁾	Références
ACTH	0,36-0,73	↘ (tendance)	=	Hausmann <i>et al</i> (2000)
	0,37-0,66	=	.	Lay <i>et al</i> (2008)
	0,43-0,65	=	=	Otten <i>et al</i> (2007)
	0,74-0,93	↗	=	Otten <i>et al</i> (2007)
	0,91-1,0	↗	.	Bate et Hacker (1985b)
Hydrocortisone	0,18-0,43	↘	↗	Kranendonk <i>et al</i> (2006)
	0,44-0,70	=	↗	Kranendonk <i>et al</i> (2006)
	0,70-0,95	↘	↗	Kranendonk <i>et al</i> (2006)
	0,32-0,50	=	↗ (chez les ♂ seulement)	Mack <i>et al</i> (2014)
Chaleur	0,05-0,47	=	.	Boddicker <i>et al</i> (2014)
	0,05-0,91	=	.	Boddicker <i>et al</i> (2014)
Isolement social	0-0,93	=	=	Zhou <i>et al</i> (2014)
Stress social	0,21-0,41	=	=	Couret <i>et al</i> (2009a)
	0,32-0,50	↗(chez les ♂ seulement)	=	Mack <i>et al</i> (2014)
	0,34-0,56	=	=	Jarvis <i>et al</i> (2006)
	0,34-0,56	=	=	Ringgenberg <i>et al</i> (2012)
	0,67-0,90	=	=	Jarvis <i>et al</i> (2006)
	0,67-0,91	=	=	Couret <i>et al</i> (2009b)
	0,69-0,90	=	=	Couret <i>et al</i> (2009a)
Manipulations brutales	0,37-0,66	=	.	Lay <i>et al</i> (2008)
Contention nasale	0,73-0,97	=	↗	Tuchscherer <i>et al</i> (2002)
Chaleur	0,73-1	=	.	Messias de Braganca <i>et al</i> (1998)
	0,87-1	=	.	Machado-Neto <i>et al</i> (1987)
	0,88-1	=	.	Prunier <i>et al</i> (1997)
Froid	0,90-1,0	=	=	Bate et Hacker (1985b)
Peur des humains	0-1,0		=	Hemsworth <i>et al</i> (1999)

⁽¹⁾ La période gestationnelle pendant laquelle ont été appliqués aux truies les facteurs de stress ou les traitements pharmacologiques mimant un stress est exprimée en pourcentage de la durée totale de gestation (par exemple, 0 - 0,5 signifie « de la conception à mi gestation ») ; ⁽²⁾ Un point (.) indique une absence de donnée dans l'étude en question.

Tableau 2. Influence du stress prénatal sur le poids de naissance des jeunes ruminants.

Espèce	Traitement	Période gestationnelle ⁽¹⁾	Poids de naissance	Poids au sevrage ⁽²⁾	Références
Vache	ACTH	0,21-0,49	↗	.	Lay <i>et al</i> (1997)
	Chaleur	0,31-1,0	=	=	Shell <i>et al</i> (1995)
	Chaleur	0,61-1,0	↘	.	Collier <i>et al</i> (1982)
	Chaleur	0,80-1,0	↘	.	Adin <i>et al</i> (2009)
	Chaleur	0,84-1,0	↘	↘	Tao <i>et al</i> (2012)
	Froid	0,00-1,0	↘	.	Andreoli <i>et al</i> (1988)
	Transport	0,21-0,49	↗	.	Lay <i>et al</i> (1997)
Mouton	Chaleur	0,20-0,54	↘	.	McCrabb <i>et al</i> (1993)
	Tonte	0,54-1,0	↗	=	Corner <i>et al</i> (2006)
Chèvre	Chaleur	0,00-1,00	↘	.	Mellado <i>et al</i> (2000)
	ACTH	0,74-1,0	=	=	Roussel <i>et al</i> (2005)
	Transport	0,74-1,0	=	=	Roussel <i>et al</i> (2005)
	Manipulations brutales	0,76-1,0	=	=	Hild <i>et al</i> (2011)

⁽¹⁾ La période gestationnelle pendant laquelle ont été appliqués aux mères les facteurs de stress ou les traitements pharmacologiques mimant un stress est exprimée en pourcentage de la durée totale de gestation ;

⁽²⁾ Un point (.) indique une absence de donnée dans l'étude en question.

et à des défauts de croissance chez les veaux (White *et al* 2010).

D'autres études se sont attachées, non pas à mesurer l'occurrence de maladies, phénomène trop rare, mais à mesurer des marqueurs sanguins d'inflammation, pouvant témoigner d'affections subcliniques. La contention répétée au lasso nasal de truies en fin de gestation n'affecte pas les concentrations en protéines hépatiques de l'inflammation que sont l'haptoglobine, les protéines C-réactive et Sérum Amyloïde A (SAA) chez leurs porcelets à l'âge de deux mois (Collier *et al* 2011). Un stress social chronique pendant la même période de gestation n'altère pas les concentrations d'haptoglobine chez les porcelets au sevrage (Courret *et al* 2009b). La comparaison de porcelets âgés d'un mois nés de mères logées en cases individuelles ou collectives pendant la gestation ne montre pas non plus de différences dans les concentrations de TNF- α et de protéines de l'inflammation (Sorells *et al* 2006).

3 / Le stress pendant la gestation détériore les aptitudes maternelles de la mère

3.1 / Soins au jeune

La qualité de l'établissement du lien mère-jeune et des soins maternels est un autre élément crucial pour la survie du nouveau-né. Chez la brebis, des transports répétés associés à des stress d'isolement pendant le dernier tiers de gestation rédui-

sent, pendant les six premières heures après la mise bas, la propension de la mère à rester au contact de son petit lorsqu'un être humain se tient près du jeune (Roussel *et al* 2006). Cela n'est peut-être pas dû à un lien mère-jeune moins fort, mais au fait que les stimulations aversives engendrées par les humains auraient rendu ces femelles plus craintives vis-à-vis de l'être humain. En effet, dans une autre étude utilisant un modèle de stress différent, basé sur l'application de stress variés et répétés pendant le dernier tiers de gestation, ni la fréquence des soins aux jeunes pendant la première heure après la mise bas, ni la réactivité des brebis lorsque leur petit leur était retiré n'ont été modifiées (Coulon *et al* 2014). Les mères stressées émettaient juste moins de vocalisations basses que les mères témoins lorsque le petit leur était rendu. Des brebis soumises quotidiennement à des manipulations aversives de la part de l'expérimentateur pendant les cinq dernières semaines de gestation montraient même des soins corporels accrus à leurs agneaux durant les 24 premières heures après la naissance (Hild *et al* 2011). En revanche, la peur de l'être humain les empêchait de suivre leur agneau de près lorsque celui-ci était emmené par l'expérimentateur (Hild *et al* 2011). Chez le porc, la modification du groupe social de la femelle gestante à deux reprises en milieu ou en fin de gestation n'a pas d'impact sur le comportement maternel (Jarvis *et al* 2006). Cependant, des perturbations sociales plus fréquentes augmentent le temps passé couché ventralement par la truie les premiers jours après la mise bas,

réduisant ainsi l'accès des porcelets à la mamelle et témoignant d'une moins forte motivation de la truie à nourrir ses petits (Ringgenberg *et al* 2012).

