



HAL
open science

Ocytocine et comportements maternels : Quels sont les impacts de la variation du taux d'ocytocine en per-partum ?

Lucie Portela

► To cite this version:

Lucie Portela. Ocytocine et comportements maternels : Quels sont les impacts de la variation du taux d'ocytocine en per-partum ?. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04202949

HAL Id: dumas-04202949

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04202949v1>

Submitted on 11 Sep 2023

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.

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE ROUEN
DEPARTEMENT DES ETUDES DE SAGE-FEMME

MEMOIRE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT DE SAGE-FEMME

PROMOTION 2023

OCYTOCINE ET COMPORTEMENTS
MATERNELS :

Quels sont les impacts de la variation du taux d'ocytocine en per-partum ?

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Madame Lucie PORTELA

Née le 28 juillet 1998

SOUS LA DIRECTION DE :

Professeur FETISSOV Sergueï

OCYTOCINE ET COMPORTEMENTS

MATERNELS :

Quels sont les impacts de la variation du taux d'ocytocine en perpartum ?

Remerciements :

Au Professeur Fetissov ainsi qu'à Mme Létondot et Mme Darcet pour leur disponibilité et leur implication au cours de l'élaboration de ce mémoire. Je les remercie pour leurs conseils avisés et leurs relectures attentives.

À mes parents ainsi qu'à mon conjoint pour leurs nombreuses relectures et corrections, ainsi que leur soutien permanent.

À mes frères qui ont su être présents et conforter ma motivation afin de mener à bien la rédaction de ce mémoire.

À mon entourage pour leur soutien continu tout au long de ce travail.

Sommaire :

Introduction	2
I- Résultats	7
1. Etude chez l'animal du rôle de l'ocytocine :	7
1.1 . <i>Etude du lien entre ocytocine et comportements maternels chez l'animal :</i>	7
1.1.1 Influence de la manipulation de l'ocytocine sur le développement des comportements maternels	7
1.1.2 Densité des récepteurs à l'ocytocine	8
1.2 <i>Etude du lien entre la régulation du stress et l'ocytocine chez l'animal :</i>	9
1.2.1 Physiologie du stress	9
1.2.2	
ocytocine et régulation du stress	10
2. Etude chez l'Homme du rôle de l'ocytocine :	11
2.1 <i>Etude chez l'Homme du lien entre ocytocine et comportements maternels</i>	11
2.1.2 Circuit de sécrétion de l'ocytocine endogène	11
2.1.2 Corrélation entre ocytocine et développement des comportements maternels	12
2.1.3 Dépression et libération d'ocytocine endogène	13
2.2 <i>Etude chez l'Homme du lien entre la régulation du stress et l'ocytocine</i>	14
2.2.1 Allaitement et régulation du stress	15
3. Influence éventuelle de l'administration d'ocytocine exogène :	16
3.1 <i>Etude chez l'animal de l'introduction d'ocytocine exogène :</i>	16
3.2 <i>Etude chez l'Homme de l'introduction d'ocytocine exogène :</i>	17
3.2.1 Utilisation de l'ocytocine en maternité	17
3.2.2 Propriétés physiologiques du récepteur de l'ocytocine	18
3.2.3 Impact de la manipulation de l'ocytocine sur ses récepteurs	19

3.2.4 Manipulation d'oxytocine et dépression du postpartum	20
I. Analyse des résultats :	23
1. Analyse des études concernant l'ocytocine et les comportements maternels chez l'animal	23
2. Analyse des études sur le rôle de l'ocytocine dans la régulation du stress chez l'animal	25
3. Analyse des études concernant l'ocytocine et les comportements maternels chez l'Homme	25
4. Analyse des études sur le rôle de l'ocytocine dans la régulation du stress chez l'Homme	26
5. Analyse des études sur la manipulation de l'ocytocine chez l'animal	27
6. Analyse des études sur la manipulation de l'ocytocine chez l'Homme	28
<i>6.1 Analyse des études sur la manipulation d'oxytocine et dépression du postpartum</i>	<i>29</i>
6.1.1 Différence entre la voie centrale et la voie périphérique	30
6.1.2 Passage de la barrière hémato-encéphalique	31
6.1.3 Mécanisme de régulation par rétroaction	32
<i>6.2 Eventuelles conséquences à long terme de la manipulation de l'ocytocine</i>	<i>32</i>
6.2.1 Régulation épigénétique	33
6.2.2 Conséquences sur le nouveau-né	34
6.2.3 Conséquences sur la mère	36
6.2.4 Rôle de la sage-femme	36
Conclusion	39
Références bibliographiques	

Introduction

Depuis notre naissance, nous réalisons chaque action dans un seul but : répondre à un besoin. Comme décrit par la pyramide de Maslow, les besoins sont classés des besoins vitaux aux besoins, certes non vitaux, mais permettant l'accomplissement de soi. Parmi les besoins vitaux, nous retrouvons le fait de respirer, manger, boire et dormir mais aussi de se reproduire pour assurer le maintien de l'espèce.

Après la reproduction, les comportements maternels envers le nouveau-né jouent un rôle essentiel pour la survie de l'espèce. Ces comportements maternels regroupent l'ensemble des conduites qui ont pour but d'assurer la protection, l'alimentation et les soins du nouveau-né. Ils comprennent notamment l'attachement de la mère vers son petit, la réponse à ses besoins, le fait de lui prodiguer des soins et son allaitement.

La présence des comportements maternels a été retrouvée chez tous les vertébrés, de façon plus ou moins importante. Nous pouvons donc facilement imaginer que la présence de ces comportements maternels ait permis une meilleure survie des nouveau-nés. Ces nouveau-nés étaient plus susceptibles d'arriver à l'âge adulte, de se reproduire et de présenter à leurs tours, des comportements maternels favorisant la survie de leurs progénitures. Ainsi, génération après génération, cela aurait permis une sélection génétique favorisant les comportements maternels. Nous pouvons concevoir que, suite à la pression de sélection, le corps ait développé un processus neurobiologique favorisant la mise en place de ces comportements. Nous savons aujourd'hui, grâce à plusieurs études, que l'omniprésence de ces comportements maternels est notamment permise par l'ocytocine (1). Il a été montré que l'ocytocine est présente chez la majorité des vertébrés et tous les mammifères depuis 700 millions d'années. Son ancienneté et son omniprésence prouve la nécessité de l'existence d'ocytocine pour la survie de chaque espèce (2).

L'ocytocine est une hormone polypeptidique aux actions centrales et périphériques. C'est un neuropeptide constitué d'une chaîne de neuf acides aminés. Elle est synthétisée au niveau des noyaux paraventriculaires et supraoptiques de

l'hypothalamus. Elle est ensuite stockée puis libérée dans la circulation sanguine par la posthypophyse, aussi appelée neurohypophyse. C'est une hormone possédant de multiples actions, notamment dans le per-partum (Annexe 1).

Ses effets périphériques sont bien connus comme la contractilité de l'utérus, ou l'éjection du lait lors de l'allaitement. Ainsi, au niveau de l'utérus, l'ocytocine se fixe à ses récepteurs transmembranaires. Cette liaison permet la libération d'ions calciums (Ca^{2+}) au sein des cellules myométriales. L'augmentation de la concentration en calcium permet alors une augmentation de la fréquence et de la force des contractions utérines (3). Pour permettre l'allaitement, l'ocytocine augmente la concentration calcique au niveau des canaux galactophores des glandes mammaires, ce qui favorise leur contraction et donc l'éjection du lait.

Lors de nos études de sage-femme, nous apprenons que l'ocytocine a également des actions centrales en plus de ces effets périphériques. L'ocytocine et ses récepteurs sont présents dans des régions cérébrales impliquées dans le système de récompense et les comportements sociaux. Il a été montré qu'elle possède un rôle clef dans la réduction du stress et dans la mise en place de l'attachement maternel (4).

De nos jours, lors des accouchements, l'ocytocine de synthèse ou oxytocine est largement utilisée pour son action utérotonique. Celle-ci est utilisée pour déclencher ou diriger le travail. Cela signifie que l'oxytocine permet d'induire le travail ou de conforter sa progression grâce à des contractions utérines lors de l'accouchement. L'oxytocine est également essentielle dans la prise en charge des hémorragies du post-partum. Elle est recommandée chez toutes les femmes pour la prévention de ces hémorragies avec la réalisation d'une délivrance dirigée. Celle-ci consiste à l'injection intraveineuse lente de 5 unités internationales (UI) d'oxytocine au moment du dégagement de l'épaule antérieure du nouveau-né.

L'ocytocine de synthèse a également permis de sauver de nombreuses vies dans le cadre du traitement des hémorragies du post-partum (5). En effet, les hémorragies du post-partum sont souvent dues à une atonie utérine, l'oxytocine permet donc de rétablir la bonne tonicité de l'utérus et la vasoconstriction des vaisseaux utérins (6).

Ainsi, en 2021, 41,3% des femmes enceintes recevaient de l'oxytocine dans le cadre d'un déclenchement ou de la direction du travail. De plus, 90% en recevaient dans

le cadre de la délivrance dirigée (7). Il est donc incontestable que l'ocytocine synthétique est un outil indispensable à l'obstétrique grâce à son action utérotonique.

Cependant, cette large utilisation peut nous poser question. En effet, nous avons connaissance des différentes actions de l'ocytocine. Elle possède certes une action utérotonique, mais elle joue également un rôle dans la mise en route de l'allaitement et de l'attachement maternel.

Dès le début de la formation de sage-femme, nous apprenons que l'ocytocine est une hormone clef de la maternité, ayant de multiples autres fonctionnalités dans le corps qu'une simple action utérotonique. Ses implications dans les voies endocrines de régulation du stress, dans le bien-être émotionnel, mental, et dans la promotion de l'attachement ont largement été étudiées (8).

Cependant, nous constatons un manque d'informations des sage-femmes sur les effets de l'utilisation d'ocytocine sur la mise en place des comportements maternels. Le sujet n'est souvent qu'effleuré lors des enseignements théoriques. L'ocytocine n'est alors limitée qu'à un simple utérotonique, ses autres actions étant négligées. Bien que ce soit un outil essentiel, son utilisation ne doit cependant pas se faire de manière irréfléchie. En tant que future sage-femme, il me semble donc important d'avoir de plus grandes connaissances concernant un médicament que nous utilisons quotidiennement et que la plupart des femmes reçoivent en per-partum. Pour cela, nous avons décidé de nous y intéresser pour notre sujet de mémoire en nous posant la problématique suivante :

« Ocytocine et comportements maternels : quels sont les impacts de la variation du taux d'ocytocine en per-partum ? »

Pour répondre à cette problématique, nous avons émis deux hypothèses :

- Les variations du taux d'ocytocine endogène sont impliquées dans la modulation de l'attachement maternel et dans la réduction du stress en per-partum.
- La manipulation de l'ocytocine en per-partum pourrait modifier l'action de l'ocytocine endogène sur les comportements maternels et l'attachement.

Nous tâcherons d'affirmer ou d'infirmer ces hypothèses grâce à une revue de littérature développée en trois parties. Pour répondre à la première hypothèse, nous reviendrons tout d'abord sur la définition des termes employés. Nous développerons ensuite le rôle de l'ocytocine endogène dans l'attachement maternel et la mise en place des comportements maternels. Ces paragraphes seront étayés par des études scientifiques réalisées chez l'animal et chez l'Homme. Enfin, nous évoquerons les potentiels effets de

l'utilisation d'oxytocine en per-partum sur l'attachement maternel et les comportements maternels.

Afin de répondre à la dernière hypothèse, nous reviendrons tout d'abord sur les aspects biochimiques de l'ocytocine : la différence entre les voies centrales et périphériques de l'ocytocine, les caractéristiques du récepteur de l'ocytocine et les modifications épigénétiques que le gène du récepteur de l'ocytocine peut subir. Nous évoquerons par la suite les études menées chez l'animal et chez l'Homme qui tendent à montrer ou non un impact de la manipulation d'oxytocine en per-partum sur l'action de l'ocytocine endogène.

Matériels et méthode :

Afin de répondre à notre problématique, nous avons décidé de réaliser une revue de la littérature. Pour cela, nous avons réalisé des recherches sur les bases de données internationales. Celles que nous avons consultées pour la rédaction du mémoire sont :

- PubMed
- Science Direct
- Google Scholar
- Wiley onLine
- Cairn.info

Afin d'étendre nos ressources bibliographiques, nous avons utilisé des bases de données internationales répertoriant des articles majoritairement écrits en anglais.

Pour avoir les articles les plus pertinents pour notre sujet, il a fallu sélectionner des mots-clefs de recherche. Il est nécessaire qu'ils soient assez larges pour avoir un champ d'informations recouvrant la totalité de la problématique. Cependant, il est important qu'ils soient assez précis car le nombre de pages et la pertinence des articles sont des questions clés lors de la rédaction d'un mémoire. De plus, il est impossible d'être exhaustif.

Les recherches portant sur le lien entre l'ocytocine et l'attachement ont été plus nombreuses à partir des années 2000. Nous avons donc décidé de définir l'étendue de nos recherches de l'année 2004 à nos jours.

Pour la rédaction de notre mémoire, nous avons utilisé le site HeTOP qui permet de traduire les mots français en anglais. Les mots donnés par le site sont les termes du MESH (Medical Subject Headings), c'est-à-dire les termes utilisés dans les articles scientifiques présents sur les bases de données scientifiques citées ci-dessus. HeTOP nous a permis de dégager plusieurs mots-clefs :

- Oxytocin and mother-infant attachment
- Oxytocin and maternal behavior
- Oxytocin and care
- Oxytocin and maternal stress
- Oxytocin and postpartum depression
- Oxytocin receptor
- Oxytocin and epigenetic

La lecture des titres, résumés et conclusions de ces articles nous a permis de faire un tri dans les articles référencés. Cela nous a ainsi amené à exclure ceux ne portant pas sur le thème du lien mère-enfant et de l'ocytocine comme les articles sur l'autisme et ocytocine afin de garder une bibliographie pertinente.

Pour notre mémoire, le but est de combiner les résultats de plusieurs études indépendantes afin d'analyser les données de différentes sources et en tirer une conclusion globale. Il sera en revanche important de rester toujours prudent quant à l'extrapolation à l'Homme des études menées chez les animaux. En effet, les études ne sont pas forcément éthiquement réalisables chez l'Homme.

De plus, il existe des différences pharmacologiques, physiologiques et comportementales entre les espèces, ce qui limite la transposition à l'Homme. Ceci est d'autant plus le cas lorsque ce sont les interactions sociales qui sont étudiées. Il est également important de rappeler que des sujets tels que l'attachement sont dépendants de multiples facteurs, autres que l'aspect biochimique comme notamment l'environnement. Ces études nous serviront donc d'axe de réflexion sur les potentiels effets de la variation du taux d'ocytocine chez l'Homme.

