

Médecine Coordination: laurent.zanella@roularta.be

L'ocytocine, nouvelle arme contre la dépress

RECHERCHE À côté de nombreuses propriétés dont certaines sont sujettes à caution, l'ocytocine pourrait receler un intérêt majeur pour combattre l'anxiété et la dépression.

epuis la publication, en 1982, des travaux pionniers du professeur Jean-Jacques Legros, de l'Université de Liège, l'ocytocine (OT) est considérée comme une « hormone anti-stress ». De fait, elle exerce un effet inhibiteur sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA), l'axe du stress, en contribuant au contrôle de la sécrétion de l'hormone corticotrope (ACTH), laquelle stimule la glande corticosurrénale, processus qui, à son terme, aboutit à la production des glucocorticoïdes, produits finaux de l'HPA.

Or, comme le souligne le Pr Gabrielle Scantamburlo, responsable du service de psychiatrie et de psychologie médicale, ainsi que de l'unité de psychoneuroendocrinologie de l'ULiège, les glucocorticoïdes jouent un rôle important dans l'état dépressif en influençant plusieurs systèmes de neurotransmetteurs, dont la sérotonine et la noradrénaline.

La dépression est considérée comme le fruit d'une interaction complexe entre une vulnérabilité génétique, des influences environnementales et une altération de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Pour le psychiatre américain Charles Nemeroff et de nombreux auteurs qui lui ont emboîté le pas, elle doit être envisagée, en définitive, comme une réponse au stress inadaptée.

Assez peu d'études se sont intéressées au niveau plasmatique d'OT dans la dépression. Quelques recherches, dont une réalisée par Gabrielle Scantamburlo et ses collaborateurs en 2007, ont montré des taux d'ocytocine plus bas chez les patients déprimés et les patients anxieux qu'au sein des groupes contrôles. À Liège a également été mise en évidence une corrélation entre de faibles taux plasmatiques d'OT et des scores élevés de dépression et d'anxiété. Par ailleurs, il ressort de travaux émanant du département de physiologie et de pharmacologie du Karolinska Institute, à Stockholm, que les patients traités au moyen d'antidépresseurs de type SSRI (inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine) présentent une augmentation de leurs taux plasmatiques d'ocytocine. « Cela suggère que la libération d'OT pourrait constituer un aspect important de l'action pharmacologique des SSRI», commente Gabrielle Scantamburlo

Un cas spectaculaire

Aujourd'hui, le statut d'« hormone miracle » dont avait bénéficié l'OT après avoir été décrite comme l'hormone de l'attachement, de la confiance envers autrui, de l'empathie ou encore de l'altruisme vacille sur son piédestal. Pourquoi? Parce que nombre de résultats expérimentaux semblent sujets à caution. D'une

part, se pose un problème de reproductibilité; d'autre part, la plupart des études sont entachées d'approximations méthodologiques auxquelles concourt largement le fait que la pharmacocinétique de l'OT demeure mal connue. Il n'empêche que la question de l'impact positif éventuel de l'hormone administrée par voie nasale dans un but de prévention et de prise en charge de l'anxiété et de la dépression mérite d'être explorée.

Un projet pilote d'instillation d'OT intranasale à des patients souffrant d'une dépression résistante aux traitements par antidépres-

seur a été initié en 2010 par Gabrielle Scantamburlo et son équipe. Et dès 2011, il a donné lieu à un premier article dans The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences1

Cette recherche portait sur sept patients. En plus de leur traitement par antidépresseur, chacun d'eux reçut quotidiennement, par voie intranasale, 16 unités internationales (U.I.) d'ocytocine synthétique un « puff » de 4 U.I. dans chaque narine, matin et soir. Les résultats observés chez un des patients furent à ce point spectaculaires qu'ils firent l'objet de l'article susmentionné. La personne concernée était un homme de 38 ans, dépressif depuis 15 ans, mais exempt de troubles psychotiques. En dépit de plusieurs traitements antidépresseurs (tricycliques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline), ainsi que de la prise de benzodiazépines et d'un antipsychotique (amisulpride), son état s'était aggravé au cours des cinq dernières années

