



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **20 mars 2023**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame HABART Marie**

Titre de la thèse : « *Réseaux cellulaires de l'Ocytocine et la Vasopressine au cours du développement : étude anatomique et influence d'un stress précoce* »



Résumé

L'ocytocine (OXT) et la vasopressine (AVP) sont deux neuropeptides synthétisés au niveau de l'hypothalamus et libérés en périphérie et au niveau central. En périphérie OXT et AVP sont relâchés dans le sang où ils vont atteindre leur structure cible pour assurer leur fonction tel que l'accouchement, ou la rétention d'eau, respectivement. Au niveau central OXT et AVP sont étudiés depuis plusieurs décennies pour leur rôle majeur dans les comportements sociaux, où ils participent à l'attachement, à l'empathie et les comportements maternels.

Afin de comprendre le champ des implications de l'OXT et de l'AVP il semble donc nécessaire de pouvoir identifier les bases neurales à l'origine de la synthèse de ces neuropeptides. Pour se faire, nous avons dans une première étude, cartographier les cellules OXT et AVP depuis la naissance noté P0, ainsi qu'à P3, P7, P14 et jusqu'à l'âge adulte noté P56. Nous avons ainsi montré que le réseau cellulaire OXT, contrairement à l'AVP, évoluait jusqu'à deux semaines après la naissance (P14) pour atteindre un nombre de cellules constant jusqu'à l'âge adulte. Cette croissance cellulaire est région dépendante puisqu'elle se produit uniquement dans trois régions hypothalamiques : le noyau paraventriculaire, le noyau periventriculaire et l'aire antérolatérale préoptique.

Les réseaux de l'OXT et de l'AVP en période périnatale sont moins bien étudiés que chez l'adulte. Pourtant les premiers moments de vie sont également ceux des premières interactions sociales notamment et principalement avec la mère. Faisant suite à nos résultats, nous avons émis l'hypothèse qu'un événement social extérieur durant cette période de croissance périnatale pourrait influencer la trajectoire développementale de ces réseaux. Pour tester notre hypothèse nous avons utilisé un paradigme connu de stress précoce de vie : la séparation maternelle. Nous avons ainsi séparé la mère de sa progéniture plusieurs heures par jours, puis nous avons observé le réseau OXT et AVP à P3, P7 et P14. De manière surprenante nous n'avons pas eu d'effet de la séparation à 3 et 7 jours postnataux, mais un effet à 14 jours. Ces résultats nécessitent d'être complétés par une étude à plus long terme afin de pouvoir lier d'éventuelles différences comportementales à l'âge adulte, avec les modifications cellulaires que nous avons observées.

Nos études sur les réseaux cellulaires de l'OXT et de l'AVP sont menées par l'utilisation d'immunomarquage associé à de la transparençation (méthode iDisco+). Combinée à la microscopie à feuillet de lumière cette méthode d'analyse 3D permet la visualisation des réseaux d'intérêt dans un cerveau de souris entier. Dans une troisième partie méthodologique, nous avons détaillé le processus utilisé pour arriver à l'étude tridimensionnelle de ces réseaux. Avec une méthode détaillée et adaptée en fonction des stades développementaux, ainsi qu'une modélisation 3D et un recalage dans l'Allen brain atlas. Par ailleurs, l'imagerie et la microscopie étant beaucoup moins étudiées que la transparençation, nous avons également effectué de nombreuses analyses comparatives avec différents paramètres d'acquisition, afin de mettre en lumière les conditions nécessaires ainsi que les points limitants de ce type de microscopie.