I- Résultats

1. Etude chez l'animal du rôle de l'ocytocine :

1.1. Etude du lien entre ocytocine et comportements maternels chez l'animal :

1.1.1 Influence de la manipulation de l'ocytocine sur le développement des comportements maternels

Chez les mammifères, les soins parentaux sont essentiellement prodigués par la mère. Comme évoqués précédemment, la mise en place de ces comportements a été sélectionnée par l'évolution car elle permet une meilleure survie des petits. Il est essentiel que l'apparition de ces comportements maternels soit synchronisée avec la survenue de la parturition et de la lactation afin de répondre aux besoins des petits au moment opportun. Pour expliquer cette synchronie, nous pouvons émettre l'hypothèse que celle-ci dépend de changements hormonaux, dont fait partie l'ocytocine.

Afin d'affirmer ou d'infirmer cette hypothèse, nous pouvons tout d'abord nous reposer sur une étude de Rilling et Yong publié dans la revue Science en 2014 (9). Cette étude a été réalisée chez des rongeurs et des brebis. Ces derniers présentaient une mutation du gène CD38 suspecté d'être impliqué dans la sécrétion d'ocytocine. Les résultats de l'étude peuvent se résumer dans le tableau n°1 présent en annexe (Annexe 2)

Cette étude nous montre tout d'abord que lorsque le gène CD38 est muté, la production d'ocytocine endogène est perturbée. De plus, elle nous montre qu'il existe une altération des soins maternels apportés au petit en cas de baisse de la sécrétion d'ocytocine. En revanche, ils peuvent être rétablis si une injection d'oxytocine sous-cutanée est réalisée. Nous pouvons donc en conclure que la mise en place des comportements maternels est influencée par l'ocytocine au travers de l'expression du gène CD38.

Une seconde étude a été réalisée chez les rattees vierges afin d'analyser le lien entre la réalisation d'injections d'ocytocine et la présence de comportements maternels (10). Les résultats de cette étude sont résumés dans le tableau n°2 (Annexe 3).

Les résultats de cette étude nous montrent que l'injection d'un antagoniste de l'ocytocine n'a d'effet que lorsqu'elle est faite en per partum et non dans le postpartum. L'ocytocine joue donc un rôle dans l'installation des comportements maternels et non dans leur entretien.

1.1.2 Densité des récepteurs à l'ocytocine

En plus du taux d'ocytocine sécrété, il faut également prendre en compte un second paramètre : la densité des récepteurs à l'ocytocine. En effet, l'ocytocine est une hormone qui doit se lier à son récepteur pour pouvoir exercer son action. Si les récepteurs sont peu nombreux, ils seront rapidement saturés et une augmentation du taux d'ocytocine n'aura alors aucun effet.

Pour appuyer ces propos, nous pouvons évoquer une étude publiée en 2007 concernant les campagnols (11). Celle-ci compare deux espèces de campagnols : les campagnols des prairies et les campagnols des montagnes. Le campagnol des prairies est connu pour avoir un attachement familial profond, être sociable et monogame. Après l'accouplement, le couple reste uni dans le même nid et lorsque les petits naissent, les deux parents s'en occupent de manière égale. Au contraire, le campagnol des montagnes est lui asocial et infidèle. Après l'accouplement, les deux partenaires se séparent, la femelle s'occupe alors de sa progéniture sur une courte période tandis que le mâle ne s'en occupe pas du tout. Les études pharmacologiques tendent à prouver que la différence entre ces deux espèces cousines seraient liées à l'ocytocine (12).

Une étude de 2009 réalisée par Ross et Young compare l'expression des récepteurs à l'ocytocine chez les campagnols des prairies et des montagnes. Cette étude a montré un niveau plus élevé de liaison aux récepteurs de l'ocytocine dans le noyau caudé et dans le noyau accumbens chez le campagnol des prairies par rapport au campagnol des montagnes (Annexe 4). Il existe donc une différence de densité de récepteur à l'ocytocine

chez ces deux espèces de campagnols ce qui expliqueraient leur différence de comportements (13).

1.2 Etude du lien entre la régulation du stress et l'ocytocine chez l'animal :

1.2.1 Physiologie du stress

Dans la nature, les menaces sont nombreuses, d'autant plus pour une mère et ses petits. En réponse à ces menaces, le cerveau va s'activer et produire une réaction de stress. L'hypophyse secrète l'hormone adrénocorticotopique (ACTH) qui va activer les glandes surrénaliennes. En réponse à l'ACTH, les glandes surrénales vont notamment produire une hormone essentielle : l'adrénaline. Cette hormone a pour but de répondre au stress ce qui a pour conséquences : l'augmentation de la fréquence respiratoire et cardiaque, l'augmentation de la pression artérielle, un ralentissement de la digestion, une sudation et une perte de la vision périphérique (Annexe 5).

De nos jours, nous sommes plutôt gênés par ces phénomènes en période de stress car ils ne répondent plus efficacement à ce que le cerveau perçoit comme une menace tels que les examens ou les entretiens d'embauche. Néanmoins, ces réactions sont nécessaires pour répondre à une potentielle menace dans la nature. La survie de l'espèce dépend de la capacité à répondre aux menaces et donc au stress. Deux types de réponses sont possibles selon l'individu et la nature de la menace : agresser en retour ou fuir. Certes, ces réponses sont valables pour le mâle. En revanche, elles ne sont pas adaptées à la femelle qui doit aussi assurer la protection et la survie de sa progéniture. De telles réactions rendraient ses petits trop vulnérables aux menaces extérieures. Pour la femelle au contraire, il est bien plus avantageux qu'elle reste calme et confiante tout en étant attentive aux besoins de ses petits. Il a alors été émis l'hypothèse que cela était permis par l'action anxiolytique de l'ocytocine.

1.2.2 Ocytocine et régulation du stress

Une première étude réalisée par Rich et son équipe chez les rongeurs peut étayer nos propos (10). Lors de cette étude, les rongeurs étaient placés dans un dispositif où ceux-ci avaient soit le choix d'être dans un espace clos soit dans un espace ouvert. Lorsque le rongeur préférait passer du temps dans l'espace clos ou contre une paroi, il était considéré plus anxieux que lorsqu'il passait du temps dans l'espace ouvert. Des injections d'ocytocine et d'antagoniste d'ocytocine ont été réalisées et celles-ci ont été corrélées à la présence ou non d'un comportement anxieux et d'attention maternelle. Le tableau n°3 regroupe les résultats de ces études (Annexe 6).

Cette synthèse tend à montrer une diminution significative du comportement anxieux chez les rongeurs ayant reçu une injection d'ocytocine ce qui leur a permis de passer plus de temps dans les zones ouvertes. Au contraire, chez les rongeurs ayant reçu un antagoniste de l'ocytocine, ils présentaient un comportement plus anxieux les poussant à passer plus de temps dans l'espace clos ainsi qu'une attention maternelle altérée.

En revanche, ces résultats n'ont pas été confirmés par leur seconde étude réalisée chez des rongeurs possédant une mutation du récepteur à l'ocytocine. Il n'a pas été montré de différence significative des comportements anxieux entre les rongeurs témoins et les rongeurs n'ayant pas de récepteur à l'ocytocine.

Une revue de littérature réalisée par Masson et al. a quant à elle montré chez des rattes allaitantes, des niveaux plus élevés d'ocytocine dans le sang et dans le cerveau associé à une réduction de l'hormone de libération de la corticotrophine dans le cerveau et de sa sécrétion en réponse à un stress (14).

En 2004, une étude de Windle et son équipe a été réalisée dans le but de préciser l'inhibition du stress par l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien. Pour cela, ils réalisent leur expérience sur des rates ovariectomisées recevant un traitement d'œstradiol ainsi que des infusions intracérébrales d'ocytocine lors d'exercices stressants comme le maintien physique par exemple. Ils ont alors montré une baisse de la réponse neuroendocrinienne au stress grâce à la perfusion d'ocytocine. Cela impliquait une baisse de l'ACTH et de corticostérone ainsi que l'augmentation de l'expression de l'ARNm du facteur de libération de la corticotropine. Ils précisent que l'hippocampe dorsal, le septum ventromédial et le noyau hypothalamique paraventriculaire constituent les circuits cérébraux sensibles à l'ocytocine (15).

2. Etude chez l'Homme du rôle de l'ocytocine :

2.1 Etude chez l'Homme du lien entre ocytocine et comportements maternels

2.1.2 Circuit de sécrétion de l'ocytocine endogène

Tout au long de la vie humaine, des neurones spécifiques fabriquent de l'ocytocine. Ces neurones sont abondants dans des zones distinctes de l'hypothalamus appelées noyaux paraventriculaires et supraoptiques. L'ocytocine est produite dans l'hypothalamus et est soit libérée dans le cerveau et exerce des actions centrales, soit est redirigée vers l'hypophyse qui pourra la sécréter par la suite dans la circulation sanguine.

Chez l'Homme, la libération de l'ocytocine dans le sang est pulsatile. Cette libération est régulée de manière très fine et fait intervenir de nombreux facteurs à la fois chimiques et physiques. De plus, d'autres signaux peuvent déclencher la libération d'ocytocine dans le sang comme la succion du mamelon, la parturition, la vue d'un être aimé, le stress, etc. (2)

Des changements profonds se produisent dans le système d'ocytocine pendant la période périnatale. Pour prévenir une naissance prématurée, les neurones d'oxytocine sont maintenus au repos pendant la grossesse grâce à des mécanismes d'inhibition. L'oxytocine s'accumule dans l'hypophyse postérieure et, à terme, ces mécanismes inhibiteurs sont levés pour permettre la mise en route du travail. L'ocytocine devient également plus disponible à terme par la réduction de l'activité enzymatique qui métabolise l'ocytocine dans le cerveau (16).

D'après des études chez l'animal, l'expression des récepteurs de l'ocytocine augmente tout au long de la grossesse dans les zones clés du cerveau qui régulent l'humeur, le stress et le comportement d'attachement. Chez l'Homme, la disponibilité du récepteur de l'ocytocine dans le muscle utérin augmente également considérablement à terme, se préparant aux pics d'ocytocine qui seront libérés pour la naissance (8).

Cependant, l'ocytocine est également impliquée dans la formation des liens de filiation et dans la mise en place des comportements parentaux notamment chez la mère. A la naissance, la mère et son nouveau-né sont tout de suite prêts à interagir. Le nouveau-né adopte un comportement particulier au contact de la poitrine de sa mère. Il l'explore avec ses mains et effectue des mouvements de massage du mamelon et de succion pour préparer la première tétée. Ces mouvements augmentent de manière importante le taux d'ocytocine dans le sang de sa mère. Le taux d'ocytocine augmentant permet ensuite la contraction des canaux galactophores de la glande mammaire et donc l'éjection du colostrum ou premier lait lors de la première tétée. Il a été montré qu'en favorisant les contacts entre la mère et l'enfant dès la naissance et en continu, l'attachement maternel était amélioré. Un pic d'ocytocine est observé dans le premier quart d'heure suivant l'accouchement chez la mère, ce qui expliquerait la période critique de formation du lien d'attachement maternel aussi appelé « bonding » (2).

2.1.2 Corrélation entre ocytocine et développement des comportements maternels

En 2007, Feldman et son équipe réalisent l'une des premières études tendant à montrer un lien entre le taux d'ocytocine au cours de la grossesse et du post-partum, et l'installation des comportements maternels. Cet article s'est concentré sur un aspect spécifique de l'attachement que sont les représentations mentales. Lors de cette étude, les femmes ont eu des prises de sang régulières pendant la grossesse et en postpartum afin de mesurer le taux d'ocytocine. Cette étude a mis en évidence que les niveaux d'ocytocine au début de la grossesse et pendant la période post-partum étaient liés à un ensemble clairement défini de comportements de liaison maternelle. Nous retrouvons notamment le regard, les vocalisations, l'affect positif et le toucher affectueux. Nous retrouvons également les pensées liées à l'attachement et les contrôles fréquents du nourrisson. Cela laisse à penser que l'ocytocine jouerait également un rôle dans l'émergence des comportements et des représentations de l'attachement chez la femme (17).

Dans une seconde étude réalisée en 2010, Feldman et son équipe avait pour objectif d'approfondir leur première étude en corrélant les taux plasmatiques d'ocytocine des mères et leurs comportements maternels. Pour cela, ils ont divisé les femmes en deux

groupes : les femmes allaitantes et les femmes non-allaitantes afin de ne pas biaiser leurs résultats avec l'allaitement.

Les comportements étudiés pour cette étude étaient les suivants :

- La recherche de proximité tels que les regards, les sourires, les contacts ou l'utilisation d'un langage infantin
- La sensibilité de la mère aux signaux de son enfant
- Et les moments de plaisir partagé

Le taux plasmatique d'ocytocine a été contrôlé avant et après une séance de quinze minutes de jeu et de contact entre les enfants, âgés de 4 à 6 mois et leurs parents. Les résultats de cette étude ont été regroupés dans le tableau n°4 (Annexe 7).

Cette étude tend à affirmer l'hypothèse d'une corrélation entre le taux d'ocytocine périphérique et les interactions mère-enfant (18).

2.1.3 Dépression et libération d'ocytocine endogène

Plusieurs éléments tendent à prouver que l'ocytocine module les comportements parentaux chez l'humain. Dans une étude de Rilling et Young (9), il a tout d'abord été montré que la concentration plasmatique en ocytocine augmentait l'engagement positif vers l'enfant pendant les interactions ainsi que les contacts affectueux. Au contraire, chez les mères dépressives, il a été retrouvé un plus faible taux d'ocytocine dans la salive par rapport aux mères non dépressives. Cette baisse était associée à une baisse de la réceptivité et de la disponibilité des mères pour leurs enfants. Cette étude a également mis en évidence un polymorphisme du gène codant pour le récepteur à l'ocytocine ainsi qu'un polymorphisme du gène CD38. Deux allèles différents ont été recensés pour le gène CD38 (A et C) tandis que le gène codant pour les récepteurs de l'ocytocine possède trois allèles différents (A, G et T). Lors de cette étude, ces variations génétiques ont été comparées aux taux d'ocytocine périphérique ainsi qu'aux comportements parentaux tels que la recherche de contact et les regards. Les résultats de cette étude ont été regroupés dans le tableau n°5 (Annexe 8).

