

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 1<sup>er</sup> Février 2021  
Par Mme Camille ROGER**

---

**Utilisation des circuits neurobiologiques de l'attachement et de la  
récompense pour traiter ou soulager des maladies ou troubles affectant les  
liens sociaux et comportementaux.**

---

**Membres du jury :**

**Président :**

Monsieur Régis Courtecuisse, Docteur en Pharmacie – Laboratoire des Sciences  
Végétales et Fongiques, Faculté de Pharmacie de Lille.

**Membre extérieur :**

Madame Jade Pacheco, Docteur en Pharmacie – Amgen

**Directeur, conseiller de thèse :**

Madame Laureen Brousse, Docteur en Pharmacie – Vectans Pharma



## Faculté de Pharmacie de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

### Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

### Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

### Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

### Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire

Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie



M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie



## ***Faculté de Pharmacie de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

# REMERCIEMENTS

## **A mon Président du jury,**

Mr le Professeur Courtecuisse, merci de me faire l'honneur de présider ce jury et d'avoir porté un intérêt à ce sujet.

## **A ma directrice de thèse Laureen,**

Merci mille fois de m'avoir consacré du temps, avoir eu la patience de me relire et de l'intérêt à avoir suivi cette thèse. Et surtout merci d'être une amie !

## **A Jade,**

Merci de m'avoir consacré du temps et d'accepté d'être jury lors de cette dernière étape dans mes études. Toi et Laureen aviez été de vrais mentors pendant mon alternance et amies depuis. Ça a été la plus belle année de mes études et la team Paillettes y est pour beaucoup.

A mes parents pour m'avoir soutenue et poussée tout ce temps et à mes compagnons de vie comme de révisions, Tibère et Marnie.

A mes amis de la faculté de Lille et de Bordeaux, au KRV Gang Inès et GG, aux Sheitans pour la folie ; merci pour ces plusieurs vies.

A mes amies de toujours Domi la meilleure (et Totor), Margot, Louise, Marion, Marine, Ségo.

A mon amoureux, qui a saturé mes récepteurs à Ocytocine et Dopamine depuis plus d'un an maintenant.

A mon frère, « plus que ma propre vie ».



# PLAN

## Table des matières

<b>TABLE DES FIGURES .....</b>	<b>5</b>
<b>TABLE DES ABBREVIATIONS .....</b>	<b>6</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>9</b>
<b>Première partie : Physiologie des sentiments .....</b>	<b>11</b>
<b>1. Organisation du système nerveux central .....</b>	<b>11</b>
a) Vue d'ensemble .....	11
b) L'hypothalamus .....	15
c) L'hypophyse.....	16
d) Le complexe hypothalamo-hypophysaire .....	17
<b>2. Les neurohormones .....</b>	<b>18</b>
a) L'Ocytocine .....	19
b) La Dopamine.....	21
<b>3. L'attachement .....</b>	<b>24</b>
a) Modèles animaux .....	24
b) Le rôle des parents .....	26
c) Les périodes charnières .....	30
<b>4. Le circuit de récompense .....</b>	<b>32</b>
<b>Deuxième Partie : Traiter avec l'Ocytocine ? .....</b>	<b>35</b>
<b>1. Les promesses .....</b>	<b>35</b>
a) Cognition sociale .....	37
b) Comportement prosocial.....	38
c) Approche interactionniste des effets sociaux de l'Ocytocine .....	39
<b>2. Utilisation thérapeutique.....</b>	<b>43</b>
a) Méthodologie .....	43
b) Voies d'administration .....	44
c) Autisme.....	46
d) Schizophrénie .....	53
<b>3. Des résultats à prendre avec prudence .....</b>	<b>59</b>
a) Interactions.....	59
b) Pénétration dans le cerveau .....	60
c) Effets d'une administration chronique.....	61
<b>Troisième Partie : Introduction aux traitements expérimentaux par les psychédéliques et la MDMA.....</b>	<b>63</b>
<b>1. Une nouvelle ère en psychiatrie.....</b>	<b>63</b>
a) Historique .....	63
b) Encadrement .....	66
c) Des résultats encourageants .....	68
<b>2. Présentation des drogues .....</b>	<b>69</b>
a) Le LSD .....	69
b) La psilocybine .....	71
c) La MDMA .....	73
<b>3. Résultats cliniques .....</b>	<b>75</b>
a) Les psychédéliques dans la dépression/anxiété .....	75
b) La MDMA dans le stress post-traumatique .....	77

c) Les limites .....	80
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>81</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>83</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>95</b>

# **TABLE DES FIGURES**

<i>Figure 1. Anatomie d'un neurone.....</i>	<i>p.07</i>
<i>Figure 2. Anatomie du cerveau.....</i>	<i>p.08</i>
<i>Figure 3. Lobe limbique.....</i>	<i>p.09</i>
<i>Figure 4. L'hypophyse et ses organes cibles .....</i>	<i>p.11</i>
<i>Figure 5. Molécule d'ocytocine.....</i>	<i>p.13</i>
<i>Figure 6. Molécule de dopamine .....</i>	<i>p.15</i>
<i>Figure 7. Boucle du système de récompense.....</i>	<i>p.28</i>
<i>Figure 8. Modèle interactionniste des effets sociaux de l'ocytocine chez l'homme.....</i>	<i>p.37</i>
<i>Figure 9. Facteurs conceptuels et méthodologiques qui influent sur les effets chroniques de l'administration d'Ocytocine.....</i>	<i>p.49</i>
<i>Figure 10. Moyenne des évaluations du bonheur relationnel, évalués par le patient et son partenaire après chaque séance et suivi.....</i>	<i>p.77</i>

## **TABLE DES ABBREVIATIONS**

<b>ACTH</b>	Adrénocorticotrophine, hormone corticotrope
<b>ADH</b>	Hormone Antidiurétique
<b>ANSM</b>	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de santé
<b>APA</b>	Association de Psychiatrie Américaine
<b>AVP</b>	Arginine Vasopressine
<b>BHE</b>	Barrière Hémato-Encéphalique
<b>BPRS</b>	Brief Psychiatric Rating Scale
<b>CBCT</b>	Cognitive-behavioural conjoint therapy (ou Thérapie Cognitivo-comportementale conjointe)
<b>DOPA</b>	3,4-dihydroxyphénylalanine
<b>DSM-5</b>	Manuel Diagnostic et Statistique des Troubles Mentaux
<b>EMA</b>	Agence Européenne des Médicaments
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>FSH</b>	Hormone FolliculoStimulante
<b>GH</b>	Hormone de Croissance
<b>HPA</b>	Axe Hypothalamo-hypophyso-surrénalien
<b>IRMf</b>	Imagerie par Résonnance Magnétique Fonctionnelle
<b>LCR</b>	Liquide Céphalo-Rachidien
<b>LH</b>	Hormone Lutéinisante
<b>LSD</b>	LysergSäureDiethylamid (ou diéthylamide de l'acide d-lysergique)
<b>MAPS</b>	Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies
<b>MDMA-ecstasy</b>	3,4-méthylènedioxyméthamphétamine
<b>OXTR</b>	Récepteur à l'Ocytocine
<b>PTSD</b>	Post-Traumatic Stress Disorder (ou Trouble de Stress Post-Traumatique)
<b>RCPG</b>	Récepteur transmembranaire couplé à une protéine G
<b>SNC</b>	Système Nerveux Central
<b>SNP</b>	Système Nerveux Périphérique
<b>STAI</b>	State Trait Anxiety Inventory
<b>TED</b>	Trouble Envahissant du Développement
<b>TOC</b>	Trouble Obsessionnel Compulsif
<b>TSA</b>	Troubles du Spectre Autistique
<b>TSH</b>	ThyréoStimuline



*« Les gens qui aiment sont heureux »*



# **INTRODUCTION**

C'est un sentiment universel, recherché, grisant, parfois douloureux.

Il déchaine les passions, chamboule la vie, donne de l'inspiration aux plus grands chefs d'œuvres de ce monde, à la peinture, à la musique, à la littérature.

Il reste pour un bon nombre d'entre nous la plus belle énigme qui soit : l'amour sous toutes ses formes (amoureux, familial, amical) est sur toutes les bouches et dans tous les cœurs.

Mais que se passe-t-il réellement lorsque nous aimons ? Est-ce simplement une action combinée de neurohormones dans notre cerveau dans le seul but de reproduction humaine ou de création du lien social indispensable à notre survie ? Quel est le lien entre l'attachement humain et des projets de thérapies par des neurohormones ou des psychédéliques ?

La neurobiologie des sentiments est une belle discipline qui combine la science, les sciences humaines et les arts.

Il sera sujet dans cette thèse de savoir s'il est possible d'utiliser ces circuits neurobiologiques naturellement présents chez les humains pour traiter ou soulager des maladies ou troubles affectant les liens sociaux et comportementaux. Dans une première partie sera détaillé la physiologie des sentiments, avec d'abord l'organisation du système nerveux central, puis l'implication des neurohormones dans cet enchevêtrement de neurones et de territoires cérébraux, et enfin leur action concrète sur l'attachement humain et son importance dans la construction identitaire.

