

L'ocytocine, nouvelle arme contre la dépression (suite)

DÉPRESSION Parmi les patients dépressifs susceptibles de tirer profit de l'administration thérapeutique intranasale d'ocytocine, ceux qui ont subi un traumatisme précoce pourraient être de bons candidats.

Quel pourrait être l'impact thérapeutique de l'administration intranasale d'ocytocine (OT) chez les patients dépressifs ? L'équipe du professeur **Gabrielle Scantamburlo**, responsable du service de psychiatrie et de psychologie médicale, ainsi que de l'unité de psychoneuroendocrinologie de l'ULg, s'intéresse à cette question depuis une dizaine d'années. Cet intérêt est fondé, dans la mesure où la dépression est considérée par de nombreux auteurs comme une réponse au stress inadaptée et l'ocytocine, comme une hormone anti-stress. Ainsi que nous l'avons évoqué la semaine dernière, deux expériences d'instillation d'OT intranasale ont été menées à Liège, en 2010 et 2015, chez des patients souffrant de dépressions majeures résistantes aux antidépresseurs. Ces études ont livré des résultats encourageants mais, non randomisées et portant sur un nombre réduit de sujets (7, puis 14), elles nécessitent confirmation sur des échantillons plus vastes.

Le rôle des traumas précoces

Dans un premier temps, l'idée est d'entreprendre, sur un grand échantillon, un essai randomisé en double aveugle d'administration intranasale d'ocytocine pour confirmer les résultats dans la dépression. Un des objectifs poursuivis est aussi de mieux cerner le profil des patients susceptibles de bien répondre à l'ocytocine. Un autre est d'évaluer l'impact des traumas précoces sur les mécanismes cérébraux en lien avec l'ocytocine, car on sait que des expériences de stress prénatal ou postnatal entraînent une altération des systèmes régulateurs de l'axe du stress. « *L'ocytocine jouant un rôle dans la régulation de l'axe du stress, il était légitime de se demander si les individus ayant été victimes de traumas précoces pouvaient*

présenter une déficience au niveau de ses circuits », explique le Pr Scantamburlo.

La chercheuse allemande Kristen Heim avait déjà montré en 2009 que des femmes non dépressives qui avaient essuyé des traumatismes précoces relevant d'abus émotionnels, abus physiques, abus sexuels, négligences émo-

un trauma précoce, les autres, pas. Il apparut que les patients dépressifs possédaient des taux d'ocytocine significativement réduits par rapport à ceux d'une population témoin, et ce d'autant plus qu'ils avaient subi un trauma précoce, dont en particulier une négligence de nature émotionnelle, c'est-à-dire

(*Brain-Derived Neurotrophic Factor*), qui intervient dans la neurogenèse, et de certains gènes en lien avec l'inflammation.

Dans ce contexte, le Pr Scantamburlo voudrait se pencher dans un premier temps sur les modifications épigénétiques touchant le récepteur de l'ocytocine. Elle rappelle que l'amygdale, plaque tournante des émotions, induit l'activation de l'axe du stress à la suite de la perception d'une menace dans l'environnement et que ce noyau est



Les personnes ayant été victimes de traumas précoces peuvent présenter des modifications épigénétiques au niveau du gène du récepteur de l'ocytocine, hormone anti-stress.

tionnelles ou négligences physiques avaient des taux d'OT significativement diminués dans le liquide céphalorachidien. Et le phénomène était exacerbé lorsqu'elles avaient été exposées à plusieurs types de maltraitance. À Liège, Gabrielle Scantamburlo a réalisé une étude similaire chez des individus, hommes et femmes, souffrant de dépression, les uns ayant été en proie à

relative aux besoins affectifs de base – se sentir aimé, être encouragé...

Modifications épigénétiques

Quelques rares études ont mis en évidence que les personnes ayant été victimes de traumas précoces pouvaient présenter des modifications épigénétiques au niveau du gène du récepteur de l'ocytocine, du gène du BDNF

régulé par les taux de concentration d'ocytocine et de vasopressine. D'ailleurs, si l'on soumet expérimentalement des individus à des scènes menaçantes, l'administration d'OT réduit nettement l'activation de l'amygdale.

