



**HAL**  
open science

# Ocytocine et dépression du post-partum : état des connaissances et revue non exhaustive de la littérature

Giulia Scotta

## ► To cite this version:

Giulia Scotta. Ocytocine et dépression du post-partum : état des connaissances et revue non exhaustive de la littérature. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02492100

**HAL Id: dumas-02492100**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02492100>**

Submitted on 26 Feb 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.

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX  
UFR DES SCIENCES MÉDICALES

Année 2019

Thèse n°3130

Thèse pour l'obtention du

DIPLÔME D'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 16 octobre 2019

Par **Giulia SCOTTA**

Née le 26 décembre 1990 à Bayonne (64)

**Ocytocine et dépression du post-partum :  
état des connaissances et revue non exhaustive de la littérature**

*Directeur de thèse :*

Madame le Docteur Anne-Laure SUTTER-DALLAY

*Jury :*

Madame le Professeur Hélène VERDOUX, Président

Monsieur le Professeur Bruno AOUIZERATE, Juge

Madame le Professeur Marie TOURNIER, Juge

Madame le Docteur Louise-Adélaïde JAKUBIEC, Juge

Madame le Docteur Muriel KOEHL, Membre invité

Madame le Professeur Sylvie NEZELOF, Rapporteur

## Remerciements

À ma mère, je ne pourrai jamais te remercier assez pour les sacrifices que tu as faits. Merci pour ton soutien infailible, tes nombreux conseils et relectures. Merci d'être aussi présente chaque jour à mes côtés. Une chose est sûre, si j'en suis là aujourd'hui, c'est grâce à toi.

À mon père, merci pour le regard bienveillant que tu portes sur moi depuis le début. Merci de toujours trouver le mot juste pour me rassurer, m'encourager et me reconforter. Merci de me soutenir, de m'accompagner et de me conseiller dans tous les moments de ma vie.

À mon frère Louis, merci de supporter mon caractère difficile, toujours avec la même douceur. Je suis fier de ce que tu es et de ce que tu fais.

À mon frère Laurent, qui m'est proche par la pensée malgré la distance.

À tout le reste de ma famille, à qui je pense bien fort.

À Juliette et Émilie, mes amies de toujours.

À Pauline, à notre complicité. Merci pour ton soutien et tes nombreux encouragements.

À tous les Non rien : Laurie, Sophie, Nina, Gabi, Ana, Emilia, Eugénie, Seb, Vince, Xavier, Louis, Martin, Charles, Jean A, Jean D, Alou. Merci pour votre amitié si précieuse et tous ces moments uniques à vos côtés. À toutes nos prochaines aventures. À notre future peña Gora Gora !

À tous mes amis Bordelais : Clémentine, Mag, Louise, Julien, Amir, Flo, Édouard, Louis, Clément. Merci d'avoir rendu ces longues années d'études aussi belles. À tous nos fous rires et nombreuses soirées qui nous ont permis de nous soutenir et décompresser. Sans vous, rien n'aurait été pareil.

À mes déesses en legging : Coco, Marie, Audrey, Lou, Margot, Carla. Pour tous ces moments passés ensemble plutôt qu'au sport. Merci pour votre amitié et votre soutien. Mention toute particulière à Marie pour son aide dans l'élaboration de cette thèse.

À Alix, Charles, Vinchou, et à tous mes amis et colocataires rencontrés au cours de l'internat, qui enrichissent mes souvenirs de moments inoubliables depuis 4 ans.

À tous mes co-internes de psychiatrie : Camille, Émilie, Laura, Héloïse, Elsa... Merci pour vos nombreux conseils et votre soutien. À Camille, pour partager ce jour avec toi. À Elsa, pour nos « points thèse » réguliers.

À toute l'équipe du Réseau de Psychiatrie Périnatale, avec qui j'ai hâte de continuer à travailler.

À toutes les équipes médicales, paramédicales et les patients qui m'ont permis d'apprendre la psychiatrie à leurs côtés.

À Gaël, merci d'être entré dans ma vie et de la faire pétiller avec tous tes projets plus fous les uns que les autres. Merci pour ton enthousiasme à toute épreuve, ton soutien, ta patience et toutes ces attentions que tu me portes depuis le début. À ces beaux moments que nous partageons ensemble et à tous ceux à venir.

*AU RAPPORTEUR*

**Madame le Professeur Sylvie NEZELOF**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Chef du Service Universitaire de Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent

Centre Hospitalier et Universitaire de Besançon

Je suis très honorée que vous ayez accepté d'être le rapporteur de ma thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de tout mon respect et de ma profonde reconnaissance.

*AUX MEMBRES DU JURY*

**Monsieur le Professeur Bruno AOUIZERATE**

Professeur des Universités - Praticien hospitalier

Docteur en Neurosciences

Responsable du Centre de Référence Régional des Pathologies Anxieuse et de la Dépression

Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux.

Je suis très honorée que vous ayez accepté de faire partie de ce jury de thèse. Bien que n'ayant pas eu la chance de travailler à vos côtés, j'ai pu bénéficier de votre enseignement riche et de qualité. Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère et respectueuse reconnaissance.

**Madame le Professeur Marie TOURNIER**

Professeur des Universités - Praticien hospitalier

Docteur en Épidémiologie

Pôle Universitaire de Psychiatrie Adulte (UNIVA)

Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux

Je suis très honorée que vous ayez accepté de juger cette thèse. Tout au long de mon internat, j'ai pu bénéficier de la richesse de vos enseignements lors des cours de DES et de DU. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

**Madame le Docteur Louise-Adélaïde JAKUBIEC**

Docteur en médecine, Psychiatre - Chef de clinique

Pôle d'addictologie

Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux

Je te remercie d'avoir accepté de juger cette thèse. Lors de mon semestre en addictologie, j'ai pu bénéficier de tes qualités humaines et tes compétences professionnelles qui ont contribué à enrichir mes connaissances. Je te remercie pour ton soutien, ta patience et ta disponibilité.

Tu trouveras ici le témoignage de toute mon amitié.

**Madame le Docteur Muriel KOEHL**

Docteur en Neurosciences et Pharmacologie

Neurocentre Magendie, Inserm, Bordeaux

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Je vous remercie également pour les conseils avisés que vous avez pu m'apporter. Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère et respectueuse reconnaissance.

*AU DIRECTEUR DE THÈSE*

**Madame le Docteur Anne-Laure SUTTER-DALLAY**

Docteur en Médecine, Pédopsychiatre - Praticien Hospitalier

Docteur en Psychologie

Pôle Universitaire de Psychiatrie Adulte (UNIVA)

Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ce travail, et pour la bienveillance et la disponibilité dont vous avez fait preuve tout au long de ce parcours. Mon intérêt pour la psychiatrie périnatale s'est confirmé lors de mes semestres au sein du Réseau de Psychiatrie Périnatale. J'ai également pu apprécier vos qualités humaines et professionnelles ainsi que votre passion pour ce domaine.

Je suis très heureuse de pouvoir continuer de travailler et d'apprendre à vos côtés.

Veillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

*AU PRÉSIDENT DU JURY*

**Madame le Professeur Hélène VERDOUX**

Professeur des Universités - Praticien hospitalier

Docteur en Épidémiologie

Chef du Pôle Universitaire de Psychiatrie Adulte (UNIVA)

Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de présider ce jury de thèse. Je tiens sincèrement à vous remercier pour votre écoute, votre disponibilité et vos conseils tout au long de mon internat qui m'ont permis de continuer d'avancer dans les moments de doute et m'ont confortée dans mon choix de spécialité.

Je vous suis très reconnaissante de m'accueillir pour travailler au sein de votre pôle.

Veillez trouver ici le témoignage de mon très grand respect, de mon admiration et de ma sincère reconnaissance.



## Table des matières

<b>Abréviations</b> .....	<b>10</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>11</b>
<b>I. Généralités sur l'ocytocine</b> .....	<b>12</b>
1. Historique .....	12
2. Structure chimique .....	12
3. Neuroanatomie .....	13
4. Régulation de la sécrétion de l'ocytocine.....	14
5. Modalités d'administration.....	15
6. Actions de l'ocytocine.....	15
6.1. Actions périphériques.....	16
1) Action utérine .....	16
2) Action mammaire .....	16
3) Action sur le système immunitaire.....	16
4) Action sur le système osseux.....	17
5) Action sur le système cardiovasculaire .....	17
6) Action analgésique .....	17
6.2. Actions centrales .....	18
1) Comportements de maternage.....	18
2) Confiance et interactions sociales .....	20
3) Rôle dans la régulation de l'humeur.....	21
4) Action sur le stress et l'anxiété.....	22
5) Action sur le métabolisme glucidique et lipidique.....	23
7. Utilisations thérapeutiques en obstétrique.....	24
8. Applications en psychiatrie .....	24
<b>II. Dépression du post-partum</b> .....	<b>26</b>
1. Définition – prévalence .....	26
2. Sémiologie clinique.....	26
3. Facteurs de risque.....	27
3.1. Psychosociaux .....	27
3.2. Psychiatriques.....	27
3.3. Obstétricaux.....	28
4. Évolution et conséquences .....	28
4.1. Chez la mère.....	28
1) Les conduites suicidaires.....	28
2) Lien avec le trouble bipolaire.....	28

4.2.	Chez l'enfant .....	30
1)	Perturbation des interactions .....	30
2)	Développement émotionnel.....	30
3)	Développement cognitif .....	30
5.	Facteurs hormonaux prédictifs de la dépression du post-partum (hors oxytocine).....	31
5.1.	Hormones stéroïdiennes sexuelles.....	31
5.2.	Glucocorticoïdes.....	32
5.3.	Hormones thyroïdiennes.....	33
<b>III.</b>	<b>Oxytocine et dépression du post-partum.....</b>	<b>34</b>
1.	Contexte .....	34
2.	Objectif.....	34
3.	Matériel et méthode.....	34
3.1.	Matériel .....	34
3.2.	Méthode.....	35
4.	Résultats .....	37
4.1.	Taux d'oxytocine et symptômes dépressifs en post-partum.....	37
4.2.	Effets de l'administration d'oxytocine synthétique sur l'humeur des femmes en post-partum.....	43
4.3.	Rôle de l'oxytocine dans les interactions mère-enfant chez les patientes souffrant de dépression du post-partum.....	46
5.	Discussion .....	48
5.1.	Synthèse des principaux résultats et interprétation .....	48
1)	Taux d'oxytocine et symptômes dépressifs en post-partum.....	48
2)	Effets de l'administration d'oxytocine synthétique sur l'humeur des femmes en post-partum.....	51
3)	Rôle de l'oxytocine dans les interactions mère-enfant chez les patientes souffrant de dépression du post-partum.....	52
5.2.	Limites et forces .....	53
5.3.	Perspectives .....	54
1)	Implication des marqueurs génétiques/épigénétiques .....	54
2)	Prescription d'oxytocine.....	55
3)	Oxytocine et trouble bipolaire chez les femmes en post-partum.....	55
	<b>Conclusion.....</b>	<b>56</b>
	<b>Annexe.....</b>	<b>57</b>
	<b>Bibliographie.....</b>	<b>59</b>

## **Abréviations**

ACTH : Adrénocorticotrophine

ANP : Peptide Natriurétique Atrial

CIB : Coding Interactive Behavior

CIM : Classification Internationale des Maladies

CRH : Corticolibérine

DPP : Dépression du Post-Partum

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

EIA : Enzyme Immunoassay

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

EPDS : Edinburgh Postnatal Depression Scale

FDA : Food and Drug Administration

GABA : Acide Gamma-Aminobutyrique

HAM-D : Hamilton Depression Rating Scale

HCL : Hypomania Check List

HHS : Hypothalamo-Hypophysio-Surrénalien

IC : Intervalle de Confiance

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

MFAS : Maternal Fetus Attachment Scale

OR : Odds Ratio

OT : Ocytocine

PRL : Prolactine

PVN : Noyau Paraventriculaire de l'hypothalamus

RIA : Radio Immunoassay

SERT : Serotonin Transporter

STAI : State-Trait Anxiety Inventory

## Introduction

L'ocytocine est une hormone connue essentiellement pour son action dans la survenue des contractions utérines lors de l'accouchement et dans l'allaitement. Il est désormais établi qu'elle joue également un rôle clé dans la mise en place des comportements de maternage, des interactions sociales et dans la régulation du stress. Ces nombreuses propriétés ont suscité l'intérêt des chercheurs afin d'étudier sa potentielle implication dans différentes pathologies psychiatriques et bien sûr en périnatalité.

La dépression du post-partum est une pathologie fréquente, invalidante avec un retentissement important sur la mère et son enfant. Elle peut altérer les affects à l'égard du nourrisson et les capacités d'accordage mère-enfant. En dépit du développement des connaissances sur cette pathologie, elle reste souvent prise en charge de la même manière qu'une dépression « classique ». Tous ces constats ont incité de nombreux auteurs à explorer les liens entre ocytocine et dépression du post-partum.

L'objectif de notre travail sera de proposer une revue non exhaustive de la littérature à ce sujet. Dans cette perspective, la première partie de ce travail abordera les généralités sur l'ocytocine notamment sa physiologie, ses différentes actions et utilisations. Dans une deuxième partie, nous rappellerons les connaissances théoriques actuelles sur la dépression du post-partum et ses caractéristiques. Nous consacrerons la troisième partie de notre travail à analyser les résultats des travaux actuels sur l'ocytocine dans la dépression du post-partum.

# I. Généralités sur l'ocytocine

## 1. Historique

Les découvertes concernant l'ocytocine commencent au début du XXème siècle. En 1906, le Britannique Henry Dale (1) met en évidence que l'injection d'extraits d'hypophyse postérieure provoquait des contractions de l'utérus chez des chattes gestantes. Il donne alors à cet extrait le nom d'*okytokine* qui signifie en grec « accouchement rapide ».

En 1910, Ott et Scott (2) démontrent que de tels extraits ont des propriétés d'éjection du lait. Pendant longtemps, seuls ces deux effets sont connus.

Dans les années 1950, les connaissances concernant les caractéristiques morphologiques et biochimiques de l'ocytocine avancent (3). La notion de neurosécrétion et l'origine hypothalamo-hypophysaire de cette hormone sont finalement établies par Bargmann et Scharrer en 1951 (4). En 1953, Vincent du Vigneaud (5) a pu établir sa structure chimique et obtint pour cela le prix Nobel en 1955. L'ocytocine fut le premier neuropeptide dont la structure a été déterminée.

En 1959, Pickford (6) décrit chez les mammifères des effets de l'ocytocine sur l'excrétion de sodium et potassium, la pression artérielle, la circulation sanguine au niveau des mains et des avant-bras. Il conclut alors que l'ocytocine a également des fonctions physiologiques générales en dehors de la lactation et de la parturition, jusque-là méconnues.

Enfin, le gène de l'ocytocine fut identifié en 1984 (7) et le récepteur périphérique à l'ocytocine en 1992 par Kimura et ses collaborateurs (8).

## 2. Structure chimique

L'ocytocine est une hormone peptidique constituée de 9 acides aminés (Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly) dont la composition est identique chez l'ensemble des mammifères. Sa structure est très proche de celle de la vasopressine, dont elle ne se distingue que par 2 acides aminés (en position 3 et 8) et dont les actions sont fortement liées. Les gènes de ces 2 peptides sont situés sur le chromosome 20 dans l'espèce humaine (7).

La demi-vie de l'ocytocine est très courte : environ 3 à 5 minutes (9).

Chez l'homme, il existe un seul récepteur à l'ocytocine (10), un polypeptide de 388 acides aminés organisés en 7 domaines transmembranaires, de la famille des récepteurs couplés à la protéine G (8).

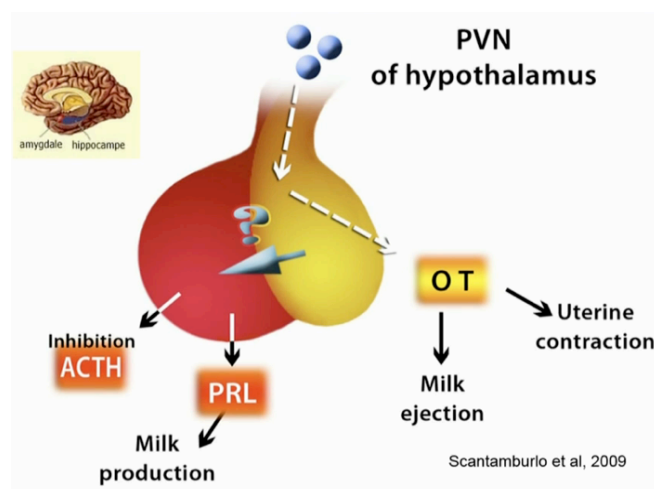
### 3. Neuroanatomie

L'ocytocine est une neurohormone (substance synthétisée par des cellules nerveuses et sécrétée dans le sang circulant pour agir à distance sur des cellules cibles) sécrétée par l'hypothalamus et excrétée par l'hypophyse postérieure.

Pour rappel, embryologiquement, l'hypophyse découle de l'accolement de deux régions : une partie glandulaire à l'avant (antéhypophyse ou hypophyse antérieure) et une partie nerveuse à l'arrière (posthypophyse ou hypophyse postérieure ou neurohypophyse), composée de capillaires, d'axones et de cellules gliales. Les corps neuronaux des axones de l'hypophyse postérieure sont situés au niveau des noyaux supra-optique et paraventriculaire de l'hypothalamus.

L'ocytocine est synthétisée par les neurones magnocellulaires des noyaux paraventriculaire et supra-optique de l'hypothalamus, dont les terminaisons nerveuses se rejoignent au niveau de l'hypophyse postérieure, à partir de laquelle l'ocytocine est libérée dans la circulation sanguine afin de jouer son rôle de neurohormone (figure 1) (7, 10).

A côté de ce système hypothalamo-hypophysaire magnocellulaire, il existe un autre trajet permettant à l'ocytocine d'atteindre directement les cellules antéhypophysaires par le système porte hypophysaire. A ce niveau, l'ocytocine a une action activatrice sur la prolactine et pourrait avoir des effets inhibiteurs sur l'axe corticotrope en inhibant l'adrénocorticotrophine (ACTH), faisant d'elle une hormone « anti-stress » (figure 1) (11–13).



**Figure 1 :** L'ocytocine (OT) est synthétisée par le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (PVN) puis libérée par l'hypophyse postérieure dans la circulation périphérique où elle va

*jouer son rôle de neurohormone (éjection du lait et contractions utérines). A côté de ce trajet, l'ocytocine peut atteindre les cellules antéhypophysaires et être acheminée le long de capillaires afin d'activer la prolactine (PRL) et d'avoir une action inhibitrice sur l'ACTH.*

Un troisième trajet neuronal émanant du système magnocellulaire classique, mais aussi d'autres noyaux parvocellulaires (par exemple noyaux supra-chiasmatiques) se termine dans différents groupes cellulaires centraux (système limbique, locus ceruleus, noyau accumbens) ou périphériques (corne dorsale de la moelle). A ce niveau, l'ocytocine agit comme un neurotransmetteur et non comme une neurohormone, et a des effets comportementaux complexes (intégration sociale, comportement maternel chez la femelle après parturition, régulation de l'appétit – satiété) (12).

#### 4. Régulation de la sécrétion de l'ocytocine

La sécrétion d'ocytocine dans la circulation sanguine générale est provoquée par des stimuli tels que la stimulation mammaire, la stimulation génitale, les stimuli sexuels comme le coït, des stimuli olfactifs, l'allaitement ou encore la parturition. Ces stimulations, par le biais d'un rétrocontrôle positif, entraînent une augmentation du taux circulant d'ocytocine (7).