Dans une deuxième partie sera abordée la question d'utiliser ces neurohormones en thérapeutique, et notamment dans des pathologies ou troubles où des déficits cognitifs et sociaux peuvent affecter la qualité de vie, comme l'autisme ou la schizophrénie.

Dans une troisième partie, il s'agira d'aller plus loin encore, en suggérant que les effets pro-sociaux, entactogènes et introspectifs des drogues psychédéliques pourraient eux aussi contribuer à faire avancer la recherche sur le sujet.

Cette thèse n'entend pas être exhaustive car la recherche est riche et parfois floue, mais compte donner des pistes dans un domaine thérapeutique qui s'essouffle parfois devant la pluralité des troubles dont sont atteints les patients.



# **Première partie : Physiologie des sentiments**

## 1. Organisation du système nerveux central

### a) Vue d'ensemble

Le système nerveux est constitué de deux parties :

- Le Système Nerveux Central (SNC) qui comprend :
  - L'encéphale composé du cerveau (lui-même formé de deux hémisphères gauche et droit, séparés par la scissure interhémisphérique, et réunis l'un à l'autre à leur partie centrale), du cervelet et du tronc cérébral situés dans la boîte crânienne.
  - La moelle épinière logée dans le canal rachidien.

Il va recevoir, enregistrer et décoder les signaux venant de la périphérie et y répondre.

- Le Système Nerveux Périphérique (SNP) qui comprend :
  - 12 paires de nerfs crâniens
  - 31 paires de nerfs rachidiens
  - Les ganglions et les plexus nerveux

Les nerfs sont rattachés au SNC et leur rôle est de transmettre à celui-ci toutes les informations des nerfs en périphérie.

L'ensemble du SNC est composé de 2 parties distinctes qu'on peut caractériser par leur couleur : la substance blanche et grise.

Dans le cerveau, la substance grise recouvre les hémisphères en suivant leurs sillons : on l'appelle le cortex cérébral ou l'écorce cérébrale. La substance grise est composée de cellules, et plus particulièrement de neurones, mais aussi de tissu de soutien et nourricier composé par les cellules gliales. Plus des 2/3 du cortex cérébral est replié en circonvolutions, ce qui lui permet d'avoir une surface plus importante et d'avoir un grand nombre de cellules nerveuses.

La substance blanche se trouve immédiatement sous le cortex cérébral et est formée de fibres qui sont des parties du neurone.

La zone centrale du cerveau est plus complexe car une partie de substance blanche rassemble les deux hémisphères et une partie de substance grise forme les noyaux gris centraux.

Toutes ces parties du SNC sont composées de cellules : les neurones.

## *i. Les neurones*

Les neurones sont les cellules du système nerveux et ont un rôle fonctionnel : leur anatomie et leur physiologie leur permettent de recevoir, d'intégrer et de transmettre des informations. On estime que le cerveau humain contient environ 86 milliards de neurones, et presque 3 fois plus de cellules gliales<sup>(1)</sup>. Le cerveau est l'organe qui a le plus de neurones, mais on en retrouve aussi dans l'intestin ou le cœur. Le neurone est une cellule assez commune dans sa composition, puisqu'elle a une membrane, un noyau, des organites ; mais particulière dans son rôle car elle est capable de créer des réseaux et de les entretenir grâce à ses 2 fonctions physiologiques : l'excitabilité (convertir les stimulations en influx nerveux) et la conductivité (transmettre les impulsions). Un neurone seul n'est pas fonctionnel ; il a besoin d'être ordonné, hiérarchisé, de faire partie de plusieurs réseaux pour effectuer ses tâches complexes de réception, triage, transmission d'une information. Les neurones sont liés entre eux par des dendrites (jusqu'à 7000 par neurone) ou par un axone avec les dendrites de cellules voisines. La jonction entre ces éléments cellulaires est appelée synapse. Les dendrites sont très ramifiées, assez courtes et nombreuses. Elles peuvent être recouvertes d'épines dendritiques, qui sont des éléments post-synaptiques, comme présenté dans la figure 1.

La dendrite va mener l'influx nerveux vers le corps cellulaire du neurone, c'est un signal afférent. On peut également trouver des vésicules tout son long.

La fibre nerveuse, ou axone, peut mesurer de quelques millimètres à un mètre de longueur. A l'origine de l'axone : un cône d'émergence d'où démarre les potentiels d'action, et à la fin des ramifications, au bout desquelles se trouvent les boutons synaptiques contenant les vésicules synaptiques et elles-mêmes, un neurotransmetteur.

Les vésicules sont fabriquées par les appareils de Golgi et le réticulum endoplasmique rugueux.

Malgré son stock chromosomique et son importante activité enzymatique, le neurone ne peut pas se diviser ou se reproduire, car son noyau est bloqué en interphase de la mitose.

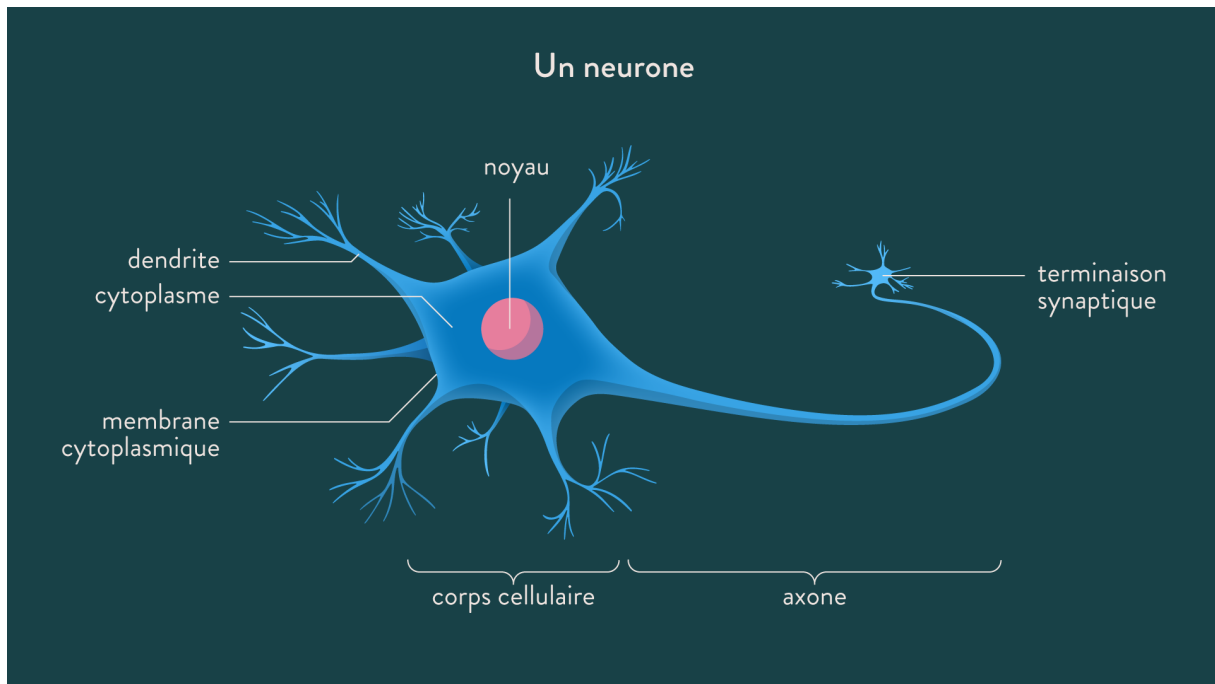


Figure 1 : Anatomie d'un neurone (2)

## ii. Les messages nerveux

Les messages nerveux circulent sous forme de signaux électriques, également appelés influx nerveux dans le réseau de neurones. Cette circulation s'effectue toujours des dendrites vers l'axone. On retrouve deux types de neurones :

- Les neurones sensitifs : appelés aussi neurones afférents. Ils permettent la transmission des signaux des organes vers le SNC.
- Les neurones moteurs : appelés aussi neurones efférents. Ils permettent la transmission des signaux du SNC vers les organes effecteurs tels que les muscles.

Les longs prolongements des neurones (axones et pseudo-axones) peuvent être entourés d'une gaine de myéline (dans le SNC, ce sont les oligodendrocytes qui forment la gaine). Plus un neurone est myélinisé, plus la conduction de l'influx nerveux est rapide. La gaine de myéline n'est pas continue, elle est interrompue au niveau des nœuds de Ranvier : on parle de conduction saltatoire par opposition à la propagation continue des prolongements non myélinisés, beaucoup plus lente. Les prolongements sont aussi entourés d'une enveloppe protectrice appelée gaine de myéline (dans le SNP ce sont les cellules de Schwann).

Ces messages nerveux circulent dans tout le SNC, dont nous allons décrire l'anatomie.