Le stress prénatal pourrait avoir des effets trans-générationnels. Ainsi, des truies ayant subi un stress social en milieu ou en fin de gestation donnent naissance à des filles qui seront, lors de leur première lactation, plus agressives envers leurs porcelets, réagissant plus vivement à leur approche et tentant plus souvent de les mordre que les truies issues de mères non stressées (Jarvis *et al* 2006). Dans une autre étude, le même facteur de stress maternel a conduit à des filles réagissant plus vivement à l'approche de leur porcelet, et passant plus de temps couchées ventralement ou debout, limitant l'accès à leur mamelle (Rutherford *et al* 2014). Elles avaient des changements de posture plus fréquents, ce qui accroît les risques d'écrasement. Ces modifications comportementales étaient en effet associées à une mortalité post-natale accrue lorsque les jeunes truies étaient logées avec leurs petits dans des loges où elles bénéficiaient de liberté de déplacement.

3.2 / Flore maternelle

La flore digestive du jeune mammifère se développe pendant les premiers mois de vie. Sa première source d'ensemencement est la flore maternelle, transmise au contact avec la flore vaginale à la parturition, puis les fèces et le lait. Or, chez les macaques rhésus, un stress acoustique administré pendant 6 des 24

semaines de gestation réduit le nombre de lactobacilles et de bifidobactéries dans l'intestin du jeune pendant ses six premiers mois (Bailey *et al* 2004). Des résultats comparables sont observés au niveau fécal chez des bébés humains, dont les mères se sentaient stressées et présentaient effectivement des niveaux de cortisol salivaire élevés pendant la grossesse (Zijlmans *et al* 2015). Chez le rat, des injections de cortisone en fin de gestation réduisent les concentrations totales en bactéries Gram négatif dans l'intestin grêle des nouveau-nés (Schiffrin *et al* 1993). Il n'existe pas d'études similaires chez les animaux de rente. Il est possible que ces altérations de la flore du jeune résultent de changements initialement induits sur la flore maternelle. Néanmoins, elles pourraient aussi être dues à des caractéristiques intrinsèques des nouveau-nés stressés avant la naissance, puisque par exemple, le fait de naître avec un retard de croissance intra-utérin modifie la flore par rapport aux frères et sœurs de portée nés avec un poids normal, en augmentant le nombre de bactéries adhérant à la paroi intestinale des porcelets (D'Inca *et al* 2010). De tels changements de flore pourraient avoir des conséquences importantes, car les bactéries commensales sont impliquées dans la protection du porcelet et du veau contre les diarrhées néonatales (Abe *et al* 1995).

3.3 / Production de colostrum

La consommation de colostrum pendant les premières heures de vie extra-utérine apporte l'énergie nécessaire au jeune pour sa thermorégulation et des facteurs immunitaires, notamment des immunoglobulines G (IgG). La prise insuffisante de colostrum est une cause majeure de mortalité des mammifères d'élevage avant leur sevrage (Tyler *et al* 1998, Devillers *et al* 2011, Quesnel *et al* 2015 ce numéro). Or le stress prénatal, et particulièrement les stress thermiques, modifieraient l'acquisition d'immunoglobulines G maternelles par la progéniture après la prise de colostrum. Chez le porc, l'exposition au froid (5 vs 18°C) pendant les dix derniers jours de gestation augmenterait de 12% en moyenne les concentrations d'IgG circulantes chez le porcelet après la prise de colostrum (Bate et Hacker 1985a). En revanche, l'exposition à une chaleur élevée pendant les deux dernières semaines de gestation les diminuerait de 30 à 35% (Machado-Neto *et al* 1987). Des génisses nées de vaches exposées à la chaleur estivale pendant les 45 derniers jours de gestation avaient des concentrations sériques en IgG après la prise de colostrum de 30% plus faibles que des génisses nées de mères ayant bénéficié d'un système de refroidissement (Tao *et al* 2012). Une diminution de 6% de la

concentration plasmatique en IgG des porcelets a aussi été observée suite à un stress de contention maternelle pendant la gestation (Tuchscherer *et al* 2002), mais pas après un stress social (Courret *et al* 2009b).

Plusieurs études ont cherché à préciser si la moindre immunité passive du jeune était liée à une détérioration de la composition ou de la quantité du colostrum produit par les mères. Dans l'étude de Machado-Neto *et al* (1987), la teneur en IgG du colostrum tendait effectivement à être réduite de 13% par la chaleur. Chez la vache laitière, un stress de chaleur pendant les trois dernières semaines de gestation conduit à la production d'un colostrum moins riche en énergie et en protéines, y compris en IgG (- 19%) et IgA (- 47%) (Nardone *et al* 1997). En revanche, des études basées sur la comparaison de saisons, et qui impliquent potentiellement d'autres facteurs que les conditions thermiques, ne rapportent pas de différence de composition du colostrum en IgG entre l'été et les autres mois de l'année (Shearer *et al* 1992, Lacetera *et al* 2002). Chez le porc, le stress de contention ou un stress social pendant la gestation n'ont pas eu d'effet sur la teneur en IgG du colostrum (Tuchscherer *et al* 2002, Courret *et al* 2009b). Hormis la composition, la quantité totale de colostrum produite par la mère pourrait varier, comme cela a été observé après un stress de chaleur chez la vache (Adin *et al* 2009). A notre connaissance, l'impact du stress maternel sur le volume de colostrum produit par la truie n'a jamais été étudié, sans doute du fait de la difficulté à mesurer ce paramètre dans cette espèce. La moindre acquisition d'IgG par le nouveau-né pourrait aussi être due à une aptitude diminuée du porcelet à téter ou à absorber ces immunoglobulines au niveau de la paroi intestinale, comme développé plus loin (cf. § 4.1).

Les lymphocytes T mémoires qui colonisent la glande mammaire pendant la gestation, et les cellules productrices d'anticorps qui s'y installent au cours de la lactation, sont des cellules qui ont d'abord mûri au contact d'antigènes rencontrés dans les voies respiratoires ou le tube digestif (Salmon *et al* 2009). On pourrait donc s'attendre à une influence de problèmes de santé subcliniques pendant la gestation sur la composition du colostrum en facteurs immunitaires, mais cela n'a presque pas été étudié. Il a été montré chez la vache que les mammites pré-partum réduisaient le volume de colostrum produit et la quantité de protéines totales exportées, y compris d'IgG (Maunsell *et al* 1998). Dans une autre étude de terrain, il a été rapporté qu'un nombre de cellules somatiques élevé dans le colostrum, indicateur

d'un problème infectieux dans la mamelle, était associé à une teneur plus basse en immunoglobulines (Gulliksen *et al* 2008).

4 / Le stress pendant la gestation affecte l'immunité du jeune

4.1 / L'immunité passive

La moindre immunité passive des jeunes, observée dans certains cas de stress prénatal pourrait ne pas être due uniquement à une détérioration de la qualité et (ou) de la quantité de colostrum produit par la mère, mais à celle de la capacité du jeune à acquérir cette immunité passive. En effet, des concentrations sanguines en IgG diminuées sont rapportées chez des porcelets nés de truies stressées en fin de gestation alors que la concentration en IgG du colostrum de leur mère n'était pas modifiée (Tuchscherer *et al* 2002). Cette diminution pourrait alors être due à une baisse de la consommation individuelle de colostrum par les nouveau-nés, mais il n'existe pas de données dans la littérature pour étayer cette hypothèse.