Les actions de l'ocytocine sur les comportements et sa physiologie sont dépendantes de divers facteurs. En effet, le genre intervient et il a été mis en évidence que l'ocytocine et l'expression de ses récepteurs étaient plus élevées chez les femelles, de même que la distribution des récepteurs ocytocinergiques au niveau cérébral différait entre les mâles et les femelles (10). Également, les actions de l'ocytocine sont fortement dépendantes des hormones stéroïdes. Les promoteurs du gène de l'ocytocine sont stimulés par les œstrogènes (10). Lors de la grossesse, les œstrogènes ont un rôle important dans la régulation du taux plasmatique d'ocytocine : ils augmentent la transcription d'ocytocine et le nombre de ses récepteurs au niveau utérin, mammaire et cérébral (14). Ainsi les changements physiologiques liés à la grossesse, à l'accouchement et à l'allaitement sont dus à une augmentation de l'activité ocytocinergique par deux voies : augmentation de la production d'ocytocine et augmentation du nombre de récepteurs (15).

D'autre part, les promoteurs du gène de l'ocytocine sont également stimulés par les hormones thyroïdiennes (10). D'autres neurotransmetteurs ont montré des interactions avec le métabolisme de l'ocytocine. Ainsi l'histamine, qui agit comme neurotransmetteur dans l'hypothalamus, augmente les niveaux plasmatiques d'ocytocine et active les neurones

supraoptiques. Des effets stimulateurs et inhibiteurs de la noradrénaline sur la sécrétion d'ocytocine ont été rapportés en relation avec le stimulus de succion, en fonction du type de récepteur adrénergique affecté (12).

Des molécules exogènes comme l'alcool (16), ou les opiacés et la morphine interagissent également avec l'ocytocine en inhibant son action (17).

## 5. Modalités d'administration

Deux voies d'administration sont possibles chez l'Homme : intranasale et intraveineuse. La majorité des études utilise la voie intranasale, car plus sécurisante que la voie intraveineuse et avec l'hypothèse d'un passage cérébral direct via les nerfs olfactif et trijumeau vers le système nerveux central (18).

L'hypothèse d'un effet central de l'ocytocine administrée en périphérique pose la question d'un passage de la barrière hémato-encéphalique. Du fait de la nature hydrophile de l'ocytocine, il est probable que seulement une petite partie de la dose d'ocytocine administrée par voie intraveineuse traverse la barrière hémato-encéphalique. Mais cette dernière possède des systèmes de transport sélectifs actifs de molécules hydrophiles, et plusieurs études ont émis l'hypothèse qu'il puisse exister un passage actif d'ocytocine du sang vers le liquide cérébro-spinal (19).

Cependant, la problématique d'un effet central d'une administration périphérique reste entière car le passage de la barrière hémato-encéphalique demeure controversé. De la même manière, la question se pose concernant la corrélation entre le taux d'ocytocine périphérique (sang, salive, urine) et le taux d'ocytocine au niveau cérébral (20).

## 6. Actions de l'ocytocine

L'ensemble des actions de l'ocytocine sont orientées vers la naissance, le développement du lien avec le nouveau-né et le maintien du groupe social (accouchement, éjection du lait, interactions mère-enfant et sociales, comportements sexuels) (12). Cette physiologie a été symbolisée par Legros qui compare l'ocytocine à une hormone altruiste (21).



## 6.1. Actions périphériques

### 1) Action utérine

Les fibres myométriales (muscles lisses) de l'utérus contiennent des récepteurs membranaires pour l'ocytocine (mode d'action hormonale). Chez la femme, lors de l'accouchement, la distension du col utérin induite par la descente du fœtus en fin de grossesse est à l'origine du mécanisme réflexe activant la sécrétion d'ocytocine par l'hypothalamus. Parallèlement, la sensibilité et la densité des récepteurs de l'ocytocine situés dans les muscles lisses de l'utérus augmentent considérablement (200 fois). L'ocytocine se fixe alors sur ses récepteurs utérins entraînant la création d'un potentiel d'action et donc des contractions du muscle utérin, permettant l'expulsion du bébé et du placenta (7, 22).

### 2) Action mammaire

La stimulation tactile du mamelon lors de la tétée entraîne une libération d'ocytocine par l'hypophyse postérieure. L'ocytocine se fixe sur les récepteurs des glandes mammaires situés au niveau des cellules myoépithéliales entourant les acini remplis de lait, entraînant leur contraction et l'expulsion du lait vers les canaux galactophores. L'ocytocine provoque également la contraction des fibres musculaires entourant les canaux galactophores et ainsi permet l'acheminement du lait jusqu'au mamelon où il est éjecté (3, 7).

### 3) Action sur le système immunitaire

L'ocytocine est exprimée à la surface des cellules épithéliales thymiques et plus spécifiquement des cellules « nourrices » thymiques, une population particulière de cellules épithéliales thymiques intervenant dans la maturation des lymphocytes T. L'ocytocine joue un rôle dans la différenciation des lymphocytes T et dans la tolérance immunitaire centrale vis-à-vis des fonctions neuro-hypophysaires (23). Elle renforce donc les défenses immunitaires, diminue l'inflammation et favorise la cicatrisation. Le système de sécrétion de l'ocytocine est même considéré par certains comme un organe faisant partie intégrante du système de défense immunitaire (24).

#### 4) Action sur le système osseux

Ostéoblastes et ostéoclastes expriment le récepteur à l'ocytocine et sa stimulation augmente la masse osseuse. Les souris déficitaires en ocytocine ou en récepteurs à l'ocytocine présentent une ostéopénie sévère causée par une altération de la formation osseuse (25). L'ocytocine est également produite par les ostéoblastes au niveau de la moelle osseuse sous contrôle positif des œstrogènes (26).

#### 5) Action sur le système cardiovasculaire

Une injection périphérique d'ocytocine entraîne une diminution de la pression artérielle chez le rat (27), ainsi que la diminution du rythme cardiaque et la force des contractions auriculaires (28). Des récepteurs à l'ocytocine sont présents au niveau du tissu cardiaque et l'ocytocine stimule la libération du peptide natriurétique atrial (ANP) (hormone à action diurétique, natriurétique et vasodilatatrice) (29).

L'ocytocine possède donc des effets inotropes et chronotropes négatifs, neuromodulateurs parasympathiques ainsi qu'une action vasodilatatrice, anti-inflammatoire, anti-oxydante et des effets métaboliques au niveau cardiaque (augmentation de l'absorption de glucose par les cardiomyocytes et les cellules souches, réduction de l'hypertrophie des cardiomyocytes et du stress oxydatif, protection mitochondriale). Pour exemple de ces actions, dans l'infarctus du myocarde induit de manière expérimentale chez le rat, l'administration d'ocytocine joue un rôle cardioprotecteur en améliorant la guérison, en réduisant l'inflammation et en stimulant l'angiogenèse (30).

#### 6) Action analgésique

Le rôle de l'ocytocine dans la modulation de la douleur a longtemps été controversé. Bien que les doses et les méthodes d'administration diffèrent sur ce thème de recherche dans la littérature, le rôle analgésique de ce peptide est maintenant clairement démontré chez les rats sains, mais également chez ceux avec des douleurs inflammatoires et/ou neuropathiques chroniques. Chez les rats sains, les injections périphériques ou centrales d'ocytocine élèvent le seuil de perception de la douleur lorsqu'ils sont exposés à des stimuli mécaniques ou thermiques douloureux (31). Par ailleurs, chez les rats présentant des douleurs neuropathiques, la stimulation électrique du noyau paraventriculaire sécrétant l'ocytocine réduit de manière significative la douleur (31, 32).

Des recherches ont permis de caractériser le mode d'action analgésique de l'ocytocine (33–35). Par exemple, ces travaux ont montré que dans les états douloureux inflammatoires, les récepteurs de l'ocytocine étaient fortement activés, ce qui conduit à une diminution de l'excitabilité des neurones médullaires codant pour les informations douloureuses périphériques et ainsi à une limitation des symptômes douloureux. Ils ont aussi mis en évidence que l'activation des récepteurs de l'ocytocine stimulait la synthèse endogène d'allopregnanolone, un stéroïde analgésique reconnu pour ses effets médiés par les récepteurs gamma-aminobutyriques GABA de type A (36).

## 6.2. Actions centrales

### 1) Comportements de maternage

Le lien entre ocytocine et comportements de maternage est maintenant bien établi.

#### a. Études animales

Klofer en 1971 et Newton en 1978 émettent l'hypothèse que l'ocytocine aurait un rôle important dans la coordination des interactions sociales et des événements critiques de la reproduction tels que la naissance, la lactation, les comportements sexuels.

En 1992, Carter et al. ont réalisé une revue de la littérature des études expérimentales, réalisées principalement chez les souris, sur les liens entre l'ocytocine et le *social bonding* (attachement social) (37). Les résultats de leur travail ont permis de suggérer que l'ocytocine améliorerait les contacts sociaux dans les espèces étudiées. Ces résultats corroboraient les hypothèses de Klofer et Newton.

La même année, Insel parle de ce peptide comme d'un « peptide d'affiliation » (38). Il cite les travaux de Pedersen et al. qui ont été les premiers à mettre en évidence qu'une injection intra-cérébro-ventriculaire d'ocytocine pouvait induire des comportements de maternage (construction du nid, léchage, regroupement de la progéniture...) en moins d'une heure chez des femelles nullipares ovariectomisées et que ces effets étaient spécifiques de l'ocytocine. De la même manière, l'administration intra-ventriculaire d'ocytocine induit des comportements de maternage (acceptation, allaitement) chez des brebis non gestantes (39). D'autres travaux mettent en évidence qu'une lésion des cellules hypothalamiques sécrétantes ou une injection d'antagoniste des récepteurs à l'ocytocine inhibe l'initiation du comportement maternant chez la ratte mais n'a pas d'effet sur le comportement de la mère, si

elle a déjà pris en charge ses petits (38). Ainsi, l'ocytocine a une action rapide (maximale à 30 minutes) et importante dans l'initiation d'un comportement maternant mais pas dans le maintien de celui-ci. Insel conclut que toutes les expériences sur l'animal vont dans le sens d'un effet facilitateur de l'ocytocine sur la mise en place de processus interactifs entre la femelle et son petit. L'ocytocine serait ainsi utile voire nécessaire aux changements physiologiques (au niveau utérin et mammaire) et psychologiques (soins maternels) de la mère qui vient d'accoucher et qui doit prendre soin de ses petits (15, 40).

#### b. Chez l'Homme

L'équipe de Feldman notamment a étudié le lien entre ocytocine et comportements maternels. Dans une première étude (41), les auteurs ont mesuré les taux d'ocytocine périphérique circulante à 3 reprises : durant le 1<sup>er</sup> et le 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse puis à 15 jours après l'accouchement. Une corrélation positive entre l'augmentation des taux d'ocytocine entre le début et la fin de la grossesse et le lien mère-fœtus mesuré par le score Maternal Fetus Attachment Scale (MFAS), a été retrouvée. Dans une seconde étude (42), les auteurs ont exploré les liens entre taux d'ocytocine périphérique circulante et de cortisol aux 1<sup>er</sup> ainsi qu'au 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse et 15 jours après l'accouchement et la qualité des interactions mère-enfant mesurée par la Coding Interactive Behavior (CIB) (situation d'analyse vidéo des interactions). Les comportements maternels dans le 1<sup>er</sup> mois du post-partum étaient corrélés positivement au taux d'ocytocine et négativement aux taux de cortisol plasmatique. Il a été défini, que durant la grossesse et le post-partum, l'ocytocine jouait un rôle dans nombre de comportements de maternage, comme le regard, le toucher, les vocalisations, les affects positifs, la surveillance du nourrisson.

Plus récemment, Riem et son équipe (43) ont montré que l'ocytocine augmentait la réactivité aux pleurs de l'enfant en réduisant l'activation des régions cérébrales impliquées dans l'anxiété et l'aversion (amygdale) et en stimulant celles impliquées dans l'empathie (insula et gyrus frontal inférieur).

Enfin, une revue de la littérature (44) s'intéressant au lien entre ocytocine et interactions parents-enfant confirmait ces données : des taux d'ocytocine plus élevés dans le sang ou la salive étaient associés à de meilleures interactions, notamment plus d'accordage, d'engagement, de marques d'affection et de stimulation lorsque les parents interagissaient avec leurs enfants.

## 2) Confiance et interactions sociales

D'autre part, il existerait également un lien entre l'ocytocine et la « confiance en soi et autrui ». Une expérience réalisée par Kosfeld et al. (45) sur des étudiants en situation d'investissement financier a montré que l'ocytocine administrée en spray nasal, augmentait la « confiance » de ceux qui en avaient reçu (versus placebo), puisque les sujets ayant reçu de l'ocytocine investissaient significativement plus facilement que ceux qui avaient reçu du placebo. Une autre expérience réalisée par Zak et son équipe (46), a montré que des taux d'ocytocine périphérique plus élevés étaient associés à une meilleure coopération et empathie entre les participants : les sujets étaient placés dans une situation de dilemme dans laquelle la communication était absente mais où la coopération pouvait bénéficier aux deux parties : un premier participant devait faire un sacrifice monétaire pour signifier son degré de confiance envers un second participant. La somme reçue par le second était triplée et à son tour le second participant choisissait une somme à reverser au premier. La réception d'un signal de confiance, évalué en fonction du montant du don monétaire, était associée à des taux supérieurs d'ocytocine.

Dans une autre étude, Cardoso et al. (47) ont testé l'hypothèse du *tend-and-befriend* (48) qui consiste à rechercher activement le soutien du groupe en condition de stress, dont l'activation est sous-tendue par des mécanismes ocytocinergiques. Une population d'hommes et femmes soumise à un stress de rejet social (conversation dans laquelle le participant est progressivement exclu) a reçu pour partie de l'ocytocine par voie intranasale et pour partie un placebo. L'humeur et la confiance en autrui ont été évaluées par des auto-questionnaires. Leurs résultats ont montré que, parmi les participants les plus affectés par cette situation de rejet, ceux ayant reçu une injection d'ocytocine exprimaient une plus grande confiance envers autrui que le groupe placebo, confirmant l'hypothèse du *tend-and-befriend*.

Cependant, d'autres travaux soulignent que ces effets « facilitateurs » de l'ocytocine sur les comportements affectifs ne sont pas uniformes et dépendent du contexte. Si l'environnement est perçu comme sécuritaire par l'individu, l'ocytocine promeut un comportement pro-social ; au contraire si l'environnement est interprété comme insécure, l'ocytocine induit un comportement défensif, voire antisocial (49). Il en est de même pour certaines caractéristiques individuelles telles que le mode de vie, la présence de symptômes psychiatriques (49) ainsi que le style d'attachement (50).

### 3) Rôle dans la régulation de l'humeur

Des effets potentiellement antidépresseurs de l'ocytocine ont été étudiés chez l'Homme et l'animal (51) et ont fait l'objet de nombreux travaux.

#### a. Études animales

Arletti et Bertolini (52), en 1987, ont été les premiers à rapporter un effet antidépresseur de l'ocytocine, démontrant que des injections intra-péritonéales répétées d'ocytocine chez la souris réduisaient le temps d'immobilité lors de l'épreuve de natation forcée (test expérimental utilisé pour évaluer les symptômes dépressifs chez les animaux). Nowakowska et al. (53) en 2002, retrouvaient les mêmes résultats avec des injections sous-cutanées d'ocytocine dans le test de l'impuissance acquise (autre test également utilisé dans la même indication) ainsi que Ring et al. (54) en 2010 lors d'injections intracérébrales.

Par ailleurs, il était également mis en évidence que l'ocytocine pouvait avoir des effets bénéfiques sur des symptômes associés à la dépression notamment l'anhédonie, les troubles du sommeil et une dysfonction érectile (51, 55).

#### b. Chez l'Homme

Bien que les données chez l'animal semblent montrer une action antidépressive de l'ocytocine, chez l'Homme, les données ne sont pas si évidentes.

Netzsch et al. (56) ont retrouvé une réduction significative de l'ocytocine plasmatique chez des patients déprimés comparés à un groupe contrôle. Dans une autre étude, Scantamburlo et al. (57) mettaient en évidence une corrélation inversement significative entre les scores d'anxiété (State-Trait Anxiety Inventory (STAI)) et de dépression (Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D)) et le taux d'ocytocine plasmatique. Cependant, d'autres études (58) ne retrouvaient pas de différence significative entre les taux d'ocytocine plasmatique ou dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) chez les patients déprimés comparés à des groupes contrôles.

D'autre part, Scantamburlo et ses collaborateurs (59), se sont intéressés aux effets antidépresseur et anxiolytique de l'ocytocine administrée par voie intranasale en association à l'escitalopram : 14 patients qui n'avaient pas répondu au traitement par escitalopram seul pendant 8 semaines ont reçu quotidiennement de l'ocytocine pendant 4 semaines associée au

traitement antidépresseur montrant alors une réduction significative des scores HAM-D par rapport à leurs scores de départ.

Pour finir, plusieurs revues de la littérature s'intéressant à l'association entre ocytocine et dépression (58, 60, 61) s'accordaient à dire que les résultats des études étaient discordants, probablement attribuables à des différences de méthodologie (design des études, modes de dosage de l'ocytocine) et à des échantillons de petites tailles. Une méta-analyse récente (62) ne retrouvait pas de différence significative entre le taux d'ocytocine chez les patients déprimés et les témoins.

#### 4) Action sur le stress et l'anxiété

Pour rappel, les événements stressants activent le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus et l'amygdale, connus comme étant les « centres d'alarme » du corps. L'hypothalamus produit la corticolibérine (CRH) qui libère l'ACTH au niveau de l'hypophyse, qui va ensuite stimuler la glande surrénale où vont être libérées les hormones de stress (cortisol et catécholamines). L'amygdale joue un rôle essentiel dans la gestion de nos émotions notamment dans nos réactions de peur et d'anxiété en s'activant lorsqu'un stimulus est perçu comme menaçant.

##### a. L'ocytocine exogène

Legros et son équipe ont étudié l'action de l'ocytocine sur l'axe corticotrope (21). Ils ont été les premiers à démontrer qu'une injection intraveineuse d'ocytocine entraînait une diminution des taux de cortisol plasmatique chez des volontaires masculins sains (63), que cette action inhibitrice était dose-dépendante (64) et qu'elle était parallèle à une inhibition de l'ACTH circulante (65). Ils ont ensuite démontré la reproductibilité de cet effet lors de trois administrations différentes, réalisées à une semaine d'intervalle, ainsi que la présence d'un phénomène rebond à l'arrêt de chaque perfusion (66). Cette action de l'ocytocine exogène a, par la suite, été confirmée par Coiro et al. lors d'exercices physiques provoquant la sécrétion d'ACTH et de cortisol (67) ou encore par Petraglia et al. lors d'un stress métabolique tel que l'hypoglycémie insulinique (68). Une autre étude dans ce domaine, de Kirsch et son équipe (69), a montré que l'administration d'ocytocine par voie intra-nasale chez des volontaires masculins sains pouvait freiner l'activation amygdalienne quand les individus étaient face à des stimuli menaçants. Enfin, récemment, une méta-analyse confirme ces données en

montrant que l'injection intra-nasale d'ocytocine diminuait les taux de cortisol lorsque l'axe hypothalamo-hypophysaire était activé par un stress (70).