Ce tableau met en évidence que l'expression des différents allèles du gène CD38 et du gène des récepteurs de l'ocytocine aura tendance à faire diminuer le taux d'ocytocine plasmatique et les interactions mère-enfant. Ces variations génétiques constituent un polymorphisme naturellement présent dans la population. Cela implique donc une variation du taux d'ocytocine et des comportements maternels dans la population.

2.2 Etude chez l'Homme du lien entre la régulation du stress et l'ocytocine

En parallèle avec les recherches chez l'animal, des études sur l'action de l'ocytocine comme régulateur du stress ont été réalisées chez l'Homme.

Tout d'abord, nous pouvons citer une étude de Brunton réalisée en 2008 sur les femmes en post-partum. Celles-ci ont reçu pour l'expérience une perfusion bilatérale d'un antagoniste des récepteurs de l'ocytocine hautement spécifique dans la région pré limbique du cortex préfrontal médian. Cette étude a alors montré que l'antagoniste de l'ocytocine avait pour conséquence une augmentation du comportement anxieux chez les femmes en post-partum. En outre, le blocage du récepteur de l'ocytocine par l'antagoniste a altéré les comportements de soins maternels et a augmenté l'agressivité maternelle (19).

Au contraire, une seconde étude réalisée par Sabihi et al. en 2014 a, quant à elle, prouvé que l'ocytocine libérée pendant la parturition diminue le stress de la mère lié à l'accouchement, aux besoins de l'enfant et à sa capacité à apporter à l'enfant les soins dont il a besoin pendant la période néonatale (16).

Feldman a également étudié le lien entre stress maternel et ocytocine chez l'Homme. Dans cette étude, le lien entre l'affiliation et l'ocytocine est retrouvé dans le sang et la salive. En revanche, l'association entre le stress de la formation du lien et l'ocytocine s'exprime dans les urines. L'ocytocine urinaire est liée à l'anxiété de l'attachement, des moments de stress durant les interactions ainsi que le stress du rôle de mère. Cette étude a montré que l'ocytocine augmentait lors des moments de stress, ce qui pourrait activer un système régulateur du comportement social de la femme permettant d'améliorer le bien-être, le calme et la santé physique (20).

En 2014, Rupp et son équipe décident également de s'intéresser au rôle de l'ocytocine dans le stress maternel. Dans leur étude, ils ont cherché à comparer la réponse

au stress de femmes nullipares et de femmes dans le post-partum. Les réponses au stress étudiées étaient l'augmentation de la pression sanguine, l'augmentation du rythme cardiaque ainsi que l'activation de l'amygdale, une structure cérébrale impliquée dans la production de cortisol par les glandes surrénales. Les résultats de cette étude suggèrent que les femmes en post-partum présentaient une diminution significative des réponses au stress après un stimulus négatif par rapport aux femmes nullipares. Suite à ces résultats, Rupp a voulu savoir si l'administration d'ocytocine intranasale pouvait avoir une influence sur la réponse au stress. Pour cela, ils ont décidé de diviser les femmes en deux groupes : certaines recevraient de l'ocytocine en intranasale tandis que les autres constitueraient le groupe témoin et recevraient un placebo (21). Les résultats de cette étude ont été résumés dans le tableau n°6 disponible en annexe (Annexe 9).

Ce tableau nous montre une diminution significative de la réponse au stress chez les femmes nullipares recevant de l'ocytocine. En revanche, l'administration d'ocytocine n'a pas permis une diminution significative de la réponse au stress chez les femmes en post-partum. Cela pourrait être expliqué par le fait que le stress était déjà diminué grâce à l'ocytocine produite naturellement par les femmes dans leur post-partum.

2.2.1 Allaitement et régulation du stress

De la même façon que chez l'animal, il est intéressant de se pencher sur le rôle de l'allaitement dans la gestion du stress chez l'Homme. Dans sa revue de littérature, Masson et al. supposent que l'ocytocine chez les femmes allaitantes aurait une action régulatrice des comportements, permettrait de mieux s'adapter et ainsi faire face aux défis qui se présentent à elles. Il émet alors l'hypothèse que la réaction au stress serait atténuée en cas d'allaitement, ce qui permettrait un maintien du rôle maternel et de la lactation (14). Dans un premier temps, les études réalisées chez des femelles brebis et rates ont montré que l'allaitement, par le biais de l'ocytocine, permettait la réduction de la réponse aux éléments stressants physiques et psychiques. Ces résultats ont également été retrouvés chez les femmes allaitantes jusqu'à une heure après la tétée lorsqu'elles subissaient un stress physique ou psychologique. L'ocytocine permet alors de réduire le niveau d'ACTH et de cortisol chez la mère.

3. Influence éventuelle de l'administration d'ocytocine exogène :

3.1 Etude chez l'animal de l'introduction d'ocytocine exogène :

Comme nous avons pu le voir précédemment, il existe une plus faible densité en récepteurs de l'ocytocine chez les campagnols des montagnes comparé aux campagnols des prairies. Nous avons également constaté que cela avait pour conséquence une différence comportementale dans le couple et la parentalité (11). Ces comportements ont pu être modifiés par l'exposition à l'ocytocine synthétique dans le cadre d'une étude. Pour les petits campagnols des prairies, l'exposition à l'ocytocine au premier jour de vie a eu des effets durables et dose-dépendants sur la capacité à former des liens de couple durables dans leur vie future. L'exposition à une faible dose d'ocytocine synthétique a facilité les couples durables, alors que l'exposition à une dose élevée a inhibé la formation de couples (11). L'administration d'ocytocine pourrait donc être délétère en cas d'utilisation de fortes doses.

Des études animales ont montré des conséquences négatives de la manipulation d'ocytocine au début de la vie sur le comportement social et la gestion des expériences stressantes chez les petits. Chez les porcelets, une exposition répétée à l'ocytocine intranasale au début de la vie provoque un comportement social plus agressif, des conduites non réciproques et une capacité altérée à répondre aux expériences stressantes dans la vie ultérieure (22). Plusieurs études chez les rongeurs soutiennent de même l'hypothèse selon laquelle l'exposition à l'ocytocine synthétique, à des niveaux élevés, pendant la période périnatale peut avoir des effets sur la progéniture.

3.2 Etude chez l'Homme de l'introduction d'ocytocine exogène :

3.2.1 Utilisation de l'ocytocine en maternité

En obstétrique, l'ocytocine est l'hormone clef pour l'induction et l'entretien du travail. En effet, c'est cette hormone qui, par son action contractile, va permettre les contractions de l'utérus. Les indications de son utilisation en obstétrique sont :

- Le déclenchement artificiel du travail à terme sur un col mature.
- La direction du travail pour traiter une hypokinésie de fréquence ou d'intensité des contractions utérines.
- La délivrance dirigée recommandée chez toutes les parturientes et permettant la bonne tonicité et rétraction de l'utérus.
- Le traitement des hémorragies du post-partum liées à une atonie utérine.
- L'induction de la rétractation utérine après une chirurgie obstétricale.

Les indications d'utilisation de l'ocytocine, aussi appelé Syntocinon ®, sont donc nombreuses ce qui explique que l'utilisation d'ocytocine reste très courante.

Bien que ce soit un outil essentiel, son utilisation ne doit cependant pas se faire de manière irréfléchie. Il existe par ailleurs une volonté de réguler son utilisation. Ainsi, l'enquête périnatale de 2021 a montré une diminution de l'utilisation de l'ocytocine.

Ainsi, 41,3% des femmes recevaient de l'ocytocine pendant le travail en 2021, contre 52,5% en 2016. Cela s'explique par une volonté d'être le moins interventionniste possible, notamment lors des travaux physiologiques (7). De la même façon, la Haute Autorité de la Santé (HAS) recommande une utilisation réfléchie de l'ocytocine. Lors du premier stade du travail correspondant à la phase de dilatation cervicale, elle limite ses recommandations en cas de stagnation de la dilatation, en seconde intention après l'amniotomie. Lors du second stade du travail aussi appelé phase d'engagement, elle préconise l'utilisation d'ocytocine uniquement si la présentation n'a pas atteint le détroit moyen après deux heures à dilatation complète et si la dynamique utérine est jugée insuffisante. En revanche, il est recommandé d'administrer de l'ocytocine de façon

systématique chez toutes les femmes au début de la troisième phase du travail correspondant à la phase de la délivrance. Cette administration s'inscrit dans la prévention de l'hémorragie du post-partum immédiat (23).

3.2.2 Propriétés physiologiques du récepteur de l'ocytocine

Pour exercer son action, l'ocytocine et son récepteur doivent être présents et doivent pouvoir se lier. Les récepteurs à l'ocytocine sont présents dans l'ensemble du corps à des concentrations différentes. Ils sont particulièrement nombreux au niveau de la moelle épinière, du cœur, des intestins, du tissu immunitaire, de l'utérus, du sein et des régions limbiques du cerveau. Le cerveau limbique est également appelé cerveau émotionnel car il regroupe des structures régulant les émotions comme le plaisir, la peur, la douleur morale et l'agressivité. Il comprend l'hippocampe, l'amygdale, la circonvolution cingulaire, le fornix et l'hypothalamus (1).

Le récepteur de l'ocytocine est un récepteur appartenant à une grande famille de récepteurs : la famille des récepteurs couplés aux protéines G. Ces récepteurs sont fabriqués par la cellule puis sont insérés dans la membrane plasmique : ils sont dits transmembranaires.

Lorsque l'ocytocine se fixe à son récepteur, la protéine G- α active alors les phospholipases C qui dégradent les phosphatidylinositols bisphosphates en inositols triphosphates et en diacylglycérols. Le diacylglycérol va modifier l'activité des protéines kinases C (24). L'inositol triphosphate va, lui, permettre une augmentation de la concentration intracellulaire en ions calciums. Ces ions calciums favorisent l'interaction entre les protéines d'actine et de myosine permettant ainsi la contraction musculaire (Annexe 10).

Lorsque le récepteur de l'ocytocine est présent sur un neurone, la réponse peut être une libération ou une inhibition d'autres neurotransmetteurs ou d'autres modulateurs hormonaux comme la sérotonine, les opioïdes endogènes et le facteur de libération de la corticotrophine.

3.2.3 Impact de la manipulation de l'ocytocine sur ses récepteurs

L'une des propriétés de ces récepteurs est qu'ils subissent une désensibilisation après une stimulation prolongée ou répétée. Une étude a été réalisée chez des patientes ayant eu une césarienne avant ou pendant le travail spontané ou induit. La concentration des récepteurs myométriaux de l'ocytocine et l'état d'équilibre de son ARN messager (ARNm) ont été mesurés. Il a été montré que la concentration en récepteurs à l'ocytocine était 3.7 fois plus importante chez les patientes ayant eu une césarienne en première intention, qui présentait une concentration de récepteurs de 477 mg.fmol^{-1} , par rapport aux patientes ayant reçu de l'ocytocine pendant le travail, qui présentaient quant à elles une concentration de 140 mg.fmol^{-1} en moyenne en cas de direction du travail et une concentration de 118 mg.fmol^{-1} en cas de déclenchement. La concentration en ARNm a quant à elle été divisée par 60 pour les patientes dont le travail a été dirigé et divisé par 300 pour les patientes ayant eu un déclenchement du travail. Ces résultats montrent une désensibilisation des récepteurs à l'ocytocine ainsi qu'une baisse de la transcription de l'ARNm codant pour le récepteur de l'ocytocine.

Cependant, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour comprendre les mécanismes possibles impliqués dans la régulation à la baisse des récepteurs myométriaux de l'ocytocine pendant la parturition. Une des hypothèses serait que les récepteurs, sur-stimulés, seraient alors internalisés dans la cellule. Ils pourraient mettre plusieurs heures à être de nouveau externalisés et donc disponibles (25). Ceci a pu être étudiés sur les récepteurs de l'ocytocine périphériques de l'utérus. Ainsi lorsque l'agoniste était présent à forte dose, les récepteurs commençaient à être internalisés en quelques minutes. En revanche, le processus inverse prend environ quatre heures afin de resensibiliser le récepteur après l'élimination de l'agoniste. De plus, la durée de la baisse de transcription de l'ARNm n'est pas connue. Ce processus comprend la transcription, la traduction, l'assemblage des acides aminés, le pliage des protéines et le transport vers la membrane cellulaire.

Nous pouvons donc facilement imaginer que ce processus pourrait prendre encore plus d'heures pour revenir à la normale que la simple internalisation des récepteurs.

Cependant, il n'est pas possible d'étudier la réaction des récepteurs centraux de l'ocytocine en cas de déclenchement ou de direction du travail. Néanmoins, si le même processus avait lieu dans le cerveau, cela signifierait que l'utilisation de l'ocytocine de synthèse pourrait modifier la mise en place des comportements maternels (25).

Pour appuyer cette hypothèse, nous pouvons par exemple évoquer une étude visant à analyser la libération maternelle d'ocytocine et de prolactine en réponse à l'allaitement au cours du deuxième jour de post-partum. Deux facteurs ont été pris en compte :

- Le fait d'avoir reçu ou non une perfusion d'oxytocine pendant le travail.
- Le fait d'avoir bénéficié ou non d'une analgésie péridurale.

Cette étude comparative a permis de montrer que les femmes ayant reçu une analgésie péridurale et une perfusion d'oxytocine présentaient les niveaux médians d'ocytocine endogènes les plus bas. Il a également été démontré que les taux d'ocytocine endogène étaient inversement proportionnels à la quantité d'oxytocine reçue par perfusion lors du travail. En revanche, les femmes ayant reçu de l'oxytocine avaient un pic de prolactine plus précoce que les femmes n'en n'ayant pas reçu, respectivement dix minutes après le début de l'allaitement contre 20 minutes (26). Des résultats similaires ont également été retrouvés dans plusieurs autres études portant sur l'allaitement maternel. A nouveau, il a été montré qu'il existait une corrélation négative entre les doses d'oxytocine reçues en per partum et une altération de la mise en place et de la poursuite de l'allaitement (27) (50) Cela impliquait une baisse du nombre d'allaitement à court et moyen terme, une augmentation des troubles de la succion chez le nouveau-né ainsi qu'une baisse des signaux neurocomportementaux de pré-alimentation chez le nouveau-né (28), (29).

3.2.4 Manipulation d'oxytocine et dépression du postpartum

Au fil de nos recherches, nous nous sommes également intéressés à des études portant sur un potentiel lien entre l'administration d'oxytocine et la survenue d'une dépression dans le postpartum. La dépression du postpartum est l'une des complications les plus courantes de l'accouchement. Elle survient généralement entre deux à huit semaines après

l'accouchement, mais peut apparaître jusqu'à un an après la naissance. Les principaux symptômes sont le sentiment de tristesse ou l'humeur dépressive, l'anhédonie, la fatigue, la perte de concentration ou d'attention, la faible estime ou le manque de confiance en soi ainsi que la modification de l'appétit. Il est également possible de ressentir du détachement à l'égard de son enfant ou de son conjoint (30).