Il est aussi possible que le stress prénatal affecte la capacité de la muqueuse digestive du nouveau-né à transférer les IgG maternelles de la lumière du tube digestif vers la circulation sanguine. Chez le veau, une étude montre que l'exposition des mères à de fortes chaleurs pendant la gestation diminue les teneurs en IgG dans le plasma de leurs nouveau-nés alors même que la teneur du colostrum en IgG n'est pas modifiée et que les veaux ont consommé autant de colostrum que des veaux témoins (Tao *et al* 2012). L'aptitude de l'intestin du nouveau-né à transporter sans les dégrader de grosses protéines de la lumière digestive vers la circulation sanguine est un phénomène très limité dans le temps, qui se met en place juste avant le terme, et implique des signaux biologiques possiblement différents d'une espèce à l'autre (Sangild 2003). Dans l'espèce porcine, le cortisol pourrait être impliqué (Bate et Hacker 1985a et b, Machado-Neto *et al* 1987). La cortisolémie fœtale augmente les derniers jours avant la naissance, puis décroît graduellement après celle-ci jusqu'à atteindre des niveaux similaires à ceux de l'adulte. Il a été suggéré que l'augmentation de la cortisolémie est un signal favorisant la perméabilité digestive, puis que sa diminution induit la maturation et la fermeture de l'épithélium digestif (Bate *et al* 1991). Ainsi, la synthèse de cortisol par l'organisme maternel en réponse à des facteurs de stress environnementaux induirait une élévation prématurée de la

cortisolémie du fœtus, et donc une maturation prématurée de son tube digestif, réduisant ainsi la courte fenêtre de temps pendant laquelle le colostrum est au contact d'une muqueuse digestive perméable aux IgG.

4.2 / L'immunité innée

L'immunité innée constitue la partie du système immunitaire capable de répondre sans apprentissage préalable à l'intrusion dans les tissus de cellules ou particules étrangères à l'organisme. Cette réponse est essentiellement mise en œuvre par les leucocytes polynucléaires (neutrophiles, basophiles, éosinophiles, mastocytes), les monocytes et les cellules tueuses naturelles (figure 2). Concernant l'immunité innée, c'est surtout l'effet du stress prénatal sur la réponse inflammatoire (cf. encadré 2) qui a été largement étudiée chez le porc. Le lipopolysaccharide (LPS) est un extrait de membrane de bactéries *E. coli* qui stimule les monocytes et les macrophages aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*, où il induit une réponse inflammatoire brève mais systémique. *In vitro*, on observe une diminution de la réactivité des cellules immunitaires au LPS : moindre production de la cytokine inflammatoire TNF- α par les cellules sanguines chez les porcelets âgés de deux mois mais pas chez les plus jeunes (Couret *et al* 2009b), plus faible réponse proliférative à un jour et à 35 jours d'âge (Tuchscherer *et al* 2002). La capacité des monocytes à produire de l'oxyde nitrique (NO) après stimulation au LPS n'est en revanche pas

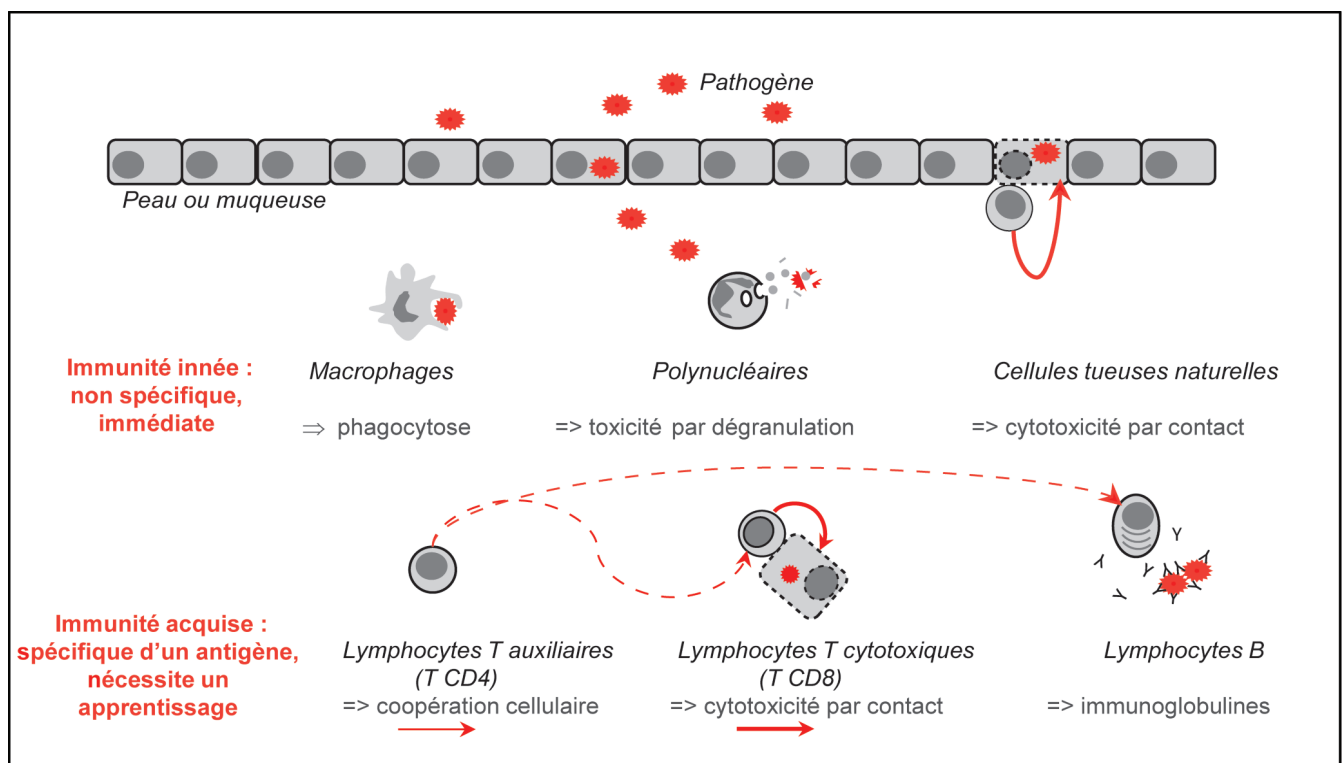
affectée par un stress maternel en milieu de gestation (Lay *et al* 2011). Les résultats des études *in vivo* sont contradictoires. En réponse à une injection de LPS, un stress de la truie en fin de gestation a été rapporté comme accroissant la réponse de fièvre (de Groot *et al* 2007), la production d'IL-6 et de SAA, mais diminuant celle du cortisol et du TNF- α (Collier *et al* 2011), ou n'affectant ni la production d'IL-6 ni de cortisol (Couret *et al* 2009a).