#### b. L'ocytocine endogène

Quelques études animales ont exploré l'action de l'ocytocine endogène. Par exemple, Lightman et Young ont montré une diminution des taux de corticostérone circulante par action de l'ocytocine lors de la lactation chez le rat (71) ou encore Uvnas-Moberg qui a démontré que le massage abdominal chez le rat provoquait une libération d'ocytocine entraînant ainsi une diminution de l'activité corticotrope (72).

Chez l'Homme, il a été mis en évidence que l'allaitement entraînait une diminution des taux d'ACTH et de cortisol du fait d'une augmentation de l'activité ocytocinergique (73, 74). La revue de la littérature de Boutet et son équipe (15) conclut que l'allaitement diminuait la réponse au stress physique (douleurs mammaires, asthénie, constipation, incontinence urinaire...) par le biais de la sécrétion d'ocytocine et de son action sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, permettant ainsi à la mère d'être plus disponible pour son bébé. Concernant le stress psychologique (exploré lors de situations de prise de parole ou de calcul mental en public), les données restent encore insuffisantes pour tirer des conclusions, mais il semblait néanmoins que l'allaitement, via l'ocytocine, jouait également un rôle dans la diminution de la réponse au stress psychologique en début de tétée.

### 5) Action sur le métabolisme glucidique et lipidique

#### a. Chez l'animal

Il a été suggéré des propriétés anorexigènes de l'ocytocine : les rongeurs recevant une administration intrapéritonéale ou intracérébrale d'ocytocine mangeaient moins fréquemment et quantitativement moins à chaque repas (75). Par ailleurs, il a été observé que les souris déficitaires en ocytocine et en récepteurs à l'ocytocine développaient une obésité malgré une prise alimentaire normale suggérant que l'ocytocine pouvait jouer un rôle sur le métabolisme ou sur sa régulation. Enfin, une étude (76) a mis en évidence qu'une administration périphérique (sous-cutanée) ou centrale (intracérébrale) d'ocytocine induisait chez le rat une perte de poids avec une diminution de la masse adipeuse, des améliorations du métabolisme (diminution du taux de triglycérides) ainsi qu'une diminution de la résistance à l'insuline, indépendamment de la prise alimentaire.



## b. Chez l'Homme

Une administration unique d'ocytocine sous forme de spray nasal a induit une diminution des taux des hormones corticotropes et une diminution de la glycémie post-prandiale, sans affecter la faim (77). Dans une autre étude, l'ocytocine intranasale a été administrée chez des patients obèses pendant 8 semaines avec une perte de poids significative (environ 9 kg) et une diminution des taux de LDL-cholestérol à la fin de l'étude, sans effet secondaire mis en évidence (78, 79).

## 7. Utilisations thérapeutiques en obstétrique

En obstétrique, l'ocytocine est largement utilisée. Actuellement, elle est commercialisée sous le nom de Syntocinon® 5UI/ml sous forme injectable dans les indications suivantes (80) :

- Insuffisance des contractions utérines, en début ou en cours de travail.
- Chirurgie obstétricale (césarienne, interruption de grossesse...) pour l'obtention d'une bonne rétraction utérine.
- Atonie utérine consécutive à une hémorragie de la délivrance.

Depuis 2004, une administration systématique d'ocytocine est recommandée au cours de l'accouchement afin de prévenir une hémorragie du post-partum (81).

L'Atosiban, peptide de synthèse, est un antagoniste compétitif de l'ocytocine au niveau des récepteurs (82). Il est indiqué pour retarder l'accouchement en cas de menace d'accouchement prématuré chez les femmes enceintes (83).

## 8. Applications en psychiatrie

L'administration d'ocytocine par voie intra-nasale ou intraveineuse a été étudiée dans différentes pathologies psychiatriques notamment celles pouvant entraîner une perturbation des interactions sociales comme la dépression, la schizophrénie, l'autisme, le trouble anxieux généralisé et la phobie sociale (11). C'est essentiellement dans les pathologies du spectre autistique que l'ocytocine a montré une efficacité avec une diminution des comportements répétitifs, une meilleure compréhension des intonations de la voix, une meilleure adaptation

dans le jeu (11). Cependant, les résultats des différents travaux ne sont pas uniformes et d'autres études ne retrouvent pas d'effet (11).

Dans l'ensemble, quelle que soit la pathologie, les résultats sont discordants et les auteurs s'accordent à dire qu'il y a une grande variabilité des effets de l'ocytocine en lien avec la personnalité, l'enfance ou le style d'attachement de l'individu (11). En effet, il est suggéré que des expériences de stress précoces pourraient moduler l'expression de gènes intervenant dans l'axe du stress. Concernant l'ocytocine, il a été retrouvé une diminution significative de la concentration d'ocytocine dans le LCR chez des patientes asymptomatiques au moment de l'étude mais ayant subi des traumatismes précoces (84). Ces taux étaient d'autant plus bas que les patientes avaient subi différents types de traumatismes (abus, négligences, traumatisme physique et/ou émotionnel) (11).

Par ailleurs, dans les études, l'ocytocine n'est pas dosée de la même manière et la puissance des études est faible (petits échantillons). D'autre part, comme expliqué précédemment, nous n'avons que peu d'informations pour savoir si l'ocytocine intra-nasale atteint le cerveau, ou si l'ocytocine dosée en périphérique reflète réellement les taux et/ou l'activité de l'ocytocine cérébrale.

## II. Dépression du post-partum

### 1. Définition – prévalence

La dépression est une des complications les plus courantes au cours de la grossesse et du post-partum (85). Cette période est un moment particulier dans la vie de la femme au cours de laquelle interviennent des remaniements physiques, psychologiques et sociaux.

En période périnatale, on note la présence de symptômes dépressifs chez plus de 25% des femmes et d'épisodes dépressifs majeurs chez 10 à 15% d'entre elles (86). Il s'agit souvent du premier épisode de ce type chez une patiente antérieurement indemne (87).

Les classifications internationales ne reconnaissent pas encore la spécificité de ces épisodes thymiques et définissent la dépression du post-partum (DPP) par la survenue d'un épisode dépressif majeur apparaissant dans les 4 semaines suivant l'accouchement selon le DSM-V, dans les 6 semaines selon la CIM-10. Pourtant, Galvin et al. (85), entre autres, rapportent une prévalence de 19,2% des dépressions majeures et mineures survenant dans les 3 premiers mois après l'accouchement, et la majorité des auteurs s'accordent à dire qu'il faudrait étendre les critères jusqu'à un an du post-partum (86).

### 2. Sémiologie clinique

Dans les DPP, comme dans un épisode dépressif caractérisé, on retrouve une tristesse de l'humeur, une perte de plaisir qui persistent au-delà de 15 jours avec pour particularités une anxiété centrée sur le bébé, des cognitions négatives notamment un sentiment d'incapacité concernant les compétences maternelles, une auto-dévalorisation, une culpabilité à ne pas ressentir le bonheur maternel attendu. Des phobies d'impulsion comme la crainte de faire mal au bébé ou le jeter, peuvent apparaître, mais ne signent ni la gravité, ni la dangerosité de la pathologie. Les plaintes somatiques sont un motif fréquent de consultation et peuvent être l'occasion de dépister cette pathologie qui est sous diagnostiquée (88). Le test de dépistage le plus utilisé est l'Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) (89) qui est une échelle de 10 items concernant différents symptômes évalués au cours des 7 derniers jours. Il permet à la fois le dépistage des sujets à risque dans les premiers jours du post-partum et celui des mères déprimées dans les semaines qui suivent l'accouchement.

Par ailleurs, dans la période du post-partum, les symptômes d'hypomanie tels qu'une tachypsychie, une logorrhée, une réduction du temps de sommeil, une agitation motrice, une

irritabilité sont fréquents (9,6 à 20,4% des femmes) (90). Ces symptômes sont sous diagnostiqués, souvent attribués à des manifestations physiologiques de l'accouchement. Les études suggèrent que ces symptômes doivent attirer l'attention car ils marquent potentiellement le risque de survenue d'un trouble bipolaire, notamment chez les patientes jeunes, ayant un premier épisode de dépression en post-partum, avec une apparition rapide des symptômes après l'accouchement, présentant des symptômes atypiques, ou ayant un antécédent familial au premier degré de trouble bipolaire (91). L'absence d'évaluation correcte des symptômes thymiques du post-partum est susceptible d'avoir des conséquences importantes pour ces patientes, avec une aggravation des symptômes maniaques (notamment par la prescription d'un antidépresseur), un risque accru d'hospitalisation et une incapacité à s'occuper de leur bébé voire un risque de suicide ou d'infanticide (91–93).

### 3. Facteurs de risque

Plusieurs facteurs favorisant la DPP ont été identifiés, même si aucun ne semble jouer à lui seul un rôle déterminant dans la survenue d'une DPP.

#### 3.1. Psychosociaux

Un bas niveau socio-économique, un isolement social (manque de soutien social, mère célibataire), des conflits conjugaux, un évènement de vie stressant récent (divorce, décès...), un âge maternel aux extrêmes des périodes de fertilité et des antécédents de maltraitance, d'abus sexuel, de traumatisme(s), constituent des facteurs de vulnérabilité de DPP (87, 93–95).

#### 3.2. Psychiatriques

Un antécédent personnel de dépression en post-partum ou en dehors de la période périnatale, constitue le facteur de risque majeur. Des antécédents psychiatriques personnels (baby blues sévère, trouble dysphorique prémenstruel, trouble anxieux) ou familiaux sont également identifiés comme des déterminants de la DPP (88, 94–97).

### 3.3. Obstétricaux

Une grossesse non désirée ou non planifiée, une grossesse pathologique (diabète gestationnel, hypertension artérielle gravidique, malformation fœtale, accouchement prématuré) ainsi qu'un tempérament difficile de l'enfant augmentent le risque de survenue d'une DPP (88, 94–96).

## 4. Évolution et conséquences

### 4.1. Chez la mère

Une DPP dure généralement quelques mois mais la pathologie peut aussi évoluer à bas bruit pendant plusieurs années (87). On estime qu'environ 30% des patientes restent symptomatiques un an après l'accouchement (98). Le risque de rechute est d'environ 40% au cours d'une grossesse ultérieure mais également en dehors de la période périnatale (98).

#### 1) Les conduites suicidaires

Le suicide figure parmi les premières causes de mortalité maternelle et les troubles psychiatriques, notamment les troubles de l'humeur, constituent le principal facteur de risque de suicide en période périnatale (99). L'enquête nationale sur les morts maternelles réalisée au Royaume-Uni et en Irlande publiée en 2017 (100) déclarait que le suicide était la troisième cause de mortalité maternelle directe pendant la grossesse ou dans les 42 jours post-partum. Il était la principale cause de décès directs survenus dans l'année suivant l'accouchement avec 1 décès sur 7 (14%) par suicide dans la période comprise entre 6 semaines et 1 an après l'accouchement.

#### 2) Lien avec le trouble bipolaire

La DPP peut signer l'entrée dans une pathologie psychiatrique chronique notamment le trouble bipolaire. Sharma suggère qu'un trouble bipolaire devrait être recherché chez toutes les patientes présentant une DPP (101).

#### a. Épisode dépressif caractérisé versus dépression bipolaire

Une majeure partie de la littérature concernant la DPP s'est focalisée sur le trouble dépressif, malgré les connaissances sur le risque de survenue d'un épisode thymique dépressif après l'accouchement chez les patientes ayant un trouble bipolaire (90, 102). En effet, chez les patientes souffrant d'un trouble bipolaire, les épisodes dépressifs sont plus fréquents en post-partum que les épisodes maniaques ou psychotiques (103). Des études rétrospective (104) et prospective (105) retrouvent qu'environ 60 à 70% des femmes atteintes d'un trouble bipolaire ont présenté un épisode thymique pendant la grossesse ou le post-partum et que cet épisode était le plus souvent un épisode dépressif. Dans une autre étude (106), environ 19% des patientes avec un trouble bipolaire de type 1 et 29% des patientes avec un trouble bipolaire de type 2 présentaient un épisode dépressif majeur en post-partum, et ce malgré un traitement prophylactique.

#### b. Conversion du diagnostic

Plusieurs études se sont intéressées à l'évolution du diagnostic des patientes présentant une pathologie psychiatrique périnatale et soulignent une association entre DPP et la « conversion » ultérieure du diagnostic en trouble bipolaire. Sharma et al. (107) retrouvaient que 6,52% des patientes ayant initialement un diagnostic de dépression, recevaient le diagnostic de trouble bipolaire de type II dans les 6 mois après l'accouchement, ce qui était 11 à 18 fois plus élevé qu'au cours d'une autre période de la vie. Une étude internationale (102) s'est intéressée au pourcentage de trouble bipolaire chez les femmes ayant un premier épisode de dépression au cours du post-partum comparées à celles ayant un premier épisode de dépression en dehors de cette période. Le pourcentage de patientes recevant finalement le diagnostic de trouble bipolaire était 3 fois plus élevé dans le groupe des femmes ayant un premier épisode de dépression au cours du post-partum avec une prévalence de 15 à 50% selon les critères diagnostics utilisés (DSM-IV, Bipolar specifier ou HCL-32). Notons qu'il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes par rapport aux comorbidités psychiatriques. Enfin, une autre étude réalisée au Danemark (108) retrouvait qu'environ 14% des femmes ayant un premier contact avec la psychiatrie durant le premier mois du post-partum (hospitalisation ou consultation) recevaient le diagnostic de trouble bipolaire dans les 15 années suivantes, contre 4% des femmes qui avaient ce premier contact en dehors de la

période périnatale, confirmant la forte association entre un épisode survenant au cours du post-partum et le trouble bipolaire

#### 4.2. Chez l'enfant

Une DPP est associée à des perturbations des interactions mère-enfant ainsi qu'à des conséquences négatives sur le développement émotionnel et cognitif de l'enfant.

##### 1) Perturbation des interactions

Les mères déprimées ont plus de risque d'avoir des interactions de moins bonne qualité avec leur enfant (44): on retrouve plus d'émotions et de comportements négatifs, moins de vocalisations, moins d'échanges visuels, moins de touchers, une attention moins soutenue. Elles peuvent être moins engagées, moins sensibles, moins réactives et moins à l'écoute de leur bébé. Les réponses apportées sont parfois moins adaptées. On retrouve des cognitions négatives comme se sentir plus anxieuses, moins compétentes ou moins capables de s'occuper de leur enfant. 75% d'entre elles ont interrompu l'allaitement exclusif dans les 2 mois du post-partum contre 56% des patientes ne souffrant pas de dépression.

##### 2) Développement émotionnel

La disponibilité de la mère et la réponse aux signaux de l'enfant conditionnent la qualité de l'attachement. Dans une méta-analyse, Martins et Gaffan (109) se sont intéressés au type d'attachement des enfants de patientes souffrant de DPP en utilisant la Situation Étrange (situation d'évaluation en laboratoire où sont observées les réactions de l'enfant à la séparation et aux retrouvailles avec sa mère). Les auteurs ont mis en évidence que les enfants de mères déprimées présentaient significativement moins un attachement sécure et plus un attachement insécure-évitant ou désorganisé.

##### 3) Développement cognitif

Une méta-analyse réalisée par Liu et al. (110) mettait en évidence que les enfants des mères qui avaient présenté des symptômes dépressifs sévères durant les premières semaines du post-partum avaient des scores cognitifs significativement plus bas comparés aux enfants de mères non déprimées, avec environ -4,2 unités au Mental Developmental Index du Bayley

Scales of Infant and Toddler Development (test standardisé mesurant le développement du nourrisson ou du jeune enfant).

## 5. Facteurs hormonaux prédictifs de la dépression du post-partum (hors ocytocine)

Les modifications hormonales au cours de la grossesse et du post-partum ont fait l'objet de nombreuses études afin d'identifier leur potentiel impact dans la survenue d'une DPP.

### 5.1. Hormones stéroïdiennes sexuelles

Durant la grossesse et le post-partum, le taux des hormones stéroïdes varie considérablement et constitue une hypothèse étiologique de la DPP (111). Chez la femme, le taux de progestérone est 20 fois plus élevé pendant la grossesse et celui de l'œstradiol est très haut à partir de la 20<sup>ème</sup> semaine de gestation (200-300 fois plus élevé) et ce jusqu'à la fin de la grossesse. Lors de l'accouchement et de l'expulsion du placenta, le taux de ces 2 hormones chute brutalement. La diminution brutale des œstrogènes amène l'hypothèse d'un « sevrage aux œstrogènes » qui apparaîtrait dans les quelques semaines après l'accouchement et pourrait contribuer à l'apparition de symptômes dépressifs (111).

Dans une étude (112), les patientes avec des antécédents de DPP soumises à des doses supraphysiologiques d'œstrogènes et de progestérone (par administration de comprimés) ont présenté des symptômes dépressifs significatifs lors de la chute hormonale contrairement à celles sans antécédent de DPP. Ainsi, les patientes présentant des symptômes dépressifs du post-partum seraient plus sensibles au ratio anté/post natal des taux hormonaux. Une étude (113) a reproduit cette situation en induisant, chez 63 femmes, une augmentation puis une diminution de l'œstradiol grâce à un agoniste de la gonadotrophin-releasing hormone. Ils ont mis en évidence que l'augmentation des scores HAM-D était corrélée à une diminution du taux d'œstradiol concomitante d'une augmentation du taux du SERT (serotonin transporter) au niveau cérébral, et par conséquent, de la sérotonine circulante.

Par ailleurs, les œstrogènes peuvent induire des modifications épigénétiques au niveau des cellules de l'hippocampe (114) : Guintivano et al. (114), ont identifié deux loci sur les gènes HP1NP3 et TTC9B dont la méthylation était modifiée chez les patientes présentant une DPP et non chez les femmes euthymiques. HP1NP3 est associé au récepteur oestrogénique  $\beta$ . Les



modifications de méthylation de ces 2 gènes sont, dans ce travail, identifiées comme des facteurs prédictifs de DPP.

Enfin, des travaux très récents se sont intéressés au rôle de l'allopregnanolone dans la DPP. L'allopregnanolone est un métabolite de la progestérone et un modulateur allostérique positif des récepteurs GABA. Pendant la grossesse, la concentration d'allopregnanolone augmente progressivement en même temps que celle de la progestérone pour atteindre son maximum au 3<sup>ème</sup> trimestre (115). Une étude a exploré les taux sanguins d'allopregnanolone au cours de la grossesse comme facteur prédictif de DPP (116) chez 60 patientes, et retrouvait une association significative entre un taux bas d'allopregnanolone au 2<sup>ème</sup> trimestre et la survenue d'une DPP. Cependant, des études complémentaires doivent être menées pour confirmer ces résultats.

D'autre part, après l'accouchement, la concentration d'allopregnanolone chute brutalement et l'incapacité des récepteurs GABA à s'adapter à ce changement serait une hypothèse étiologique de la DPP (115). Dans ce sens, des essais thérapeutiques récents (115, 117) ont mis en évidence chez des patientes présentant une dépression sévère du post-partum, une amélioration clinique significative et durable des scores HAM-D après une perfusion de Brexanolone (forme intraveineuse de l'allopregnanolone) de 60 heures en comparaison au placebo. La Food and Drug Administration (FDA) a autorisé en mars 2019, la mise sur le marché de la Brexanolone dans la DPP.