L'hormone agit également sur l'hippocampe, structure impliquée tant dans les phénomènes d'apprentissage et de mémorisation que dans la régulation

émotionnelle. Publiés en 2012 dans *Trends Neuroscience*, les travaux de Pamela Maras et Tallie Baram, de l'Université de Californie, ont dévoilé une atteinte au niveau de l'arborisation dendritique des cellules hippocampiques chez des souris soumises précocement à un environnement stressant. Et l'on obtient un effet analogue lorsqu'on leur administre directement de la corticolibérine (CHR), principal médiateur de l'axe du stress. De plus, on sait que le gène du BDNF (facteur neurotrophique) est réprimé lorsque la souris jeune ou adulte est plongée dans un environnement stressant. Enfin, Bernadetta Leuner et ses collaborateurs de l'Université de Princeton ont montré en 2011, chez le rat, et toujours au niveau hippocampique, que l'ocytocine stimule la neurogenèse adulte même dans des conditions de stress et de cortisol élevé.

Face à un environnement jugé menaçant, l'axe du stress se mobilise avec, *in fine*, la libération de cortisol. On assiste parallèlement à une activation de la microglie, principal bastion de défense immunitaire du système nerveux central, de radicaux libres ou encore d'interleukines; bref, à une sorte d'emballage des mécanismes inflammatoires. S'ensuivrait une neurotoxicité, mais aussi une diminution de la plasticité cérébrale. En effet, la libération de médiateurs inflammatoires contrecarre le bon fonctionnement des astrocytes, entraînant une diminution du taux de BDNF et, partant, de la neuroplasticité. L'activation des phénomènes inflammatoires concourrait en outre à favoriser diverses pathologies non psychiatriques. « Selon une méta-analyse, les personnes ayant fait l'objet de traumatismes précoces pourraient avoir un profil inflammatoire particulier à l'âge adulte », commente Gabrielle Scantamburlo.

Vulnérabilité précoce

Les maltraitements infantiles concerneraient 5 % des enfants. Et la psychiatrie de l'ULIège de préciser qu'à long terme, les abus et les négligences seraient associés à quatre fois plus de troubles

anxieux et trois fois plus de dépressions, avec un risque suicidaire important.

Forte de toutes ces données, Gabrielle Scantamburlo résume la situation telle qu'elle pourrait se présenter chez l'être humain en cas de traumatismes précoces. Cette synthèse demeure cependant hypothétique, justifiant par là même les études que la chercheuse s'appête à mettre sur les rails. « *Modulées par le génotype* », dit-elle, « les modifications épigénétiques occasionnées par des traumatismes précoces pourraient entraîner une altération de la synaptogenèse au niveau des circuits corticaux régulateurs de l'axe du stress et exercer un impact négatif sur le développement des structures anatomiques (amygdale, hippocampe) liées à la régulation émotionnelle. En résulterait

L'ocytocine est appréhendée comme une hormone anti-stress non seulement parce qu'elle contribue à freiner l'expression de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HPA) en contrôlant la sécrétion d'ACTH, mais également parce qu'elle est capable de freiner l'activité de l'amygdale.

pour l'individu une vulnérabilité précoce au stress. Confronté à un environnement perçu comme menaçant, il pourrait alors développer des pathologies psychiatriques, dont la dépression, mais aussi des comportements à risque relevant notamment de la sphère de l'impulsivité ou de la dépendance (tabac, alcool, drogue...), ainsi que des pathologies non psychiatriques, telles des affections cardiovasculaires ou des maladies inflammatoires chroniques comme les allergies ou l'asthme, par exemple. »

L'ocytocine est appréhendée comme une hormone anti-stress non seulement parce qu'elle contribue à freiner l'expression de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HPA) en contrôlant la sécrétion d'ACTH, mais également parce qu'elle est capable de freiner l'activité de l'amygdale. Chez l'animal, en tout cas, elle stimule la neurogenèse hippocampique et intervient de surcroît dans la différenciation des lymphocytes T, lesquels semblent exercer un effet stimulant sur la neurogenèse. Voilà pourquoi l'administration intranasale d'OT pourrait exercer un effet thérapeutique dans la dépression, dans une perspective intégrative, en lien avec la psychoneuroimmunologie et le contexte environnemental.