### iii. Anatomie

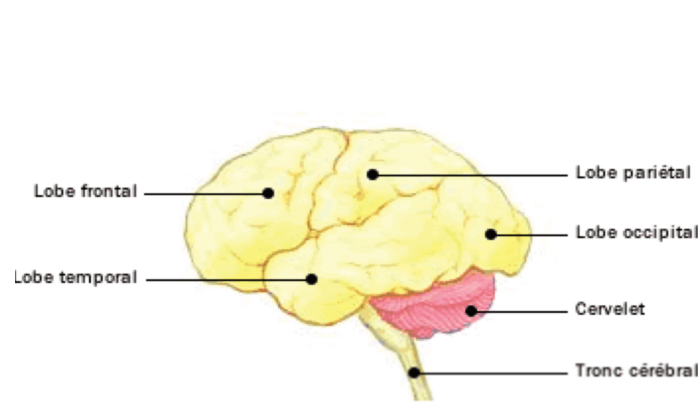


Figure 2 : Anatomie du cerveau (3)

Pour se repérer dans le cerveau, on imagine un axe antérieur-postérieur qui part de la face et arrive vers l'arrière de la tête. Au-dessous des hémisphères, on trouve le cervelet et le haut de la moelle épinière via le tronc cérébral.

Les deux hémisphères du cerveau sont subdivisés en lobes cérébraux, comme présenté en figure 2 :

- Le lobe frontal : rôle dans la motricité ; avec la coordination et l'initiation des mouvements, et rôle dans les tâches cognitives supérieures ; la planification, la pensée, la résolution de problèmes, et d'autres aspects qui forment la personnalité d'un individu ou la formation de ses émotions.
- Le lobe pariétal : rôle dans les sensations, le langage et l'attention. Une atteinte du côté gauche peut entraîner des difficultés à comprendre le langage écrit ou parlé. Une atteinte du côté droit peut entraîner une désorientation spatiale.
- Le lobe temporal : rôle dans l'analyse des informations auditives et l'intégration d'informations provenant d'autres sens. Dans le lobe temporal se situe également l'hippocampe, qui agit sur la mémoire à court terme.
- Le lobe occipital : rôle dans la reconnaissance des couleurs et des formes, dans le traitement de l'information visuelle.
- Le cervelet : contient lui-même deux hémisphères. Il contrôle les mouvements et les fonctions cognitives qui sont nécessaires à la coordination.

Pour apercevoir le lobe limbique, il faut couper le cerveau en deux : par le milieu et verticalement (ou coupe sagittale médiane).



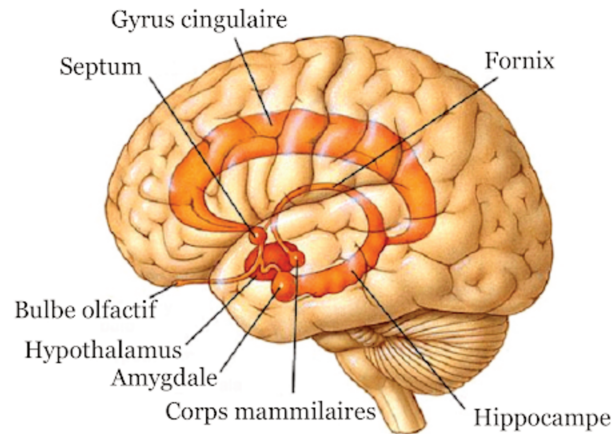


Figure 3 : Lobe limbique (4)

- Le lobe limbique, présenté en figure 3, est formé de structures sub-corticales et du cortex cérébral : l'hippocampe (impliqué dans la mémoire à long terme), l'amygdale (impliquée dans la peur et l'agressivité, la colère et la mémoire émotionnelle), le gyrus cingulaire (impliqué dans le comportement conscient), le fornix, l'hypothalamus, et le septum (implication dans le circuit de récompense). Le système limbique a donc un rôle dans les émotions, mais aussi dans l'olfaction, l'appétit et les comportements alimentaires, l'apprentissage de la mémoire, le contrôle du système endocrinien (libération d'hormones via l'hypothalamus)

#### b) L'hypothalamus

L'hypothalamus est une partie de l'encéphale répartis en « noyaux ». Ces noyaux sont des ensembles anatomiquement indépendants de neurones qui assurent diverses fonctions. Il est l'étage fonctionnel le plus haut du système nerveux végétatif puisqu'une de ses principales fonctions va être de relier le système endocrinien au système nerveux via l'hypophyse, une glande endocrine.

On l'appelle « Hypo » thalamus car il est en dessous du thalamus (fonction d'intégration et relais entre les afférences sensibles et motrices, régulation de la vigilance, de la conscience et du sommeil).

Du fait de sa relation avec le système endocrinien, il est responsable de nombreux processus métaboliques :

- Sécrétion de neurohormones hypothalamiques dans la tige hypophysaire, qui vont à leur tour agir sur la sécrétion d'hormones hypophysaires.
- Régulation des fonctions endocrines et du système nerveux autonome.
- Fonctions corporelles telle que
  - o la reproduction,
  - o la faim (régulation du taux d'insuline, de leptine et de la glycémie, de l'osmolarité)
  - o le contrôle du rythme circadien
  - o la thermorégulation (lors d'une invasion microbienne par exemple avec la fièvre)

L'hypothalamus est comme une « tour de contrôle » dans le corps : il capte les stimuli périphériques (qu'ils soient hormonaux, humoraux ou nerveux) et y répond par une variation de la sécrétion d'hormones hypothalamiques.

Un exemple parmi d'autres : lorsque le jour commence à décliner et que l'intensité lumineuse devient moins importante, le stimulateur circadien sur la partie antérieure de l'hypothalamus va moduler la sécrétion de vasopressine de l'hypothalamus pour stocker l'eau dans le corps (au lieu de remplir la vessie) pendant la nuit, et empêcher le corps de se déshydrater pendant le sommeil. Ce système est en partie modulé par l'horloge circadienne dans notre organisme.

### c) L'hypophyse

L'hypophyse est une petite glande située juste en dessous de l'hypothalamus au niveau de la base du cerveau. Elle est souvent appelée « glande maîtresse » car elle a des fonctions sur la plupart des autres glandes endocrines (structure spécialisée dans la sécrétion d'hormones, produits déversés dans le sang et agissant sur le fonctionnement ou le développement des autres organes). (5)

Ensemble, l'hypothalamus et l'hypophyse forment le complexe hypothalamo-hypophysaire.

d) Le complexe hypothalamo-hypophysaire

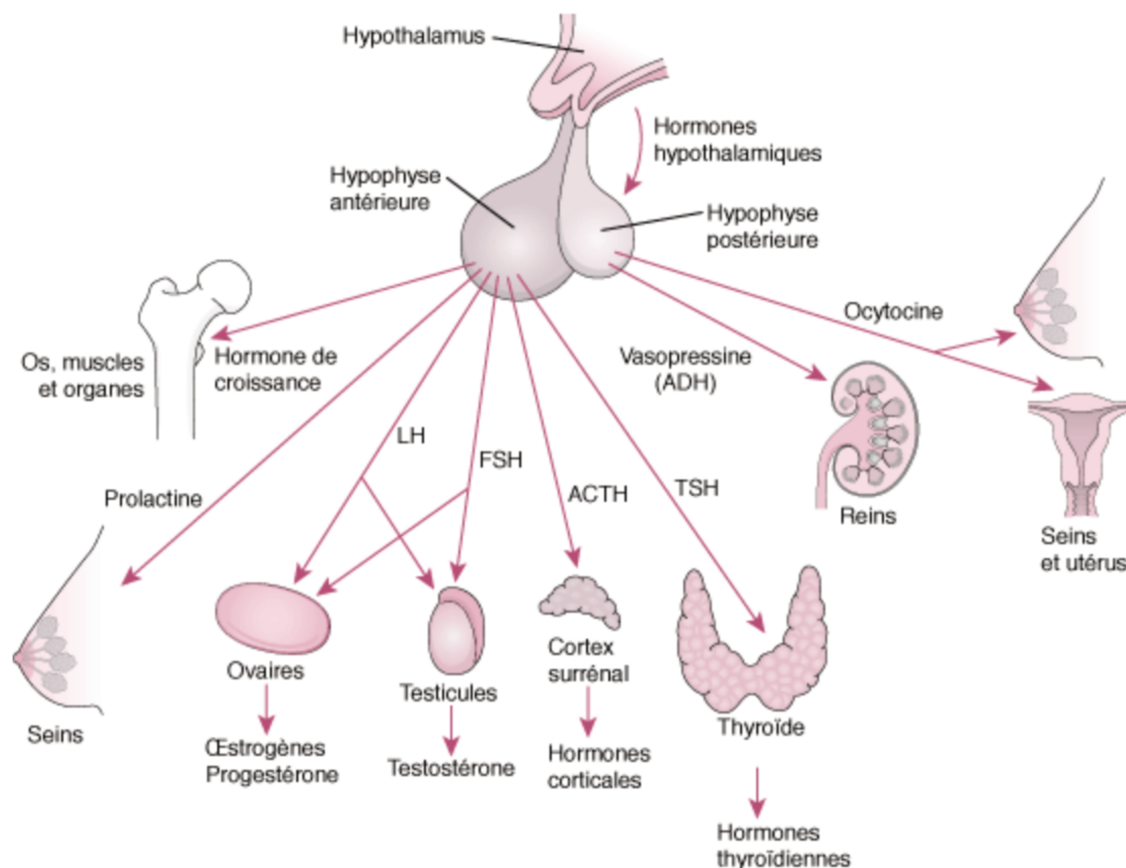


Figure 4 : L'hypophyse et ses organes cibles (6)

Il y a deux organisations, selon que l'on se place dans la partie postérieure ou antérieure de l'hypophyse. Les deux lobes sont attachés à l'hypothalamus via une tige (pituitaire) recouverte de vaisseaux sanguins et de fibres nerveuses. L'hypothalamus communique avec le lobe antérieur en relarguant des hormones dans les capillaires sanguins et avec le lobe postérieur par les influx nerveux.