Quand démarra le projet pilote, ses scores à l'échelle de dépression Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) et à l'échelle d'anxiété Spielberger State-Anxiety Inventor (STAI-A) étaient très élevés. Après une semaine d'administration d'OT synthétique en adjonction à un

semaine suivante, il présentait à nouveau tous les symptômes d'une profonde anxiété et d'une dépression majeure. « Nous lui avons alors prescrit l'inhalation quotidienne de 32 unités internationales d'OT synthétique en plus de l'escitalopram 20 mg », rapporte Gabrielle Scantamburlo. « Au bout de sept jours, son état s'était sensiblement amélioré »

Plusieurs fers au feu

Chez les six autres patients de l'étude pilote, les résultats furent moins spectaculaires, mais globalement très encourageants. Publiés en 2015, ceux d'une deuxième étude regroupant, cette fois, 14 patients présentant le même profil que ceux de l'étude précédente se révélèrent positifs, eux aussi : diminution de l'anxiété et



Quelques recherches, dont une réalisée par Gabrielle Scantamburlo et ses collaborateurs en 2007, ont montré des taux d'ocytocine plus bas chez les patients déprimés et les patients anxieux qu'au sein des groupes contrôles.

antidépresseur (escitalopram 20 mg), ses scores chutèrent de manière très significative. Il présentait une nette amélioration de la symptomatologie dépressive et anxieuse

Une semaine plus tard, l'amélioration était plus criante encore. C'est alors que se produisit un événement fortuit qui allait se révéler riche en enseignements. Le patient ne put honorer un rendezvous à l'hôpital et, par conséquent, ne reçut pas son flacon hebdomadaire d'OT synthétique. L'effet de l'arrêt inopiné du traitement fut immédiat, puisque, la de la symptomatologie dépressive après une semaine de traitement et, de facon plus significative encore, après deux semaines.

« Dans nos deux expériences, il s'agissait d'essais non randomisés et faisant appel à de très petits échantillons», souligne Gabrielle Scantamburlo. « On sait en outre que l'effet placebo n'est pas négligeable dans ce type d'étude. La plus grande prudence reste donc de mise, d'autant qu'il existe des polémiques dans la littérature quant à la capacité de l'ocytocine intranasale à franchir la barrière hématoencéphalique et à attein-



ssion?

En outre, la mauvaise connaissance de la pharmacocinétique de l'ocytocine nuit à la crédibilité des travaux sur ses effets cognitifs, comportementaux ou émotionnels. Gabrielle Seantamburlo évoque aussi le « côté sombre » de l'hormone. certaines recherches semblant notamment montrer qu'elle peut certes améliorer le lien affectif et avoir un effet prosocial, mais uniquement vis-à-vis des membres des groupes d'appartenance du sujet, alors qu'elle engendrerait un accroissement de l'agressivité à l'égard des autres groupes.

Néanmoins, la psychiatre considère qu'il n'y a pas lieu pour autant de renoncer à essayer d'évaluer les apports éventuels de l'OT en psychiatrie. Au vu des résultats des premiers travaux de son groupe, la piste reste effectivement digne d'intérêt. C'est la raison pour laquelle les chercheurs liégeois ont plusieurs fers au feu, dont l'évaluation des traumatismes précoces (abus émotionnels, négligence physique, abus sexuels...) chez des sujets adultes dépressifs. « Les événements de l'enfance interviennent à un moment clé de la mise en place des structures neuroanatomiques et de leurs connexions », rappelle Gabrielle Scantamburlo. D'où leur importance particulière. Les traumatismes de l'enfance pourraient engendrer une fragilisation de l'axe du stress, mais également se répercuter sur les circuits de l'ocytocine avec, pour résultat, une production moindre de l'hormone.

Les chercheurs de l'ULiège voudraient également étudier les modifications épigénétiques éventuelles, entre autres au niveau du gène du récepteur de l'ocytocine, suscitées par les traumas précoces. De surcroît, ils souhaitent parvenir à mieux cerner les phénomènes inflammatoires qui découlent de l'exposition à de tels traumatismes et sont de nature à augmenter la vulnérabilité de l'individu au développement de pathologies tant psychiatriques que non psychiatriques.

Philippe Lambert

À suivre

- >> 1. G. Scantamburlo, et al., The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, 2011 Spring; 23(2): E5.
- >> 2. G. Scantamburlo et al., European Psychiatry, 2015 Jan; 30(1): 65-8.