Les effets du stress prénatal sur la réactivité au LPS pourraient être différents selon le sexe de la progéniture : la réponse de fièvre n'est accrue que chez les femelles alors que la moindre sécrétion de TNF- α et de cortisol n'est observée que chez les mâles (de Groot *et al* 2007, Collier *et al* 2011). Des effets spécifiques selon le sexe sont aussi rapportés concernant d'autres aspects de la réponse immunitaire tels que la mesure de la prolifération des lymphocytes porcins en réponse à un antigène (Couret *et al* 2009a). Chez la chèvre, les conséquences du stress prénatal sur la réactivité émotionnelle des chevreaux dépendent aussi de leur sexe (Roussel *et al* 2005). Chez les rongeurs, une influence du sexe de la descendance sur les conséquences comportementales, neuroendocriniennes et immunitaires du stress prénatal a aussi été mise en évidence (Klein et Rager 1995, Coe *et al* 1996, Weinstock 2007). Les petits mâles rongeurs sont plus affectés que leurs sœurs, peut-être en raison d'une plus grande perméabilité de leur placenta au cortisol (Montano *et al* 1991).

De même, chez le porc (Klemcke et Christenson 1996), le mouton (Braun *et al* 2009) et l'être humain (Stark *et al* 2009), les placentas des fœtus femelles présentent une plus forte expression ou une plus forte activité de l'enzyme 11 β -hydroxystéroïde deshydrogénase de type 2, responsable de la dégradation du cortisol en cortisone inactive, que les placentas des mâles. Ainsi, les fœtus femelles pourraient être davantage protégés que les fœtus mâles d'une élévation du cortisol maternel.

Les problèmes de santé subcliniques qui se manifestent chez les mères en situation de stress (cf. partie 1) pourraient également avoir un impact sur le développement de l'immunité innée du jeune. Chez la souris, il a été montré que l'induction d'une réponse inflammatoire systémique de courte durée (moins de 24 h) en milieu de gestation conduit à l'élévation de cytokines inflammatoires dans le sang maternel, mais aussi dans le liquide amniotique (Mandal *et al* 2013). Dès 2-3 semaines d'âge et jusqu'à l'âge adulte, la progéniture exposée *in utero* à ces médiateurs inflammatoires maternels exprime un phénotype « pro-inflammatoire », en réagissant plus fortement que la progéniture témoin lors de stimulations pro-inflammatoires ultérieures. Cette hyperréactivité ne présente pas que des atouts puisqu'elle constitue un facteur aggravant pour le développement de maladies auto-immunes (Mandal *et al* 2013). Il n'est pas évident que les cytokines produites dans le compartiment maternel franchissent directement

Figure 2. Les acteurs de l'immunité innée et de l'immunité acquise.



la barrière placentaire pour influencer le système immunitaire fœtal. En revanche, on sait que le placenta est lui-même producteur de cytokines inflammatoires, ainsi que les villosités et le chorion placentaires et que cette production peut être modifiée dans les situations d'infection ou d'inflammation maternelle (Hauguel-de Mouzon et Guerre-Millo 2006). Ces résultats proviennent néanmoins d'études menées majoritairement chez les rongeurs, et il n'y a pas d'études permettant de déterminer si cela se passe de la même façon chez les ongulés domestiques.

4.3 / L'immunité acquise

L'immunité acquise constitue la partie du système immunitaire responsable des réponses spécifiques d'antigène, qui nécessitent un apprentissage et se développent après une première rencontre avec l'antigène. Les acteurs principaux de ces réponses sont *i)* les lymphocytes B, producteurs d'immunoglobulines, *ii)* les lymphocytes T cytotoxiques, qui expriment le marqueur CD8 à leur surface et qui provoquent la lyse des cellules infectées par un virus ou une bactérie intracellulaire et *iii)* les lymphocytes T auxiliaires, qui expriment le marqueur CD4 et collaborent avec les lymphocytes B et T CD8 pour les aider à développer une réponse spécifique d'antigène (figure 2). Les lymphocytes T sont produits par le thymus. Chez le porc, un stress survenant en fin de gestation diminuerait la taille du thymus chez le nouveau-né (Tuchscherer *et al* 2002) et le nombre de lymphocytes circulant dans le sang ainsi que le rapport lymphocytes T auxiliaires / lymphocytes T cytotoxiques T CD4/ T CD8 (Couret *et al* 2009b). Il est difficile de déterminer si ces altérations sont en mesure de diminuer la capacité à développer une immunité acquise contre des pathogènes. Néanmoins, dans l'étude de Tuchscherer *et al* (2002), la fréquence de porcelets malades et la mortalité avant sevrage étaient accrues chez les porcelets stressés avant la naissance.

Il a été tenté d'établir les conséquences fonctionnelles de ces altérations, par exemple en étudiant la réponse des jeunes à des challenges vaccinaux *in vivo*. Dans ces études, les jeunes dont les mères avaient été stressées pendant la gestation ont été vaccinés quelques semaines après la naissance contre un antigène, et le développement de leur réponse immunitaire spécifique à l'antigène a été mesuré. Cette réponse implique en particulier le développement de lymphocytes B producteurs d'immunoglobulines capables de se lier à l'antigène, et la prolifération de lymphocytes T également spécifiques de cet antigène. Suite à un stress social imposé aux mères pendant la gestation, la production d'immunoglobulines et la

réponse proliférative des lymphocytes spécifiques à l'ovalbumine, après vaccination des porcelets allaités contre cet antigène, n'étaient pas affectées (Couret *et al* 2009a). De même, la réponse en anticorps à une immunisation contre des globules rouges de mouton n'était pas modifiée par l'injection d'ACTH ou par un stress lié à des manipulations rudes en milieu de gestation (Lay *et al* 2011). Chez le veau, l'exposition de la mère à un stress thermique pendant la gestation n'altère pas non plus la réponse en anticorps à une immunisation contre l'ovalbumine (Tao *et al* 2012). En revanche, des approches *in vitro* montrent que le stress prénatal affecte d'autres fonctions lymphocytaires, comme leur capacité à proliférer après stimulation polyclonale. Chez le porc, cette fonction se trouve soit accrue (Couret *et al* 2009a et b), soit décriue (Tuchscherer *et al* 2002) par le stress prénatal. Ces altérations s'observent chez le nouveau-né et jusqu'à un ou deux mois d'âge au minimum. Chez les bovins, un stress de chaleur chez les mères pendant la gestation diminue la prolifération lymphocytaire des génisses âgées de deux mois (Tao *et al* 2012). Néanmoins, cet effet du stress prénatal pourrait ne toucher que les lymphocytes sanguins, puisque la prolifération des lymphocytes de la rate et du thymus n'a pas été modifiée dans l'unique étude qui s'y est intéressée chez le porc (Couret *et al* 2009a).