Il est estimé que 10 à 20 % des femmes sont touchées par la dépression du postpartum et que ce chiffre serait sous-évalué car celle-ci est encore mal diagnostiquée (31). Intégrer les études concernant le potentiel lien entre dépression du postpartum et l'ocytocine nous a semblé pertinent dans le cadre de ce mémoire car il a été montré que le fait de présenter des troubles anxieux ou dépressifs rend la mère moins disponible et réceptive aux besoins de l'enfant (32). Elle est alors plus distante et moins en capacité de prodiguer les soins adaptés à l'enfant. Cela entraîne une baisse de la qualité de l'interaction mère-enfant qui peut conduire à un attachement sous optimal et altérer le développement du nourrisson (33).

Physiologiquement, il a été montré que les taux plasmatiques et salivaires d'ocytocine étaient plus bas chez les femmes atteintes de dépression du post-partum par rapport aux femmes non atteintes (34).

Lors d'une étude comprenant 74 femmes, de faibles taux d'ocytocine en fin de grossesse ont pu être corrélés à des symptômes augmentés de dépression deux semaines après l'accouchement. Ces résultats ont été corrigés pour les symptômes préexistants, les antécédents obstétricaux et les caractéristiques sociales. L'individu, ses traumatismes, les événements de la vie, son génotype et les processus épigénétiques sont autant de facteurs qui peuvent augmenter ou diminuer le système de l'ocytocine, et altérer la sensibilité à l'ocytocine synthétique pendant l'accouchement (35).

De plus, une étude de G. Scantamburlo et al a montré que l'intensité des symptômes dépressifs était inversement corrélée au taux d'ocytocine (36).

En 2013, une étude réalisée par Beth L.Mah et al. cherchait à mettre en évidence une éventuelle influence de l'administration d'oxytocine en intranasale sur l'état dépressif en postpartum (37). Cette étude en double aveugle regroupait 25 mères et leurs nouveau-nés divisés en deux groupes. Dans le premier groupe, les femmes recevaient 24UI

d'oxytocine en intranasal tandis que dans le second, elles recevaient un placebo. Contrairement à ce que les chercheurs pouvaient penser, les femmes atteintes de dépression du post-partum n'ont pas été améliorées par l'administration d'oxytocine mais se sont au contraire déclarées plus tristes et décrivaient leurs nouveau-nés avec plus de difficultés que les femmes du groupe témoin.

Après cette étude sur l'oxytocine administrée en intranasal, qui est une voie centrale, il était pertinent de poursuivre les recherches en choisissant cette fois-ci d'étudier la voie d'administration veineuse qui est une voie périphérique. Le but de ces études serait alors de déterminer si lorsque nous introduisons de l'oxytocine en per partum, des résultats similaires étaient retrouvés ou non.

Ainsi, dans une première étude de 2015, un groupe de 386 femmes a été étudié deux mois après leur accouchement (38). Celles-ci ont rempli un questionnaire évaluant l'allaitement, la présence de symptômes dépressif ou anxieux, une somatisation ainsi que la présence d'un stress post-traumatique. Des prélèvements sanguins ont également été réalisés afin de déterminer leurs niveaux d'ocytocine endogène corrélés aux taux d'oxytocine reçu en per partum. Cette étude a montré que plus la dose d'oxytocine reçue en per partum était élevée, plus la femme présentait des symptômes dépressifs, anxieux et de somatisation. Cette étude a également corroboré les résultats obtenus par Kimura et al. (25), mettant en évidence que les femmes allaitant exclusivement à deux mois avaient reçu moins d'oxytocine que les femmes n'allaitant pas exclusivement. Il n'y a en revanche pas de corrélation entre l'administration d'oxytocine et le stress post-traumatique.

Dans une seconde étude réalisée en 2017, R Kroll-Desrosiers et al. ont, quant à eux, émis l'hypothèse que l'administration d'oxytocine pouvait avoir un rôle protecteur sur le développement de troubles anxieux et dépressifs au cours de la première année du post-partum (39). Cette étude a examiné rétrospectivement de 2005 à 2014, l'apparition de troubles anxieux et dépressifs dans l'année suivant l'accouchement. Deux populations ont été comparées :

- 9 684 femmes ayant été exposées à l'oxytocine en péripartum
- 37 048 femmes n'ayant pas été exposées à l'oxytocine en péripartum

Chez les femmes ayant des antécédents de trouble dépressif ou anxieux avant la grossesse, cette étude a montré que l'exposition à l'oxytocine en péripartum est liée à une augmentation du risque de 36% de développer des troubles anxieux et dépressifs en postpartum. Chez les femmes sans antécédent de trouble dépressif ou anxieux, l'exposition à l'oxytocine a augmenté le risque de trouble anxieux ou dépressif de 32%. Cette étude remet donc en question nos pratiques en tant que sage-femme car l'introduction d'oxytocine aurait alors un impact sur le développement de troubles anxieux ou dépressif, altérant ainsi la capacité des femmes à présenter des comportements maternels adaptés.

I. Analyse des résultats :

1. Analyse des études concernant l'ocytocine et les comportements maternels chez l'animal

La première partie de notre travail consistait à nous intéresser aux études du lien entre ocytocine et comportements maternels sur des modèles animaux. En effet, les études chez l'animal sont une source importante de connaissances d'autant plus que certaines études sont impossibles à mener chez l'Homme pour des raisons éthiques.

Cependant, il est important de ne pas négliger qu'il existe des biais limitant la généralisation à l'Homme des résultats obtenus chez l'animal. En effet, il est assez fréquent de remarquer une différence entre les espèces en pharmacologie et ceci est d'autant plus présent lorsqu'il s'agit d'extrapoler les résultats à l'Homme. Il existe des différences comportementales et physiologiques lorsque les rongeurs sont comparés aux primates.

Ces différences sont d'autant plus marquées lorsqu'il s'agit de les comparer à l'Homme. Par ailleurs, il est important de ne pas oublier que ce sont les interactions sociales que nous étudions. Alors que chez l'animal, elles reposent sur des dimensions sensorielles et comportementales, chez l'Homme, le langage se rajoute dans la complexité des interactions sociales. Il convient donc d'être prudent quant à l'extrapolation de nos résultats chez l'Homme.

Dans les études que nous avons retenues pour notre mémoire, trois approches différentes sont réalisées afin de mieux comprendre le lien entre ocytocine et comportements maternels : une approche génétique, une approche pharmacologique et une approche physiologique.

Tout d'abord, l'approche génétique consiste en une manipulation génétique produisant des modèles génétiquement modifiés présentant alors un développement qui leur est propre. La limite de ce modèle est qu'il ne reproduit pas les conditions physiologiques de développement de l'animal.

Pour ce qui est de l'approche pharmacologique, celle-ci consiste en l'administration de molécules, ici des agonistes ou antagonistes de l'ocytocine. Afin de minimiser les biais, il est important de bien connaître les propriétés pharmacologiques de la molécule. Dans nos études concernant la réduction du stress par l'ocytocine, le modèle comparait le temps passé en zones ouvertes et celui en zones closes. Nous étions arrivés à la conclusion que l'ocytocine permettait la réduction du stress, les rongeurs y étant exposés passant plus de temps en zones ouvertes.

Cependant, ces résultats ne prennent pas en compte de potentielles propriétés sédatives ou altérant la mobilité du sujet. Il aurait donc été pertinent de s'assurer que l'ocytocine ne présente pas de tels effets. Par ailleurs, il n'y a pas de comparaison faite entre les mâles et les femelles bien que, comme nous avons pu le voir précédemment, ceux-ci ne réagissent pas de la même façon au stress. D'autres études cherchant à mesurer le stress chez les rongeurs sont également possibles comme le test d'aversion ou le test de vocalisation. Ces recherches auraient été pertinentes afin de comparer leurs résultats à ceux précédemment obtenus.

2. Analyse des études que le rôle de l'ocytocine dans la régulation du stress chez l'animal

Concernant les études sur la réduction du stress par l'ocytocine, l'étude de Windle a montré que l'infusion d'ocytocine intracérébrale lors d'exercices stressants permettait une inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien. Cette inhibition est permise par une réduction de la réponse neuroendocrinienne au stress consistant en une baisse du taux d'ACTH et de corticostérone. Par ailleurs, la revue de littérature de Carter et al. va également dans ce sens en montrant que physiologiquement, l'allaitement permet une sécrétion plus importante d'ocytocine corrélée à une réduction de l'hormone de libération de la corticotrophine.

Enfin, l'approche physiologique consiste ici en l'étude des comportements maternels ou de la réduction du stress plus ou moins corrélés au taux d'ocytocine. L'étude de ces comportements est relativement simple car ils sont mesurables tels que le temps de léchage, l'allaitement ou encore le temps de contact avec les petits. Cependant, ils peuvent être biaisés par d'autres paramètres comme le stress lié à l'environnement.

Il est donc important d'être vigilant quant à l'extrapolation de nos résultats à l'Homme.

3. Analyse des études concernant l'ocytocine et les comportements maternels chez l'Homme

Nous nous sommes ensuite intéressés au lien entre ocytocine et comportements maternels chez l'Homme. Comme chez l'animal, trois approches ont été réalisées : l'approche génétique, physiologique ou pharmacologique. Ces études ont un avantage par rapport à celles réalisées chez l'animal qui est que les marqueurs comportementaux sont plus pertinents pour objectiver la présence ou non de comportements maternels. Les marqueurs étudiés ont été la recherche du contact, du toucher, des regards, des sourires ainsi que les moments de plaisir partagé, la fréquence et le temps de contact mère-enfant.

Les études de Ruth Feldman et son équipe reposent sur une approche physiologique. Elles ont permis de montrer une corrélation significative entre le taux d'ocytocine périphérique et les marqueurs comportementaux cités ci-dessus. Cela se traduit par une corrélation entre le taux d'ocytocine et la mise en place des comportements maternels.

Il y'a eu par la suite des études génétiques qui ont confortés les résultats obtenus précédemment par Feldman et son équipe. Contrairement au modèle animal, il n'est ici évidemment pas question de manipulation génétique mais d'étudier un polymorphisme naturel. Les polymorphismes étudiés étaient ceux du gène CD38 impliqué dans la sécrétion d'ocytocine et ceux du gène codant pour les récepteurs à ocytocine. Cette étude tend à montrer que la variation d'expression des allèles du gène CD38 et des allèles du gène codant pour les récepteurs à ocytocine est corrélée à une variation du taux d'ocytocine périphérique.

En revanche, une des limites concernant les études chez l'Homme que nous avons citées sont la valeur statistique. En effet comme cité précédemment, l'étude de Feldman par exemple ne regroupait que 71 couples mère-enfant et celle de Rupp, 30 femmes nullipares et 29 femmes en postpartum. Il serait donc intéressant de les répéter sur une plus large population.

4. Analyse des études sur le rôle de l'ocytocine dans la régulation du stress chez l'Homme

Concernant le rôle de l'ocytocine dans la régulation du stress chez l'humain, les études auxquelles nous nous sommes intéressés étaient des études pharmacologiques.

La première étude de Brunton a permis de montrer que la perfusion d'un antagoniste de l'ocytocine dans la région pré limbique du cortex préfrontal médian avait pour conséquence une augmentation des comportements anxieux et agressifs associée à une altération des soins maternels. Au contraire, Sabihi et al. ont quant à eux montré que l'ocytocine libérée permet une diminution du stress maternel lié à l'accouchement, aux besoins de l'enfant et à sa capacité à leur répondre.

Ensuite, l'étude de Feldman a prouvé une augmentation de l'ocytocine urinaire lors des moments de stress montrant ainsi l'activation du système régulateur du comportement social chez la Femme. Enfin, l'étude de Rupp a montré un impact de l'ocytocine dans la diminution du stress en post-partum. Cette étude repose sur les réponses physiologiques au stress : l'augmentation de la pression artérielle, du rythme cardiaque ainsi que l'activation de l'amygdale, impliquée dans la production de cortisol par les surrénales.

Cependant, il existe d'autres hormones ou molécules que l'ocytocine pouvant réguler la réponse au stress. De plus, l'activation de l'amygdale peut se manifester par d'autres

réponses émotionnelles comme l'anxiété, la peur ou la mémoire émotionnelle. Par ailleurs, la valeur statistique de cette étude est elle aussi limitée, ne reposant que sur 59 femmes.

Il est également important de garder en mémoire que l'attachement ne repose pas uniquement sur une dimension endocrinienne mais qu'il est influencé par de multiples facteurs et notamment par l'environnement dans lequel il est mis en place entre la mère et son enfant. L'attachement de la mère à sa propre figure d'attachement dans l'enfance a également un rôle fondamental dans sa propre capacité à s'attacher et présenter des comportements maternels appropriés. Ceci a bien été décrit dans les années 1980 par Bowlby dans sa théorie de l'attachement (40).

5. Analyse des études sur la manipulation de l'ocytocine chez l'animal

Pour finir, la dernière partie de notre travail avait pour but d'amener une réflexion sur l'utilisation d'ocytocine exogène dans le per partum et les effets que cela pouvait avoir.

Tout d'abord, chez l'animal, nous avons pu voir que l'administration d'ocytocine à forte dose pouvait affecter les relations sociales. Il a été montré que le campagnol des prairies, lorsqu'il est exposé à une forte dose d'ocytocine, aura moins tendance à former un couple. Au contraire, la mise en couple était facilitée par l'administration d'ocytocine à faible dose.

De la même façon, chez le porcelet, une exposition répétée à l'ocytocine intranasale augmentait les comportements agressifs, les conduites non réciproques et altérait la capacité à répondre au stress.

Ces recherches ne permettent pas d'être catégorique sur une potentielle influence de l'introduction d'ocytocine exogène dans la mise en place de l'attachement et des comportements maternels mais elles montrent tout de même que celle-ci influence les relations sociales des individus.

6. Analyse des études sur la manipulation de l'ocytocine chez l'Homme

Chez la Femme, l'ocytocine est largement utilisée en per partum comme utérotonique et parfois à des doses très importantes. L'étude de l'équipe de Kimura et al. a montré d'une part que l'administration d'ocytocine diminuait la concentration de récepteurs à l'ocytocine dans le muscle utérin et d'autre part qu'elle diminuait également la transcription d'ARNm codant pour ces mêmes récepteurs, ce qui pouvait avoir des effets à long terme. Il a également été montré que cet effet était dose dépendant.

