

Projet de recherche sur d'éventuels effets post-nataux de l'administration péri-partum d'ocytocine synthétique

Dr Charlotte Faurie (chargée de recherche CNRS et étudiante en médecine), Institut des Sciences de l'Évolution de Montpellier – Université de Montpellier – charlotte.faurie@umontpellier.fr

Avec la collaboration de Joana Hubner (sage-femme et étudiante en médecine), Dr Claire Berticat (ingénieur de recherche CNRS), Dr Luc Périno (médecin généraliste et auteur), et Pr Sue Carter (directeur de recherche, Indiana University).

Introduction

De nombreuses publications soulèvent la question des conséquences potentielles de certaines interventions médicales en péri-partum. Notamment, l'administration d'ocytocine synthétique, à différents stades de l'accouchement, pourraient interférer avec l'endosynthèse ultérieure d'ocytocine, ainsi qu'avec l'activité des récepteurs.

L'ocytocine

L'ocytocine est un petit neuropeptide dont la séquence et les fonctions ont été conservées chez tous les mammifères^{1,2}. Produite par l'hypothalamus, elle joue à la fois le rôle de neurotransmetteur et d'hormone. Ses récepteurs sont principalement situés dans le cerveau, l'utérus, les seins, le système digestif, le cœur, et le système immunitaire. Lorsqu'ils sont activés par l'ocytocine, ces récepteurs induisent une cascade d'événements cellulaires qui dépendent de la dose, et du type de cellules concerné.

Les fonctions de l'ocytocine incluent les contractions utérines, le réflexe d'éjection du lait, les comportements maternels et la sensibilité aux besoins des nouveau-nés³. Elle est impliquée dans la construction du lien mère-enfant, et de manière plus générale dans les soins parentaux et les comportements sociaux, émotionnels et affectifs⁴⁻⁸. En outre, elle diminue la sensibilité au stress^{9,10} et a un effet positif sur l'humeur et le bien-être émotionnel¹¹.

Les fonctions de l'ocytocine

Chez les mammifères, y compris chez les primates non-humains, des recherches expérimentales ont montré qu'inhiber la sécrétion d'ocytocine ou administrer un antagoniste des récepteurs de l'ocytocine altère le comportement maternel^{2,12-14}. L'ocytocine est également impliquée dans la préférence pour le partenaire dans les espèces monogames¹⁵, les soins paternels et alloparentaux¹⁶, les comportements affiliatifs tels que la consolation des individus stressés¹⁷. Il faut souligner que les effets de l'ocytocine ne semblent pas toujours linéairement liés à la dose¹⁸.

Chez l'homme, des recherches ont montré que le taux maternel d'ocytocine post-partum à 2 mois et à 6 mois sont positivement corrélés avec l'abondance des comportements maternels tels que les vocalisations, les sourires, le toucher¹⁹, en lien avec l'activation des circuits de récompense du cerveau^{2,3,20,21}. Des recherches expérimentales suggèrent que l'administration intranasale d'ocytocine induit une augmentation de la confiance accordée à autrui²², une diminution de la réactivité au stress²³, et une modulation des comportements sociaux^{24,25}.

L'administration d'ocytocine synthétique

L'ocytocine synthétique est administrée dans la quasi-totalité des accouchements en France, à des doses variables, pour trois indications : déclencher le travail, modifier la dynamique utérine au cours du travail, et prévenir ou traiter l'hémorragie post-partum. Au vu des connaissances actuelles, il semble légitime de soulever la question des conséquences à court, moyen et long terme sur les comportements maternels, la relation mère-enfant, l'allaitement maternel, et le développement de l'enfant.