Il est à noter que les effets immunitaires du stress prénatal pourraient être variables selon la période à laquelle surviendrait le stress pendant la gestation. Ainsi, chez le porc, un stress social ou des injections d'ACTH auraient plus d'impact s'ils sont appliqués en fin plutôt qu'en milieu de gestation (Otten *et al* 2007, Couret *et al* 2009a), sachant que dans les deux cas ils surviennent après la mise en place des structures lymphoïdes primaires. En revanche, il est connu que la sensibilité du cerveau à certaines hormones, par exemple au cortisol, se met en place en fin de gestation et est affectée par le stress prénatal (cf. revue de Roussel *et al* 2007). Si la sensibilité des cellules immunitaires au cortisol se met en place à la même période du développement, cela pourrait expliquer pourquoi les effets du stress dépendent de la période de gestation à laquelle ils sont appliqués. Cette hypothèse serait en accord avec nos observations. En effet, *in vitro*, les lymphocytes issus du thymus de porcelets stressés en fin de gestation sont plus sensibles à l'inhibition de la prolifération par le cortisol que ceux issus de porcelets témoins, alors que les lymphocytes issus de porcelets stressés en milieu de gestation présentent une sensibilité normale au cortisol (Couret *et al* 2009a). *In vivo*, ces différences de sensibilité au cortisol s'observent égale-

ment : l'administration d'ACTH à des porcelets stressés avant la naissance en fin de gestation conduit à une inhibition plus sévère de la prolifération des lymphocytes sanguins que chez des porcelets témoins (Tuchscherer *et al* 2002).

Enfin, l'exposition à un environnement sanitaire stimulant de façon répétée le système immunitaire maternel pourrait aussi avoir un impact sur le développement de l'immunité acquise du jeune. En effet, dans les populations humaines, l'exposition de la mère enceinte à certaines infections parasitaires comme les filarioses pourrait rendre l'enfant soit résistant, soit au contraire plus sensible à ce même parasite qu'un enfant né de mère non infectée, selon le type de réponse (résistance ou tolérance) que le fœtus aura développé *in utero* contre le parasite (Dauby *et al* 2012). Les infections parasitaires helminthiques maternelles pourraient aussi nuire au développement de certaines réponses vaccinales, car elles auraient pour effet d'« éduquer » le système immunitaire du fœtus à développer des réponses de type antiparasitaire, qui sont en quelque sorte antagonistes au développement de réponses contre les pathogènes intracellulaires, par exemple les mycobactéries. Néanmoins, il n'est pas évident que de tels effets soient transposables aux ongulés domestiques. En effet, le placenta des ongulés est moins perméable aux grosses molécules que celui des primates (Faber *et al* 1992). Or, chez l'espèce humaine une partie de cette éducation *in utero* se ferait grâce aux immunoglobulines maternelles, qui franchissent la barrière entre le fœtus et le placenta, alors que le transfert des immunoglobulines maternelles au jeune n'a lieu qu'après la naissance *via* le colostrum chez les ongulés.

Conclusion

Les données réunies dans cet article de synthèse montrent que chez le porc et les ruminants, certains facteurs de stress maternel pendant la gestation pourraient altérer des paramètres qui jouent un rôle dans la survie du jeune, comme le transfert de l'immunité passive ou les défenses immunitaires propres du nouveau-né. Les facteurs de stress de nature climatique, notamment l'exposition à la chaleur, pourraient avoir des effets particulièrement importants. Néanmoins, peu d'études expérimentales ont démontré des effets clairs sur la santé, la croissance et la survie néonatale. Nous ne disposons pas de données épidémiologiques, collectées sur des effectifs d'animaux suffisamment grands pour évaluer les conséquences en élevage. Par ailleurs, il faut garder à l'esprit que même si les effets du stress prénatal sur la survie semblent modestes, le stress des femelles gestan-

tes dans les élevages reste une question éthique majeure parce qu'il dégrade le

bien-être des mères, mais aussi celui de leur progéniture en modifiant leur réac-

tivité émotionnelle au stress (Braastad 1998).