## 5.2. Glucocorticoïdes

Parallèlement aux fluctuations des stéroïdes ovariens, l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) et donc les glucocorticoïdes (cortisol chez l'homme et corticostérone chez le rat) seraient impliqués dans la physiopathologie de la dépression. On retrouve chez les patients déprimés, y compris dans la DPP, des anomalies de l'axe HHS, notamment une hypersécrétion de cortisol avec une sécrétion anormale durant la journée. Ainsi, ces anomalies de l'axe HHS constituent une cible majeure dans la recherche sur la prise en charge thérapeutique de la dépression (111). Durant la grossesse et le post-partum, des taux élevés de glucocorticoïdes sont présents de façon similaire au profil hormonal retrouvé dans la dépression. Par ailleurs, durant le post-partum précoce, il a été mis en évidence que la dexaméthasone ne jouerait pas son rôle de rétrocontrôle négatif sur le cortisol chez environ 80% des femmes en bonne santé, entraînant une augmentation du taux de cortisol (111).

Cependant, les rares études à ce sujet ne retrouvent pas d'association entre le taux de cortisol et la DPP (118, 119).

La corticolibérine (CRH), neuropeptide central stimulant la sécrétion d'ACTH et de cortisol, augmente également au cours de la grossesse, étant produite à la fois par l'hypothalamus et le placenta. Le cortisol n'exerce pas de rétrocontrôle négatif au niveau du placenta et stimule la sécrétion de CRH, ce qui explique l'augmentation progressive du taux de CRH placentaire à mesure que la grossesse évolue (120). Deux études ont trouvé que le taux de CRH placentaire entre la 25<sup>ème</sup> et 32<sup>ème</sup> semaine de gestation représentait un facteur prédictif significatif de DPP à 2-3 mois mais pas à 6 mois. Il en était de même pour la cinétique de la CRH qui était significativement accélérée entre la 23<sup>ème</sup> et la 26<sup>ème</sup> semaine de gestation chez les femmes présentant par la suite une DPP (118, 121). De la même manière, une étude plus récente (122) retrouvait une association entre un taux élevé de CRH à la 17<sup>ème</sup> semaine de gestation et une dépression à 6 semaines du post-partum.

### 5.3. Hormones thyroïdiennes

Au cours de la grossesse, la sécrétion des hormones thyroïdiennes est modifiée de manière physiologique. Plusieurs études se sont intéressées à l'impact potentiel de ces modifications dans la survenue de la DPP (119). Albarcar et al. (123), dans une large cohorte de 1053 femmes sans antécédent de DPP, ont évalué la symptomatologie dépressive à 48h, 8 semaines et 32 semaines après l'accouchement et les associations éventuelles avec les variations de la fonction thyroïdienne à 48h du postpartum (TSH, T4, anticorps anti-TPO et CRP). Les auteurs ne trouvaient pas d'associations et concluaient que la fonction thyroïdienne évaluée à 48H du post-partum ne permettait pas de prédire la survenue d'une DPP. Par contre, dans une autre étude, Sylvén et ses collaborateurs (124), ont mis en évidence qu'un taux de TSH supérieur au seuil de 4 mU/L à l'accouchement était associé de manière significative à une augmentation du risque de DPP à 6 mois ( $EPDS \geq 12$ ).

Enfin, Groer and Vaughan (125) retrouvaient une association entre la positivité des anticorps anti-TPO entre la 16<sup>ème</sup> et la 25<sup>ème</sup> semaine de gestation et une DPP à 6 mois, quand récemment, Wesseloo et al. (126) ont mis en évidence que la présence d'anticorps anti-TPO entre la 10<sup>ème</sup> et la 12<sup>ème</sup> semaine de gestation était associée de manière significative à un risque 4 fois plus élevé d'avoir une première DPP à 4 mois. Ces travaux suggèrent qu'une dysfonction thyroïdienne immunitaire pourrait être un facteur prédictif de DPP et pourrait contribuer à la survenue d'une DPP (119).

### **III. Ocytocine et dépression du post-partum**

#### **1. Contexte**

Comme décrit précédemment, la DPP peut altérer les affects à l'égard du nourrisson ainsi que les capacités d'accordage mère-bébé avec des conséquences négatives sur le développement de l'enfant. Quant à l'ocytocine, de par ses propriétés pendant l'accouchement et le post-partum, de son rôle clé dans la mise en place des comportements de maternage et des interactions mère-enfant, elle apparaît comme un bon « candidat » pour être impliquée dans la physiopathologie de cette maladie. Ainsi depuis plusieurs années, les recherches sur les mécanismes sous-jacents de cette pathologie se sont intéressées de près à cette hormone afin de comprendre quel était son rôle dans cette maladie et notre travail a consisté à analyser, dans cette revue de la littérature, l'implication de l'ocytocine dans la DPP, les effets de ses variations et de son utilisation thérapeutique.

#### **2. Objectif**

Réaliser une revue non exhaustive de la littérature afin de faire la synthèse des connaissances sur :

- l'association entre taux d'ocytocine et symptômes dépressifs en post-partum.
- les effets de l'administration d'ocytocine sur les symptômes dépressifs en post-partum.
- le rôle que joue l'ocytocine dans les interactions mère-enfant chez les patientes souffrant de DPP.

#### **3. Matériel et méthode**

##### **3.1. Matériel**

Une recherche de toutes les études parues avant le 6 mai 2019 a été effectuée dans les moteurs de recherche PubMed (base de données Medline), Cochrane, PsycINFO et PsycARTICLES.

Les mots clés suivants ont été utilisés : « oxytocin » (terme MeSH) qui était successivement associé aux termes suivants : « depression postpartum » (terme MeSH), « maternal postpartum mood », « depression perinatal » et « depression peripartum ».

### 3.2. Méthode

Les critères d'inclusion étaient :

- Études cliniques
- Dosage (sanguin, salivaire ou urinaire) ou administration (per os, intra-veineuse ou intra-nasale) de l'ocytocine pendant la grossesse et/ou le post-partum
- Recherche des symptômes dépressifs en post-partum

Les critères d'exclusion étaient :

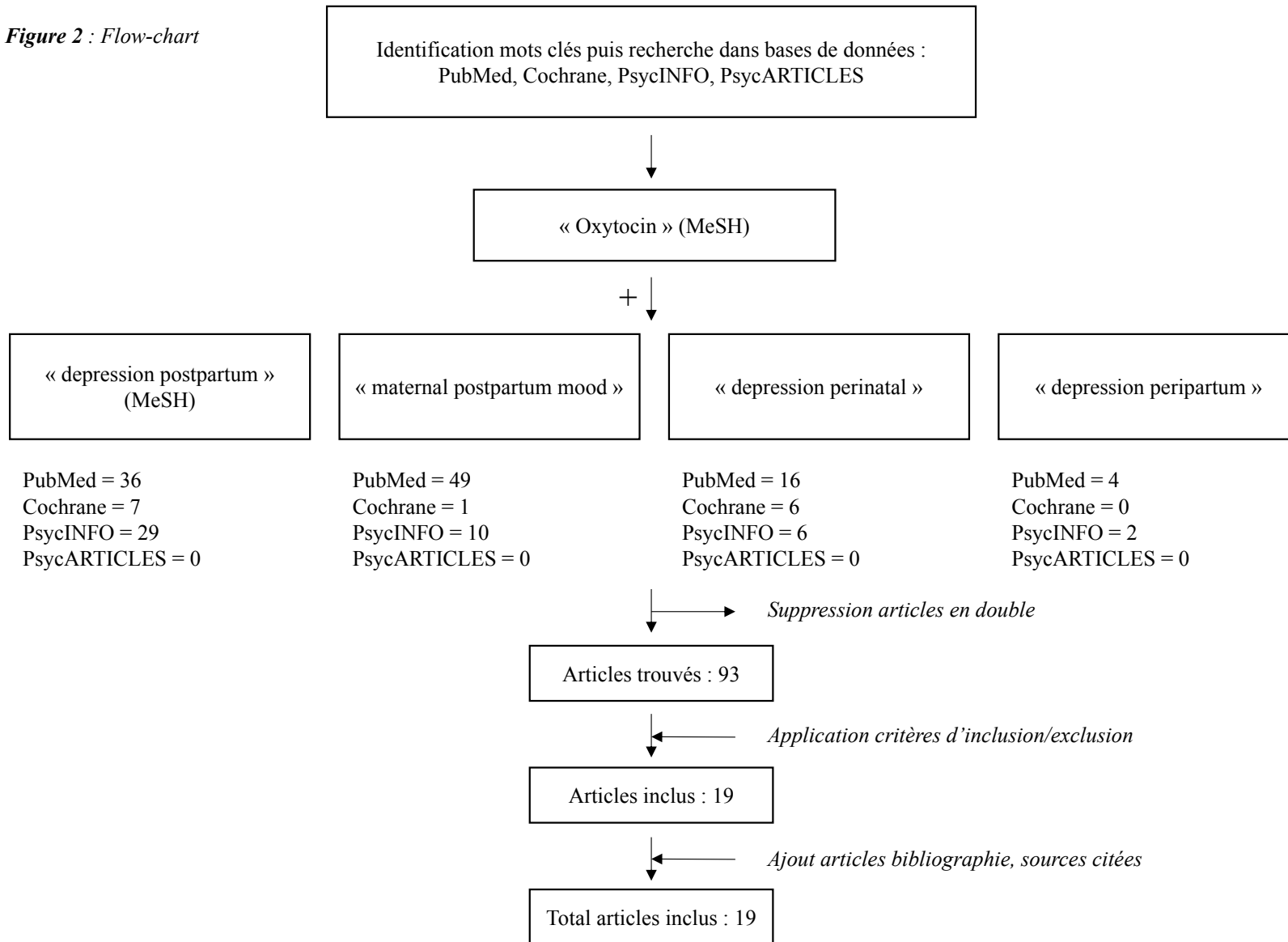
- Articles non accessibles ou dans une autre langue que l'anglais ou le français
- Revues de la littérature, études de cas, études chez l'animal, articles d'opinion

Dans un premier temps, une sélection des articles a été effectuée par lecture du titre, puis du résumé. Les doublons ont été éliminés. Afin d'approfondir l'analyse, une lecture du texte entier des articles retenus a été réalisée. Les références citées dans les articles sélectionnés ont été examinées afin d'identifier toute étude supplémentaire pertinente.

Au total, sur 93 articles trouvés, 19 ont été sélectionnés après application des critères d'inclusion. Nous les avons classés selon les objectifs de notre étude : tout d'abord les études portant sur l'association entre taux d'ocytocine et symptomatologie dépressive en post-partum puis les études explorant les effets de l'administration d'ocytocine sur les symptômes dépressifs en post-partum et pour finir, celles étudiant le rôle de l'ocytocine dans les interactions mère-enfant chez les patientes souffrant de DPP.

La démarche globale est synthétisée dans le flow-chart (figure 2).

Figure 2 : Flow-chart



## 4. Résultats

### 4.1. Taux d'ocytocine et symptômes dépressifs en post-partum

Le tableau 1 présente une synthèse des différents articles ayant étudié l'association entre le taux d'ocytocine et la symptomatologie dépressive en post-partum. Les méthodes statistiques utilisées sont présentées en annexe pour faciliter la lecture.

**Tableau 1 : Études portant sur l'association entre taux d'ocytocine (OT) et symptômes dépressifs en post-partum**

<b>Auteur (année) Localisation</b>	<b>Design de l'étude</b>	<b>Population</b>	<b>Mesure OT</b>	<b>Mesure DPP</b>	<b>Résultats</b>
Apter-Levy et al. (2013) Israël	- Cohorte prospective - Hypothèse : taux d'OT plus bas chez mère avec dépression chronique	149 patientes recrutées au 2 <sup>ème</sup> JPP suivies jusqu'à 6 APP : - 46 femmes avec score de Beck >11 = dépression chronique - 103 femmes avec score de Beck < 8 = sans dépression chronique	- Salive - ELISA - À 6 APP	- Score de Beck à l'accouchement, à 6 MPP, à 9 MPP, à 6 APP - SCID à 9 MPP, à 6 APP	- Taux d'OT significativement plus bas chez mères (p=0,03), pères (p=0,04) et enfants (p=0,03), dans le groupe avec dépression chronique - Génotype rs2254298 GG homozygote du récepteur de l'ocytocine surreprésenté chez les patientes déprimées (p=0,001) et dans leur famille (p=0,02) / corrélé à taux d'OT bas chez mères (p=0,04), pères (p<0,05) et enfants (p=0,02) - La présence d'un seul allèle A rs2254298 (GA ou AA) chez les patientes déprimées diminue le risque de psychopathologie chez l'enfant
Cox et al. (2015) Caroline du Nord (EU)	- Cohorte longitudinale - Objectif : étudier association entre	47 femmes ayant l'intention d'allaiter recrutées au 3 <sup>ème</sup> TG suivies jusqu'à 8	- Sang - EIA - À 8 SPP (avant, pendant, après	- SCID au 3 <sup>ème</sup> TG - EPDS au 3 <sup>ème</sup> TG, à 2 SPP, à 8 SPP (cut off ≥ 10)	- Chez patientes symptomatiques qui allaitaient au moment de la visite (N=11), taux d'OT significativement plus bas pendant

	taux d'OT et réactivité au stress	SPP : - 39 femmes ont allaité au moment de la visite à 8 SPP dont 11 avec EPDS $\geq 10$ et/ou STAI $\geq 34$ - 8 femmes n'ont pas allaité au moment de la visite dont 3 EPDS $\geq 10$ et/ou STAI $\geq 34$	allaitement)	- STAI au 3 <sup>ème</sup> TG, à 2 SPP, à 8 SPP	allaitement comparé aux patientes asymptomatiques qui allaitaient également (p<0,05)
Eapen et al. (2014) Australie	- Cohorte longitudinale - Association entre troubles maternels (attachement, anxiété de séparation, dépression) et taux d'OT	127 femmes recrutées pendant la grossesse et 57 suivies jusqu'au 3 <sup>ème</sup> MPP Pas d'information concernant le mode d'allaitement	- Sang - RIA - Pendant la grossesse (entre 28 et 39 SG) et à 3 MPP	- EPDS à l'inclusion et à 3 MPP (cut off $\geq 13$ )	- Pendant la grossesse : 13% patientes déprimées / Pas d'association significative entre taux d'OT et score EPDS - À 3 MPP : 14% patientes déprimées / Association significative entre taux d'OT bas à 3 MPP et score EPDS plus élevé à 3 MPP (p< 0,001)
Jobst et al. (2016) Munich (Allemagne)	- Cohorte prospective - Association entre cinétique du taux d'OT durant la grossesse et le PP et DPP	100 femmes recrutées à la 34 <sup>ème</sup> SG et 89 suivies jusqu'à 6 MPP : - 29 femmes dans le groupe avec DPP (MADRS $\geq 10$ à t4 et/ou t5) dont 60,7% ont allaité jusqu'à 6 MPP - 60 femmes dans le	- Sang - ELISA - À 35 SG (t1), 38 SG (t2), 2 JPP (t3), 7 SPP (t4), 6 MPP (t5)	- MADRS (cut off $\geq 10$ ) - À 35 SG (t1), 38 SG (t2), 2 JPP (t3), 7 SPP (t4), 6 MPP (t5)	- Augmentation du taux d'OT entre t1 et t5 chez toutes les patientes - Différence significative dans la cinétique du taux d'OT entre les 2 groupes (p=0,036) : chute du taux d'OT entre t2 et t3 dans le groupe avec DPP contrairement à l'autre groupe où il continue d'augmenter - Chute significative du taux d'OT entre t2 et t3 prédictive de symptômes dépressifs en PP

		groupe sans DPP dont 75,4% ont allaité jusqu'à 6 MPP			(p=0,046) - Pas d'association significative entre le taux d'OT pendant la grossesse (t1 et t2) et DPP
Lara-Cinisomo et al. (2017) Caroline du Nord (EU)	- Cohorte longitudinale - Association entre DPP, anxiété, allaitement et taux d'OT chez les femmes latines	34 femmes latines ayant l'intention d'allaiter recrutées pendant le 3 <sup>ème</sup> TG et 28 suivies jusqu'à 8 SPP À 8 SPP : 18% des femmes avaient stoppé l'allaitement maternel	- Sang - EIA - À 8 SPP avant/pendant/après allaitement maternel ou artificiel	- EPDS au 3 <sup>ème</sup> TG, 4 SPP, 8 SPP (cut off $\geq 10$ ) - STAI à 4 SPP, 8 SPP (cut off $\geq 40$ ) - IFPS II à 4 SPP, 8 SPP	- À 8 SPP : 21% avec EPDS $\geq 10$ - Association significative entre DPP à 4 SPP et arrêt de l'allaitement maternel à 4 SPP (p=0,011) et à 8 SPP (p=0,001) - Taux d'OT significativement plus bas chez patientes avec DPP à 8 SPP ayant arrêté l'allaitement maternel comparées à celles non déprimées ayant arrêté l'allaitement (p=0,044)
Lara-Cinisomo et al. (2018) Caroline du Nord (EU)	- Cohorte longitudinale - Association entre événement de vie traumatique, DPP, bonding et taux d'OT	34 femmes latines ayant l'intention d'allaiter recrutées pendant le 3 <sup>ème</sup> TG et 28 suivies jusqu'à 8 SPP À 8 SPP : 18% des femmes avaient stoppé l'allaitement maternel	- Sang - EIA - À 8 SPP avant/pendant/après allaitement maternel ou artificiel	- EPDS au 3 <sup>ème</sup> TG, 4 SPP, 8 SPP (cut off $\geq 10$ )	- Taux d'OT plus bas chez femmes avec DPP à 8 SPP comparées aux femmes sans DPP (non significatif).
Massey et al. (2016) EU	- Cohorte longitudinale - Étudier le taux d'OT au 3 <sup>ème</sup> TG et sévérité des symptômes dépressifs en PP chez des patientes	66 femmes recrutées pendant le 3 <sup>ème</sup> TG suivies jusqu'à 6 SPP : - 13 femmes avec ATCD d'EDC (100% allaitantes) - 53 femmes sans	- Sang - EIA - Au 3 <sup>ème</sup> TG	- IDS-SR30 au 3 <sup>ème</sup> TG, 6 SPP (cut off $\geq 13$ ) - EPDS à 6 SPP (cut off $\geq 10$ )	- Chez les patientes avec ATCD d'EDC : taux d'OT au 3 <sup>ème</sup> TG prédictif de la sévérité des symptômes dépressifs en PP (p=0.003) / un taux d'OT plus élevé au 3 <sup>ème</sup> TG prédictif de symptômes dépressifs plus sévères chez les femmes avec ATCD d'EDC