D'une part, il est vraisemblable que ces injections induisent un rétrocontrôle au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire, à partir du système nerveux périphérique, ou même éventuellement en franchissant la barrière hémato-encéphalique²⁶. En effet, les taux d'ocytocine mesurés deux jours après l'accouchement sont négativement corrélés à la quantité d'ocytocine synthétique administrée pendant l'accouchement²⁷. D'autre part, en réponse à des taux momentanément élevés d'ocytocine, les récepteurs sont susceptibles d'être internalisés dans les cellules, avec un processus inverse de réactivation potentiellement lent, quoique non connu in vivo²⁸. Ceci induit en outre une régulation négative de la transcription du gène de ces récepteurs, pour une durée également inconnue²⁹. Enfin, l'administration d'ocytocine synthétique est susceptible d'induire une modulation épigénétique de l'expression de ce gène, avec des conséquences sur le comportement social de l'enfant à long terme^{2,30-32}.

Liens entre ocytocine et dépression du post-partum

La dépression du post-partum est un important problème de santé publique, et affecte plus d'une femme sur dix³³. Elle induit une diminution de la fréquence et de la qualité des comportements maternels³⁴ et une moindre sensibilité aux besoins des nouveau-nés³⁵, ainsi qu'une augmentation des difficultés de mise en route de l'allaitement et une diminution de la durée totale d'allaitement³⁶. Ceci implique des conséquences pour le développement de l'enfant, sa santé et son bien-être^{37,38}. Des taux élevés d'ocytocine endogène en post-partum sont associés avec un risque diminué de dépression^{10,36,39}. A l'inverse, l'administration d'ocytocine synthétique en intra-partum est associée avec davantage de symptômes dépressifs et d'anxiété, ainsi que de prescriptions d'antidépresseurs et d'anxiolytiques, pendant l'année qui suit l'accouchement^{40,41}. De plus, l'ocytocine synthétique en intra-partum affecte l'allaitement maternel (diminution des signaux de stimulation émis par le nouveau-né⁴² et altération de ses mouvements de succion⁴³), et à une diminution de la probabilité d'allaitement exclusif à 3 mois⁴³. L'allaitement est par ailleurs associé à une diminution de la réactivité au stress⁴⁴ et du risque de dépression du post-partum⁴⁵.

Projet de recherche au CHU de Montpellier

Au vu de l'ensemble de ces résultats, nous proposons dans un premier temps d'analyser de façon rétrospective les liens entre l'ocytocine synthétique, administrée à différentes doses et dans différentes conditions, et les données disponibles du suivi maternel et pédiatrique. Selon les résultats obtenus et les questions qu'ils soulèveront, une seconde étude, prospective et randomisée, pourra être envisagée, afin de mener une analyse détaillée de données collectées spécifiquement pour répondre à ces questions.

Références

1. Donaldson, Z. R. & Young, L. J. Oxytocin, Vasopressin, and the Neurogenetics of Sociality. *Science* **322**, 900–904 (2008).
2. Rilling, J. K. & Young, L. J. The biology of mammalian parenting and its effect on offspring social development. *Science* **345**, 771–776 (2014).
3. Rilling, J. K. The neural and hormonal bases of human parental care. *Neuropsychologia* **51**, 731–747 (2013).
4. Carter, C. S. Neuroendocrine perspectives on social attachment and love. *Psychoneuroendocrinology* **23**, 779–818 (1998).
5. Insel, T. R. & Shapiro, L. E. Oxytocin receptor distribution reflects social organization in monogamous and polygamous voles. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **89**, 5981–5985 (1992).
6. Insel, T. R. & Young, L. J. The neurobiology of attachment. *Nat. Rev. Neurosci.* **2**, 129–136 (2001).
7. Uvnäs-Moberg, K. Oxytocin may mediate the benefits of positive social interaction and emotions. *Psychoneuroendocrinology* **23**, 819–835 (1998).
8. Romero, T., Onishi, K. & Hasegawa, T. The role of oxytocin on peaceful associations and sociality in mammals. *Behaviour* **153**, 1053–1071 (2016).
9. Herpertz, S. C. & Bertsch, K. Oxytocin Effects on Brain Functioning in Humans. *Biol. Psychiatry* **79**, 631–632 (2016).
10. Zelkowitz, P. *et al.* Psychosocial stress moderates the relationships between oxytocin, perinatal depression, and maternal behavior. *Horm. Behav.* **66**, 351–360 (2014).
11. Young, L. J., Lim, M. M., Gingrich, B. & Insel, T. R. Cellular Mechanisms of Social Attachment. *Horm. Behav.* **40**, 133–138 (2001).
12. Williams, G. L., Gazal, O. S., Leshin, L. S., Stanko, R. L. & Anderson, L. L. Physiological regulation of maternal behavior in heifers: roles of genital stimulation, intracerebral oxytocin release, and ovarian steroids. *Biol. Reprod.* **65**, 295–300 (2001).
13. Boccia, M. L., Goursaud, A.-P. S., Bachevalier, J., Anderson, K. D. & Pedersen, C. A. Peripherally administered non-peptide oxytocin antagonist, L368,899[®], accumulates in limbic brain areas: A new pharmacological tool for the study of social motivation in non-human primates. *Horm. Behav.* **52**, 344–351 (2007).