Références

- Abe F., Ishibashi N., Shimamura S., 1995. Effect of administration of bifidobacteria and lactic acid bacteria to newborn calves and piglets. *J. Dairy Sci.*, 78, 2838-2846.
- Adin G., Gelman A., Solomon R., Flamenbaum I., Nikbachat M., Yosef E., Zenou A., Shamay A., Feuermann Y., Majeesh S.J., Miron J., 2009. Effects of cooling dry cows under heat load conditions on mammary gland enzymatic activity, intake of food and water, and performance during the dry period and after parturition. *Livest. Sci.*, 124, 189-195.
- Andreoli K.M., Minton J.E., Spire M.F., Schalles R.R., 1988. Influence of prepartum exposure of beef heifers to winter weather on concentrations of plasma energy-yielding substrates, serum hormones and birth-weight of calves. *Theriogenology*, 29, 631-642.
- Arnott G., Roberts D., Rooke J.A., Turner S.P., Lawrence A.B., Rutherford K.M.D., 2012. BOARD INVITED REVIEW: The importance of the gestation period for welfare of calves: maternal stressors and difficult births. *J. Anim. Sci.*, 90, 5021-5034.
- Bailey M.T., Avitsur R., Engler H., Padgett D.A., Sheridan J.F., 2004. Physical defeat reduces the sensitivity of murine splenocytes to the suppressive effects of corticosterone. *Brain Behav. Immun.*, 18, 416-424.
- Barbazanges A., Piazza P.V., Le Moal M., Maccari S., 1996. Maternal glucocorticoid secretion mediates long-term effects of prenatal stress. *J. Neurosci.*, 16, 3943-3949.
- Bate L.A., Hacker R.R., 1985a. The influence of the sow's adrenal activity on the ability of the piglet to absorb IgG from colostrum. *Can. J. Anim. Sci.*, 65, 77-85.
- Bate L.A., Hacker R.R., 1985b. The influence of environmental temperature during late gestation and soon after birth on IgG absorption by newborn piglet. *Can. J. Anim. Sci.*, 65, 87-93.
- Bate L.A., Ireland W., Connell B.J., Grimmelt B., 1991. Development of the small intestine of piglets in response to prenatal elevation of glucocorticoids. *Histol. Histopathol.*, 6, 207-216.
- Baxter E.M., Jarvis S., Palarea-Albaladejo J., Edwards S.A., 2012. The Weaker Sex? The Propensity for Male-Biased Piglet Mortality. *PLoS ONE*, 7, e30318.
- Bleul U., 2011. Risk factors and rates of perinatal and postnatal mortality in cattle in Switzerland. *Livest. Sci.*, 135, 257-264.
- Blois S.M., Joachim R., Kandil J., Margni R., Tometten M., Klapp B.F., Arck P.C., 2004. Depletion of CD8⁺ cells abolishes the pregnancy protective effect of progesterone substitution with dydrogesterone in mice by altering the Th1/Th2 cytokine profile. *J. Immunol.*, 172, 5893-5899.
- Boddicker R.L., Seibert J.T., Johnson J.S., Pearce S.C., Selsby J.T., Gabler N.K., Lucy M.C., Saffranski T.J., Rhoads R.P., Baumgard L.H., Ross J.W., 2014. Gestational heat stress alters postnatal offspring body composition indices and metabolic parameters in pigs. *Plos One*, 9, e110859.
- Braastad B.O., 1998. Effects of prenatal stress on behaviour of offspring of laboratory and farmed animals. *Appl. Anim. Behav. Sci.*, 61, 159-180.
- Braun T., Li S.F., Sloboda D.M., Li W., Audette M.C., Moss T.J.M., Matthews S.G., Polglase G., Nitsos I., Newnham J.P., Challis J.R.G., 2009. Effects of Maternal Dexamethasone Treatment in Early Pregnancy on Pituitary-Adrenal Axis in Fetal Sheep. *Endocrinology*, 150, 5466-5477.
- Broom D.M., Mendl M.T., Zanella A.J., 1995. A comparison of the welfare of sows in different housing conditions. *Anim. Sci.*, 61, 369-385.
- Class Q.A., Lichtenstein P., Langstrom N., D'Onofrio B.M., 2011. Timing of Prenatal Maternal Exposure to Severe Life Events and Adverse Pregnancy Outcomes: A Population Study of 2.6 Million Pregnancies. *Psychosom. Med.*, 73, 234-241.
- Coe L.C., Lubach G.R., Karaszewski J.W., Ershler W.B., 1996. Prenatal endocrine activation alters postnatal cellular immunity in infant monkeys. *Brain Beh. Immun.*, 10, 221-234.
- Collier R.J., Doelger S.G., Head H.H., Thatcher W.W., Wilcox C.J., 1982. Effects of Heat Stress during Pregnancy on Maternal Hormone Concentrations, Calf Birth Weight and Postpartum Milk Yield of Holstein Cows. *J. Anim. Sci.*, 54, 309-319.
- Collier C.T., Williams P.N., Carroll J.A., Welsh Jr T.H., Laurenz J.C., 2011. Effect of maternal restraint stress during gestation on temporal lipopolysaccharide-induced neuroendocrine and immune responses of progeny. *Dom. Anim. Endocrinol.*, 40, 40-50.
- Corner R.A., Kenyon P.R., Stafford J.K., West D.M., Oliver M.H., 2006. The effect of mid-pregnancy shearing or yarding stress on ewe post-natal behaviour and the birth weight and post-natal behaviour of their lambs. *Livest. Sci.*, 102, 121-129.
- Coulon M., Levy F., Ravel C., Nowak R., Boissy A., 2014. Mild effects of gestational stress and social reactivity on the onset of mother-young interactions and bonding in sheep. *Stress*, 17, 460-470.
- Couret D., Prunier A., Mounier A.M., Thomas F., Oswald I.P., Merlot E., 2009a. Comparative effects of a prenatal stress occurring during early or late gestation on pig immune response. *Physiol. Behav.*, 98, 498-504.
- Couret D., Jamin A., Kuntz-Simon G., Prunier A., Merlot E., 2009b. Maternal stress during late gestation has moderate but long-lasting effects on the immune system of the piglets. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 131, 17-24.
- Couret D., Otten W., Puppe B., Prunier A., Merlot E., 2009c. Behavioural, endocrine and immune responses to repeated social stress in pregnant gilts. *Animal*, 3, 118-127.
- Coussons-Read M.E., Okun M.L., Nettles C.D., 2007. Psychosocial stress increases inflammatory markers and alters cytokine production across pregnancy. *Brain Behav. Immun.*, 21, 343-350.
- Coussons-Read M.E., Lobel M., Carey J.C., Kreither M.O., D'Anna K., Argys L., Ross R.G., Brandt C., Cole S., 2012. The occurrence of preterm delivery is linked to pregnancy-specific distress and elevated inflammatory markers across gestation. *Brain Behav. Immun.*, 26, 650-659.
- Dauby N., Goetghebuer T., Kollmann T.R., Levy J., Marchant A., 2012. Uninfected but not unaffected: chronic maternal infections during pregnancy, fetal immunity, and susceptibility to postnatal infections. *Lancet Infect. Dis.*, 12, 330-340.
- D'Inca R., Kloareg M., Gras-Le Guen C., Le Huerou-Luron I., 2010. Intrauterine Growth Restriction Modifies the Developmental Pattern of Intestinal Structure, Transcriptomic Profile, and Bacterial Colonization in Neonatal Pigs. *J. Nutr.*, 140, 925-931.
- de Groot J., Kranendonk G., Fillerup M., Hopster H., Boersma W.J.A., Hodgson D., Van Reenen C.G., Taverne M., 2007. Response to LPS in female offspring from sows treated with cortisol during pregnancy. *Physiol. Behav.*, 90, 612-618.
- Denis M., Henrique E., Chidaine B., Tircot A., Bougeard S., Fravalo P., 2011. Campylobacter from sows in farrow-to-finish pig farms: Risk indicators and genetic diversity. *Vet. Microbiol.*, 154, 163-170.
- Devillers N., Le Dividich J., Prunier A., 2011. Influence of colostrum intake on piglet survival and immunity. *Animal*, 5, 1605-1612.
- do Amaral B.C., Connor E.E., Tao S., Hayen M.J., Bubolz J.W., Dahl G.E., 2011. Heat stress abatement during the dry period influences metabolic gene expression and improves immune status in the transition period of dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 94, 86-96.
- Faber J.J., Thornburg K.L., Binder N.D., 1992. Physiology of placental-transfer in mammals. *Am. Zool.*, 32, 343-354.
- Fowden A.L., Giussani D.A., Forhead A.J., 2006. Intrauterine Programming of Physiological Systems: Causes and Consequences. *Physiology*, 21, 29-37.
- Grun V., Schmucker S., Schalk C., Flaeger B., Stefanski V., 2014. Characterization of the adaptive immune response following immunization in pregnant sows (*Sus scrofa*) kept in two different housing systems. *J. Anim. Sci.*, 92, 3388-3397.
- Gulliksen S.M., Lie K.I., Solverod L., Osteras O., 2008. Risk factors associated with colostrum quality in Norwegian dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 91, 704-712.
- Hauguel-de Mouzon S., Guerre-Millo M., 2006. The placenta cytokine network and inflammatory signals. *Placenta*, 27, 794-798.