Ceci explique d'ailleurs pourquoi l'administration d'ocytocine, traitement des hémorragies du postpartum constitue, à forte dose, un facteur de risque d'hémorragie. Une des hypothèses avancées pour expliquer ce phénomène serait liée aux propriétés de ce récepteur. En effet, comme évoqué précédemment, le récepteur de l'ocytocine fait partie de la famille des récepteurs couplés aux protéines G. Ces récepteurs ont pour particularité de se désensibiliser après surstimulation et sont par la suite internalisés.

Cette notion nous amène donc à réfléchir aux conséquences potentielles de l'administration d'ocytocine sur l'attachement et les comportements maternels si un phénomène similaire se produisait.

La seconde étude portait sur la libération d'ocytocine et de prolactine en réponse à l'allaitement lors du deuxième jour du post-partum. Deux facteurs étaient pris en compte : le fait d'avoir eu une analgésie péridurale et le fait d'avoir reçu ou non une perfusion d'ocytocine. Cette étude a montré que les femmes ayant eu une péridurale et de l'ocytocine présentaient les taux d'ocytocine endogène les plus bas. Elle a également montré que le taux d'ocytocine circulant était inversement proportionnel à la dose d'ocytocine reçu en per partum. Cette étude tend à montrer que l'ocytocine administrée en intraveineux donc dans le système périphérique peut effectivement avoir un impact sur le taux d'ocytocine au niveau central. Bien que cette étude n'ait regroupé que 47 femmes, des résultats similaires ont été retrouvés dans les études de Wilkund I et al, Olza Fernandez T et al. et Bell AF et al regroupant respectivement 351, 20 et 47 sujets appuyant ainsi la puissance des résultats obtenus.

6.1 Analyse des études sur la manipulation d'ocytocine et dépression du postpartum

La dernière partie avait quant à elle pour but d'étudier la prévalence des troubles anxieux et dépressif en postpartum et de mettre en avant une éventuelle influence de l'administration d'ocytocine en per partum. Les deux premières études permettaient de montrer que les patientes souffrant de dépression avaient des taux d'ocytocine plus faibles et qu'à l'inverse, des taux d'ocytocine plus faibles augmentaient le risque de dépression.

Par la suite, avec l'étude de Beth et al. nous nous sommes intéressés au rôle de l'introduction d'ocytocine exogène dans l'apparition de ces troubles anxieux ou dépressif. Il faut cependant être prudent quant à l'extrapolation de ces résultats à l'administration d'ocytocine en général. En effet, cette étude utilisait la voie intra-nasale, l'ocytocine se dirigeant directement dans le système nerveux central. Bien que ces résultats soient intéressants, il est important de présenter une étude où la voie intraveineuse est utilisée pour l'introduction d'ocytocine.

Pour cela, nous avons cité l'étude de R Kroll-Desrosiers et al. de 2017. Cette étude a permis de montrer que l'exposition à l'ocytocine augmentait le risque de développer des troubles anxieux ou dépressifs de 36% chez les femmes ayant déjà ce type d'antécédents et de 32% chez les femmes n'ayant pas de tel antécédent. Pour cette étude, la valeur statistique de cette étude est particulièrement intéressante car elle a regroupé plus de 48 000 femmes en post-partum.

Pour ces études réalisées chez l'Homme, il est important d'être prudent quant au rôle attribué à l'administration d'ocytocine dans ces modifications. En effet, lorsqu'une perfusion d'ocytocine est introduite, c'est bien souvent dans des contextes sortants de la physiologie. Il est donc difficile d'attribuer les troubles de l'attachement à l'introduction d'ocytocine, car cela négligerait l'implication du contexte de la naissance comme le stress, les complications, le mode d'accouchement, les interventions accrues et la perception maternelle de l'expérience.

6.1.1 Différence entre la voie centrale et la voie périphérique

Un autre obstacle se présente également à nous lorsque nous cherchons à connaître les impacts de l'introduction d'ocytocine. En effet, dans les études présentées, c'est généralement le taux d'ocytocine périphérique qui est mesuré et non pas le taux central.

Comme évoqué dans la partie sur le circuit de sécrétion de l'ocytocine endogène, celle-ci est produite au niveau hypothalamique et peut jouer deux rôles différents suivant le lieu où elle est transportée.

Elle peut être véhiculée par transport axonal jusqu'à ses régions cérébrales cibles : l'hippocampe, l'amygdale, le striatum, l'hypothalamus lui-même, le noyau accumbens et le mésencéphale. Elle joue alors le rôle de neurotransmetteur. Elle peut également être acheminée par la tige hypophysaire jusqu'à la neurohypophyse et y être stockée. La neurohypophyse sécrètera ensuite l'ocytocine dans la circulation sanguine où elle pourra alors jouer ses rôles périphériques hormonaux dont notamment les contractions utérines et celles des canaux galactophores (41).

Dans toutes les cellules, la liaison de l'ocytocine à son récepteur peut conduire à trois réactions possibles :

- La protéine G est activée, la phospholipase C provoque alors une augmentation de la libération de calcium à partir de ses réserves internes. Ce calcium peut servir de signal indépendant pour diverses fonctions au sein de la cellule, notamment d'augmenter les contractions musculaires.
- La liaison de l'ocytocine peut également permettre la création d'eicosanoïdes comme les prostaglandines qui peuvent majorer la douleur, l'inflammation ainsi que possiblement les contractions de l'utérus.
- Enfin, comme expliqué précédemment, la liaison de l'ocytocine à son récepteur amène à l'activation d'une protéine kinase. Une kinase est une enzyme catalysant l'ajout d'un groupe phosphate sur une molécule ou une protéine cible spécifique. Les effets suivants l'activation du récepteur de l'ocytocine dépendent du type de cellule sur laquelle il se trouve. Cette kinase peut provoquer une action spécifique elle-même ou entraîner l'activation d'une autre kinase, suivie d'une autre, créant ainsi une cascade réactionnelle. Ces événements peuvent, au final, amener à différentes conséquences comme la

modification de la régulation du cycle cellulaire, de la transcription génique, à l'apoptose ou à la neurogénèse. Finalement, pour chaque voie, le résultat dépendra du type de cellules impliquées, qu'elles soient utérines, cérébrales ou cardiaques, et du type de réponse initiée dans cette cellule (42).

Bien que ces mécanismes aient pu être étudiés grâce à des mesures sanguines, cela permet uniquement d'interpréter des résultats sur les conséquences de l'ocytocine en périphérie. Nous sommes de nouveau en difficulté quand il s'agit de pouvoir étudier l'ocytocine présente dans le système nerveux central. Les données recueillies chez le rat suggèrent tout de même des corrélations entre les niveaux périphériques endogènes contrôlé par prises de sang et l'ocytocine centrale contrôlé par micro dialyse intracérébrale, mais le degré et la signification de ces corrélations varient (43).

6.1.2 Passage de la barrière hémato-encéphalique

Il existe une controverse sur le fait que l'ocytocine administrée dans la circulation sanguine puisse passer la barrière hémato-encéphalique ou non. De même, si elle la traverse, il est nécessaire de déterminer dans quelle mesure l'ocytocine pourrait changer l'activité neuronale (1).

L'hypothèse selon laquelle l'ocytocine influencerait le taux d'ocytocine endogène peut impliquer un passage de l'ocytocine de synthèse à travers la barrière hémato-encéphalique, ce qui est discuté. Théoriquement, l'ocytocine ne peut pas passer la barrière hémato-encéphalique du fait de sa taille et de sa nature hydrophile. Cependant, certaines études animales décrivent un faible passage d'ocytocine dans le cerveau après administration intra-veineuse. Ce passage bien que faible n'est pas forcément sans effet lorsque les doses d'ocytocine sont importantes (44).

De plus, d'autres études chez l'animal ont montré que l'ocytocine maternelle participe à la neuroprotection fœtale, ce qui implique que l'ocytocine traverse à la fois la barrière hémato-encéphalique de la mère et celle du fœtus. Ces études suggèrent que l'ocytocine maternelle inhiberait des neurones excitateurs. L'ocytocine inhiberait la sécrétion de GABA, protégeant ainsi le cerveau fœtal lors de période d'hypoxie (45).

Malgré ces études, le passage direct d'ocytocine de la circulation sanguine au cerveau reste tout de même à prouver.

6.1.3 Mécanisme de régulation par rétroaction

Si l'ocytocine ne passe pas la barrière hémato-encéphalique, l'influence de l'introduction d'ocytocine de synthèse pourrait se faire par des mécanismes de rétroaction périphériques de l'ocytocine. Ainsi, les nerfs périphériques informeraient le cerveau du taux d'ocytocine circulant.

Cependant, ces mécanismes sont difficiles à surveiller et compliquent encore l'étude de l'impact de l'ocytocine synthétique. Nous ne savons pas si le cerveau maternel pourrait potentiellement diminuer ou en augmenter la synthèse ou la libération d'ocytocine endogène en réponse à l'utilisation d'ocytocine.

Dans le cadre clinique, ce type de rétroaction peut être observé lorsque l'ocytocine est utilisée pour déclencher le travail. Néanmoins, cette rétroaction peut parfois être interrompue si le travail se poursuit sans oxytocine. Il est donc plus probable que, suite à la dilatation cervicale, les nerfs transmettent le message jusqu'au cerveau, plutôt que l'hypothèse que l'ocytocine parvienne directement dans le cerveau maternel (1).

6.2 Eventuelles conséquences à long terme de la manipulation de l'ocytocine

Il a tout de même été prouvé que l'administration d'ocytocine entraînait des conséquences à plus long terme. Comme décrit dans le paragraphe sur les comportements maternels, l'utilisation d'ocytocine exogène entraîne des conséquences sur les taux d'ocytocine endogène deux jours après l'accouchement, modifiant ainsi la mise en place de l'allaitement (26).

Des études complémentaires seraient donc nécessaires afin de savoir dans quelles mesures l'ocytocine de la circulation sanguine pourrait se retrouver dans le système nerveux central en passant la barrière hémato-encéphalique.

Si nous admettons que l'oxytocine administrée en intraveineux puisse avoir des effets centraux sur l'attachement et les comportements maternels, il nous reste encore à déterminer par quels mécanismes. L'un des mécanismes pouvant être impliqué est, comme expliqué précédemment, la désensibilisation des récepteurs de l'ocytocine. Les récepteurs seraient internalisés et alors plus disponibles pour se lier à l'ocytocine et il se produirait également une baisse de transcription du gène codant pour le récepteur à l'ocytocine.

6.2.1 Régulation épigénétique

Un autre phénomène avancé par les chercheurs est la régulation épigénétique du récepteur à l'ocytocine. En effet, au long terme, il peut se produire une régulation épigénétique de la transcription des gènes codant pour le récepteur de l'ocytocine. Pour cela, le corps peut par exemple méthyle les gènes concernés afin que leur transcription soit diminuée. Un groupe méthyle (CH_3) est alors ajouté sur des sites spécifiques du gène, ce qui modifie son accessibilité pour la protéine transcrivant le gène. Le gène est alors dit « silencieux ». La méthylation est un exemple de mécanisme permettant la régulation de la transcription des gènes et ses effets peuvent être héréditaires. Ainsi, si le gène codant pour le récepteur de l'ocytocine est méthylé, les récepteurs seront moins présents au niveau de la membrane cellulaire. Ils seront donc moins disponibles pour se lier à leur ligand, l'ocytocine, ce qui diminue donc ses effets biologiques et comportementaux. Au cours du développement chez les mammifères, plusieurs périodes clés peuvent entraîner une méthylation de l'ADN.

Ainsi, un certain nombre d'études chez l'animal et chez l'Homme ont maintenant montré que le stress au début de la vie peut laisser des marques épigénétiques par méthylation persistante dans le génome (46). D'autres études réalisées chez les rongeurs montrent que la naissance est un moment clef de régulation épigénétique du gène codant pour le récepteur à l'ocytocine. Ainsi, l'exposition à l'ocytocine synthétique serait responsable d'une augmentation de la méthylation des sites de ce gène présents dans l'hypothalamus maternel, rendant ce gène silencieux (47). Au contraire, des études chez le rat suggèrent que la présence des comportements maternels précoces seraient bénéfiques sur les schémas de méthylation maternelle et ce, de manière transgénérationnelle (48).

Il a par ailleurs été prouvé que la régulation épigénétique du gène du récepteur de l'ocytocine jouait un rôle quant à la cognition sociale, la réactivité au stress et les troubles du comportement social. Ainsi, il a été montré que les personnes atteintes de troubles autistiques présentaient une hyperméthylation de ce gène. Des données chez les rongeurs suggèrent qu'une naissance normale, avec de l'ocytocine endogène, associée à une exposition à l'ocytocine synthétique lors du travail, produirait une modification épigénétique du gène du récepteur de l'ocytocine en augmentant la méthylation des sites de ce gène de l'hypothalamus maternel (1).

6.2.2 Conséquences sur le nouveau-né

Par ailleurs, l'administration d'ocytocine de synthèse pourrait également avoir des impacts à plus long terme sur la capacité du nouveau-né à réguler son stress en dérégulant celle de sa mère. En effet, au début de la vie d'un enfant, la mise en place d'un environnement sain est essentielle car celui-ci peut avoir un impact important sur son développement et sur sa santé future. Afin de favoriser un tel environnement, l'ocytocine facilite la mise en place des comportements maternels et diminue le stress de la mère. La présence de ces comportements maternels permet alors de créer un environnement rassurant et contribue donc également à la réduction de la sensibilité au stress du bébé. Il a été émise l'hypothèse que l'ocytocine serait impliquée dans la transmission transgénérationnelle du stress. Une étude récente réalisée chez l'Homme a permis de montrer un lien entre l'état d'esprit de la mère et sa réponse ocytocinergique aux signaux du nourrisson. En effet, les signaux du nourrisson comme les pleurs ou les sourires sont des facteurs motivationnels du comportement maternel, activant les circuits de récompense cérébrale via à la dopamine (2). Une seconde étude a permis de montrer que des différences de qualité des soins parentaux, notamment l'état d'alerte et l'empathie face aux besoins et aux signaux émotionnels de l'enfant, étaient associées à des polymorphismes du gène transporteur de l'ocytocine (2). Lorsque le lien d'attachement se fait mal, cela constitue un facteur de risque de développement de dépressions, de crises cardiaques ou encore d'anxiété à l'âge adulte. Ces maladies sont liées à l'activation chronique des systèmes du stress.