Philippe Lambert

Conditionnement	Prix public
20 sachet-unidose	€ 22,20

ziverell®

La première et l'unique solution buvable qui **protège et répare l'épithélium oesophagien**¹

NOUVEAU!

Soulagement rapide des symptômes du reflux gastro-oesophagien¹

ZIVEREL protège et répare la muqueuse gastro-oesophagienne par la combinaison d'acide hyaluronique et de sulfate de chondroïtine¹

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT: ZIVEREL® solution buvable pour le traitement protecteur des symptômes liés au reflux gastro-oesophagien. **CONDITIONNEMENT ET COMPOSITION:** 20 sachets unidoses de 10 ml à administrer par voie orale. Chaque sachet unidose contient: Hyaluronate de sodium, sulfate de chondroïtine sodique, polyvinylpyrrolidone, xylitol C, benzoate de sodium, sorbate de potassium, arôme, eau et poloxamère 407. **INDICATIONS/ DESCRIPTION DU PRODUIT:** Traitement protecteur de la muqueuse oesophagienne. ZIVEREL® est un dispositif médical qui permet un soulagement rapide des symptômes du reflux gastro-oesophagien, tels que: pyrosis, douleur épigastrique, reflux acide, toux irritative et dysphonie. Pour le traitement des symptômes liés au reflux gastro-oesophagien (RGO). **POSOLOGIE ET MODE D'UTILISATION:** Prendre le contenu d'un sachet unidose après chaque repas et au coucher ou se conformer aux instructions de votre médecin ou de votre pharmacien. **CONTRE-INDICATIONS:** En cas d'hypersensibilité à l'un des composants ou dans le cas d'une réaction indésirable, interrompre le traitement et contactez votre médecin. **MISES EN GARDE:** Ne pas dépasser la dose recommandée. Contactez votre médecin ou votre pharmacien si les symptômes persistent. Ne pas utiliser le produit après la date de péremption indiquée sur le conditionnement extérieur. Conserver le produit dans un endroit frais et sec, à l'écart de toute source de chaleur. Ne pas congeler. Tenir le produit hors de la vue et de la portée des enfants. **GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** ce produit ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse ou au cours des premiers mois de l'allaitement. Il est toujours recommandé de prendre conseil auprès de votre médecin ou de votre pharmacien avant utilisation. **EFFETS INDÉSIRABLES:** Inconnu. **PRIX ET CONDITIONNEMENT:** varie en fonction du pays où le produit est vendu. **CATÉGORIE DU PRODUIT:** Dispositif médical classe III. **FABRICANT (CE):** Apharm srl - Via Roma, 26 - 28041 Arona - Italie. **DATE ET VERSION:** Janvier 2017 - BENELUX/ZIV/001.

Norgine collecte toutes les informations sur ses produits et leur utilisation; merci de rapporter tout effet secondaire soupçonné à Norgine NV/SA, Haasrode Research Park, Romeinsestraat 10, B-3001 Heverlee. Tel: +32 16 39 27 10 Fax: +32 16 39 27 20 Email: medinfo.benelux@norgine.com

RÉFÉRENCES: 1. ZIVEREL® Instructions For Use. (Januari 2017).

Toutes les images sont exclusivement utilisées à titre d'illustration.

ZIVEREL, NORGINE et le logo avec la voile sont des marques déposées du groupe Norgine.

BE/ZIV/1017/0012a • date de création 10/2017 • ZIB1007



NORGINE
Partner for a healthy life