*i. Lobe antérieur : système hypothalamo-adénohypophysaire*

Ce lobe fonctionne comme une glande puisque les cellules qui le compose sont capables de fabriquer des hormones qui seront ensuite libérées dans la circulation sanguine :

- La prolactine (ou PR, sécrétion de lait)
- L'hormone de croissance (ou GH)
- L'hormone thyroïdienne (ou TSH, qui participe au bon fonctionnement de la glande thyroïde)

- L'hormone qui déclenche la production de cortisol par les glandes surrénales (ou ACTH)
- Et les hormones gonadotropes (ou LH et FSH, impliquées dans la régulation du comportement sexuel).

Ce système hypothalamo-adénohypophysaire fonctionne lui-aussi avec des hormones : dites « statines », qui vont inhiber la production des hormones décrites ci-dessus, ou « libérines » qui vont au contraire la stimuler.

## *ii. Lobe postérieur : système hypothalamo-neurohypophysaire*

Il porte aussi le nom de « neuro hypophyse » du fait de ses ramifications nerveuses, qui sont des axones des neurones de l'hypothalamus. C'est un lieu de stockage des deux neurohormones vasopressine et ocytocine, sécrétées par l'hypothalamus et acheminées dans l'hypophyse postérieure par la tige pituitaire.

Elles sont libérées sous l'effet d'un signal électrique (ou potentiel d'action) et sont responsables d'une activité complexe que nous allons aborder dans une partie sur les neurohormones.

## 2. Les neurohormones

Une hormone, du grec *hormân* : « exciter », est « *une substance chimique sécrétée par une glande endocrine, libérée dans la circulation sanguine et destinée à agir de manière spécifique sur un ou plusieurs organes cibles afin d'en modifier le fonctionnement.* » (7)

Une neurohormone est produite par un neurone. Sa particularité par rapport au neurotransmetteur, c'est qu'elle est capable d'agir à distance sur les organes concernés, quand le neurotransmetteur n'agit qu'au niveau de la synapse. Une neurohormone peut aussi être un neurotransmetteur.

Elle est fabriquée dans le neurone, maturée lors de sa migration dans les axones, puis stockée dans les vésicules synaptiques.

Il existe une multitude de neurohormones, mais nous allons nous concentrer sur 2 d'entre elles : la Dopamine et l'Ocytocine.

## a) L'Ocytocine

### i. Structure

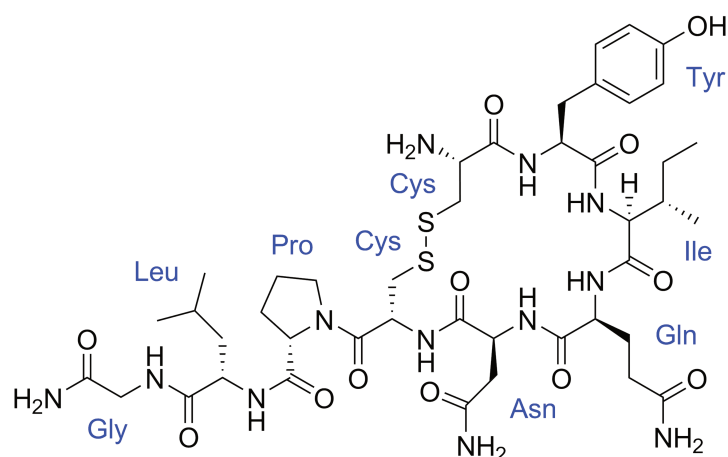


Figure 5 : Molécule d'ocytocine (8)

C'est un polypeptide de 9 acides aminés : Cystéine (x2), Tyrosine, Isoleucine, Glutamine, Asparagine, Proline, Leucine. Sa composition chimique est identique chez tous les mammifères.

### ii. Présentation

L'Ocytocine, du grec *ōkytokíne*, qui veut dire « naître rapidement », est synthétisée dans les noyaux supra-optiques et para ventriculaires de l'hypothalamus, et libérée en réponse à des stimuli par la neurohypophyse.

Elle a la particularité de pouvoir à la fois être une neurohormone et un neuromédiateur. Lorsqu'elle est libérée dans la circulation, elle agit comme une hormone sur le sein ou l'utérus par exemple ; et lorsqu'elle reste intracérébrale, elle a un rôle de neuromédiateur avec des effets sur les comportements et les émotions. Il y a des récepteurs à l'Ocytocine partout dans le cerveau et notamment dans le système limbique.

L'Ocytocine se lie principalement à son seul récepteur : OXTR (pour OXyTocin Receptor), bien qu'elle présente une faible affinité pour les récepteurs de la Vasopressine. L'OXTR appartient à la superfamille des sept récepteurs transmembranaires couplés aux protéines G (RCPG) et est exprimé de manière centrale dans des régions du cerveau et de la moelle épinière, y compris dans l'hypothalamus, le noyau accumbens, l'amygdale et l'aire tegmentaire ventrale.

Contrairement à d'autres hormones, l'ocytocine ne possède pas de régulation (ou « *feed-back* ») qui permettrait de limiter ou moduler sa production. Il semblerait

que l'Ocytocine fonctionne sur une production pulsatile, qui déclenche des processus en cascade.

### *iii. Rôles*

#### Ocytocine en tant qu'hormone (9) :

- De la reproduction : d'une certaine manière, on peut dire que l'ocytocine est une hormone « d'éjection » dans toutes les étapes de reproduction. Elle aide d'abord à l'éjection du sperme chez l'homme et aux contractions du myomètre chez la femme ; pour faciliter la progression des spermatozoïdes dans les voies génitales.

Au cours de la grossesse la sécrétion d'Ocytocine augmente et favorise l'absorption de nutriments pour réduire le stress, conserver l'énergie et améliorer le sommeil.

Lors de l'accouchement, la dilatation du col utérin détectée par les mécanorécepteurs sur la paroi de l'utérus déclenche un pic d'Ocytocine qui provoque les contractions des muscles lisses de l'utérus et entraîne ainsi la sortie du bébé, puis du placenta, et permet à l'utérus de se rétracter et de revenir à sa forme et position initiale pour réduire les risques d'hémorragies de la délivrance.

- De l'allaitement : lors de la tétée la stimulation du mamelon entraîne la sécrétion d'ocytocine qui permettent la contraction des cellules musculaires des alvéoles des glandes mammaires pour excréter le lait.

#### Ocytocine en tant que neuromédiateur :

- De la reproduction : la grande quantité d'ocytocine au niveau intracérébral au moment de l'accouchement favorise un attachement fort et immédiat avec l'enfant. (10)
- De la reconnaissance : mère-enfant (11), par le regard, par le style de communication, des émotions d'autrui, altruisme.
- De la socialisation : des études montrent que l'Ocytocine joue un rôle central dans la reconnaissance faciale et facilite le lien social (12). En effet lorsqu'on regarde quelqu'un dans les yeux, qu'on détecte ses émotions (13), qu'on partage son état d'esprit, on est plus enclin à lui faire confiance (14) et à tisser du lien social.

- Comportement prosocial : il désigne les comportements empathiques (15), dans le souci de l'autre et particulièrement des inconnus ou des personnes en difficulté. L'Ocytocine favorise la confiance (16), la générosité et la coopération.
- Antistress : lors d'interactions sociales stressantes comme une dispute de couple, un rejet de groupe chez des étudiants, l'Ocytocine va inhiber l'élévation trop importante de l'ACTH et donc freiner celle du cortisol ; l'hormone du stress. (17)
- La vie sexuelle : libération de grande quantité d'Ocytocine après l'orgasme.

Souvent appelée « hormone de l'amour » (18), elle semble être l'hormone qui offre des perspectives prometteuses sur une utilisation thérapeutique, afin d'améliorer les capacités cognitives sociales.

D'un point de vue phylogénétique, l'attachement et la sécurité permettent la survie de l'espèce.