Pour rappel, lors d'un stress, l'organisme libère de l'adrénaline, de la noradrénaline et des catécholamines. Celles-ci ont pour rôle de pouvoir répondre à la menace. Ces hormones sont libérées par des circuits de la corticotropine releasing hormone (CRH) ainsi que par l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien. La CRH régule ensuite le taux d'hormone corticotrope (ACTH) qui elle-même régule le taux de glucocorticoïdes libérés. Lors de stress fréquents chez l'enfant, la quantité des neurotransmetteurs, régulant l'excitabilité de l'axe hypothalamo-hypophysaire ainsi que la libération de CRH, est modifiée.

De plus, le stress peut également modifier les fonctions cognitives comme l'attention, la capacité d'apprentissage et la mémoire. Une activation trop importante et fréquente du circuit du stress peut donc engendrer des perturbations psychologiques et cognitives. Lorsque le stress est présent chez la mère, il va diminuer les comportements maternels ce qui va à terme perturber la régulation du stress du bébé. Au contraire, une mère calme et confiante sera plus susceptible de développer des comportements maternels adaptés et sera plus sensible aux besoins de son enfant. L'enfant, dont les besoins seront satisfaits et bénéficiant d'un attachement fort, sera lui-même moins sujet au stress. Le comportement de la personne prenant soin, le caregiver, est en quelque sorte transmis à l'enfant. Cette personne conditionne ainsi le comportement et la future sensibilité de l'enfant au stress. Cependant, chaque mère a sa propre sensibilité au stress, modulée par ses expériences durant l'enfance et à l'âge adulte (49). Il a été démontré un rôle de l'ocytocine dans la sensibilité au stress chez l'enfant. En effet, l'ocytocine permet la régulation à la baisse de la production d'ACTH et de la CRH. L'ocytocine renforce également le sentiment de sécurité (2).

Pendant la grossesse, il existe aussi un mécanisme d'inhibition des réponses de la mère au stress afin de réduire l'exposition du fœtus au stress et donc aux glucocorticoïdes de sa mère. Le placenta peut également produire une enzyme, la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase 2, qui agit comme barrière dont le but est de limiter l'exposition du fœtus aux glucocorticoïdes. Pour cela, l'enzyme va transformer la corticostérone en 11-déhydrocorticostérone inerte (50).

Ainsi, par les mécanismes que nous avons pu voir précédemment, l'introduction d'ocytocine pourrait perturber cet équilibre fragile, augmentant alors le stress de la mère et par la suite, celui de l'enfant.

6.2.3 Conséquences sur la mère

Plus spécifiquement pour la mère, après la naissance, une chute hormonale se produit ce qui peut prédisposer au « baby-blues » peu de temps après la naissance.

Chez les femmes les plus vulnérables, cela peut déclencher une dépression puerpérale par la suite (19). La survenue de dépression du post-partum est également influencée par des facteurs préexistants tels que les mauvaises conditions sociales, le stress, les événements négatifs de vie ainsi que les antécédents de dépression et d'anxiété. Elle peut aussi survenir selon les variables subjectives et objectives de la naissance tels que les complications, le mode d'accouchement, les interventions accrues et la perception maternelle de l'expérience. De plus, il ne faut pas négliger le rôle du génotype et des processus épigénétiques. Tous ces facteurs sont autant d'éléments pouvant augmenter ou diminuer le système de l'ocytocine, et altérer la sensibilité à l'ocytocine synthétique pendant l'accouchement (35).

Ainsi, d'après le rapport des 1000 premiers jours, c'est plus de 85 % des femmes accouchées qui sont concernées par le baby blues et 10 à 15 % ont eu un diagnostic dépression du postpartum. Cependant, jusqu'à 30% des mères pourraient être concernées sans être diagnostiquées (7).

De plus, l'enquête nationale confidentielle sur les morts maternelles publiée en 2021 a montré que les maladies cardiovasculaires et les suicides étaient devenus les deux premières causes de décès maternels en France, Ainsi, 36 décès soit 13,7% étaient liés à des causes cardiovasculaires contre 35 décès soit 13,4% de décès liés au suicide (51).

6.2.4 Rôle de la sage-femme

Malgré ces chiffres déjà alarmants, il est très probable qu'ils soient largement minimisés car cela ne fait que peu de temps que nous nous préoccupons réellement de la santé mentale des femmes. Ces pathologies sont encore difficilement diagnostiquées et cela est souvent fait à un stade avancé de la maladie. Au vu de cette situation préoccupante, notre rôle en tant que sage-femme de faire de la prévention mais aussi du diagnostic de la dépression du post-partum chez toutes les femmes.

Tout d'abord la préparation à la naissance joue un rôle important dans la prévention et le diagnostic de cette pathologie. Dans le cadre de cette démarche, l'entretien prénatal précoce a été créé en 2007 et rendu obligatoire en 2020. Celui-ci doit être systématiquement proposé aux mères à partir du quatrième mois. Cet entretien qui constitue souvent la première séance de préparation à la naissance vise à permettre à la femme et au couple d'aborder tous les sujets souhaités afin de parler de la grossesse, l'accouchement et des suites de couches. Lors de cet entretien, il est important de dépister d'éventuelles difficultés psychologiques, des antécédents personnels ou familiaux et d'identifier d'éventuelles vulnérabilités psychologiques ou sociales. Celui-ci peut être réalisé par une sage-femme ou un médecin et est remboursé à 100% par l'assurance maladie. L'objectif de cet entretien est d'avoir un temps d'écoute et d'échange afin de discuter d'éventuelles questions, difficultés ou attentes de la femme ou du couple. Lors de cet entretien, il est également essentiel de mettre en évidence d'éventuels facteurs de risques de dépression voire repérer les premiers signes de celle-ci afin de proposer une prise en charge la plus précoce possible.

Il est essentiel de prendre en considération la santé mentale de la femme tout au long de la grossesse. Il est donc important d'évoquer ce risque lors des différents rendez-vous de préparation à la naissance qui sont au nombre de huit. Il est également important de déculpabiliser les femmes sur le fait de rencontrer des difficultés psychologiques en post-partum pouvant aller jusqu'à la dépression. Notre rôle en tant que professionnel n'étant pas de faire culpabiliser les femmes mais, au contraire, de les accompagner au mieux dans ces moments difficiles. La sage-femme peut ainsi apporter une écoute et être un support pour les femmes qui en ressentent le besoin. Elle a également pour rôle de faire le lien dans l'équipe pluridisciplinaire et avec le réseau de professionnels libéraux afin d'apporter la prise en charge la plus adaptée à la femme.

Lors de la préparation à la naissance, une séance est souvent dédiée à l'alimentation du nouveau-né afin d'aider les couples à choisir entre l'alimentation artificielle et l'allaitement maternel. Lors de cette séance, il serait aussi pertinent de rajouter dans les facteurs influençant leur choix le fait que l'allaitement maternel, en plus de tous les bienfaits que nous lui connaissons déjà, tels que par exemple, une alimentation optimale, le développement du système immunitaire ou le renforcement de l'attachement, l'allaitement maternel permet également, par la production d'ocytocine, de réduire le risque de dépression du post-partum.

Dans les suites de l'accouchement, un entretien postnatal précoce a également été rendu obligatoire en juillet 2022. Cet entretien permet de discuter du retour à la maison et notamment d'évoquer la santé morale et mentale des parents. En effet, l'objectif principal de cet entretien est de repérer les premiers signes de la dépression du post-partum et de pouvoir orienter la femme ou le couple dans un accompagnement adapté.

Entre la 10^{ème} et la 14^{ème} semaine après l'accouchement, il peut également être proposé un second entretien si le professionnel le juge nécessaire ou à la demande d'un ou des deux parents. Ces rencontres peuvent être réalisées en individuel ou en groupe, ce qui peut parfois permettre de déconstruire le mythe du « parent parfait ». Il existe une forte pression sur le fait d'être une « bonne mère » et il est difficile d'admettre ses difficultés ainsi que le fait de pouvoir se sentir mal. Cependant, ce sujet reste encore un sujet tabou et la société nous inculque dès le plus jeune âge que la parentalité est supposée être l'un des meilleurs moments de la vie, ce qui rend la dépression du postpartum encore plus culpabilisante pour les mères qui en sont victimes. Ainsi, la création de ces entretiens devrait permettre de mieux accompagner les jeunes mères, souvent bien suivies pendant la grossesse mais trop vite perdues de vue en postpartum. Dans ce cadre, la sage-femme est une ressource essentielle et ce rôle va être d'autant plus important dans les années à venir.

Par ailleurs, il semble aussi nécessaire de former les professionnels exerçants ainsi que les nouvelles générations de sage-femmes et gynécologues sur le risque accru de dépression du post-partum en cas d'utilisation importante d'oxytocine. Cela serait pertinent non seulement en hospitalier mais également en libéral afin de permettre une continuité du discours et de l'accompagnement. En informant les professionnels, cela pourrait jouer un rôle dans la prévention en les incitant à être plus conscients des conséquences de leur choix dans la prise en charge. Cela pourrait également permettre de mieux dépister la dépression du post-partum mais aussi de mieux la prendre en charge au niveau pluridisciplinaire.

Conclusion

Les comportements maternels sont essentiels pour la survie de l'espèce en prodiguant soins, alimentation et protection au nouveau-né. Ainsi, l'ocytocine, omniprésente chez les vertébrés, a été sélectionnée au cours de l'évolution car elle permettait une meilleure survie de l'espèce.

Ainsi, notre mémoire avait pour but de s'intéresser au lien entre ocytocine et comportements maternels et de savoir si lorsqu'en tant que sage-femme, nous administrons de l'oxytocine, cela peut impacter sur ses comportements. Pour cela, nous avons décidé de réaliser une revue de littérature internationale regroupant d'une part des études chez l'animal et d'autre part des études chez l'Homme.

Tout d'abord, nous avons cherché à montrer que l'ocytocine jouait un rôle physiologique chez l'animal. Les différentes études nous ont permis de confirmer que l'ocytocine était essentielle en per partum pour la mise en place des comportements maternels et la régulation du stress chez l'animal en inhibant l'axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien. Chez l'Homme, bien que l'attachement soit bien plus complexe et que l'environnement joue un rôle plus important, ce rôle a également été démontré

Enfin, notre dernière partie s'est intéressée aux éventuelles conséquences de l'administration d'oxytocine en per partum sur les comportements maternels. Largement utilisée et bien que ce soit un médicament essentiel à l'obstétrique, il nous semblait intéressant de se poser la question d'éventuelles conséquences sur la mise en place de l'attachement et des comportements maternels. Pour cela, nous avons également basé notre réflexion sur des études animales dans un premier temps puis sur des études chez l'Homme.

Nous avons tout d'abord montré un effet périphérique de la manipulation de l'oxytocine car celle-ci entraînait une réduction du nombre de récepteur à l'ocytocine et la réduction de la transcription du gène codant pour celui-ci.

Un obstacle s'est alors présenté à nous : établir un lien entre le taux d'ocytocine périphérique et le taux d'ocytocine au niveau du système central et expliquer quels phénomènes pouvaient être impliqués. Plusieurs mécanismes ont été évoqués appuyant la théorie d'une corrélation du taux d'ocytocine au niveau périphérique et central tel que le passage de la barrière hémato-encéphalique, un mécanisme d'endocytose ou encore un mécanisme de rétrocontrôle. Bien que cette régulation soit encore mal comprise, les

différentes études tendent à montrer qu'il existe des conséquences péjoratives proportionnelles à la dose d'oxytocine utilisée. Elles ont notamment montré que l'utilisation d'oxytocine majorait le risque de présenter des troubles anxieux et dépressifs, altérant ainsi la mise en place des comportements maternels.

Nos recherches nous ont également amenées à réfléchir sur les conséquences de l'utilisation d'oxytocine en per partum à plus long terme. Il existerait ainsi une régulation épigénétique qui pourrait se transmettre aux générations futures. L'administration d'oxytocine pourrait également avoir des impacts sur la vie future du nouveau-né en modifiant sa capacité à réguler son stress.

Malgré ces résultats, les idées avancées lors de cette dernière partie ne restent que des hypothèses. D'autres études sur le lien sur les conséquences de l'administration d'oxytocine, sur l'attachement et les comportements maternels seraient nécessaires afin de mieux comprendre leurs mécanismes.

Il est également important de garder en mémoire que l'attachement est un phénomène complexe qui n'est pas uniquement dépendant de facteur endocrinien mais qui est multifactoriel.

Finalement, nous pouvons acter que l'ocytocine tient un rôle essentiel dans la mise en place des comportements maternels, l'attachement et la régulation du stress. Le travail autour de ce mémoire nous amène donc à réfléchir à nos pratiques. En effet, en tant que sage-femme, nous sommes les premiers acteurs dans l'accompagnement de la naissance et il est essentiel de se questionner sur l'impact potentiel de notre prise en charge. Il est important de garder une utilisation raisonnée de l'oxytocine, qui est un formidable outil mais qui doit être utilisé à bon escient. Il semble également pertinent d'accompagner les femmes, d'autant plus celles ayant reçu de l'oxytocine, afin de leur permettre la bonne mise en place de l'attachement et des comportements maternels avec leur enfant.

Afin d'ouvrir le sujet et d'amener une réflexion supplémentaire, il serait également pertinent de s'intéresser à l'utilisation d'atosiban (Tractocile®). En effet, ce médicament est utilisé dans le cadre de la prévention de l'accouchement prématuré. Cependant, cette molécule est un antagoniste de nature peptidique se liant et bloquant les récepteurs à l'ocytocine. Il conviendrait donc d'être également prudent et de suivre les couples mère-enfant dont la mère a été traitée par cette molécule. Il paraît indispensable que les équipes de néonatalogie aient connaissance de ce risque et favorisent le rapprochement physique du nouveau-né avec sa mère, en particulier au cours de l'allaitement maternel lorsque celui-ci est possible afin de renforcer la sécrétion d'ocytocine chez l'enfant (51).