14. Smith, A. S., Ågmo, A., Birnie, A. K. & French, J. A. Manipulation of the oxytocin system alters social behavior and attraction in pair-bonding primates, *Callithrix penicillata*. *Horm. Behav.* **57**, 255–262 (2010).
15. Insel, T. R. & Hulihan, T. J. A gender-specific mechanism for pair bonding: Oxytocin and partner preference formation in monogamous voles. *Behav. Neurosci.* **109**, 782–789 (1995).
16. Bales, K. L., Pfeifer, L. A. & Carter, C. S. Sex differences and developmental effects of manipulations of oxytocin on alloparenting and anxiety in prairie voles. *Dev. Psychobiol.* **44**, 123–131 (2004).
17. Burkett, J. P. *et al.* Oxytocin-dependent consolation behavior in rodents. *Science* **351**, 375–378 (2016).
18. Bales, K. L. *et al.* Oxytocin has dose-dependent developmental effects on pair-bonding and alloparental care in female prairie voles. *Horm. Behav.* **52**, 274–279 (2007).
19. Gordon, I., Zagoory-Sharon, O., Leckman, J. F. & Feldman, R. Oxytocin and the Development of Parenting in Humans. *Biol. Psychiatry* **68**, 377–382 (2010).
20. Atzil, S., Hendler, T. & Feldman, R. Specifying the Neurobiological Basis of Human Attachment: Brain, Hormones, and Behavior in Synchronous and Intrusive Mothers. *Neuropsychopharmacology* **36**, 2603–2615 (2011).
21. Swain, J. E. *et al.* Approaching the biology of human parental attachment: brain imaging, oxytocin and coordinated assessments of mothers and fathers. *Brain Res.* **1580**, 78–101 (2014).
22. Kosfeld, M., Heinrichs, M., Zak, P. J., Fischbacher, U. & Fehr, E. Oxytocin increases trust in humans. *Nature* **435**, 673–676 (2005).
23. Kirsch, P. Oxytocin Modulates Neural Circuitry for Social Cognition and Fear in Humans. *J. Neurosci.* **25**, 11489–11493 (2005).
24. Churchland, P. S. & Winkielman, P. Modulating social behavior with oxytocin: How does it work? What does it mean? *Horm. Behav.* **61**, 392–399 (2012).
25. Graustella, A. J. & MacLeod, C. A critical review of the influence of oxytocin nasal spray on social cognition in humans: Evidence and future directions. *Horm. Behav.* **61**, 410–418 (2012).
26. Ermisch, A. *et al.* On the blood-brain barrier to peptides: accumulation of labelled vasopressin, DesGlyNH₂-vasopressin and oxytocin by brain regions. *Endocrinol. Exp.* **19**, 29–37 (1985).
27. Jonas, W. *et al.* 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. *Breastfeed. Med.* **4**, 71–82 (2009).