## b) La Dopamine

### i. *Structure*

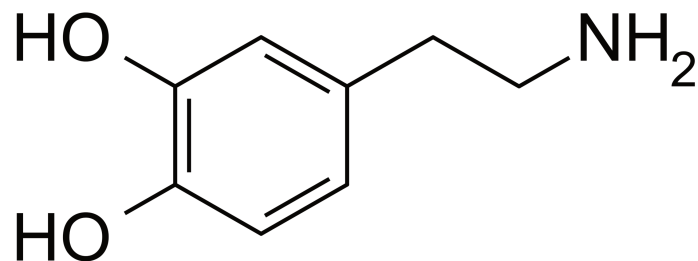


Figure 6 : Molécule de Dopamine [\(19\)](#)

La Dopamine est synthétisée à partir deux acides aminés : la Phénylalanine et la Tyrosine. Elle appartient à la famille des Catécholamines.

La Tyrosine est captée par le neurone, puis transformé dans le cytoplasme en DOPA (3,4-dihydroxyphénylalanine, son précurseur) par la tyrosine hydroxylase. La DOPA est ensuite décarboxylée par la Dopa-décarboxylase, qui donne la Dopamine.

## *ii. Présentation*

La Dopamine est aussi une neurohormone et un neurotransmetteur. Au niveau du SNC, on trouve le système dopaminergique qui est constitué de 3 voies :

- Des neurones dopaminergiques sont localisés dans l'aire tegmentale ventrale du mésencéphale et leurs axones forment des faisceaux méso-cortical et méso- limbique
- Des neurones dopaminergiques forment le faisceau tubéro-infundibulaire dans l'hypothalamus
- Des neurones dopaminergiques situés dans la substance noire : faisceau nigro strié

On trouve également des neurones dopaminergiques dans la rétine, le centre du vomissement et le bulbe olfactif. C'est une neuro-hormones avec divers rôles.

## *iii. Rôles*

### La Dopamine en tant qu'hormone (20) :

- Elle va inhiber le relargage de prolactine par le lobe adéno-hypothalamo hypophysaire.
- Elle est l'hormone précurseur de la nordadrénaline et adrénaline (qui sont des hormones sécrétées en vue d'une activité physique ou en cas de situation stressante pour faire face à un potentiel danger).

### La Dopamine en tant que neurotransmetteur :

- Présente dans les synapses, elle est impliquée dans le contrôle de la posture et du mouvement, mais aussi de l'humeur.
- Elle est le neurotransmetteur principal du circuit de la récompense et a un rôle dans la dépendance.
- Un excès de Dopamine dans le cerveau entraîne des hallucinations, des délires, des troubles de la pensée et du langage, de l'agitation. Ce sont les symptômes dits « positifs » (car ils produisent quelque chose) de la schizophrénie. Au contraire les symptômes « négatifs » sont l'apathie : avolition (réduction de l'activité), anhédonie (réduction du plaisir) et asocialité (réduction de l'activité sociale) ; et la diminution de l'expression en général : alogie (moins de mots exprimés) et émoussement affectif.



- Une diminution de la Dopamine dans le cerveau, et notamment au niveau des neurones de la substance noire qui la fabrique, entraîne une diminution des mouvements et des tremblements, caractéristiques de la maladie de Parkinson.

Nous allons voir comment ces hormones s'intègrent dans le système de l'attachement, et comment cela s'auto entretient.

### 3. L'attachement

L'attachement, défini selon une étude historique de **Bowlby** comme « le lien sélectif et durable entre des individus, et se produisant tout au long de la vie, englobe à la fois l'attachement des nourrissons et l'attachement romantique des adultes. » (21)

Il y a 4 liens d'attachement (22) chez les mammifères (du plus au moins intense) :

- Le lien parental (maternel surtout)
- Le lien romantique (lien de couple)
- Le lien amical (pairs, amitiés proches)
- Le lien vis-à-vis des autres êtres humains

Ce qui distingue particulièrement les Hommes des autres mammifères, c'est que le lien est sélectif (spécifique à la cible d'attachement) et durable (de longue durée).

Les liens d'attachement sont une caractéristique essentielle des mammifères ; et des modèles animaux ont été étudiés pour comprendre ce qu'on doit finalement à une combinaison d'ocytocine et de dopamine, venant des réseaux corticaux et sous-corticaux du cerveau, et impliqués dans la récompense/motivation (23).

#### a) Modèles animaux

Si on prend les nourrissons des espèces altruistes, ceux-ci ne sont pas rapidement mobiles après la naissance et dépendent des adultes pour les soins et l'alimentation, leur survie dépend donc de l'attachement d'un soignant. Les scientifiques se sont demandé si l'attachement des nourrissons se formait par des mécanismes biologiquement innés ou par des processus dépendant de l'expérience vécue. À ce jour, on sait très peu de choses sur la neurobiologie de l'attachement chez les nourrissons humains, en raison des limites techniques et éthiques auxquelles les chercheurs sont confrontés lorsqu'ils travaillent avec des bébés. Cependant, des recherches récentes sur des modèles animaux soutiennent un modèle théorique dans lequel le cerveau du nourrisson mammifère est biologiquement prédisposé à former des liens d'attachement, mais dépend de l'apport expérientiel nécessaire et de l'apprentissage du nourrisson pour guider la formation de l'attachement, comme c'est le cas pour « l'empreinte » chez les espèces aviaires (24).

En particulier, les bébés rats possèdent des mécanismes neurobiologiques uniques qui favorisent l'apprentissage des préférences et bloquent l'apprentissage de l'aversion afin de favoriser l'attachement. Ce circuit d'attachement spécialisé implique un noyau sous cortical (locus coeruleus) hyperfonctionnel libérant des niveaux élevés de noradrénaline, et un axe de stress hypothalamus-hypophyso-surrénalien (HPA) hypofonctionnel. Lorsque ce circuit est activé par des stimuli somato-sensoriels externes, tels que les stimuli naturellement fournis par la mère, les bébés rats (nés aveugles et sourds) apprennent à préférer tout stimulus olfactif associé à cette stimulation pendant leurs 10 premiers jours de vie. Cet apprentissage de préférence se fait indépendamment du fait que la stimulation soit agréable ou non (25).

Apparemment paradoxal, le système a évolué pour favoriser l'attachement du nourrisson à un soignant, et donc sa survie, quelle que soit la qualité des soins (26). Bien que ce modèle animal ait identifié les circuits cérébraux essentiels à la formation de l'attachement chez les rongeurs, on ignore actuellement si les mécanismes qui favorisent la formation de l'attachement chez les nourrissons humains sont les mêmes. Cependant, les niveaux de norépinéphrine sont très élevés au moment de la naissance et sont essentiels à la formation de l'attachement chez de nombreuses espèces (27), et les enfants humains présentent une diminution de la réactivité au stress dans la petite enfance en présence d'un soignant.

En outre, il convient de noter que l'étude originale de Bowlby sur la description de l'attachement était basée sur des modèles animaux, fournissant une base solide afin d'approfondir notre compréhension de la neurobiologie de l'attachement du nourrisson.

La formation de l'attachement commence dès la nidation dans l'utérus, où les nourrissons forment des préférences pour les signaux de la mère, y compris son odeur et sa voix, l'apprentissage continu ayant lieu après la naissance (28)

Une fois sorti de l'utérus, deux expériences (29) ont permis de montrer que les nourrissons :

- Sont capables de s'attacher à plusieurs personnes (mère, père ou personne s'occupant de lui) : Expérience 1.
- Apprennent l'attachement de façon « plastique » et basé sur les expériences avec la personne qui s'occupe de lui : Expérience 2.

- Expérience 1 :

Cette expérience de **Perry et al.** s'est faite sur les bébés rats : l'odeur naturelle des mamans rats a été altérée par manipulation de leur alimentation. L'odeur maternelle est essentielle à la survie des bébés rats puisqu'ils en ont besoin pour s'orienter vers leur mère, se comporter socialement avec elle et s'attacher aux tétons lors de l'allaitement.

Deux semaines avec ces mères « nouvellement parfumées » plus tard, les bébés rats ont montré des comportements d'attachement à la nouvelle odeur maternelle et une perte de valeur de l'odeur maternelle naturelle d'origine, comme l'indique l'incapacité des bébés rats à s'approcher de la mère ou à s'attacher à son mamelon avec l'odeur maternelle naturelle. Ces changements de comportement ont été associés à des différences drastiques dans le traitement cérébral des nourrissons de l'odeur maternelle naturelle, suite à la dissociation de cette odeur de la prise en charge.

- Expérience 2 :

Dans une seconde expérience, **Perry et al.** ont élevé des bébés rats avec leur mère et leur père pour tester si les bébés s'attachaient également à leur père. Les bébés élevés dans ces conditions ont montré des niveaux d'approche similaires aux odeurs naturelles de leurs mères et de leurs pères, indiquant un apprentissage à forte préférence olfactive pour les deux. En outre, l'odeur du père a induit une signature neurale similaire à celle de la mère, ce qui suggère que les expériences des bébés avec leur père en tant que co-substitut ont suscité un attachement du nourrisson de la même manière que les mères.

L'ensemble de ces expériences soutient une base neurobiologique pour la plasticité du système d'attachement, ainsi que la formation de l'attachement à plusieurs personnes s'occupant de l'enfant.