Références bibliographiques

- 1- Neuroendocrine control of maternal behavior in non-human and human mammals | Lecteur amélioré Elsevier [Internet]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0003426616300178?token=DD93528B6F0C7BD034BD6F64D852CC2AD2C9C3BFDF4AFA33887B27597359F04326E1845B96891C76982FD1485E228E1C>
- 2- Le rôle de l'ocytocine dans les comportements maternels de caregiving auprès de très jeunes enfants | Cairn.info [Internet]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-devenir-2010-4-page-321.htm?contenu=article>
- 3- Szent-Györgyi AG. Calcium regulation of muscle contraction. Biophysical Journal. 1 juill 1975;15(7):707-23.
- 4- Définitions : ocytocine - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/ocytocine/55589>
- 5- Oxytocine : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 5 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
- 6- CNGOF_2014_HPP.pdf [Internet]. Disponible sur: http://www.cngof.asso.fr/data/RCP/CNGOF_2014_HPP.pdf
- 7- rapport_enp_2021.pdf [Internet]. Disponible sur: <https://enp.inserm.fr/rapport-enp-2021-disponible-en-ligne/>
- 8- Bell AF, Erickson EN, Carter CS. Beyond Labor: The Role of Natural and Synthetic Oxytocin in the Transition to Motherhood. Journal of Midwifery & Women's Health. janv 2014;59(1):35-42.
- 9- Rilling JK, Young LJ. The biology of mammalian parenting and its effect on offspring social development. Science. 2014;345(6198):771-6

- 10- Rich ME, deCárdenas EJ, Lee H-J, Caldwell HK. Impairments in the Initiation of Maternal Behavior Oxytocin Receptor Knockout Mice. Schmidt U, éditeur. PLoS ONE. 2014;9(6)
- 11- Bales KL, van Westerhuyzen JA, Lewis-Reese AD, Grotte ND, Lanter JA, Carter CS. Oxytocin has dose-dependent developmental effects on pair-bonding and alloparental care in female prairie voles. *Hormones and Behavior*. 1 août 2007;52(2):274-9.
- 12- Lim MM, Wang Z, Olazábal DE, Ren X, Terwilliger EF, Young LJ. Enhanced partner preference in a promiscuous species by manipulating the expression of a single gene. *Nature*. juin 2004;429(6993):754-7.
- 13- Ross HE, Young LJ. Oxytocin and the Neural Mechanisms Regulating Social Cognition and Affiliative Behavior. *Front Neuroendocrinol*. oct 2009;30(4):534-47.
- 14- Masson E. Ocytocine et stress de la mère au cours de la lactation en post-partum [Internet]. EM-Consulte.. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/76807/ocytocine-et-stress-de-la-mere-au-cours-de-la-lact>
- 15- Windle RJ, Kershaw YM, Shanks N, Wood SA, Lightman SL, Ingram CD. Oxytocin Attenuates Stress-Induced c-fos mRNA Expression in Specific Forebrain Regions Associated with Modulation of Hypothalamo–Pituitary Adrenal Activity. *J Neurosci*. 24 mars 2004;24(12):2974-82.
- 16- Sabihi S, Dong SM, Durosko NE, Leuner B. Oxytocin in the medial prefrontal cortex regulates maternal care, maternal aggression and anxiety during the postpartum period. *Front Behav Neurosci* [Internet]. 2014 [cité 18 févr 2021];8. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnbeh.2014.00258/full#B71>
- 17- 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*. 2007;18(11):965-70.

- 18- Feldman R, Gordon I, Schneiderman I, Weisman O, Zagoory-Sharon O. Natural variations in maternal and paternal care are associated with systematic changes in oxytocin following parent–infant contact. *Psychoneuroendocrinology*. 2010;35(8):1133-41
- 19- Brunton PJ, Russell JA. The expectant brain: adapting for motherhood. *Nature Reviews Neuroscience*. janv 2008;9(1):11-25
- 20- Feldman R, Gordon I, Zagoory-Sharon O. Maternal and paternal plasma, salivary, and urinary oxytocin and parent–infant synchrony: considering stress and affiliation components of human bonding. *Dev Sci*. 2011;14(4):752-61.
- 21- Rupp HA, James TW, Ketterson ED, Sengelaub DR, Ditzen B, Heiman J. Amygdala response to negative images in postpartum vs nulliparous women and intranasal oxytocin. *SCAN*. 2014;(9):48-54
- 22- Rault J-L, Carter CS, Garner JP, Marchant-Forde JN, Richert BT, Lay DC. Repeated intranasal oxytocin administration in early life dysregulates the HPA axis and alters social behavior. *Physiology & Behavior*. 15 mars 2013;112-113:40-8.
- 23- Karine P. Haute Autorité de santé- Accouchement normal : accompagnement de la physiologie et interventions médicales. 2017;47.
- 24- Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev*. 2001; 81(2):629–683. [PubMed: 11274341]
- 25- Kimura T, Saji F, Nishimori K, Ogita K, Nakamura H, Koyama M, et al. Molecular regulation of the oxytocin receptor in peripheral organs. *Journal of Molecular Endocrinology*. 1 avr 2003;30(2):109-15.

- 26- Jonas W, Johansson L m., Nissen E, Ejdebäck M, Ransjö-Arvidson A b., Uvnäs-Moberg K. Effects of Intrapartum Oxytocin Administration and Epidural Analgesia on the Concentration of Plasma Oxytocin and Prolactin, in Response to Suckling During the Second Day Postpartum. *Breastfeeding Medicine*. 11 févr 2009;4(2):71-82.
- 27- Wiklund I, Norman M, Uvnäs-Moberg K, Ransjö-Arvidson A-B, Andolf E. Epidural analgesia: breast-feeding success and related factors. *Midwifery* [Internet]. 2009 25(2):e31-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17980469/>
- 28- Olza Fernández I, Marín Gabriel M, Malalana Martínez A, Fernández-Cañadas Morillo A, López Sánchez F, Costarelli V. Newborn feeding behaviour depressed by intrapartum oxytocin: a pilot study: Newborn feeding behavior depressed by intrapartum oxytocin. *Acta Paediatr* [Internet]. 2012 101(7):749–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22452314/>
- 29- Bell AF, White-Traut R, Rankin K. Fetal exposure to synthetic oxytocin and the relationship with prefeeding cues within one hour postbirth. *Early Hum Dev* [Internet]. 2013 [cited 2023 Feb 10];89(3):137–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23084698/>
- 30- Qu'est-ce que la dépression du post-partum? . Disponible : <https://www.unicef.org/fr/parentalite/la-depression-du-postpartum>
- 31- Newman, D. L. M., Boyarsky, M., & Mayo, D. (2022). Postpartum depression. *JAAPA : Official Journal of the American Academy of Physician Assistants*, 35(4), 54–55. <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000823172.00644.44>
- 32- Beck CT. The effects of postpartum depression on maternal-infant interaction: a meta-analysis. *Nurs Res*. oct 1995;44(5):298-3
- 33- Leroux J, Terradas MM. Fonction réflexive parentale et trouble réactionnel de l'attachement : perspectives théoriques. *La psychiatrie de l'enfant*. 20 sept 2013;Vol. 56(1):293-315.

- 34- Impact de la dépression maternelle au cours des 6 premières années de vie sur la santé mentale, l'engagement social et l'empathie de l'enfant : le rôle modérateur de l'ocytocine. Disponible : <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2013.12121597>
- 35- 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.
- 36- 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* [Internet]. 2007;32(4):407–10. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306453007000297>
- 37- Mah BL, Van IJzendoorn MH, Smith R, Bakermans-Kranenburg MJ. Oxytocin in postnatally depressed mothers: Its influence on mood and expressed emotion. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* [Internet]. 2013;40:267–72. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S027858461200259X>
- 38- 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* [Internet]. 2016;43(1):28–35. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/birt.12198>
- 39- 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*. févr 2017;34(2):137-46. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/da.22599>
- 40- Tereno S, Soares I, Martins E, Sampaio D, Carlson E. La théorie de l'attachement : son importance dans un contexte pédiatrique. *Devenir*. 1 juin 2007;Vol. 19(2):151-88

- 41- Tauber M, Feigerlova E. L'ocytocine et le système nerveux central. *Archives de Pédiatrie*. 1 juin 2007;14(6):593-5.
- 42- Devost D, Wrzal P, Zingg HH. Oxytocin receptor signalling. *Prog Brain Res*. 2008; 170:167–176. [PubMed: 18655881]
- 43- Ermisch A, Barth T, Rühle HJ, Skopková J, Hrbas P, Landgraf R. On the blood-brain barrier to peptides: accumulation of labelled vasopressin, DesGlyNH₂-vasopressin and oxytocin by brain regions. *Endocrinol Exp*. mars 1985;19(1):29-37.
- 44- Neumann ID, Torner L, Toschi N, Veenema AH. Oxytocin actions within the supraoptic and paraventricular nuclei: differential effects on peripheral and intranuclear vasopressin release. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 1 juill 2006;291(1):R29-36.
- 45- Khazipov R, Tyzio R, Ben-Ari Y. Effects of oxytocin on GABA signalling in the foetal brain during delivery. In: Neumann ID, Landgraf R, éditeurs. *Progress in Brain Research* [Internet]. Elsevier; 2008 [cité 11 mars 2021]. p. 243-57. (Advances in Vasopressin and Oxytocin — From Genes to Behaviour to Disease; vol. 170). Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079612308004214>
- 46- Heim C, Binder EB. Current research trends in early life stress and depression: Review of human studies on sensitive periods, gene–environment interactions, and epigenetics. *Experimental Neurology*. 1 janv 2012;233(1):102-11.
- 47- Dahlen HG, Kennedy HP, Anderson CM, Bell AF, Clark A, Foureur M, et al. The EPIIC hypothesis: intrapartum effects on the neonatal epigenome and consequent health outcomes. *Med Hypotheses* [Internet]. 2013;80(5):656–62. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306987713000406>
- 48- Szyf M, McGowan P, Meaney MJ. The social environment and the epigenome. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2008;49(1):46-60.

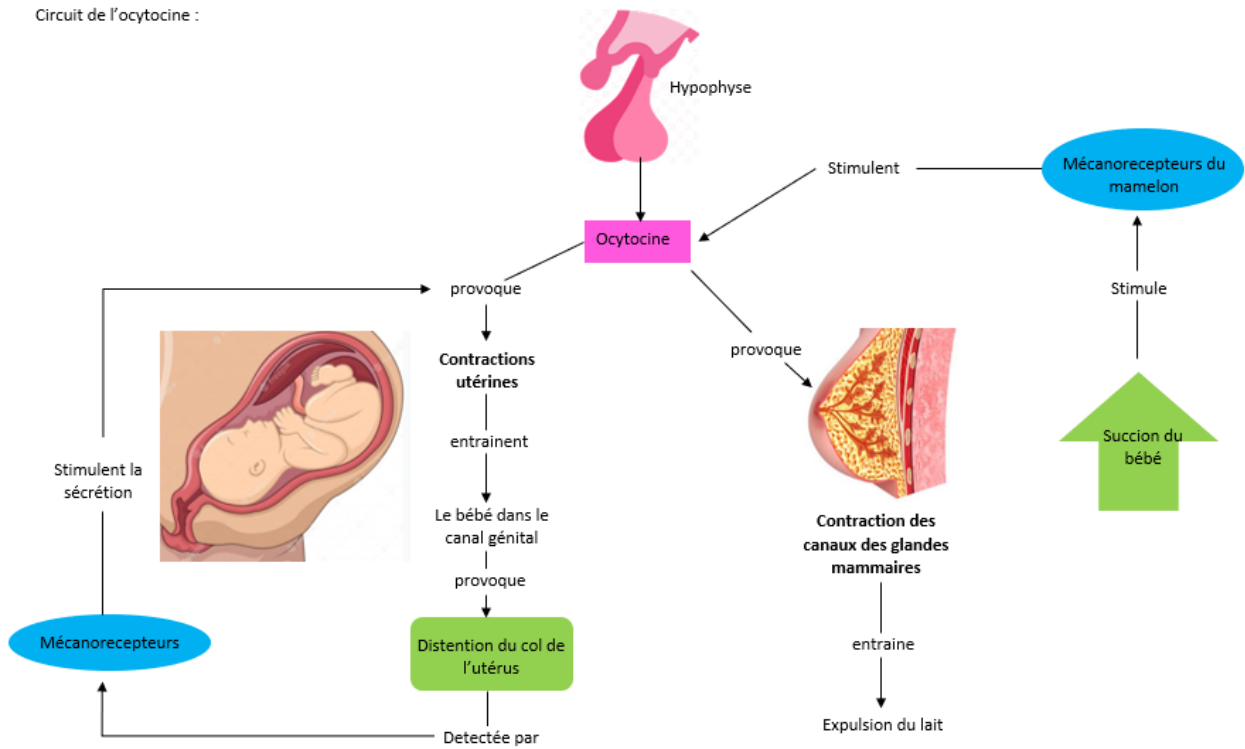
- 49- Cyranowski JM, Hofkens TL, Frank E, Seltman H, Cai H-M, Amico JA. Evidence of Dysregulated Peripheral Oxytocin Release Among Depressed Women. *Psychosom Med.* nov 2008;70(9):967-75.
- 50- Couvent ML. Stress prénatal maternel et effets sur le développement de l'enfant : étude bibliographique.
- 51- Saucedo M, Tessier V, Leroux S, Almeras A, Deneux-Tharaux C. Mortalité maternelle en France, mieux comprendre pour mieux prévenir. *Sages-Femmes.* sept 2021;20(5):36-42.
- 52- Legros JJ. Un rôle social et généreux pour l'ocytocine dans l'espèce humaine ? – A prosocial and generous role for oxytocin in humans? *Correspondances en Métabolismes Hormones Diabète et Nutrition.* 2010;
- 53- Front Matter. (2006). In *Stress in Health and Disease* (p. I–XXIII). Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
Disponible : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527609156.fmatter>

Sommaire des annexes :

- 1) Annexe 1 : Circuit de l'ocytocine - schéma réalisé à partir des informations présentes dans la source 53
- 2) Annexe 2 : Tableau n°1 : Comportements parentaux et ocytocine chez les rongeurs et les brebis (9)
- 3) Annexe 3 : Tableau n°2 : Etude pharmacologique du lien entre comportements maternels et ocytocine chez la rate vierge (10)
- 4) Annexe 4 : Comparaison de la liaison de l'ocytocine dans le cerveau des campagnols de prairies (A) et des campagnols des montagnes (B) (37)
- 5) Annexe 5: Schéma du circuit du stress réalisé à partir des informations de la source 54
- 6) Annexe 6 : Tableau n°3 : Etude du lien entre ocytocine et comportement anxieux chez le rongeur (10)
- 7) Annexe 7 : Tableau n°4 : Corrélation entre taux d'ocytocine périphérique et comportements maternel (14)
- 8) Annexe 8 : Tableau n°5 : Corrélation entre variation génétique du gène CD38 et du gène codant pour les récepteurs à l'ocytocine avec le taux plasmatique d'ocytocine et les comportements maternels (9)
- 9) Annexe 9 : Tableau n° 6 : Etude de l'implication de l'ocytocine dans la régulation de la réponse à un stress (19)
- 10) Annexe 10: Liaison de l'ocytocine et de son récepteur (55)

Annexe 1 : Circuit de l'ocytocine - schéma réalisé à partir des informations présentes dans la source 52

Circuit de l'ocytocine :