	qui n'étaient pas déprimées pendant la grossesse - Étudier si cela diffère en fonction d'un ATCD d'EDC	ATCD d'EDC (86,8% allaitantes)			(p=0,019) mais pas chez les femmes sans ATCD (p=0,216)
Pratt et al. (2015) Israël	- Cohorte longitudinale - Hypothèses : 1) taux d'OT de base + taux d'OT après 25 min d'interactions parent-enfant plus bas chez mère et enfant dans le groupe dépression chronique 2) Si taux d'OT bas chez la mère, impact négatif de la dépression maternelle sur le taux d'OT de l'enfant après interactions mais pas d'impact si taux d'OT élevé	97 femmes recrutées au 2 <sup>ème</sup> JPP suivies jusqu'à 6 APP : - 41 femmes avec score de Beck >11 = dépression chronique - 56 femmes sans dépression chronique	- Urine - ELISA - À 6 APP - Avant (de base) et après une session de 25 minutes d'interaction parent-enfant (réponse)	- Score de Beck à accouchement, à 6 MPP, à 9 MPP, à 6 APP - SCID à 9 MPP, à 6 APP	- Taux d'OT significativement plus bas (de base et réponse) chez mères (p<0,05) et enfants (p<0.01) dans le groupe avec dépression chronique - Quand le taux d'OT maternel de base est bas (p<0.001) ou modéré (p<0.01), corrélation négative et significative entre dépression maternelle et taux d'OT de l'enfant après interactions / résultats non significatifs lorsque le taux d'OT est élevé
Samuel et al. (2015) Montréal (Québec)	- Cohorte longitudinale - Objectif : étudier la relation entre	110 patientes suivies jusqu'à 7-9 SPP : - 20 femmes avec critères DSM-IV de	- Sang - ELISA - À 2 MPP - 30 min après	- Entretien clinique critères DSM-IV à l'inclusion - EPDS à 12-14 SG	- Pas de différence significative du taux d'OT entre les 2 groupes

	ocytocine et interactions mère-enfant chez mères avec et sans dépression ou anxiété	DPP ou anxiété (40% allaitement maternel, 45% mixte, 15% artificiel) - 90 femmes sans DPP ou anxiété = EPDS < 8 et GAD-7 < 5 à t1, t2, t3 (77,8% allaitement maternel, 14,4% mixte, 7,8% artificiel)	allaitement maternel ou artificiel	(t1), 32-34 SG (t2) et 7-9 SPP (t3) - GAD-7 à t1, t2, t3	
Skrundz et al. (2011) Suisse	- Cohorte longitudinale - Objectif : étudier l'association entre taux d'OT pendant la grossesse et DPP	73 femmes recrutées entre 21 et 32 SG, suivies jusqu'à 2 SPP : - 14 dans le groupe à risque DPP (EPDS ≥ 10) dont 92,3% allaitantes - 59 dans le groupe non à risque (EPDS < 10) dont 89,7% allaitantes	- Sang - RIA - Au 3 <sup>ème</sup> TG (entre 30 et 34 SG)	- EPDS au 3 <sup>ème</sup> TG et à 2 SPP (cut off ≥ 10)	- Taux d'OT bas au 3 <sup>ème</sup> TG prédictif de symptômes dépressifs à 2 SPP (p = 0,018) / groupe à risque de DPP caractérisé par un taux d'OT plus bas
Stuebe et al. (2013) Caroline du Nord (EU)	- Cohorte longitudinale - Objectif : étudier la relation entre humeur maternelle et taux d'OT lors de l'allaitement	47 femmes ayant l'intention d'allaiter recrutées au 3 <sup>ème</sup> TG suivies jusqu'à 8 SPP : - 39 femmes ont allaité au moment de la visite à 8 SPP	- Sang - EIA - Au 3 <sup>ème</sup> TG, à 2 SPP, à 8 SPP (avant, après allaitement)	- SCID au 3 <sup>ème</sup> TG - EPDS au 3 <sup>ème</sup> TG, à 2 SPP, à 8 SPP (cut off ≥ 10) - STAI au 3 <sup>ème</sup> TG, à 2 SPP, à 8 SPP	- Au 3 <sup>ème</sup> TG : taux d'OT inversement corrélé de manière significative au score EPDS (p = 0.03) - À 2 SPP : taux d'OT inversement corrélé de manière significative au score EPDS (p = 0.03) mais pas de différence significative du taux

		- 8 femmes n'ont pas allaité au moment de la visite			d'OT au cours de l'allaitement chez patientes avec score élevé EPDS et/ou STAI par rapport aux patientes avec score bas - À 8 SPP : taux d'OT durant l'allaitement inversement corrélé de manière significative au score EPDS et STAI ( $p \leq 0.01$ ) / taux d'OT significativement plus bas au cours de l'allaitement chez patientes avec score élevé EPDS et/ou STAI par rapport aux patientes avec score bas ( $p < 0.05$ )
Zelkowitz et al. (2014) Montréal (Québec)	- Cohorte longitudinale - Hypothèse qu'un stress psychosocial chez la mère peut moduler l'association entre taux d'OT et symptômes dépressifs	287 femmes recrutées entre 12 et 14 SG et suivies jusqu'à 7-9 SPP dont 93% avec allaitement maternel à 7-9 SPP (t3)	- Sang - EIA - À 12-14 SG (t1), 32-34 SG (t2), 7-9 SPP (t3) ; 30 min après allaitement	- EPDS à 12-14 SG (t1), 32-34 SG (t2), 7-9 SPP (t3) (cut off $\geq 12$ ) - ANRQ à t1 (cut off $\geq 23$ )	- Pas d'association significative entre le taux d'OT et EPDS à t1, t2 et t3 ( $p = 0,07$ ) - Chez les femmes avec un stress psychosocial élevé (ANQR $\geq 23$ ), taux d'OT plus élevé associé de manière significative à moins de symptômes dépressifs en début de grossesse (t1) ( $p < 0,05$ ) et en PP (t3) ( $p < 0,001$ ) mais pas à la fin de la grossesse (t2) - Association significative entre stress psychosocial et symptômes dépressifs à t1, t2 et t3
ANQR Antenatal Risk Questionnaire ; APP année post-partum ; ATCD antécédent ; DPP dépression post-partum ; DSM Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders ; EDC épisode dépressif caractérisé ; EIA Enzyme Immunoassay ; ELISA Enzyme-Linked Immunosorbent Assay ; EPDS Edinburgh Postnatal Depression Scale ; EU États-Unis ; GAD-7 Generalized Anxiety Disorder seven-item scale ; IDS-SR30 the Inventory for Depressive Symptoms – Self Report 30 ; IFPS Infant Feeding Practices Survey ; JPP jour post-partum ; MADRS Montgomery-Asberg Depression Rating Scale ; MPP mois post-partum ; OT ocytocine ; PP post-partum ; RIA Radio Immunoassay ; SCID Structured Clinical Interview ; SG semaine de grossesse ; SPP semaine post-partum ; STAI State-Trait Anxiety Inventory ; TG trimestre de grossesse					

#### 4.2. Effets de l'administration d'ocytocine synthétique sur l'humeur des femmes en post-partum

Le tableau 2 présente une synthèse des articles s'étant intéressés aux effets de l'administration d'ocytocine synthétique sur l'humeur des femmes en post-partum. Les méthodes statistiques utilisées sont présentées en annexe.

**Tableau 2 : Études portant sur les effets de l'administration d'ocytocine sur l'humeur des femmes en post-partum**

<b>Auteur (année) Localisation</b>	<b>Design de l'étude</b>	<b>Population</b>	<b>Administration / mesure OT</b>	<b>Mesure DPP</b>	<b>Résultats</b>
Clarici et al. (2015) Italie	- ECR en double aveugle - OT intra-nasale versus placebo en association avec une psychothérapie	16 femmes en PP (entre 2 SPP et 6 MPP) dont 13 qui ont allaité pendant toute la période de l'essai : - Groupe OT : 5 patientes - Groupe placebo : 11 patientes	Auto administration en intra-nasal le matin : 16 UI/jour, pendant 12 semaines.	- EPDS au début et à la fin de l'essai - HAM-D au début et à la fin de l'essai	- Pas de différence significative entre les 2 groupes sur scores EPDS, HAM-D - Pas d'effet significatif de l'administration d'OT sur les symptômes dépressifs comparé au placebo, en association avec la psychothérapie
Gu et al. (2016) Montréal (Québec)	- Étude prospective longitudinale - Objectif : étudier la relation entre administration d'OT synthétique, taux d'OT, allaitement et santé mentale de la mère à 2 MPP	386 femmes recrutées pendant la grossesse ou les 48h PP : - N=29 n'ayant pas reçu d'OT synthétique.	- Administration : OT synthétique pendant l'accouchement ou PP / en IV ou IM / en moyenne 36,61 UI - Mesure taux d'OT : sang / à 2 MPP / ELISA	- EPDS à 2 MPP (cut off $\geq 12$ )	- Association positive et significative entre dose d'OT synthétique reçue et symptômes dépressifs à 2 MPP ( $p < 0,05$ ) / dose plus élevée d'OT associée de manière significative à des symptômes dépressifs plus sévères ( $p < 0,05$ ) - Corrélation positive et significative entre OT synthétique et taux d'OT à 2 MPP ( $p < 0,05$ ) - Femmes avec allaitement maternel à 2MPP ont reçu significativement moins d'OT que celles avec

					allaitement mixte ou artificiel (p<0,05)
Hinshaw et al. (2008) Angleterre	- ECR - Objectif : vérifier hypothèse que l'administration précoce d'OT diminue les césariennes et mesure des symptômes dépressifs à 48h PP	412 femmes nullipares avec travail dysfonctionnel : - groupe administration immédiate : 208 - groupe administration retardée : 204	- Groupe administration immédiate : dès le diagnostic de travail dysfonctionnel - Groupe administration retardée : après 8h de travail - Voie IV	- EPDS dans les 48h PP (cut off ≥ 12)	- Pas de différence significative dans les score EPDS entre les 2 groupes : administration immédiate 20% EPDS>12 et administration retardée 15% (OR 1.26, 95% CI 0,7-2.2) - Pas de différence significative du pourcentage de césariennes entre les 2 groupes.
Kroll et al. (2017) EU	- Étude rétrospective - Objectif : étudier la relation entre OT synthétique en périnatal et symptômes dépressifs et anxieux dans la première année PP	- Exposées : 37 048 femmes ayant reçu de l'OT synthétique - Non exposées : 9 684 femmes n'ayant pas reçu d'OT synthétique	- Administration OT synthétique pendant l'accouchement ou dans les 2 semaines PP pour toutes les indications périnatales existantes - Voie IV	Dépression et anxiété classées en 3 groupes par rapport aux codages des dossiers médicaux (CIM-9) ou la prescription d'un antidépresseur ou anxiolytique : - avant la grossesse - pendant la grossesse - PP	- Chez femmes avec ATCD de dépression ou anxiété avant la grossesse : l'administration d'OT augmente de manière significative le risque de dépression ou anxiété PP de 36% comparé à celles non exposées (RR: 1.36; 95% CI: 1.20 – 1.55) - Chez femmes sans ATCD : l'administration d'OT augmente de manière significative le risque de dépression ou anxiété PP de 32% comparé à celles non exposées (RR: 1.32; 95% CI:1.23 – 1.42) - Chez les femmes avec ATCD de dépression ou anxiété avant la grossesse : le RR de dépression ou anxiété PP était plus élevé dans le groupe ayant reçu de l'OT comparé à celui n'en ayant pas reçu, à la fois chez les patientes accouchement voie

					<p>basse (RR: 1.45; 95% CI:1.22 – 1.72) et césarienne (RR: 1.38; 95% CI:1.00 – 1.91)</p> <p>- Chez les femmes sans ATCD : l'administration d'OT augmente de manière significative le RR de dépression ou anxiété PP de 19% si accouchement voie basse (RR: 1.19; 95% CI: 1.07 – 1.32) et 25% si accouchement par césarienne (RR: 1.25; 95% CI: 1.05 – 1.49)</p>
<p>Mah et al. (2013) Australie</p>	<p>- ECR en double aveugle contre placebo - Objectif : étudier l'effet de l'administration d'OT sur l'humeur et les émotions liées à la parentalité chez les femmes souffrant d'une DPP</p>	<p>25 mères souffrant de DPP entre 3 MPP et 12 MPP (EPDS <math>\geq</math> 12) Randomisées en 2 groupes</p>	<p>Administration en cross-over : une administration unique en intranasale de 24 UI d'ocytocine contre placebo</p>	<p>- EPDS la veille de session 1 (cut off <math>\geq</math> 12) - SAM à la fin de chaque session</p>	<p>- Après administration d'OT, les patientes étaient significativement plus tristes (p=0,01) selon le SAM.</p>

ATCD antécédent ; CIM Classification internationale des maladies ; DPP dépression post-partum ; ECR essai contrôlé randomisé ; ELISA Enzyme-Linked Immunosorbent Assay ; EPDS Edinburgh Postnatal Depression Scale ; HAM-D Hamilton Depression Rating Scale ; IM intramusculaire ; IV intraveineux ; MPP mois post-partum ; OT ocytocine ; SAM Self-Assessment Manikin ; SPP semaine post-partum ; PP post-partum ; RR risque relatif

#### 4.3. Rôle de l'ocytocine dans les interactions mère-enfant chez les patientes souffrant de dépression du post-partum

Le tableau 3 présente une synthèse des différents articles s'étant intéressés au rôle de l'ocytocine (taux ou administration) dans les interactions mère-enfant chez les patientes souffrant d'une DPP. Les méthodes statistiques utilisées sont présentées en annexe.

**Tableau 3 : Études portant sur le rôle de l'ocytocine dans les interactions mère-enfant chez les patientes souffrant de dépression post-partum**

<b>Auteur (année) Localisation</b>	<b>Design de l'étude</b>	<b>Population</b>	<b>Administration / mesure OT</b>	<b>Interactions mère-enfant</b>	<b>Résultats</b>
Mah et al (2013) Australie	- ECR en double aveugle contre placebo - Objectif : étudier l'effet de l'administration d'OT sur l'humeur et les émotions liées à la parentalité chez les femmes souffrant d'une DPP	25 mères souffrant de DPP entre 3 MPP et 12 MPP (EPDS $\geq$ 12) Randomisées en 2 groupes	Administration en cross-over : une administration unique en intra- nasale de 24 UI d'ocytocine contre placebo	- Séquence de jeu de 10 min (5 min avec et 5 min sans jouet) réalisée 45 min après l'administration d'ocytocine - FMSS (test d'expression des émotions)	- Après administration d'OT, les patientes décrivaient leur bébé comme plus difficile (p=0,038) mais elles rapportaient une relation de meilleure qualité, plus positive (p=0,036)
Mah et al. (2015) Australie	- ECR en double aveugle contre placebo - Objectif : vérifier l'hypothèse qu'une administration d'OT peut augmenter le comportement de protection des mères souffrant de DPP envers leur enfant	16 mères souffrant de DPP entre 3 MPP et 11 MPP (critères DSM et EPDS $\geq$ 12) Randomisées en 2 groupes	Administration en cross-over : une administration unique en intra- nasale de 24 UI d'ocytocine contre placebo	- ESP - réalisé 55 min après l'administration d'ocytocine	- Après administration d'OT, les patientes étaient plus protectrices envers leur bébé en présence de l'étranger, mais leur temps de regard était diminué (rapport regard bébé/ regard étranger) (p=0,036) - L'effet de l'OT n'était pas corrélé à la sévérité de la dépression

<p>Mah et al. (2016) Australie</p>	<p>- ECR en double aveugle contre placebo - Objectif : étudier l'effet de l'administration d'OT sur les interactions mère-enfant chez les patientes souffrant de DPP</p>	<p>25 mères souffrant de DPP entre 3 MPP et 12 MPP (EPDS <math>\geq</math> 12) Randomisées en 2 groupes</p>	<p>Administration en cross-over : une administration unique en intranasale de 24 UI d'ocytocine contre placebo</p>	<p>- Séquence de jeu de 10 min (5 min avec et 5 min sans jouet) réalisée 45 min après l'administration d'ocytocine - « Cry paradigm » réalisé après la séquence de jeu</p>	<p>- Pas de différence significative dans les scores de sensibilité et d'intrusivité dans les conditions avec OT ou placebo - Après administration d'OT, les mères percevaient les pleurs de leur bébé comme plus urgents (p=0,04) - Après administration d'OT, les mères choisissaient des stratégies de caregiving plus sévères en réponse aux pleurs de 500 Hz de leur bébé (p=0,03)</p>
<p>Samuel et al. (2015) Montréal (Québec)</p>	<p>- Cohorte longitudinale - Objectif : étudier la relation entre ocytocine et interactions mère-enfant chez des mères avec et sans dépression ou anxiété</p>	<p>110 patientes suivies jusqu'à 7-9 SPP (allaitement maternel, mixte ou artificiel) : - 20 femmes avec critères DSM-IV de DPP ou anxiété - 90 femmes sans DPP ou anxiété : EPDS &lt; 8 et GAD-7 &lt; 5 à 12-14 SG (t1), 32-34 SG (t2) et 7-9 SPP (t3)</p>	<p>Mesure taux d'OT : - sang - ELISA - à 2 MPP - 30 min après allaitement maternel ou artificiel</p>	<p>- GRS - À 2 MPP - lors d'une visite à domicile</p>	<p>- Dans les 2 groupes combinés : corrélation positive et significative entre interactions moins intrusives et taux d'OT (p&lt;0,05) - Dans le groupe avec DPP ou anxiété : corrélation positive et significative entre interactions plus joyeuses, énergiques, détendues et taux d'OT (p<math>\leq</math>0,01) - Interactions significativement plus sensibles (p=0,003), moins intrusives (p=0,028) et plus joyeuses, énergiques, détendues (p=0,000) dans le groupe sans DPP ou anxiété</p>
<p>DPP dépression post-partum ; DSM Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders ; ECR essai contrôlé randomisé ; ELISA Enzyme-Linked Immunosorbent Assay ; EPDS Edinburgh Postnatal Depression Scale ; ESP Enthusiastic Stranger Paradigm ; FMSS Five Minute Speech Sample ; GAD-7 Generalized Anxiety Disorder seven-item scale ; GRS Global Rating Scales ; MPP mois post-partum ; OT ocytocine ; SG semaine de grossesse ; SPP semaine post-partum</p>					



## 5. Discussion

### 5.1. Synthèse des principaux résultats et interprétation

#### 1) Taux d'ocytocine et symptômes dépressifs en post-partum

##### a. Synthèse des principaux résultats

Dans cette revue, nous avons inclus 12 études analysant l'association entre le taux d'ocytocine pendant la grossesse et/ou le post-partum et les symptômes dépressifs en post-natal (127–138). La majorité des études retrouve une association entre un taux bas d'ocytocine et une symptomatologie dépressive en post-partum (127–129, 131, 132, 134, 136, 137), qu'il s'agisse de groupes de femmes allaitantes ou non.

Une seule étude retrouve un résultat contraire (133), mettant en évidence qu'un taux plus élevé d'ocytocine au 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse est associé de manière significative à des symptômes dépressifs plus sévères chez les femmes avec un antécédent de dépression avant la grossesse mais pas chez les femmes sans antécédent.

Deux études ne mettent pas en évidence d'association significative entre le taux d'ocytocine et la symptomatologie dépressive en post-partum (135, 138). Cependant l'une des études retrouve un taux d'ocytocine plus élevé et moins de symptômes dépressifs, en début de grossesse et en post-partum, chez les femmes avec un haut niveau de stress psychosocial, suggérant qu'un taux d'ocytocine élevé pourrait être un facteur protecteur de DPP chez les femmes en situation de stress (138).

Pour finir, une étude retrouve une différence significative dans la cinétique du taux d'ocytocine chez les femmes avec une DPP comparativement à celles ne présentant pas de DPP, avec une chute du taux d'ocytocine entre la 38<sup>ème</sup> semaine de grossesse et le 2<sup>ème</sup> jour post-partum dans le groupe des femmes déprimées, non retrouvée dans le groupe des femmes non déprimées (130).

##### b. Interprétation

Plusieurs paramètres sont à prendre en compte dans la discussion des résultats des études car ils peuvent affecter leur comparabilité, notamment les modalités de dosage de l'ocytocine, les outils diagnostics utilisés pour les symptômes dépressifs, les modalités du suivi et la population étudiée.