## b) Le rôle des parents

Le système d'attachement sert le bénéfice immédiat du nourrisson en favorisant l'établissement de liens avec un soignant, et donc sa survie, à ce stade vulnérable du développement. Cependant, ce système permet à l'enfant de s'attacher quel que soit

la qualité des soins parentaux reçus et cela a un coût pour certains nourrissons, en particulier ceux qui sont confrontés à des environnements défavorables (26).

En effet, les principaux soignants exercent un grand contrôle, unique et puissant sur l'impact environnemental et expérientiel sur le développement du nourrisson.

La qualité des soins parentaux est essentielle au développement émotionnel du nourrisson, en partie en raison de la capacité prononcée de l'aidant à réguler le comportement et la physiologie du nourrisson. Par exemple, la présence parentale régule les hormones du stress (30) et l'activité cérébrale des enfants, mais pas des adolescents (31). Si peu de chercheurs ont étudié l'activité cérébrale des nourrissons lors de l'interaction entre le soignant et le nourrisson, les données recueillies jusqu'à présent et les modèles animaux confirment la régulation parentale du cerveau du nourrisson en développement (32) et (33).

Une étude fondamentale de **Sarro** et al. (34) a montré pour la première fois que l'activité cérébrale des bébés rats est directement influencée par les interactions avec la mère dans leur nid naturel (en partie par un mécanisme de neurotransmission noradrénergique), et diminue lorsque les petits grandissent.

Chez les mères, accueillir le bébé représente une suite de comportements qui comprend la fabrication du nid, l'installation du petit, la toilette, le frottement du dos. Ces conduites permettent par la suite de tisser des liens durables qui prodiguent confort, chaleur, protection et nourritures aux petits. Ce lien d'attachement mère-enfant va déterminer les attaches ultérieures : partenaires romantiques, amis proches, mentors, équipes sportives, etc. Tous réutilisent ces mécanismes de base établis par le lien mère-enfant au cours des premières périodes de la vie. Lorsque le nourrisson se lie à un soignant qui lui prodigue des soins de faible qualité, l'absence de régulation et les expériences attendues spécifiques à l'espèce en début de vie perturbent durablement les zones du cerveau qui sous-tendent les émotions. L'amygdale a été identifiée comme particulièrement sensible aux effets de la qualité des soins, comme l'indique l'augmentation de dépressions et de comportements anti-sociaux chez les adultes qui ont subi des soins négatifs pendant la petite enfance (35) et (36). Ainsi, pour permettre un développement émotionnel optimal chez l'homme, deux éléments principaux des soins ont été mis en évidence (ceux-ci offrant les plus grands avantages, même dans des environnements défavorables) :

- L'attention portée au nourrisson, comme la sensibilité à la suite d'un événement stressant pour lui (10) et (37).
- Et la synchronisation, comme la réactivité du soignant à la demande de l'enfant (30) et (38).

Les hommes subissent eux-aussi des changements hormonaux lorsqu'ils deviennent pères, et l'augmentation de l'Ocytocine chez eux leur permet de synchroniser leurs émotions avec celles de leur bébé.

Si les récepteurs à l'Ocytocine sont bloqués, le comportement protecteur est supprimé. Au contraire, la prise d'Ocytocine chez l'Homme peut rendre la mère plus sensible aux cris des enfants (39).

La quête de proximité entraîne l'activation du système d'attachement. Les modalités de cette recherche varient d'un individu à l'autre, en fonction de son âge et selon les stratégies élaborées le long de sa vie : une réponse positive aux besoins de proximité (par le réconfort par exemple) entraînera chez le sujet une certaine liberté pour exprimer ses besoins d'attachement à l'avenir. On dit qu'il sera « sécure ». Si on ne lui a pas répondu il développera une attitude plutôt « évitante » qui va lui faire mettre ses demandes et besoins de côté.

Au contraire, s'il a reçu une réponse peu fiable lors de ses demandes de proximité, il pourra augmenter ses demandes jusqu'à devoir se mettre en colère ou insister pour avoir ce dont il a besoin.

Ces deux stratégies sont la caractéristique des sujets dits « insécures » (40).

Les liens d'attachement ont acquis une complexité, une durée et une flexibilité au cours de l'évolution des mammifères, atteignant leur sommet dans les attaches exclusives à long terme des humains. Une telle flexibilité permet une grande variabilité des attachements humains à travers les contextes culturels, mais aussi de se « réparer » en mettant de côté les effets des premières relations mal adaptées pour les remplacer par des relations bienveillantes ultérieures. L'attachement humain favorise le bien-être, et donc l'homéostasie (Tendance de l'organisme à maintenir ou à ramener les différentes constantes physiologiques : température, débit sanguin, tension artérielle, etc. à des degrés qui ne s'écartent pas de la normale (41)), la santé, tandis que l'isolement social augmente le stress, les problèmes de santé, et la mort (42).

Une des relations d'attachement majeure de la vie est la relation amoureuse, et elle fait écho à la relation parents-enfant puisque le partenaire va faire office de « sécurité » : en cas de danger ou détresse, le partenaire sera sollicité pour de la consolation ou du réconfort. Cela permet aussi d'obtenir de la réassurance, et se sentir soutenu pour explorer, relever des nouveaux défis, et aller vers la nouveauté, puisqu'il y a un sentiment de protection et de soutien en cas d'échec.

La première étape de la relation amoureuse est la phase de pré-attachement ou « attraction initiale » : l'individu tombe amoureux, et la motivation sexuelle active le système dopaminergique : désir, excitation, manque de l'être aimé ; associé au système plaisir/récompense. La proximité est maximale lors du rapport sexuel et l'orgasme notamment puisqu'il active les mêmes structures cérébrales que celles mises en jeu lors de l'attachement (et le circuit de l'ocytocine).

Le système opioïde endogène joue aussi sa part en entraînant bien être et relaxation. Dans cette première phase, la satisfaction sexuelle et sa répétition conduit à associer la sensation de sécurité et d'apaisement. (40)

La deuxième étape est la phase d'attachement en voie de constitution ; la motivation à devenir plus intime avec la personne s'ajoute à l'attraction sexuelle. Elle ressemble beaucoup à la phase parents-bébé : caresses, câlins, face à face avec regards appuyés. C'est également le début de l'évocation de son histoire, où l'on se dévoile personnellement. Les relations sexuelles positives avec partage d'orgasmes inondent les sujets d'ocytocine. Celle-ci a une action synergique avec les opioïdes endogènes et contribue ainsi au soulagement, au bien-être en continu et favorise la confiance et l'intimité. Tout cela renforce le lien d'attachement. (40)

La troisième étape est celle où la relation amoureuse se renforce, celle de l'attachement profond. Chacun prend son rôle de partenaire de sécurité pour l'autre. Au fur et à mesure du temps, les neuro-hormones opioïdes, ocytocine et dopamine varient : la dopamine atténue son action sur le circuit de récompense, mais l'ocytocine et les opioïdes endogènes maintiennent leur activité et donc l'attachement au sein du couple. (40)

Enfin, la relation à long terme ressemble à un partenariat : on peut compter sur le partenaire, et le couple est base de sécurité. Cet attachement sécuritaire crée une

autonomie qui permet aux partenaires de se développer, de s'épanouir dans des domaines qui leur sont propres. Cette période est aussi le moment où le couple rencontre de nouveaux défis au-delà de la passion initiale ; et doit trouver le moyen de maintenir quelque chose de satisfaisant et stable. (40)

Toutes ces expériences sont mémorisées dans notre cerveau et servent de représentations pour nous construire et construire nos relations aux autres.

Ces modèles sont revisités à chaque nouveau partenaire et en fonction des expériences de la vie. Tout se rejoue à chaque début de relation amoureuse selon que le partenaire répond ou non aux signaux. (40)

Il semble que les très jeunes années de nos vies jouent un rôle primordial dans ces expériences et relations aux autres, c'est l'idée des « périodes charnières ».

### c) Les périodes charnières

Les périodes charnières ou « sensibles » dans le développement émotionnel sont conceptualisées comme des fenêtres de développement pendant lesquelles un système présente une grande plasticité et une grande vulnérabilité à la mise en forme et à l'harmonisation par l'environnement (43). Ces moments exacts de périodes sensibles restent à déterminer mais il semble cependant qu'elles restent confinées à la petite enfance et à l'enfance ; comme le montre l'étude de **Debiec J, Sullivan RM** (44) et (25). Ils ont modélisé la transmission sociale de la peur de la mère au nourrisson chez les rongeurs : les réponses de la mère à une odeur de peur conditionnée sont suffisantes pour induire un apprentissage robuste de la peur tout au long de la petite enfance, avec une forte rétention. Une séance d'apprentissage de la peur transmise par la mère au 13<sup>ème</sup> jour de la vie – avant le développement de l'amygdale - dure jusqu'au début de l'adolescence (45<sup>ème</sup> jour). L'évaluation du mécanisme a montré que l'expression de la peur maternelle augmente l'activation de l'hormone du stress des chiots, la corticostérone (Hormone du stress régulatrice de la plasticité synaptique par **Laurent Groc and Francis Chaouloff** (45) et l'amygdale, pour induire cet apprentissage de la peur spécifique. L'expérience de la suppression de l'amygdale des chiots ou la prévention de la réaction de stress des chiots ont bloqué cet apprentissage de la peur. Des peurs spécifiques peuvent donc être transmises d'une génération à l'autre par la communication émotionnelle de la mère et les mécanismes



d'apprentissage associatif du nourrisson. L'élucidation des mécanismes de cette transmission peut permettre de développer de nouvelles approches thérapeutiques et préventives.