28. Kimura, T. *et al.* Molecular regulation of the oxytocin receptor in peripheral organs. *J. Mol. Endocrinol.* **30**, 109–115 (2003).
29. Phaneuf, S., Rodríguez Liñares, B., TambyRaja, R. L., MacKenzie, I. Z. & López Bernal, A. Loss of myometrial oxytocin receptors during oxytocin-induced and oxytocin-augmented labour. *J. Reprod. Fertil.* **120**, 91–97 (2000).
30. Kumsta, R., Hummel, E., Chen, F. S. & Heinrichs, M. Epigenetic regulation of the oxytocin receptor gene: implications for behavioral neuroscience. *Front. Neurosci.* **7**, (2013).
31. Gregory, S. G. *et al.* Genomic and epigenetic evidence for oxytocin receptor deficiency in autism. *BMC Med.* **7**, (2009).
32. Gregory, S. G., Anthopoulos, R., Osgood, C. E., Grotegut, C. A. & Miranda, M. L. Association of Autism With Induced or Augmented Childbirth in North Carolina Birth Record (1990-1998) and Education Research (1997-2007) Databases. *JAMA Pediatr.* **167**, 959 (2013).
33. O’Hara, M. W. & McCabe, J. E. Postpartum Depression: Current Status and Future Directions. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* **9**, 379–407 (2013).
34. Beck, C. T. The effects of postpartum depression on maternal-infant interaction: a meta-analysis. *Nurs. Res.* **44**, 298–304 (1995).
35. Shin, H., Park, Y.-J., Ryu, H. & Seomun, G.-A. Maternal sensitivity: a concept analysis. *J. Adv. Nurs.* **64**, 304–314 (2008).
36. Dennis, C.-L. & McQueen, K. The Relationship Between Infant-Feeding Outcomes and Postpartum Depression: A Qualitative Systematic Review. *PEDIATRICS* **123**, e736–e751 (2009).
37. Kingston, D., Tough, S. & Whitfield, H. Prenatal and Postpartum Maternal Psychological Distress and Infant Development: A Systematic Review. *Child Psychiatry Hum. Dev.* **43**, 683–714 (2012).
38. Kingston, D., McDonald, S., Austin, M.-P. & Tough, S. Association between Prenatal and Postnatal Psychological Distress and Toddler Cognitive Development: A Systematic Review. *PLOS ONE* **10**, e0126929 (2015).
39. Skrundz, M., Bolten, M., Nast, I., Hellhammer, D. H. & Meinlschmidt, G. Plasma Oxytocin Concentration during Pregnancy is associated with Development of Postpartum Depression. *Neuropsychopharmacology* **36**, 1886–1893 (2011).

40. Gu, V. *et al.* Intrapartum Synthetic Oxytocin and Its Effects on Maternal Well-Being at 2 Months Postpartum. *Birth* **43**, 28–35 (2016).
41. Kroll-Desrosiers, A. R. *et al.* Association of peripartum synthetic oxytocin administration and depressive and anxiety disorders within the first postpartum year. *Depress. Anxiety* **34**, 137–146 (2017).
42. Bell, A. F., White-Traut, R. & Rankin, K. Fetal exposure to synthetic oxytocin and the relationship with prefeeding cues within one hour postbirth. *Early Hum. Dev.* **89**, 137–143 (2013).
43. Olza Fernández, I. *et al.* Newborn feeding behaviour depressed by intrapartum oxytocin: a pilot study: Newborn feeding behavior depressed by intrapartum oxytocin. *Acta Paediatr.* **101**, 749–754 (2012).
44. Heinrichs, M., Neumann, I. & Ehlert, U. Lactation and stress: protective effects of breast-feeding in humans. *Stress Amst. Neth.* **5**, 195–203 (2002).
45. Ystrom, E. Breastfeeding cessation and symptoms of anxiety and depression: a longitudinal cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* **12**, 36 (2012).