- Hausmann M.F., Carroll J.A., Weesner G.D., Daniels M.J., Matteri R.L., Lay D.C., 2000. Administration of ACTH to restrained, pregnant sows alters their pigs' hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. *J. Anim. Sci.*, 78, 2399-2411.
- Hemsworth P.H., 2003. Human-animal interactions in livestock production. *Appl. Anim. Behav. Sci.*, 81, 185-198.
- Hemsworth P.H., Pedersen V., Cox M., Cronin G.M., Coleman G.J., 1999. A note on the relationship between the behavioural response of lactating sows to humans and the survival of their piglets. *Appl. Anim. Behav. Sci.*, 65, 43-52.
- Hild S., Coulon M., Schroeder A., Andersen I.L., Zanella A.J., 2011. Gentle vs. aversive handling of pregnant ewes: I. Maternal cortisol and behavior. *Physiol. Behav.*, 104, 384-391.
- Hulbert L.E., McGlone J.J., 2006. Evaluation of drop versus trickle-feeding systems for crated or group-penned gestating sows. *J. Anim. Sci.*, 84, 1004-1014.
- Jarvis S., Moinard C., Robson S.K., Baxter E., Ormandy E., Douglas A.J., Seckl J.R., Russell J.A., Lawrence A.B., 2006. Programming the offspring of the pig by prenatal social stress: Neuroendocrine activity and behaviour. *Horm. Behav.*, 49, 68-80.
- Joachim R., Zenclussen A.C., Polgar B., Douglas A.J., Fest F., Knackstedt M., Klapp B.F., Arck P.C., 2003. The progesterone derivative dydrogesterone abrogates murine stress-triggered abortion by inducing a Th2 biased local immune response. *Steroids*, 68, 931-940.
- Karlen G.A.M., Hemsworth P.H., Gonyou H.W., Fabrega E., Strom A.D., Smits R.J., 2007. The welfare of gestating sows in conventional stalls and large groups on deep litter. *Appl. Anim. Behav. Sci.*, 105, 87-101.
- Klein S.L., Rager D.R., 1995. Prenatal stress alters immune function in the offspring of Rats. *Dev. Psychobiol.*, 28, 321-336.
- Klemcke H.G., Christenson R.K., 1996. Porcine placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity. *Biol. Reprod.*, 55, 217-223.
- Kranendonk G., Hopster H., Fillerup M., Ekkel E.D., Mulder E.J.H., Wiegant V.M., Taverne M.A.M., 2006. Lower birth weight and attenuated adrenocortical response to ACTH in offspring from sows that orally received cortisol during gestation. *Domest. Anim. Endocrinol.*, 30, 218-238.
- Lacetera N., Bernabucci U., Ronchi B., Scalia D., Nardone A., 2002. Moderate summer heat stress does not modify immunological parameters of Holstein dairy cows. *Int. J. Biometeorol.*, 46, 33-37.
- Lay D.C., Randel R.D., Friend T.H., Carroll J.A., Welsh T.H., Jenkins O.C., Neuendorff D.A., Bushong D.M., Kapp G.M., 1997. Effects of prenatal stress on the fetal calf. *Domest. Anim. Endocrinol.*, 14, 73-80.
- Lay D.C., Kattesh H.G., Cunnick J.E., Daniels M.J., Kranendonk G., McMunn K.A., Toscano M.J., Roberts M.P., 2011. Effect of prenatal stress on subsequent response to mixing stress and a lipopolysaccharide challenge in pigs. *J. Anim. Sci.*, 89, 1787-1794.
- Lay D.C., Kattesh H.G., Cunnick J.E., Daniels M.J., McMunn K.A., Toscano M.J., Roberts M.P., 2008. Prenatal stress effects on pig development and response to weaning. *J. Anim. Sci.*, 86, 1316-1324.
- Machado-Neto R., Graves C.N., Curtis S.E., 1987. Immunoglobulins in piglets from sows heat-stressed prepartum. *J. Anim. Sci.*, 65, 445-455.
- Mack L.A., Lay D.C., Eicher S.D., Johnson A.K., Richert B.T., Pajor E.A., 2014. Growth and reproductive development of male piglets are more vulnerable to midgestation maternal stress than that of female piglets. *J. Anim. Sci.*, 92, 530-548.
- Mandal M., Donnelly R., Elkabes S., Zhang P., Davini D., David B.T., Ponzio N.M., 2013. Maternal immune stimulation during pregnancy shapes the immunological phenotype of offspring. *Brain Behav. Immun.*, 33, 33-45.
- Maunsell F.P., Morin D.E., Constable P.D., Hurley W.L., McCoy G.C., Kakoma I., Isaacson R.E., 1998. Effects of mastitis on the volume and composition of colostrum produced by Holstein cows. *J. Dairy Sci.*, 81, 1291-1299.
- McCrabb G.J., McDonald B.J., Hennoste L.M., 1993. Heat-stress during mid-pregnancy in sheep and the consequences for placental and fetal growth. *J. Agric. Sci.*, 120, 265-271.
- Mellado M., Vera T., Meza-Herrera C., Ruiz F., 2000. A note on the effect of air temperature during gestation on birth weight and neonatal mortality of kids. *J. Agric. Sci.*, 135, 91-94.
- Merlot E., 2004. Conséquences du stress sur la fonction immunitaire chez les animaux d'élevage. *INRA Prod. Anim.*, 17, 255-264.
- Merlot E., Couret D., Otten W., 2008. Prenatal stress, fetal imprinting and immunity. *Brain Behav. Immun.*, 22, 42-51.
- Merlot E., Quesnel H., Prunier A., 2013. Prenatal stress, immunity and neonatal health in farm animal species. *Animal*, 7, 2016-2025.
- Messias de Braganca M. and Prunier A., 1999. Effects of low feed intake and hot environment on plasma profiles of glucose, nonesterified fatty acids, insulin, glucagon, and IGF-I in lactating sows. *Domest. Anim. Endocrinol.*, 16, 89-101.
- Messias de Braganca M., Mounier A.M., Prunier A., 1998. Does feed restriction mimic the effects of increased ambient temperature in lactating sows? *J. Anim. Sci.*, 76, 2017-2024.
- Montano M.M., Wang M.H., Even M.D., Vomsaal F.S., 1991. Serum corticosterone in fetal mice - sex-differences, circadian changes, and effect of maternal stress. *Physiol. Behav.*, 50, 323-329.
- Nardone A., Lacetera N., Bernabucci U., Ronchi B., 1997. Composition of colostrum from dairy heifers exposed to high air temperatures during late pregnancy and the early postpartum period. *Physiol. Behav.*, 80, 838-844.
- Otten W., Kanitz E., Tuchscherer M., Nürnberg G., 2001. Effects of prenatal restraint stress on hypothalamic-pituitary-adrenocortical and sympatho-adrenomedullary axis in neonatal pigs. *Anim. Sci.*, 73, 279-287.
- Otten W., Kanitz E., Tuchscherer M., Puppe B., Nürnberg G., 2007. Repeated administrations of adrenocorticotrophic hormone during gestation in gilts: Effects on growth, behaviour and immune responses of their piglets. *Livest. Sci.*, 106, 261-270.
- Prunier A., de Bragança M.M., Le Dividich J., 1997. Influence of high ambient temperature on performance of reproductive sows. *Livest. Prod. Sci.*, 52, 123-133.
- Quesnel H., Gondret F., Merlot E., Farmer C., 2015. Influences maternelles sur la consommation de colostrum et la survie néonatale du porcelet. *INRA Prod. Anim.*, 28, 295-304.
- Ringgenberg N., Bergeron R., Meunier-Salaün M.C., Devillers N., 2012. Impact of social stress during gestation and environmental enrichment during lactation on the maternal behavior of sows. *Appl. Anim. Behav. Sci.*, 136, 126-135.
- Rose N., Larour G., Le Digerher G., Eveno E., Jolly J.P., Blanchard P., Oger A., Le Dimna M., Jestin A., Madec F., 2003. Risk factors for porcine post-weaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) in 149 French farrow-to-finish herds. *Prev. Vet. Med.*, 61, 209-225.
- Roussel S., Boissy A., Montigny D., Hemsworth P.H., Duvaux-Ponter C., 2005. Gender-specific effects of prenatal stress on emotional reactivity and stress physiology of goat kids. *Horm. Behav.*, 47, 256-266.
- Roussel S., Hemsworth P.H., Leruste H., White C., Duvaux-Ponter C., Nowak R., Boissy A., 2006. Repeated transport and isolation during pregnancy in ewes: Effects on the reactivity to humans and to their offspring after lambing. *Appl. Anim. Behav. Sci.*, 97, 172-189.
- Roussel S., Merlot E., Boissy A., Duvaux-Ponter C., 2007. Le stress prénatal : état des connaissances et conséquences potentielles en élevage. *INRA Prod. Anim.*, 20, 81-86.
- Rutherford K.M.D., Piastowska-Ciesielska A., Donald R.D., Robson S.K., Ison S.H., Jarvis S., Brunton P.J., Russell J.A., Lawrence A.B., 2014. Prenatal stress produces anxiety prone female offspring and impaired maternal behaviour in the domestic pig. *Physiol. Behav.*, 129, 255-264.
- Salmon H., Berri M., Gerdt V., Meurens F., 2009. Humoral and cellular factors of maternal immunity in swine. *Dev. Comp. Immunol.*, 33, 384-393.
- Sangild P., 2003. Uptake of Colostral Immunoglobulins by the Compromised Newborn Farm Animal. *Acta Vet. Scand.*, 44, S105 - S122.
- Schiffman E.J., Carter E.A., Walker W.A., Fieberg E., Benjamin J., Isael E.J., 1993. Influence of prenatal corticosteroids on bacterial colonization in the newborn rat. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 17, 271-275.
- Shearer J., Mohammed H.O., Breneman J.S., Tran T.Q., 1992. Factors associated with concentrations of immunoglobulins in colostrum at the 1st milking post-calving. *Prev. Vet. Med.*, 14, 143-154.
- Shell T.M., Early R.J., Carpenter J.R., Buckley B.A., 1995. Prepartum nutrition and solar-radiation in beef-cattle. 2. residual effects on postpartum milk-yield, immunoglobulin, and calf growth. *J. Anim. Sci.*, 73, 1303-1309.
- Sorrells A.D., Eicher S.D., Scott K.A., Harris M.J., Pajor E.A., Lay D.C., Richert B.T., 2006.