Chez l'homme, les soignants assurent une forte régulation du comportement et de la physiologie pendant l'enfance (en réduisant l'engagement de l'amygdale et la réactivité au stress par l'engagement du cortex préfrontal) mais pas à l'adolescence, ce qui conforte l'idée qu'il existe une période sensible avant l'adolescence (46). Des études portant sur les résultats d'enfants élevés dans des orphelinats où les interactions avec les soignants sont de faible qualité ont montré que les interventions de placement familial ne rétablissaient efficacement l'axe de stress hypothalamo-hypophyso-surrénalien ainsi que la réactivité du système nerveux parasympathique que chez les enfants placés en famille d'accueil avant l'âge de deux ans, ce qui suggère que les deux premières années de la vie sont particulièrement propices à la formation parentale de la réactivité au stress (47).

En outre, une étude récente a démontré qu'une période sensible pour le soutien maternel influençant le développement de l'hippocampe se produit en maternelle. Dans cette étude longitudinale, le développement de l'hippocampe des enfants d'âge scolaire aux adolescents a augmenté plus rapidement chez les enfants bénéficiant d'un niveau plus élevé de soutien maternel préscolaire (48).

Ces recherches suggèrent donc qu'il existe une période sensible pour la formation parentale du développement émotionnel au début de la vie, bien que des recherches inter-espèces supplémentaires soient nécessaires pour comprendre les limites d'âge de cette période et comment la ré-ouvrir pour éventuellement intervenir dessus plus tard dans la vie.

Ces périodes sont complétées plus tard de mécanismes complexes, mettant en jeu la Dopamine et l'Ocytocine, et un déclenchement du circuit de récompense face à la création de liens.

#### 4. Le circuit de récompense

Une étude suggère que la neurobiologie de l'attachement repose sur des systèmes qui maintiennent la plasticité cérébrale par le biais d'une sécrétion pulsatile de dopamine et d'ocytocine, notamment intensifiée lors de formations des liens. Cette satisfaction à créer un lien entraîne un déclenchement du circuit de récompense, et une réorganisation des réseaux neuronaux autour du nouvel attachement (22).

Le circuit de récompense (qu'on appelle aussi système hédonique) sert de fondement neurobiologique pour l'apprentissage : il est dans ce sens indissociable de la survie puisqu'il va motiver nos comportements sexuel, social, alimentaire (satisfaction des besoins vitaux).

Il y a trois composantes à ce système (49) :

- Motivationnelle : motivation à accéder à la « récompense »
- Affective : plaisir induit par les « récompenses » (activation du noyau accumbens lorsque qu'une récompense est attendue : sexe, gain au jeu, drogue, chocolat...)
- Cognitive : apprentissages (ou conditionnement) (activation du cortex préfrontal par la vue d'un objet de plaisir : être aimé, pâtisseries...)

Ce système fonctionne sur un « renforcement positif » ; la sensation agréable entraîne sa recherche et sa reproduction par l'individu. (50)

Le circuit est comme une boucle : il part du cortex préfrontal, va dans le noyau accumbens puis dans l'aire tegmentale ventrale, puis dans le thalamus pour ensuite revenir au cortex. C'est la Dopamine qui joue le neurotransmetteur principal. (50)

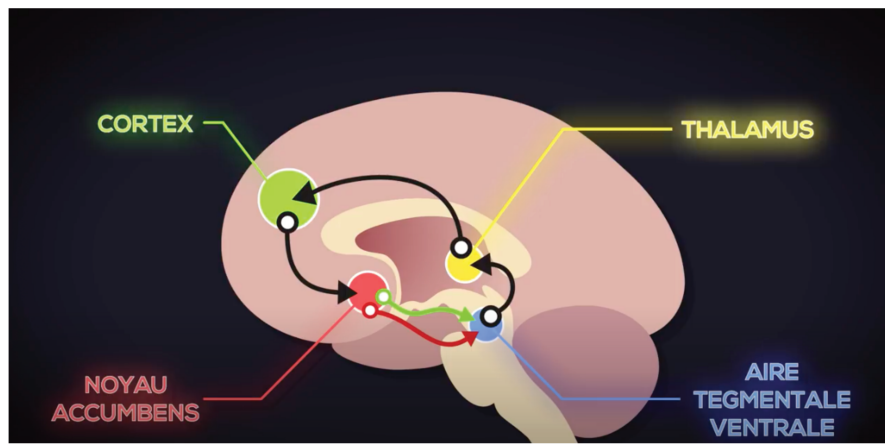


Figure 7 : Boucle du système de récompense (50)

Il y a deux voies qui conduisent la Dopamine du noyau accumbens vers l'aire tegmentaire ventrale (50) :

- La première voie D1 (en vert sur la figure 7) passe par des neurones portant des récepteurs à la Dopamine et permet la réalisation des actions
- La deuxième voie D2 (en rouge sur la figure 7) freine au contraire ces actions.

La récompense est l'aboutissement de plusieurs phases (50) :

- La première phase est la stimulation (par exemple : la vision d'un gâteau) : elle est mise en relation directe avec la mémoire, qui va y associer une sensation ou un souvenir plaisant.
- S'en suit alors deux possibilités :
  - L'individu n'a pas faim, c'est la voie D2 qui s'active.
  - L'individu a faim : c'est la voie D1 qui s'active. La voie sécrète de la Dopamine au fur et à mesure que le sujet pense à manger et prépare le gâteau.
- La dernière étape est la récompense à proprement parler : le gâteau est mangé. Ce scénario est mémorisé avec une connotation positive, c'est l'effet « renforçant ». La Dopamine sera sécrétée en amont la prochaine fois, pour prédire l'effet positif de l'action.

Dans les situations de prise de drogue, l'effet « renforçant » est très fort, et peut alors dérégler la voie D1 au point de favoriser toutes les actions pour trouver de quoi se satisfaire. La voie D1 devient hyperactive, et la consommation devient compulsive : c'est la perte de contrôle. Par contre, plus on consomme du produit et moins on en tire

de récompense : c'est l'accoutumance, qui est un mode de défense du cerveau. Le plaisir reste quant à lui intégré et son absence crée : le manque. (50)

Les drogues, comme la morphine, la cocaïne etc, stimulent la libération de dopamine qui dérègle le circuit de récompense, et entraîne l'addiction. L'addiction est définie comme le besoin irrésistible de consommer, et se traduit par l'incapacité du cerveau à assurer ses autres fonctions quotidiennes (manger, boire, etc).

L'affection, le besoin de créer des liens et la satisfaction à le faire fonctionne donc sur le même modèle : le lien avec l'autre est une récompense, et entraîne la sécrétion de Dopamine.

De plus, des récepteurs à l'Ocytocine, ou OXTR, se trouvent dans les zones clés du système mésocorticolimbique et la stimulation de ceux-ci dans cette région, en particulier dans l'aire tegmentaire ventrale et le noyau accumbens, a été notée comme influençant particulièrement le comportement motivé. Des études récentes montrent que l'activation des neurones de l'Ocytocine – dont on pense qu'ils ciblent l'aire tegmentaire ventrale – stimulent les neurones dopaminergiques mésocorticolimbiques (51) et (52) et (53) et (54).

## **Deuxième Partie : Traiter avec l'Ocytocine ?**

### **1. Les promesses**

L'Ocytocine attire l'attention des scientifiques depuis plus d'un siècle : la compréhension de la fonction de l'Ocytocine s'est considérablement élargie au fil des ans, passant d'un simple peptide capable d'induire des contractions utérines et l'éjection du lait à un neuromédiateur complexe capable de façonner le comportement social humain. Des décennies de recherche ont permis de mettre en évidence la capacité de l'Ocytocine à améliorer des activités sociales complexes, allant de l'établissement de liens de couple à l'activité sexuelle, en passant par les préférences d'affiliation et les comportements parentaux. Au cours de la dernière décennie, les publications sur les effets de l'Ocytocine exogène ont presque quadruplé sur la cognition sociale et le comportement prosocial chez l'homme (55), en grande partie grâce à des recherches montrant l'implication de l'Ocytocine dans la régulation de ces processus sociaux chez les animaux (56).

L'engouement pour l'Ocytocine ne s'est pas limité à la communauté scientifique : surnommée "l'hormone de l'amour" (18), l'Ocytocine est un sujet d'actualité dans la presse populaire et parmi le grand public.

"Google Insights" révèle en 2011 (55) que les recherches de *"spray nasal à l'Ocytocine"*, *"Autisme à l'Ocytocine"* et *"Anxiété sociale à l'Ocytocine"* ont augmenté de plus de 5 000 % depuis 2004.