- Dosage de l'ocytocine

La majorité des études incluses dans notre travail ont utilisé une méthode immuno-enzymatique (EIA ou ELISA). Seulement 2 études (129, 136) ont utilisé un dosage radio-immunologique (RIA). Il existe une controverse sur la méthode à utiliser pour doser l'ocytocine : EIA versus RIA, avec phase d'extraction préalable ou sans phase d'extraction. Les données de la littérature suggèrent que la méthode la plus fiable est une méthode RIA avec phase d'extraction préalable (139), rapportant qu'avec un dosage EIA sans phase d'extraction, les taux d'ocytocine retrouvés sont bien plus élevés, faussés par des molécules autres que l'ocytocine.

D'autre part, on retrouve des différences dans la temporalité et les modalités de dosage. L'ocytocine est mesurée à des temps différents selon les études que ce soit pendant la grossesse, en post-partum précoce ou plus tardivement. Nous retrouvons également des disparités dans les conditions de prélèvement : au domicile ou au laboratoire, après une phase de repos ou avant/pendant/après allaitement, par prélèvement sanguin, urinaire ou salivaire. Ces différentes variables rendent la comparabilité des études difficile et nécessitent d'être prises en compte dans l'interprétation des résultats.

- Outils diagnostics employés

Dans les études de notre revue, différentes méthodes sont utilisées pour le diagnostic de DPP et doivent être considérées dans la comparaison des résultats. L'EPDS est le principal outil diagnostique retrouvé avec des valeurs seuils différentes selon les études (entre 10 et 13) ce qui impacte de manière évidente la comparabilité des résultats.

Par ailleurs, l'utilisation d'un auto-questionnaire de dépistage limite l'évaluation à des profils de patientes à haut risque de dépression du post-partum et non à des diagnostics cliniques standardisés. Cette limite est d'autant plus à considérer que plusieurs auteurs soulignent des scores faibles ou modérés de dépression chez les femmes considérées comme déprimées (128, 130, 133, 137, 138). Ces faibles scores augmentent le risque de biais de classification. Ces limites rendent difficilement généralisables ces résultats à des patientes présentant une symptomatologie plus sévère.

D'autre part, il est connu que l'EPDS explore également des symptômes anxieux (89). Ces symptômes peuvent être à la fois associés à la dépression mais également constituer un diagnostic différentiel et représenter alors un facteur de confusion. Seules 3 études (127, 133, 134) ont exclu les patientes présentant une symptomatologie anxieuse, et la majorité des

études ayant exploré l'anxiété de manière spécifique (128, 131, 135, 137) n'a pas fait de distinction entre les patientes uniquement déprimées et celles déprimées et anxieuses.

Au vu de la taille des échantillons étudiés, il serait nécessaire de réaliser une hétéro-évaluation par des entretiens cliniques associée à une auto-évaluation ce qui permettrait d'établir un diagnostic ainsi que rechercher et/ou exclure d'autres troubles psychiatriques susceptibles de se développer ou de s'acutiser en post-partum, tels qu'un trouble anxieux généralisé, un état de stress post-traumatique ou un trouble bipolaire.

- Population étudiée

Du fait de l'augmentation du taux d'ocytocine circulant lors de la stimulation mammaire (7), l'allaitement est une variable importante à prendre en compte dans la comparabilité des études. Cependant, rappelons que les travaux retrouvent majoritairement des résultats concordants que les femmes soient allaitantes ou non.

D'autres différences peuvent être constatées dans les populations incluses pouvant affecter la comparabilité des résultats. Par exemple, l'étude de Massey et al. (133) qui recrute des patientes ne présentant pas de trouble psychiatrique à l'inclusion (dépression ou anxiété) contrairement à l'étude d'Eapen et al. (129) travaillant sur l'anxiété de séparation.

D'autre part, plusieurs auteurs soulignent dans les limites de leur étude, le haut niveau socio-économique de leur population (130, 136, 137). Or, la situation sociale des patientes semble être une donnée à identifier car elle peut interférer avec les résultats retrouvés. En effet, une étude suggérait que chez les femmes présentant un haut niveau de stress psychosocial, un taux d'ocytocine élevé pourrait être un facteur protecteur de DPP (138). De même, les antécédents psychiatriques ne sont pas toujours considérés dans les études (127, 129, 134, 135, 138) alors qu'un antécédent de dépression serait un facteur médiateur de l'association entre taux d'ocytocine et symptomatologie dépressive en post-partum (133).

- Modalités de suivi

Il est à noter que les populations étudiées sont recrutées à des temps différents pendant la grossesse ou le post-partum et la durée du suivi est variable, allant de 2 semaines post-partum minimum (136) à 6 ans après l'accouchement maximum (127, 134). Cependant, plus de la moitié des études n'étend pas le suivi au-delà de 8 semaines post-partum.

## 2) Effets de l'administration d'ocytocine synthétique sur l'humeur des femmes en post-partum

### a. Synthèse des principaux résultats

Cinq études se sont intéressées aux effets potentiels de l'administration d'ocytocine synthétique sur l'humeur des femmes en post-partum (140–144), qu'il s'agisse d'ocytocine obstétricale ou thérapeutique.

Les résultats de trois études suggèrent des effets délétères de l'administration d'ocytocine : une première étude (141) retrouve une association significative entre des doses plus élevées d'ocytocine obstétricale reçues pendant l'accouchement et/ou le post-partum et la sévérité des symptômes dépressifs en post-natal. Une seconde étude (143) met en évidence une augmentation du risque de dépression ou d'anxiété en post-partum chez les femmes ayant été exposées à l'ocytocine obstétricale pendant l'accouchement et/ou le post-partum, comparées à celles non exposées. Enfin, dans un essai contrôlé randomisé (144), les femmes se décrivent plus tristes après une administration intra-nasale d'ocytocine thérapeutique entre 3 et 12 mois post-partum chez des patientes déprimées.

Une étude (142) réalisée chez des patientes présentant une dystocie ne rapporte pas de différence significative dans le pourcentage de patientes déprimées à 48h post-partum entre celles ayant reçu l'ocytocine obstétricale immédiatement au cours du travail et celles l'ayant reçue avec un délai retardé de 8h.

Une étude thérapeutique (140) ne retrouve pas de bénéfice de l'administration d'ocytocine intra-nasale, en association avec une psychothérapie comparativement au groupe psychothérapie plus placebo.

### b. Interprétation

La comparabilité des travaux sur l'effet de l'administration de l'ocytocine sur l'humeur de femmes en post-partum est quasi impossible du fait de méthodologies très différentes suivant les études. Les mêmes limites que celles citées précédemment s'appliquent concernant l'absence de diagnostic précis de DPP notamment dans l'étude de Kroll et al. (143) qui ne se base que sur des données administratives et dans l'étude de Hinshaw (142) où l'EPDS est réalisée très rapidement après l'accouchement (< 48h) et dans une population de patientes avec une dystocie du travail, laissant supposer un travail long et difficile, pouvant potentiellement influencer le niveau de symptômes dépressifs en post-partum précoce.

Dans les études qui se sont intéressées aux effets de l'administration d'ocytocine synthétique obstétricale, des facteurs de confusion nous semblent importants à relever comme la durée du travail, le mode d'accouchement, ainsi que les complications périnatales qui peuvent affecter l'humeur des femmes en post-partum mais également influencer sur la prescription d'ocytocine pendant l'accouchement. Ces données ne sont pas mentionnées dans l'étude de Gu et al. (141) et elles sont en partie manquantes ou non prises en compte comme variables d'ajustement dans l'étude de Kroll et al. (143). De la même manière, la dose totale d'ocytocine reçue n'est pas précisée (142, 143) bien qu'elle puisse être un élément important à prendre en compte. En effet, il a été retrouvé que la dose d'ocytocine synthétique administrée durant l'accouchement était associée au taux d'ocytocine plasmatique à 2 mois post-partum suggérant un effet à long terme d'une telle administration (141, 145).

### 3) Rôle de l'ocytocine dans les interactions mère-enfant chez les patientes souffrant de dépression du post-partum.

#### a. Synthèse des principaux résultats

Le rôle de l'ocytocine (administration ou taux) dans les interactions mère-enfant chez des patientes souffrant de DPP a fait l'objet de plusieurs études (135, 144, 146, 147).

Il a été mis en évidence que lors d'une administration intra-nasale d'ocytocine, les mères souffrant de DPP décrivaient leur bébé comme plus difficile, mais elles rapportaient une relation de meilleure qualité (144), elles étaient plus protectrices envers leur enfant en présence d'un étranger (146), elles percevaient les pleurs de leur bébé comme plus urgents mais elles utilisaient des stratégies de caregiving plus sévères en réponse (147).

Une autre étude (135) retrouvait une association significative entre un taux d'ocytocine plus élevé et des interactions plus joyeuses, plus énergiques et plus détendues parmi les patientes souffrant de dépression ou d'anxiété en post-partum.

#### b. Interprétation

Concernant ces résultats, il est à noter la faible puissance de 3 des études explorant le même échantillon de faible taille (25 patientes) et dont une explore un sous échantillon dont les critères de sélection ne sont pas précisés. Ces mêmes études n'ont pas inclus de groupe témoin de femmes non déprimées (144, 146, 147).

Cependant, des résultats similaires sont retrouvés dans la littérature sur l'ocytocine en dehors de la dépression maternelle. Le comportement de protection des mères envers leur enfant en présence d'un étranger est concordant avec les travaux chez l'Homme et l'animal mettant en évidence que lorsque l'environnement est interprété comme menaçant, l'ocytocine induit un comportement défensif (49). De la même manière, des travaux suggèrent que l'administration d'ocytocine pourrait amplifier des schémas préexistants qu'ils soient positifs ou négatifs (58), pouvant expliquer que les patientes déprimées après administration d'ocytocine perçoivent leur enfant comme plus difficile et utilisent des stratégies de caregiving plus dures.

Concernant l'étude de Samuel (135), les résultats retrouvés sont également en accord avec les données de la littérature générale sur l'ocytocine et interactions parent-enfant, mettant en évidence que des taux d'ocytocine plus élevés dans le sang ou la salive étaient associés à de meilleures interactions parent-enfant (44).

Il est important de rappeler ici que nous n'avons que peu d'informations pour savoir si l'ocytocine intra-nasale atteint le cerveau, ou si l'ocytocine dosée en périphérie reflète réellement les taux et/ou l'activité de l'ocytocine cérébrale. Ainsi, une étude a analysé le flux sanguin cérébral après administration d'ocytocine intra-nasale chez des volontaires sains. Les résultats ont montré une augmentation du flux sanguin cérébral dans les régions en lien avec les interactions sociales et la modulation de la perception des stimuli menaçants (amygdale, insula, hypothalamus, cortex préfrontal...) (148). Dans une autre étude (149), les auteurs ont administré de l'ocytocine par voie intra-nasale chez des volontaires sains et ils ont mis en évidence, par rapport au placebo, une augmentation des concentrations d'ocytocine plasmatique à la 15<sup>ème</sup> minute, qui persiste jusqu'à la 60<sup>ème</sup> minute puis diminue. Dans le LCR, ils ont observé cette augmentation à partir de la 75<sup>ème</sup> minute. Ces résultats sont intéressants mais ne présagent pas de l'effet de l'ocytocine au niveau cérébral ni de la durée de son effet sur le cerveau.

## 5.2. Limites et forces

Plusieurs limites sont identifiées dans notre travail. Il s'agit d'une revue non exhaustive de la littérature qui présente un plus faible niveau de preuve qu'une revue exhaustive ou une méta-analyse. La puissance de notre revue est faible pour les 2 derniers objectifs étudiés avec respectivement 5 et 4 études incluses.

Des biais méthodologiques sont présents dans notre travail. Les critères d'inclusion choisis sont larges et intègrent des études dont les objectifs sont différents. Les effectifs et la puissance des travaux sont faibles. A la lumière des éléments énoncés précédemment, la comparaison des résultats est difficile.

D'autre part, l'ocytocine n'étant pas directement impliquée dans une maladie, sa physiologie reste encore mal connue et nous avons été confrontés à des difficultés face aux interrogations et divergences qui persistent dans les études réalisées à ce jour.

Bien que plusieurs revues de la littérature existent déjà (14, 44, 51, 150), les recherches se poursuivent sur cette thématique et les études récentes ont été intégrées dans notre revue, nous permettant de dégager 3 axes concernant les effets de l'ocytocine dans le contexte de la DPP (tableau 1, 2 et 3) ce qui, à notre connaissance, n'a pas été fait précédemment.

### 5.3. Perspectives

#### 1) Implication des marqueurs génétiques/épigénétiques

Plusieurs auteurs se sont intéressés aux variations génétiques et épigénétiques de l'ocytocine ainsi que de son récepteur pouvant être impliquées dans la DPP.

Dans les résultats de l'étude d'Apter-Levy (127), le génotype rs2254298 GG homozygote était surreprésenté chez les patientes déprimées et dans leur famille et il était corrélé à un taux bas d'ocytocine chez les mères, mais également chez les pères et les enfants. Bell et son équipe (151) mettaient en évidence, chez des patientes non déprimées pendant la grossesse, 3 fois plus de risque de DPP chez les femmes présentant un génotype rs53576 GG et un haut niveau de méthylation du récepteur à l'ocytocine, comparées aux femmes présentant au moins un allèle A ou une faible méthylation du récepteur. Enfin, dans une autre étude (152), il était retrouvé chez les patientes avec des antécédents traumatiques, des scores plus élevés de dépression et une diminution de la durée de l'allaitement lorsqu'elles étaient porteuses du génotype rs2740210 CC de l'ocytocine comparées aux patientes avec au moins un allèle A (génotype AA ou AC).

Ces données renforcent l'idée que le modèle de l'ocytocine doit être appréhendé de manière translationnelle (153). Comme décrit précédemment, les variations de cette hormone sont dépendantes et tributaires de conditions physiologiques comme la reproduction, le stress,

l'environnement et les stimuli sociaux mais également de variations génétiques et épigénétiques. Autant de facteurs qui interagissent de manière complexe rendant ainsi difficile l'interprétation des résultats actuels des différentes études.

## 2) Prescription d'ocytocine

L'ocytocine est une molécule largement utilisée en obstétrique bien que son administration soit en nette diminution ces dernières années. En France, 52,5 % des femmes en travail ont reçu de l'ocytocine en 2016 et 44,3 % en travail spontané (81). Cette molécule est classée en Amérique du Nord sur une liste de médicaments potentiellement dangereux pouvant induire des conséquences graves lors d'une utilisation inappropriée. En effet, son utilisation pendant le travail est un facteur de risque d'hyperstimulation utérine, de rupture utérine (154) et d'hémorragie du post-partum (du fait d'un effet-dose avec l'hypothèse d'une saturation des récepteurs utérins à l'ocytocine) (154, 155). Les effets indésirables fœtaux discutés concernent les anomalies du rythme cardiaque fœtal liées à une hyperactivité utérine, l'hyponatrémie, l'ictère néonatal et les difficultés de succion (154).

Dans le champ de la santé mentale, les résultats de notre revue suggèrent de potentiels effets délétères sur l'humeur des femmes en post-partum. De la même manière, une revue de la littérature s'intéressant aux effets sur l'allaitement de l'administration d'ocytocine synthétique durant l'accouchement mettait en évidence une association entre une telle administration et un allaitement moins optimal dans 50% des études incluses (156). Certains auteurs suggèrent même de stimuler la production endogène d'ocytocine notamment par le massage ou grâce à un environnement agréable afin de diminuer le recours à l'ocytocine synthétique lors de l'accouchement (157). En 2017, des recommandations sur l'administration d'ocytocine durant le travail spontané ont été publiées (154). Il ne s'agit pas de renoncer à ce médicament mais de l'utiliser avec plus de précautions. Ses modalités d'administration doivent respecter un protocole établi et sa prescription ne doit pas être anodine tant que les connaissances ne sont pas mieux établies.

## 3) Ocytocine et trouble bipolaire chez les femmes en post-partum

Comme décrit précédemment, les recherches récentes suggèrent une forte association entre DPP et trouble bipolaire (101). L'un pouvant favoriser l'autre et réciproquement. Cette notion soulève ici l'hypothèse de l'implication de l'ocytocine dans les mécanismes de ce trouble chez les femmes en post-partum et pourrait orienter les recherches futures.



## Conclusion

Découverte il y a maintenant plus d'un siècle, l'ocytocine reste un sujet de recherche très actuel. Ses implications dans les phénomènes reproductifs ainsi que dans la régulation émotionnelle demeurent en partie incomprises et les conclusions des travaux existants nécessitent d'être confirmées et les recherches poursuivies.

Les résultats de notre revue de la littérature suggèrent majoritairement une association entre une concentration basse d'ocytocine et une symptomatologie dépressive en post-partum ainsi qu'un possible effet de cette hormone sur la qualité des interactions mère-enfant. Pourtant, à l'inverse, l'administration de l'ocytocine synthétique semblerait être plutôt délétère sur l'humeur des femmes en post-natal. Il est donc aujourd'hui difficile de conclure sur le rôle de cette hormone dans la dépression du post-partum et dans son implication dans la dimension de neurotransmission sous-jacente à ce trouble.

Les limites des travaux disponibles devraient orienter les études à venir vers l'exploration d'échantillons de plus grande taille, avec des méthodologies plus uniformisées, notamment en termes de dosage et d'évaluation clinique des symptômes dépressifs.

Au-delà des zones d'ombres et des nombreux mécanismes qui restent encore à élucider au niveau biochimique ainsi qu'au niveau des circuits neuronaux de l'ocytocine, cette hormone, du fait de ses multiples fonctions, articule le dialogue entre le système nerveux, le système endocrinien et le système immunitaire qui sont le fondement de la psycho-neuro-immunologie. L'avenir permettra peut-être de lever les incertitudes autour de cette neurohormone passionnante et ainsi aider à l'amélioration de la prise en charge de la dépression du post-partum. En attendant d'avoir peut-être un jour des éclairages concernant un possible effet thérapeutique de l'ocytocine synthétique, nous pouvons d'ores et déjà, comme le suggère Scantamburlo (11), envisager de stimuler de manière naturelle la production de notre ocytocine endogène par les bains chauds, les massages, le partage de relations enrichissantes avec autrui, afin de bénéficier de ses effets positifs potentiels.