Postnatal behavioral and physiological responses of piglets from gilts housed individually or in groups during gestation. *J. Anim. Sci.*, 84, 757-766.

Sorrells A.D., Eicher S.D., Harris M.J., Pajor E.A., Richert B.T., 2007. Periparturient cortisol, acute phase cytokine, and acute phase protein profiles of gilts housed in groups or stalls during gestation. *J. Anim. Sci.*, 85, 1750-1757.

Stark M.J., Wright I.M.R., Clifton V.L., 2009. Sex-specific alterations in placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase 2 activity and early postnatal clinical course following antenatal betamethasone. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 297, R510-R514.

Tao S., Dahl G.E., 2013. Invited review: Heat stress effects during late gestation on dry cows and their calves. *J. Dairy Sci.*, 96, 4079-4093.

Tao S., Monteiro A.P.A., Thompson I.M., Hayen M.J., Dahl G.E., 2012. Effect of late-gestation maternal heat stress on growth and immune function of dairy calves. *J. Dairy Sci.*, 95, 7128-7136.

Tegethoff M., Greene N., Olsen J., Schaffner E., Meinschmidt G., 2011. Stress during

Pregnancy and Offspring Pediatric Disease: A National Cohort Study. *Environ. Health Perspect.*, 119, 1647-1652.

Tuchscherer M., Puppe B., Tuchscherer A., Tiemann U., 2000. Early identification of neonates at risk: traits of newborn piglets with respect to survival. *Theriogenology*, 54, 371-388.

Tuchscherer M., Kanitz E., Otten W., Tuchscherer A., 2002. Effects of prenatal stress on cellular and humoral immune responses in neonatal pigs. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 86, 195-203.

Tyler J.W., Hancock D.D., Wiksie S.E., Holler S.L., Gay J.M., Gay C.C., 1998. Use of serum protein concentration to predict mortality in mixed-source dairy replacement heifers. *J. Vet. Intern. Med.*, 12, 79-83.

Von Borell E., Morris J.R., Hurnik J.F., Mallard B.A., Buhr M.M., 1992. The performance of gilts in a new group housing system: endocrinological and immunological functions. *J. Anim. Sci.*, 70, 2714-2721.

Walker W.L., Epperson W.B., Wittum T.E., Lord L.K., Rajala-Schultz P.J., Lakritz J.,

2012. Characteristics of dairy calf ranches: Morbidity, mortality, antibiotic use practices, and biosecurity and biocontainment practices. *J. Dairy Sci.*, 95, 2204-2214.

Weinstock M., 2007. Gender differences in the effects of prenatal stress on brain development and behaviour. *Neurochem. Res.*, 32, 1730-1740.

White P.J., Ward M.P., Toribio J., Windsor P.A., 2010. The association between congenital chondrodystrophy of unknown origin (CCUO) in beef cattle and drought in south-eastern Australia. *Prev. Vet. Med.*, 94, 178-184.

Zhou Q., Sun Q., Wang G., Zhou B., Lu M., Marchant-Forde J.N., Yang X., Zhao R., 2014. Group housing during gestation affects the behaviour of sows and the physiological indices of offspring at weaning. *Animal*, 8, 1162-1169.

Zijlmans M. A. C., Korpela K., Riksen-Walraven J. M., de Vos W. M., de Weerth C., 2015. Maternal prenatal stress is associated with the infant intestinal microbiota. *Psychoneuro-endocrinology*, 53, 233-245.

Résumé

La mortalité des jeunes avant le sevrage est élevée chez les mammifères de rente. En France, elle varie de 11 à 14% en moyenne selon les espèces (poulains, chevreux, agneaux, porcelets, veaux), mais peut être inférieure à 5% ou supérieure à 20% dans certains élevages. Environ la moitié de cette mortalité survient pendant les 48 premières heures suivant la naissance. Les femelles gestantes sont exposées à de nombreux facteurs de stress, dont des conditions de logement inadéquates, qui remettent également en question l'acceptabilité de l'élevage industriel. Cette synthèse présente les résultats de la littérature scientifique visant à déterminer si le stress des femelles gestantes peut affecter ultérieurement la santé et la survie de leur progéniture. Elle porte essentiellement sur les porcs et les ruminants et montre que l'impact du stress prénatal pourrait passer à la fois par des mécanismes liés à une altération du comportement maternel, du développement fœtal et de l'acquisition par le nouveau-né de l'immunité passive puis de son immunité propre.

Abstract

Consequences of maternal stress during gestation on immunity and health of new-born animals in farm species

The rate of mortality before weaning is high in farm mammals. In France, it varies between 11 and 14% depending on the species (foals, kids, lambs, piglets, calves), but it can be lower than 5% or exceed 20% in some farms. Approximately half of the mortality occurs during the 48 first hours after birth. Gestating females have to face numerous environmental stressors, including inappropriate housing conditions, which also question industrial farming acceptability. The present review synthesizes data from the scientific literature aiming at determining if stress in gestating females can impair health and survival of their offspring. It mainly focuses on pigs and ruminants and shows that prenatal stress might act through mechanisms related to alterations in maternal behaviour, foetal development and acquisition of the neonate passive and active immunity.

MERLOT E., QUESNEL H., PRUNIER A., 2015. Conséquences du stress maternel pendant la gestation sur l'immunité et la santé des nouveau-nés en élevage. *INRA Prod. Anim.*, 28, 283-294.