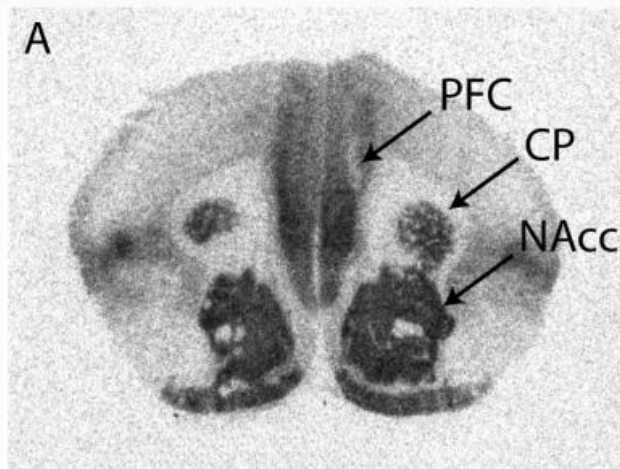
Annexe 2 : Tableau n°1 : Comportements parentaux et oxytocine chez les rongeurs et les brebis (9)

Conditions expérimentales	Sécrétion d'oxytocine	Soins maternels
Mutation du gène CD38	Perturbée	Perturbés
Injection d'oxytocine en sous cutanée		Restauration d'un comportement maternel approprié

Annexe 3 : Tableau n°2 : Etude pharmacologique du lien entre comportements maternels et oxytocine chez la rate vierge (10)

Conditions expérimentales	Comportements maternels, soins aux petits
Injections intra-ventriculaires d'oxytocine	Augmentés
Injections intra-ventriculaires d'un antagoniste à l'oxytocine	
→ à la naissance	Installation retardée
→ plusieurs jours après installation des comportements maternels	Aucun déficit observé
Lésion des noyaux para-ventriculaires	Installation retardée

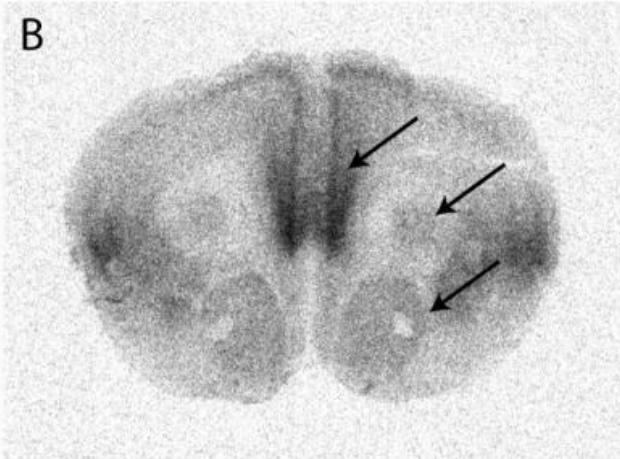
Annexe 4 : Comparaison de la liaison de l'ocytocine dans le cerveau des campagnols de prairies (A) et des campagnols des montagnes (B) (37)



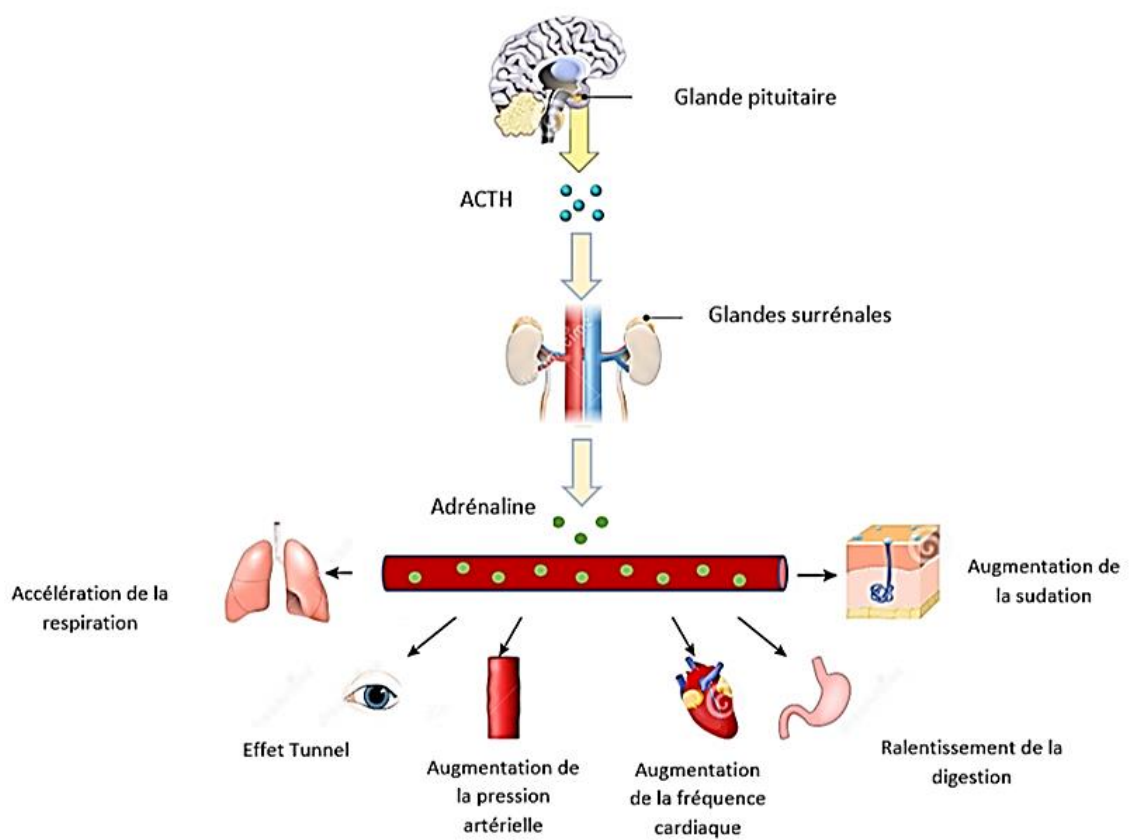
PFC : cortex préfrontal

CP : noyau caudé

NAcc : Noyau accumbens



Annexe 5 : Schéma du circuit du stress réalisé à partir des informations de la source 53



Annexe 6 : Tableau n°3 : Etude du lien entre ocytocine et comportement anxieux chez le rongeur (10)

Conditions expérimentales	Répartition du temps passé dans les différentes zones	Comportement anxieux	Attention maternelle
Injections chroniques d'ocytocine dans le ventricule intracérébral	Augmentation du temps passé dans les zones <u>ouvertes</u>	Diminution significative	
Injections chroniques d'un antagoniste de l'ocytocine dans le ventricule intracérébral	Augmentation du temps passé dans les zones <u>fermées</u>	Augmentation significative	Diminution significative

Annexe 7 : Tableau n°4 : Corrélation entre taux d'ocytocine périphérique et comportements maternel (14)

Conditions expérimentales	Recherche de proximité avec l'enfant	Moments de plaisir partagé	Sensibilité du parent aux signaux délivrés par l'enfant
Taux périphérique d'ocytocine basal	Témoin	Témoin	Témoin
Taux périphérique d'ocytocine post interaction	Augmentation	Augmentation	Augmentation
Taux périphérique d'ocytocine	Positivement corrélé	Positivement corrélé	Positivement corrélé

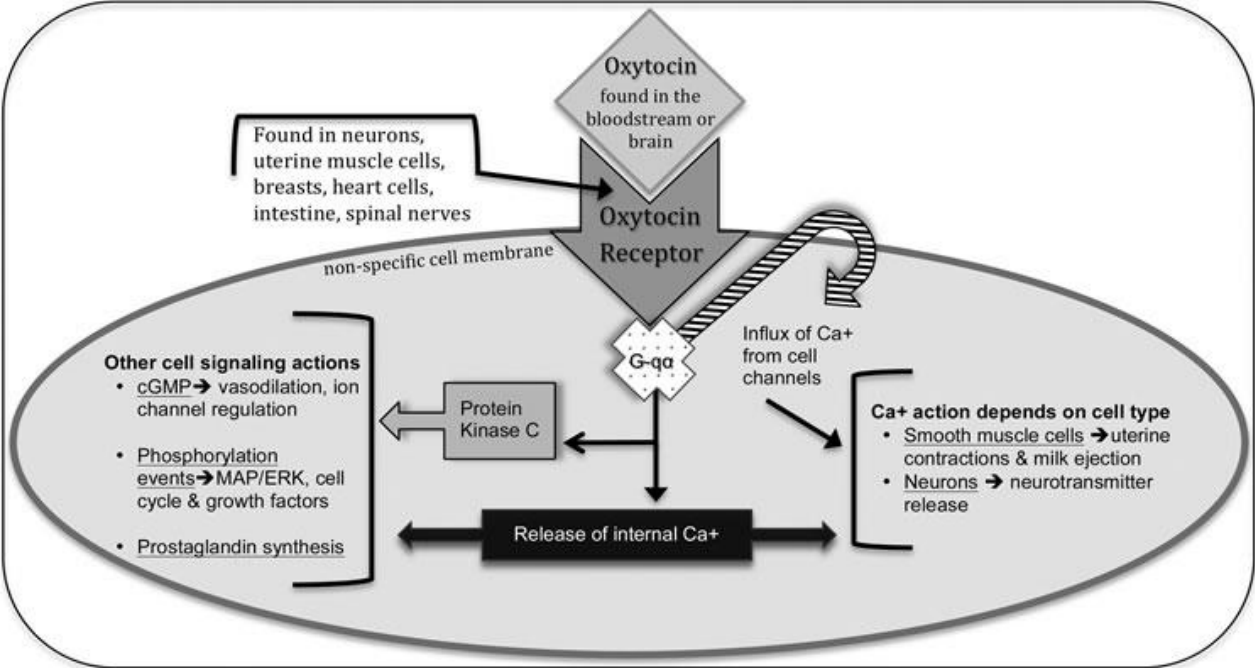
Annexe 8 : Tableau n°5 : Corrélation entre variation génétique du gène CD38 et du gène codant pour les récepteurs à l'ocytocine avec le taux plasmatique d'ocytocine et les comportements maternels (9)

Conditions expérimentales	Taux d'ocytocine périphérique	Temps de contact avec leur enfant	Période de synchronisation du regard
Gène CD38			
→ Homozygote AA	Témoin	Témoin	Témoin
→ Hétérozygote AC	Témoin	Témoin	Témoin
→ Homozygote CC	Diminution	Diminution	Diminution
Gène codant pour les récepteurs de l'ocytocine			
→ Homozygote AA	Témoin	Témoin	Témoin
→ Hétérozygote AG	Témoin	Témoin	Témoin
→ Homozygote GG	Diminution	Diminution	Diminution
→ Hétérozygote GT	Diminution	Diminution	Diminution
→ Homozygote TT	Diminution majorée	Diminution	Diminution majorée
Interaction gène CD38 et gène codant pour les récepteurs de l'ocytocine			
→ Allèle AA + Allèle AA	Témoin	Témoin	Témoin
→ Allèle CC + Allèle CC	Diminution	Diminution	Diminution
→ Allèle GG + Allèle GG	Diminution	Diminution	Diminution
→ Allèle CC + Allèle GG	Diminution	Diminution	Diminution

Annexe 9: Tableau n° 6 : Etude de l'implication de l'ocytocine dans la régulation de la réponse à un stress (19)

Conditions expérimentales	Réponse comportementale à un stimulus négatif	Activation de l'amygdale après un stimulus négatif	Conclusions
Femmes nullipares			
→ sous placebo	Témoin	Témoin	→ L'ocytocine diminue la réponse de stress après un stimulus négatif
→ après administration d'ocytocine intranasale	Diminution significative	Diminution significative	
Femmes en période de post-partum			
→ sous placebo	Témoin	Témoin	→ La réponse est déjà diminuée en période de post-partum, l'ocytocine n'a pas d'impact
→ après administration d'ocytocine intranasale	Pas de différence significative	Pas de différence significative	
Différence entre femmes nullipares et femmes en post-partum			
→ femmes sous placebo	Différence de réponse entre les 2 groupes significative	Différence de réponse entre les 2 groupes significative	→ L'ocytocine diminue la différence de réponse entre nullipares et femmes dans le post-partum
→ femmes ayant reçu de l'ocytocine intranasale	Pas de différence significative	Pas de différence significative	

Annexe 10 : Liaison de l'ocytocine et de son récepteur (42)



CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE ROUEN
DEPARTEMENT DES ETUDES DE SAGE-FEMME

OCYTOCINE ET COMPORTEMENTS MATERNELS : QUELS SONT LES
IMPACTS DE LA VARIATION DU TAUX D'OCYTOCINE EN PER-PARTUM ?

PORTELA LUCIE

RÉSUMÉ :

Les comportements maternels sont essentiels afin de garantir la survie de l'espèce. Pour cela, des milliers d'années d'évolution ont fini par sélectionner une hormone : l'ocytocine. Cependant, l'ocytocine est largement utilisée en per partum pour son action utérotonique. Le but de notre travail était donc dans un premier temps de montrer que l'ocytocine jouait un rôle essentiel dans la mise en place des comportements maternels et la régulation du stress maternel. Nous avons ensuite cherché à savoir si l'utilisation d'ocytocine exogène pouvait avoir des conséquences.

Pour cela, nous avons réalisé une revue de littérature internationale mettant en parallèle entre les études réalisées chez l'animal et celles réalisées chez l'Homme

Nos recherches ont confirmé que l'ocytocine permettait la mise en place des comportements maternels et qu'elle jouait un rôle dans la régulation du stress maternel, ce qui favorise également les comportements maternels envers le nouveau-né. Enfin, nous avons montré que l'utilisation d'ocytocine pouvait avoir des conséquences sur les comportements maternels. Bien que nous ne puissions pas complètement affirmer notre hypothèse, plusieurs études semblent montrer que l'utilisation d'oxytocine à forte dose pourrait altérer les comportements maternels et augmenter le risque de dépression du post-partum.

Finalement, notre travail nous montre à quel point l'ocytocine est un outil essentiel à l'obstétrique mais qu'il doit être utilisé de façon réfléchi. L'importance de l'ocytocine dans la mise en place des comportements maternels est largement prouvée et il conviendrait maintenant d'étudier plus largement l'impact de l'utilisation d'ocytocine exogène. Ces études préliminaires constituent des pistes à explorer et de prochaines études seraient nécessaires, plus nombreuses et à plus grand échelle afin de connaître l'impact de nos pratiques et les mécanismes sous-jacents.

MOTS-CLÉS : ocytocine, comportements maternels, oxytocine, dépression du postpartum