## Annexe

### *Annexe 1 : méthodologie statistique des études*

<b>Auteur (année) Localisation</b>	<b>Méthodologie statistique</b>
Apter-Levy et al. (2013) Israël	Test du $\chi^2$ + analyse univariée + MANCOVA (analyse de la covariance multivariée) + ANCOVA (analyse de la covariance univariée)
Clarici et al. (2015) Italie	Test non paramétrique de Mann-Whitney Test des rangs signés de Wilcoxon
Cox et al. (2015) Caroline du Nord (États-Unis)	Pour les variables catégorielles : test du $\chi^2$ et test de Fisher Pour les variables continues : analyses de variance (ANOVA) et test non paramétrique de Kruskal Wallis
Eapen et al. (2014) Australie	Coefficient de corrélation de Pearson à l'aide du logiciel SPSS
Gu et al. (2016) Montréal (Québec)	Coefficient de corrélation de Pearson ANCOVA Analyse de régressions linéaires multiples
Hinshaw et al. (2008) Angleterre	Test de Kolmogorov-Smirnov Calcul d'Odds Ratio et d'intervalles de confiance à 95% Test de Student pour grands échantillons Test non paramétrique de Mann-Whitney pour petits échantillons
Jobst et al. (2016) Munich (Allemagne)	Test de Student pour échantillons indépendants + test de Mann Whitney U + test du $\chi^2$ + test d'ANOVA + modèle de régression linéaire
Kroll et al. (2017) États-Unis	Calcul de risques relatifs et d'intervalles de confiance à 95%
Lara-Cinisomo et al. (2017) États-Unis	Test exact de Fisher + test du $\chi^2$ + test du coefficient de corrélation de Spearman + test d'ANOVA Tous les tests faits à l'aide du logiciel SPSS
Lara-Cinisomo et al. (2018) États-Unis	Test des rangs signés de Wilcoxon + test d'analyse de variance de Kruskal-Wallis + calcul de régressions linéaires (tous les calculs à l'aide du logiciel SPSS) Test du coefficient de corrélation de Spearman + coefficient de corrélation biserial ponctuel (utilisée lorsque la variable Y est dichotomique)
Mah et al. (2013) Australie	Analyses de variances univariées et multivariées
Mah et al. (2015) Australie	Test de Student pour échantillons indépendants Analyses de variances multivariées
Mah et al. (2016) Australie	ANOVA Tests réalisés à l'aide du logiciel SPSS
Massey et al. (2016) États-Unis	Test de Jarque-Bera + test de Student pour les variables continues + test du $\chi^2$ pour les variables binaires + analyse de corrélation bivariée + analyse de régression linéaire
Pratt et al. (2015)	Analyse de régression prenant en compte les données

Israël	manquantes + test d'ANOVA + corrélation de Pearson entre toutes les variables + analyse de stabilité des pentes
Samuel et al. (2015) Montréal	Test de Student pour échantillons indépendants + test du $\chi^2$ + corrélation bivariée de Pearson + analyses de régression linéaire multiple
Skrundz et al. (2011) Suisse	Test de Kolmogorov-Smirnof + test de Student + test du $\chi^2$ + analyse de régression logistique binaire Tests réalisés à l'aide du logiciel SPSS
Stuebe et al. (2013) Caroline du Nord (États-Unis)	Test du $\chi^2$ et test exact de Fisher pour les variables catégorielles + analyse de variance (ANOVA) pour les variables continues + test de Kruskal Wallis + corrélations de Spearman + test des rangs signés de Wilcoxon
Zelkowitz et al. (2014) Montréal (Québec)	Corrélations bivariées + ANOVA + MANOVA + test de Fisher + analyses de régression multiple + analyses de régression linéaire. Tests réalisés à l'aide du logiciel R

## Bibliographie

1. Dale HH. On some physiological actions of ergot. *J Physiol.* mai 1906;34(3):163-206.
2. Ott I, Scott JC. The action of infundibulin upon the mammary secretion. *Exp Biol Med.* déc 1910;8(2):48-9.
3. Richard P, Moos F, Freund-Mercier MJ. Central effects of oxytocin. *Physiol Rev.* avr 1991;71(2):331-70.
4. Bargmann W, Scharrer E. The site of origin of the hormones of the posterior pituitary. *Am Sci.* avr 1951;39(2):255-9.
5. Vigneaud V du, Ressler C, Trippett S. The sequence of amino acids in oxytocin, with a proposal for the structure of oxytocin. *J Biol Chem.* janv 1953;205(2):949-57.
6. Pickford M. Some extra-uterine actions of oxytocin. Oxford: R. Caldeyro-Barcia; H. Heller; 1961.
7. Gimpl G, Fahrenholz F. The Oxytocin Receptor System: Structure, Function, and Regulation. *Physiol Rev.* avr 2001;81(2):629-83.
8. Kimura T, Tanizawa O, Mori K, Brownstein MJ, Okayama H. Structure and expression of a human oxytocin receptor. *Nature.* avr 1992;356(6369):526-9.
9. Gimpl G. Oxytocin receptor ligands: a survey of the patent literature. *Expert Opin Ther Pat.* nov 2008;18(11):1239-51.
10. Lee H-J, Macbeth AH, Pagani J, Young WS. Oxytocin: The Great Facilitator of Life. *Prog Neurobiol.* avr 2009;
11. Scantamburlo G. L'ocytocine, une piste thérapeutique en psychiatrie [Internet]. [cité 18 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.encephale.com/Videos/Les-videos-du-congres-de-l-Encephale/Encephale-2017/L-ocytocine-une-piste-therapeutique-en-psychiatrie>
12. Scantamburlo G, Pitchot W, Ansseau M, Legros JJ. Neurohypophyseal neuropeptides and unipolar depression: which future? *Rev Med Liege.* juin 2008;63(5-6):385-90.
13. Legros JJ. Oxytocin: a natural means of treating psychological stress. *Bull Mem Acad R Med Belg.* 2002;157(7-9):383-9; discussion 389-390.
14. Cardailiac C, Rua C, Simon EG, El-Hage W. Oxytocin and postpartum depression. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* oct 2016;45(8):786-95.
15. Boutet C, Vercueil L, Schelstraete C, Buffin A, Legros JJ. Ocytocine et stress de la mère au cours de la lactation en post-partum. *Ann Endocrinol.* juin 2006;67(3):214-23.

16. Guénard H. *Physiologie humaine*, Pradel, 2009, pp 515-519.
17. Morris MS, Domino EF, Domino SE. Opioid modulation of oxytocin release. *J Clin Pharmacol.* oct 2010;50(10):1112-7.
18. Dhuria SV, Hanson LR, Frey WH. Intranasal delivery to the central nervous system: mechanisms and experimental considerations. *J Pharm Sci.* avr 2010;99(4):1654-73.
19. McEwen BB. Brain-fluid barriers: relevance for theoretical controversies regarding vasopressin and oxytocin memory research. *Adv Pharmacol San Diego Calif.* 2004;50:531-92, 655-708.
20. Bakermans-Kranenburg MJ, van I Jzendoorn MH. Sniffing around oxytocin: review and meta-analyses of trials in healthy and clinical groups with implications for pharmacotherapy. *Transl Psychiatry.* mai 2013;3:e258.
21. Legros J-J. Inhibitory effect of oxytocin on corticotrope function in humans: are vasopressin and oxytocin ying-yang neurohormones? *Psychoneuroendocrinology.* oct 2001;26(7):649-55.
22. Arrowsmith S, Wray S. Oxytocin: Its Mechanism of Action and Receptor Signalling in the Myometrium. *J Neuroendocrinol.* juin 2014;26(6):356-69.
23. Geenen V. Histoire du thymus - D'un organe vestigial à la programmation de la tolérance immunitaire. *médecine/sciences.* juin 2017;33(6-7):653-63.
24. Li T, Wang P, Wang SC, Wang Y-F. Approaches Mediating Oxytocin Regulation of the Immune System. *Front Immunol [Internet].* janv 2017 [cité 12 janv 2019];7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5223438/>
25. Colaianni G, Sun L, Zaidi M, Zallone A. The « love hormone » oxytocin regulates the loss and gain of the fat-bone relationship. *Front Endocrinol.* 2015;6:79.
26. Colaianni G, Sun L, Zaidi M, Zallone A. Oxytocin and bone. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* oct 2014;307(8):R970-977.
27. Petersson M, Alster P, Lundeberg T, Uvnäs-Moberg K. Oxytocin causes a long-term decrease of blood pressure in female and male rats. *Physiol Behav.* nov 1996;60(5):1311-5.
28. Favaretto AL, Ballejo GO, Albuquerque-Araújo WI, Gutkowska J, Antunes-Rodrigues J, McCann SM. Oxytocin releases atrial natriuretic peptide from rat atria in vitro that exerts negative inotropic and chronotropic action. *Peptides.* 1997;18(9):1377-81.
29. Gutkowska J, Jankowski M, Lambert C, Mukaddam-Daher S, Zingg HH, McCann SM. Oxytocin releases atrial natriuretic peptide by combining with oxytocin receptors in the heart. *Proc Natl Acad Sci U S A.* oct 1997;94(21):11704-9.
30. Gutkowska J, Jankowski M, Antunes-Rodrigues J. The role of oxytocin in cardiovascular regulation. *Braz J Med Biol Res Rev Bras Pesqui Medicas E Biol.* fev

2014;47(3):206-214.

31. Poisbeau P, Grinevich V, Charlet A. Oxytocin Signaling in Pain: Cellular, Circuit, System, and Behavioral Levels. *Curr Top Behav Neurosci*. 2018;35:193-211.
32. Miranda-Cardenas Y, Rojas-Piloni G, Martínez-Lorenzana G, Rodríguez-Jiménez J, López-Hidalgo M, Freund-Mercier MJ, et al. Oxytocin and electrical stimulation of the paraventricular hypothalamic nucleus produce antinociceptive effects that are reversed by an oxytocin antagonist. *Pain*. mai 2006;122(1-2):182-9.
33. Juif P-E, Poisbeau P. Neurohormonal effects of oxytocin and vasopressin receptor agonists on spinal pain processing in male rats. *Pain*. août 2013;154(8):1449-56.
34. Breton JD, Poisbeau P, Darbon P. Antinociceptive action of oxytocin involves inhibition of potassium channel currents in lamina II neurons of the rat spinal cord. *Mol Pain*. nov 2009;5:63.
35. Breton J-D, Veinante P, Uhl-Bronner S, Vergnano AM, Freund-Mercier MJ, Schlichter R, et al. Oxytocin-induced antinociception in the spinal cord is mediated by a subpopulation of glutamatergic neurons in lamina I-II which amplify GABAergic inhibition. *Mol Pain*. mai 2008;4:19.
36. Juif P-E, Breton J-D, Rajalu M, Charlet A, Goumon Y, Poisbeau P. Long-lasting spinal oxytocin analgesia is ensured by the stimulation of allopregnanolone synthesis which potentiates GABA(A) receptor-mediated synaptic inhibition. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. oct 2013;33(42):16617-26.
37. Carter CS, Williams JR, Witt DM, Insel TR. Oxytocin and social bonding. *Ann N Y Acad Sci*. juin 1992;652:204-11.
38. Insel TR. Oxytocin: a neuropeptide for affiliation: evidence from behavioral, receptor autoradiographic, and comparative studies. *Psychoneuroendocrinology*. 1992;17(1):3-35.
39. Keverne EB, Kendrick KM. Maternal behaviour in sheep and its neuroendocrine regulation. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992 Suppl*. juin 1994;397:47-56.
40. Insel TR. A neurobiological basis of social attachment. *Am J Psychiatry*. juin 1997;154(6):726-35.
41. Levine A, Zagoory-Sharon O, Feldman R, Weller A. Oxytocin during pregnancy and early postpartum: individual patterns and maternal-fetal attachment. *Peptides*. juin 2007;28(6):1162-9.
42. Feldman R, Weller A, Zagoory-Sharon O, Levine A. Evidence for a neuroendocrinological foundation of human affiliation: plasma oxytocin levels across pregnancy and the postpartum period predict mother-infant bonding. *Psychol Sci*. nov 2007;18(11):965-70.
43. Riem MME, Bakermans-Kranenburg MJ, Pieper S, Tops M, Boksem MAS,

- Vermeiren RRJM, et al. Oxytocin modulates amygdala, insula, and inferior frontal gyrus responses to infant crying: a randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*. août 2011;70(3):291-7.
44. Mah BL. Oxytocin, Postnatal Depression, and Parenting: A Systematic Review. *Harv Rev Psychiatry*. fev 2016;24(1):1-13.
  45. Kosfeld M, Heinrichs M, Zak PJ, Fischbacher U, Fehr E. Oxytocin increases trust in humans. *Nature*. juin 2005;435(7042):673-6.
  46. Zak PJ, Kurzban R, Matzner WT. The neurobiology of trust. *Ann N Y Acad Sci*. déc 2004;1032:224-7.
  47. Cardoso C, Ellenbogen MA, Serravalle L, Linnen A-M. Stress-induced negative mood moderates the relation between oxytocin administration and trust: evidence for the tend-and-befriend response to stress? *Psychoneuroendocrinology*. nov 2013;38(11):2800-4.
  48. Taylor SE, Klein LC, Lewis BP, Gruenewald TL, Gurung RA, Updegraff JA. Biobehavioral responses to stress in females: tend-and-befriend, not fight-or-flight. *Psychol Rev*. juill 2000;107(3):411-29.
  49. Olf M, Frijling JL, Kubzansky LD, Bradley B, Ellenbogen MA, Cardoso C, et al. The role of oxytocin in social bonding, stress regulation and mental health: an update on the moderating effects of context and interindividual differences. *Psychoneuroendocrinology*. sept 2013;38(9):1883-94.
  50. Szymanska M, Schneider M, Chateau-Smith C, Nezelof S, Vulliez-Coady L. Psychophysiological effects of oxytocin on parent-child interactions: A literature review on oxytocin and parent-child interactions. *Psychiatry Clin Neurosci*. oct 2017;71(10):690-705.
  51. Kim S, Soeken TA, Cromer SJ, Martinez SR, Hardy LR, Strathearn L. Oxytocin and postpartum depression: Delivering on what's known and what's not. *Brain Res*. sept 2014;1580:219-32.
  52. Arletti R, Bertolini A. Oxytocin acts as an antidepressant in two animal models of depression. *Life Sci*. oct 1987;41(14):1725-30.
  53. Nowakowska E, Kus K, Bobkiewicz-Kozłowska T, Hertmanowska H. Role of neuropeptides in antidepressant and memory improving effects of venlafaxine. *Pol J Pharmacol*. déc 2002;54(6):605-13.
  54. Ring RH, Schechter LE, Leonard SK, Dwyer JM, Platt BJ, Graf R, et al. Receptor and behavioral pharmacology of WAY-267464, a non-peptide oxytocin receptor agonist. *Neuropharmacology*. janv 2010;58(1):69-77.
  55. Slattery DA, Neumann ID. Oxytocin and Major Depressive Disorder: Experimental and Clinical Evidence for Links to Aetiology and Possible Treatment. *Pharmaceuticals*. mars 2010;3(3):702-24.

56. Zetsche T, Frasch A, Jirikowski G, Murck H, Steiger A. Nocturnal oxytocin secretion is reduced in major depression. *Biol Psychiatry*. 1 avr 1996;39(7):584.
57. Scantamburlo G, Hansenne M, Fuchs S, Pitchot W, Maréchal P, Pequeux C, et al. Plasma oxytocin levels and anxiety in patients with major depression. *Psychoneuroendocrinology*. mai 2007;32(4):407-10.
58. Cochran DM, Fallon D, Hill M, Frazier JA. The role of oxytocin in psychiatric disorders: a review of biological and therapeutic research findings. *Harv Rev Psychiatry*. oct 2013;21(5):219-47.
59. Scantamburlo G, Hansenne M, Geenen V, Legros JJ, Anseau M. Additional intranasal oxytocin to escitalopram improves depressive symptoms in resistant depression: an open trial. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. janv 2015;30(1):65-8.
60. McQuaid RJ, McInnis OA, Abizaid A, Anisman H. Making room for oxytocin in understanding depression. *Neurosci Biobehav Rev*. sept 2014;45:305-22.
61. Massey SH, Backes KA, Schuette SA. Plasma oxytocin concentration and depressive symptoms : a review of current evidence and directions for future research. *Depress Anxiety*. avr 2016;33(4):316-22.
62. Engel S, Laufer S, Knaevelsrud C, Schumacher S. The endogenous oxytocin system in depressive disorders: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. mars 2019;101:138-49.
63. Chiodera P, Legros JJ. Intravenous injection of synthetic oxytocin induces a decrease of cortisol plasma level in normal man. *C R Seances Soc Biol Fil*. 1981;175(4):546-9.
64. Legros JJ, Chiodera P, Geenen V, Smits S, von Frenckell R. Dose-response relationship between plasma oxytocin and cortisol and adrenocorticotropin concentrations during oxytocin infusion in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*. janv 1984;58(1):105-9.
65. Legros JJ, Chiodera P, Demey-Ponsart E. Inhibitory influence of exogenous oxytocin on adrenocorticotropin secretion in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. déc 1982;55(6):1035-9.
66. Legros JJ, Chiodera P, Geenen V, von Frenckell R. Confirmation of the inhibitory influence of exogenous oxytocin on cortisol and ACTH in man: evidence of reproducibility. *Acta Endocrinol (Copenh)*. mars 1987;114(3):345-9.
67. Coiro V, Passeri M, Davoli C, Bacchi-Modena A, Bianconi L, Volpi R, et al. Oxytocin reduces exercise-induced ACTH and cortisol rise in man. *Acta Endocrinol (Copenh)*. nov 1988;119(3):405-12.
68. Petraglia F, Facchinetti F, D'Ambrogio G, Volpe A, Genazzani AR. Somatostatin and oxytocin infusion inhibits the rise of plasma beta-endorphin, beta-lipotrophin and cortisol induced by insulin hypoglycaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. juin 1986;24(6):609-16.



69. Kirsch P, Esslinger C, Chen Q, Mier D, Lis S, Siddhanti S, et al. Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. déc 2005;25(49):11489-93.
70. Cardoso C, Kingdon D, Ellenbogen MA. A meta-analytic review of the impact of intranasal oxytocin administration on cortisol concentrations during laboratory tasks: moderation by method and mental health. *Psychoneuroendocrinology*. nov 2014;49:161-70.
71. Lightman SL, Young WS. Lactation inhibits stress-mediated secretion of corticosterone and oxytocin and hypothalamic accumulation of corticotropin-releasing factor and enkephalin messenger ribonucleic acids. *Endocrinology*. mai 1989;124(5):2358-64.
72. Uvnäs-Moberg K. Antistress Pattern Induced by Oxytocin. *News Physiol Sci Int J Physiol Prod Jointly Int Union Physiol Sci Am Physiol Soc*. févr 1998;13:22-5.
73. Chiodera P, Salvarani C, Bacchi-Modena A, Spallanzani R, Cigarini C, Alboni A, et al. Relationship between plasma profiles of oxytocin and adrenocorticotrophic hormone during suckling or breast stimulation in women. *Horm Res*. 1991;35(3-4):119-23.
74. Amico JA, Johnston JM, Vagnucci AH. Suckling-induced attenuation of plasma cortisol concentrations in postpartum lactating women. *Endocr Res*. févr 1994;20(1):79-87.
75. Arletti R, Benelli A, Bertolini A. Influence of oxytocin on feeding behavior in the rat. *Peptides*. févr 1989;10(1):89-93.
76. Deblon N, Veyrat-Durebex C, Bourgoin L, Caillon A, Bussier A-L, Petrosino S, et al. Mechanisms of the anti-obesity effects of oxytocin in diet-induced obese rats. *PloS One*. 2011;6(9):e25565.
77. Ott V, Finlayson G, Lehnert H, Heitmann B, Heinrichs M, Born J, et al. Oxytocin reduces reward-driven food intake in humans. *Diabetes*. oct 2013;62(10):3418-25.
78. Zhang H, Wu C, Chen Q, Chen X, Xu Z, Wu J, et al. Treatment of obesity and diabetes using oxytocin or analogs in patients and mouse models. *PloS One*. 2013;8(5):e61477.
79. Altirriba J, Pataky Z, Golay A, Rohner-Jeanrenaud F. Oxytocin: metabolic effects and potential use for obesity treatment. *Rev Med Suisse*. janv 2015;11(456-457):97-100.
80. VIDAL - Recherche : syntocinon [Internet]. [cité 18 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/recherche/index/q:syntocinon/>
81. Blondel B, Coulm B, Bonnet C, Goffinet F, Le Ray C. Trends in perinatal health in metropolitan France from 1995 to 2016: Results from the French National Perinatal Surveys. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. déc 2017;46(10):701-13.
82. Akerlund M, Carlsson AM, Melin P, Trojnar J. The effect on the human uterus of two

- newly developed competitive inhibitors of oxytocin and vasopressin. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1985;64(6):499-504.
83. VIDAL - Atosiban [Internet]. [cité 12 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/18900/atosiban/>
  84. Heim C, Young LJ, Newport DJ, Mletzko T, Miller AH, Nemeroff CB. Lower CSF oxytocin concentrations in women with a history of childhood abuse. *Mol Psychiatry.* oct 2009;14(10):954-8.
  85. Gavin NI, Gaynes BN, Lohr KN, Meltzer-Brody S, Gartlehner G, Swinson T. Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence. *Obstet Gynecol.* nov 2005;106(5 Pt 1):1071-83.
  86. Stuart-Parrigon K, Stuart S. Perinatal depression: an update and overview. *Curr Psychiatry Rep.* sept 2014;16(9):468.
  87. Sutter A-L, Lacaze I, Loustau N, Paulais J-Y, Glatigny-Dallay E. Troubles psychiatriques et période périnatale. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* juill 2005;163(6):524-8.
  88. Tebeka S, Dubertret C. Postpartum depression. *Rev Prat.* févr 2016;66(2):211-5.
  89. Cox JL, Holden JM, Sagovsky R. Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* juin 1987;150:782-6.
  90. Sharma V, Penava D. Screening for bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC.* mars 2010;32(3):278-81.
  91. Sharma V, Doobay M, Baczynski C. Bipolar postpartum depression: An update and recommendations. *J Affect Disord.* 2017;219:105-11.
  92. Sharma V, Khan M, Corpse C, Sharma P. Missed bipolarity and psychiatric comorbidity in women with postpartum depression. *Bipolar Disord.* sept 2008;10(6):742-7.
  93. Sharma V, Burt VK, Ritchie HL. Bipolar II postpartum depression: Detection, diagnosis, and treatment. *Am J Psychiatry.* nov 2009;166(11):1217-21.
  94. O'hara MW, Swain AM. Rates and risk of postpartum depression—a meta-analysis. *Int Rev Psychiatry.* janv 1996;8(1):37-54.
  95. Beck CT. Predictors of postpartum depression: an update. *Nurs Res.* oct 2001;50(5):275-85.
  96. O'Hara MW, Wisner KL. Perinatal mental illness: definition, description and aetiology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* janv 2014;28(1):3-12.

97. Buttner MM, Mott SL, Pearlstein T, Stuart S, Zlotnick C, O'Hara MW. Examination of premenstrual symptoms as a risk factor for depression in postpartum women. *Arch Womens Ment Health*. juin 2013;16(3):219-25.
98. Howard LM, Molyneaux E, Dennis C-L, Rochat T, Stein A, Milgrom J. Non-psychotic mental disorders in the perinatal period. *Lancet Lond Engl*. 15 nov 2014;384(9956):1775-88.
99. Guillard V, Gressier F. Suicidality during perinatal period. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. juin 2017;46(6 Pt 1):565-71.
100. MBRRACE-UK Maternal Report 2017 - Web.pdf [Internet]. [cité 4 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.npeu.ox.ac.uk/downloads/files/mbrance-uk/reports/MBRRACE-UK%20Maternal%20Report%202017%20-%20Web.pdf>
101. Sharma V, Al-Farayedhi M, Doobay M, Baczynski C. Should all women with postpartum depression be screened for bipolar disorder? *Med Hypotheses*. 1 sept 2018;118:26-8.
102. Azorin J-M, Angst J, Gamma A, Bowden CL, Perugi G, Vieta E, et al. Identifying features of bipolarity in patients with first-episode postpartum depression: findings from the international BRIDGE study. *J Affect Disord*. févr 2012;136(3):710-5.
103. Khan M, Sharma V. Post-partum depressive episodes and bipolar disorder. *Lancet Lond Engl*. févr 2015;385(9970):771-2.
104. Freeman MP, Smith KW, Freeman SA, McElroy SL, Kmetz GE, Wright R, et al. The impact of reproductive events on the course of bipolar disorder in women. *J Clin Psychiatry*. avr 2002;63(4):284-7.
105. Viguera AC, Whitfield T, Baldessarini RJ, Newport DJ, Stowe Z, Reminick A, et al. Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: prospective study of mood stabilizer discontinuation. *Am J Psychiatry*. déc 2007;164(12):1817-24; quiz 1923.
106. Viguera AC, Tondo L, Koukopoulos AE, Reginaldi D, Lepri B, Baldessarini RJ. Episodes of mood disorders in 2,252 pregnancies and postpartum periods. *Am J Psychiatry*. nov 2011;168(11):1179-85.
107. Sharma V, Xie B, Campbell MK, Penava D, Hampson E, Mazmanian D, et al. A prospective study of diagnostic conversion of major depressive disorder to bipolar disorder in pregnancy and postpartum. *Bipolar Disord*. févr 2014;16(1):16-21.
108. Munk-Olsen T, Laursen TM, Meltzer-Brody S, Mortensen PB, Jones I. Psychiatric disorders with postpartum onset: possible early manifestations of bipolar affective disorders. *Arch Gen Psychiatry*. avr 2012;69(4):428-34.
109. Martins C, Gaffan EA. Effects of early maternal depression on patterns of infant-mother attachment: a meta-analytic investigation. *J Child Psychol Psychiatry*. sept 2000;41(6):737-46.

110. Liu Y, Kaaya S, Chai J, McCoy DC, Surkan PJ, Black MM, et al. Maternal depressive symptoms and early childhood cognitive development: a meta-analysis. *Psychol Med.* mars 2017;47(4):680-9.
111. Brummelte S, Galea LAM. Postpartum depression: Etiology, treatment and consequences for maternal care. *Horm Behav.* janv 2016;77:153-66.
112. Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau M, Murphy J, Nieman L, Rubinow DR. Effects of gonadal steroids in women with a history of postpartum depression. *Am J Psychiatry.* juin 2000;157(6):924-30.
113. Frokjaer VG, Pinborg A, Holst KK, Overgaard A, Henningsson S, Heede M, et al. Role of Serotonin Transporter Changes in Depressive Responses to Sex-Steroid Hormone Manipulation: A Positron Emission Tomography Study. *Biol Psychiatry.* oct 2015;78(8):534-43.
114. Guintivano J, Arad M, Gould TD, Payne JL, Kaminsky ZA. Antenatal prediction of postpartum depression with blood DNA methylation biomarkers. *Mol Psychiatry.* mai 2014;19(5):560-7.
115. Kaner S, Colquhoun H, Gunduz-Bruce H, Raines S, Arnold R, Schacterle A, et al. Brexanolone (SAGE-547 injection) in post-partum depression: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 29 2017;390(10093):480-9.
116. Osborne LM, Gispén F, Sanyal A, Yenokyan G, Meilman S, Payne JL. Lower allopregnanolone during pregnancy predicts postpartum depression: An exploratory study. *Psychoneuroendocrinology.* 2017;79:116-21.
117. Meltzer-Brody S, Colquhoun H, Riesenberger R, Epperson CN, Deligiannidis KM, Rubinow DR, et al. Brexanolone injection in post-partum depression: two multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Lond Engl.* 22 2018;392(10152):1058-70.
118. Glynn LM, Sandman CA. Evaluation of the association between placental corticotrophin-releasing hormone and postpartum depressive symptoms. *Psychosom Med.* juin 2014;76(5):355-62.
119. Guintivano J, Manuck T, Meltzer-Brody S. Predictors of Postpartum Depression: A Comprehensive Review of the Last Decade of Evidence. *Clin Obstet Gynecol.* 2018;61(3):591-603.
120. Glynn LM, Davis EP, Sandman CA. New insights into the role of perinatal HPA-axis dysregulation in postpartum depression. *Neuropeptides.* déc 2013;47(6):363-70.
121. Yim IS, Glynn LM, Dunkel-Schetter C, Hobel CJ, Chicz-DeMet A, Sandman CA. Risk of postpartum depressive symptoms with elevated corticotropin-releasing hormone in human pregnancy. *Arch Gen Psychiatry.* févr 2009;66(2):162-9.
122. Iliadis SI, Sylvén S, Hellgren C, Olivier JD, Schijven D, Comasco E, et al. Mid-pregnancy corticotropin-releasing hormone levels in association with postpartum

- depressive symptoms. *Depress Anxiety*. nov 2016;33(11):1023-30.
123. Albacar G, Sans T, Martín-Santos R, García-Esteve L, Guillamat R, Sanjuan J, et al. Thyroid function 48h after delivery as a marker for subsequent postpartum depression. *Psychoneuroendocrinology*. juin 2010;35(5):738-42.
  124. Sylvén SM, Elenis E, Michelakos T, Larsson A, Olovsson M, Poromaa IS, et al. Thyroid function tests at delivery and risk for postpartum depressive symptoms. *Psychoneuroendocrinology*. juill 2013;38(7):1007-13.
  125. Groer MW, Vaughan JH. Positive thyroid peroxidase antibody titer is associated with dysphoric moods during pregnancy and postpartum. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs JOGNN*. févr 2013;42(1):E26-32.
  126. Wesseloo R, Kamperman AM, Bergink V, Pop VJM. Thyroid peroxidase antibodies during early gestation and the subsequent risk of first-onset postpartum depression: A prospective cohort study. *J Affect Disord*. janv 2018;225:399-403.
  127. Apter-Levy Y, Feldman M, Vakart A, Ebstein RP, Feldman R. Impact of Maternal Depression Across the First 6 Years of Life on the Child's Mental Health, Social Engagement, and Empathy: The Moderating Role of Oxytocin. *Am J Psychiatry*. oct 2013;170(10):1161-8.
  128. Cox EQ, Stuebe A, Pearson B, Grewen K, Rubinow D, Meltzer-Brody S. Oxytocin and HPA stress axis reactivity in postpartum women. *Psychoneuroendocrinology*. mai 2015;55:164-72.
  129. Eapen V, Dadds M, Barnett B, Kohlhoff J, Khan F, Radom N, et al. Separation anxiety, attachment and inter-personal representations: disentangling the role of oxytocin in the perinatal period. *PloS One*. 2014;9(9):e107745.
  130. Jobst A, Krause D, Maiwald C, Härtl K, Myint A-M, Kästner R, et al. Oxytocin course over pregnancy and postpartum period and the association with postpartum depressive symptoms. *Arch Womens Ment Health*. 2016;19(4):571-9.
  131. Lara-Cinisomo S, McKenney K, Di Florio A, Meltzer-Brody S. Associations Between Postpartum Depression, Breastfeeding, and Oxytocin Levels in Latina Mothers. *Breastfeed Med Off J Acad Breastfeed Med*. 2017;12(7):436-42.
  132. Lara-Cinisomo S, Zhu K, Fei K, Bu Y, Weston AP, Ravat U. Traumatic events: exploring associations with maternal depression, infant bonding, and oxytocin in Latina mothers. *BMC Womens Health*. janv 2018;18(1):31.
  133. Massey SH, Schuette SA, Pournajafi-Nazarloo H, Wisner KL, Carter CS. Interaction of oxytocin level and past depression may predict postpartum depressive symptom severity. *Arch Womens Ment Health*. 2016;19(5):799-808.
  134. Pratt M, Apter-Levi Y, Vakart A, Feldman M, Fishman R, Feldman T, et al. Maternal depression and child oxytocin response; moderation by maternal oxytocin and relational behavior. *Depress Anxiety*. sept 2015;32(9):635-46.

135. Samuel S, Hayton B, Gold I, Feeley N, Carter CS, Zelkowitz P. Maternal mental health moderates the relationship between oxytocin and interactive behavior. *Infant Ment Health J.* août 2015;36(4):415-26.
136. Skrundz M, Bolten M, Nast I, Hellhammer DH, Meinschmidt G. Plasma Oxytocin Concentration during Pregnancy is associated with Development of Postpartum Depression. *Neuropsychopharmacology.* août 2011;36(9):1886-93.
137. Stuebe AM, Grewen K, Meltzer-Brody S. Association Between Maternal Mood and Oxytocin Response to Breastfeeding. *J Womens Health.* avr 2013;22(4):352-61.
138. Zelkowitz P, Gold I, Feeley N, Hayton B, Carter CS, Tulandi T, et al. Psychosocial stress moderates the relationships between oxytocin, perinatal depression, and maternal behavior. *Horm Behav.* juill 2014;66(2):351-60.
139. McCullough ME, Churchland PS, Mendez AJ. Problems with measuring peripheral oxytocin: can the data on oxytocin and human behavior be trusted? *Neurosci Biobehav Rev.* sept 2013;37(8):1485-92.
140. Clarici A, Pellizzoni S, Guaschino S, Alberico S, Bembich S, Giuliani R, et al. Intranasal administration of oxytocin in postnatal depression: Implications for psychodynamic psychotherapy from a randomized double-blind pilot study. *Front Psychol.* avr 2015;6.
141. Gu V, Feeley N, Gold I, Hayton B, Robins S, Mackinnon A, et al. Intrapartum Synthetic Oxytocin and Its Effects on Maternal Well-Being at 2 Months Postpartum. *Birth Berkeley Calif.* mars 2016;43(1):28-35.
142. Hinshaw K, Simpson S, Cummings S, Hildreth A, Thornton J. A randomised controlled trial of early versus delayed oxytocin augmentation to treat primary dysfunctional labour in nulliparous women. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* sept 2008;115(10):1289-95; discussion 1295-1296.
143. Kroll-Desrosiers AR, Nephew BC, Babb JA, Guilarte-Walker Y, Moore Simas TA, Deligiannidis KM. Association of peripartum synthetic oxytocin administration and depressive and anxiety disorders within the first postpartum year. *Depress Anxiety.* 2017;34(2):137-46.
144. Mah BL, Van Ijzendoorn MH, Smith R, Bakermans-Kranenburg MJ. Oxytocin in postnatally depressed mothers: its influence on mood and expressed emotion. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* janv 2013;40:267-72.
145. Prevost M, Zelkowitz P, Tulandi T, Hayton B, Feeley N, Carter CS, et al. Oxytocin in Pregnancy and the Postpartum: Relations to Labor and Its Management. *Front Public Health.* janv 2014;2.
146. Mah BL, Bakermans-Kranenburg MJ, Van Ijzendoorn MH, Smith R. Oxytocin promotes protective behavior in depressed mothers: a pilot study with the enthusiastic stranger paradigm. *Depress Anxiety.* févr 2015;32(2):76-81.

147. Mah BL, Van Ijzendoorn MH, Out D, Smith R, Bakermans-Kranenburg MJ. The Effects of Intranasal Oxytocin Administration on Sensitive Caregiving in Mothers with Postnatal Depression. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2016;48(2):308-15.
148. Paloyelis Y, Doyle OM, Zelaya FO, Maltezos S, Williams SC, Fotopoulou A, et al. A Spatiotemporal Profile of In Vivo Cerebral Blood Flow Changes Following Intranasal Oxytocin in Humans. *Biol Psychiatry.* avr 2016;79(8):693-705.
149. Striepens N, Kendrick KM, Hanking V, Landgraf R, Wüllner U, Maier W, et al. Elevated cerebrospinal fluid and blood concentrations of oxytocin following its intranasal administration in humans. *Sci Rep.* déc 2013;3:3440.
150. Moura D, Canavarro MC, Figueiredo-Braga M. Oxytocin and depression in the perinatal period-a systematic review. *Arch Womens Ment Health.* 2016;19(4):561-70.
151. Bell AF, Carter CS, Steer CD, Golding J, Davis JM, Steffen AD, et al. Interaction between oxytocin receptor DNA methylation and genotype is associated with risk of postpartum depression in women without depression in pregnancy. *Front Genet.* 2015;6:243.
152. Jonas W, Mileva-Seitz V, Girard AW, Bisceglia R, Kennedy JL, Sokolowski M, et al. Genetic variation in oxytocin rs2740210 and early adversity associated with postpartum depression and breastfeeding duration. *Genes Brain Behav.* oct 2013;12(7):681-94.
153. Neumann ID, Slattery DA. Oxytocin in General Anxiety and Social Fear: A Translational Approach. *Biol Psychiatry.* févr 2016;79(3):213-21.
154. Dupont C, Carayol M, Le Ray C, Barasinski C, Beranger R, Burguet A, et al. Oxytocin administration during spontaneous labour: Guidelines for clinical practice. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* janv 2017;45(1):56-61.
155. Loscul C, Chantry A-A, Caubit L, Deneux-Tharoux C, Goffinet F, Le Ray C. Association between oxytocin augmentation intervals and the risk of postpartum haemorrhage. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* sept 2016;45(7):708-15.
156. Erickson EN, Emeis CL. Breastfeeding Outcomes After Oxytocin Use During Childbirth: An Integrative Review. *J Midwifery Womens Health.* juill 2017;62(4):397-417.
157. Ragusa A. How to reduce synthetic oxytocin administration and stimulate the production of endogenous oxytocin in childbirth. *J Pediatr Neonatal Individ Med.* oct 2015;4:1-15.

## Serment d'Hippocrate

*Version du Serment d'Hippocrate réactualisée et publiée dans le Bulletin de l'Ordre National des Médecins (Avril 1996, n°4)*

« Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque. »



# **Ocytocine et dépression du post-partum :**

## **état des connaissances et revue non exhaustive de la littérature**

### **Résumé :**

L'ocytocine est une hormone connue essentiellement pour son action dans la survenue des contractions utérines lors de l'accouchement et dans l'allaitement. Il est désormais établi qu'elle joue également un rôle clé dans la mise en place des comportements de maternage, des interactions sociales et dans la régulation du stress. La dépression du post-partum est une pathologie fréquente, invalidante avec un retentissement important sur la mère et son enfant, pouvant altérer les capacités d'accordage mère-bébé. Tous ces constats ont incité de nombreux auteurs à explorer les liens entre ocytocine et dépression du post-partum.

L'objectif de notre travail est de proposer une revue non exhaustive de la littérature à ce sujet. La première partie de ce travail aborde les généralités sur l'ocytocine. Dans une deuxième partie, nous rappelons les connaissances théoriques sur la dépression du post-partum. Nous avons consacré la troisième partie de notre travail à analyser les résultats des travaux actuels sur l'ocytocine dans la dépression du post-partum. La recherche a été menée sur les bases de données PubMed, Cochrane, PsycINFO et PsycARTICLES.

Au total, nous avons inclus 19 études. Les résultats de notre revue de la littérature suggèrent majoritairement une association entre une concentration basse d'ocytocine et une symptomatologie dépressive en post-partum ainsi qu'un possible effet de cette hormone sur la qualité des interactions mère-enfant. Pourtant, à l'inverse, l'administration de l'ocytocine synthétique semblerait être plutôt délétère sur l'humeur des femmes en post-natal.

Il est donc difficile de conclure sur l'action réelle de cette hormone dans la dépression du post-partum et à l'avenir des études complémentaires réalisées à plus grande échelle, avec des méthodologies plus uniformisées, pourraient permettre de préciser les résultats actuels.

**Mots clés :** ocytocine – dépression post-partum – dépression périnatale

**Discipline :** psychiatrie