Cet espoir fait écho aux doutes auxquels était confrontée la psychologie de la personnalité dans les années 1960 :

- D'une part, les chercheurs et les conceptions profanes ont affirmé que les individus possèdent des traits de personnalité (par exemple, l'introversion et l'agressivité) qui devraient permettre de prédire leurs comportements de manière fiable (57).
- D'autre part, une cascade de démonstrations a indiqué que ces traits, évalués par les individus eux-mêmes ou par les chercheurs, produisaient des corrélations faibles ou inexistantes avec le comportement évalué dans diverses situations (par exemple, une personne qui se juge consciencieuse peut étudier dur pour les examens mais être un ami ou un parent irresponsable) (58) et (59)

Cette incapacité à valider les modèles de traits a conduit à une crise pour la recherche sur la personnalité et finalement à un changement radical dans l'interprétation des différences individuelles. Ce travail a été mené par **Mischel** et ses collègues (60) en mettant en évidence deux points fondamentaux :

- Premièrement, les différences individuelles sont mieux décrites non pas comme des prédicteurs de comportement dans toutes les situations, mais plutôt comme des prédicteurs stables de comportement dans des contextes spécifiques (60). Par exemple, dans plusieurs études de terrain, les individus ne différaient pas dans leur comportement global (par exemple, l'agression verbale) mais montraient plutôt des modèles stables de variabilité individuelle dans les prédicteurs situationnels du comportement (par exemple, un adolescent devenait agressif lorsqu'il était grondé par un professeur mais pas lorsqu'il était taquiné par un camarade, alors qu'un autre adolescent montrait le modèle opposé (61)).
- Deuxièmement, les profils comportementaux des individus dans différents contextes reflètent non seulement les caractéristiques générales des situations elles-mêmes, mais aussi la manière dont les individus interprètent ces caractéristiques (60).

Il est important de noter que les individus peuvent différer dans la valeur qu'ils attribuent à certains types de stimulus ou dans leurs attentes quant à la signification de ces stimuli, et ces "ingrédients psychologiques" expliquent les différences individuelles de comportement dans un contexte donné.

Ces deux points peuvent éclairer la compréhension des effets de l'Ocytocine sur la cognition et le comportement social humain.

**Jennifer A.Bartz, Jamil Zaki, Niall Bolger and Kevin N.Ochsner** mettent justement en évidence dans leur article (55) les effets de l'Ocytocine sur la cognition sociale et la prosocialité de manière plus générale, pour illustrer les effets de l'Ocytocine en fonction du contexte et de la personne. Ils se sont concentrés sur les études qui manipulent expérimentalement la disponibilité de l'Ocytocine (par exemple via l'administration intranasale d'Ocytocine synthétique) plutôt que sur les études qui étudient les corrélats des niveaux d'Ocytocine endogène car leur préoccupation première était de comprendre les effets sociaux de l'Ocytocine chez l'homme.

### a) Cognition sociale

La cognition sociale peut être définie comme « *un domaine d'étude ayant pour objet la pensée humaine, et les relations que cette pensée entretient avec le comportement social. Plus précisément, la cognition sociale renvoie à l'étude des processus par lesquels les gens donnent du sens à eux-mêmes, aux autres, au monde qui les entoure, ainsi qu'aux conséquences de ces pensées sur le comportement social.* » (62). Leurs recherches montrent que l'Ocytocine joue un rôle central dans la reconnaissance sociale chez les animaux (63) et que ces recherches ont inspiré de nombreuses études visant à déterminer si l'Ocytocine a des effets similaires sur la mémoire sociale chez les humains (12) - (64), ainsi que des études portant sur d'autres aspects de la cognition sociale humaine, tels que la détection des émotions (65) - (66), la reconnaissance des émotions et l'empathie, y compris le partage virtuel des états internes d'autrui (67) - (68). Plusieurs de ces études font état des effets bénéfiques de l'Ocytocine. Par exemple, il a été démontré que l'Ocytocine améliore la capacité d'un individu à produire des évaluations normatives des émotions d'autrui sur la base d'images de la région oculaire du visage chez des adultes en bonne santé (13) et chez des personnes atteintes de Troubles du Spectre Autistique (TSA) (69).

Les résultats présentés dans les tableaux en Annexe 1 sont la compilation de différentes études centralisées dans l'article de **J.A Bartz, J.Zaki, N.Bolger et K.N Ochsner** (55).

De telles découvertes sont à première vue porteurs d'espoir pour l'utilisation thérapeutique de l'Ocytocine afin d'améliorer les capacités cognitives sociales. Cependant, un examen plus approfondi des données révèle que les effets de l'Ocytocine sont souvent nuancés et incohérents.

Par exemple, 3 des 6 études/résultats évaluant les effets de l'Ocytocine sur la reconnaissance des émotions ou sur le partage de l'affect et l'empathie rapportent des effets principaux non significatifs de l'Ocytocine (15), (70), (71). Cela suggère que la question la plus appropriée n'est pas "l'Ocytocine améliore-t-elle la cognition sociale" mais plutôt "dans quelles circonstances l'Ocytocine améliore-t-elle la cognition sociale ? ». Cette question est cruciale à la fois pour comprendre les mécanismes de base par lesquels l'Ocytocine fonctionne et pour clarifier les circonstances dans lesquelles on peut s'attendre à ce qu'elle serve de traitement pour des maladies psychiatriques impliquant des déficits sociaux importants tels que les TSA ou la schizophrénie.

## b) Comportement prosocial

Le comportement prosocial pourrait être défini comme un ensemble de comportements d'aide ou de souci de l'autre, dirigés vers des inconnus ou personnes en difficulté.

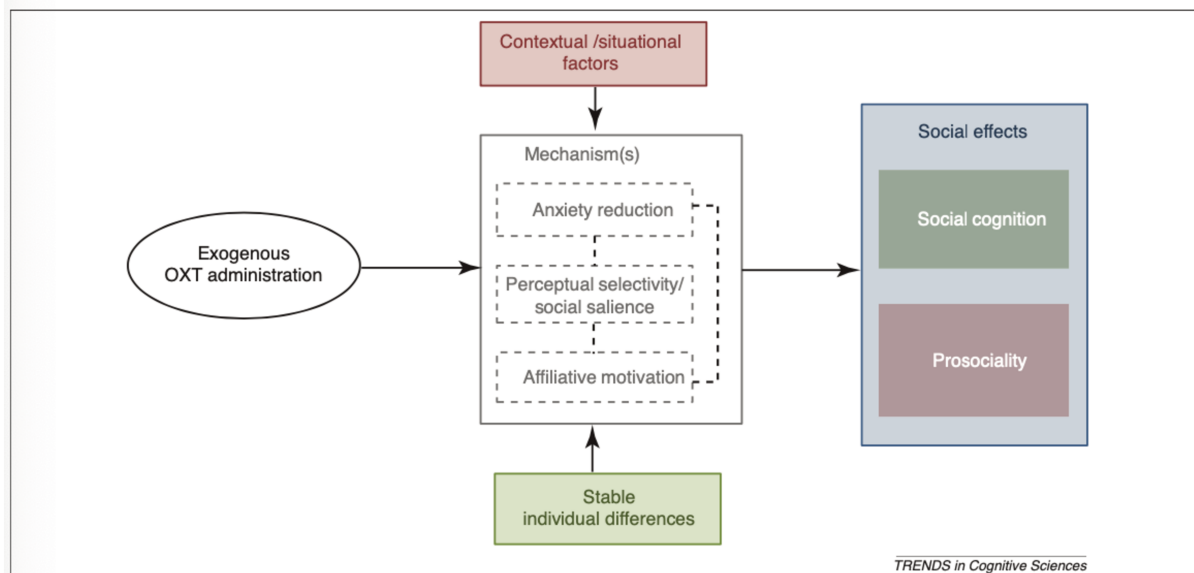
En plus de la cognition sociale, il a été démontré que l'Ocytocine joue un rôle dans la régulation d'une série de comportements qui favorisent la formation et le maintien de liens d'attachement chez les animaux (72). Sur la base de ces recherches, plusieurs études ont été publiées sur les effets prosociaux de l'Ocytocine chez l'homme : les comportements qui facilitent les relations interpersonnelles, y compris le comportement de confiance, la générosité et la coopération (16) - (73) (74) et (75) , (76) , (77) et (14); la perception des autres de manière à faciliter l'affiliation/l'attachement (par exemple perception de la fiabilité (78) et (74) et (75), (79) (80)), de l'attrait (79), de la proactivité (81), de l'infrahumanisation (82), de l'attachement (11) et (83), et des réactions socio-émotionnelles telles que l'envie (84) et l'aversion sociale (85), (86) ; ainsi que diverses autres variables qui facilitent les relations interpersonnelles.

Cependant, comme pour les données sur la cognition sociale, un examen plus approfondi révèle la nature variable des effets de l'Ocytocine sur la prosocialité. Comme le montre le tableau 1 en Annexe 1, près de la moitié des études/résultats rapportés dans le domaine de la prosocialité n'ont pas trouvé d'effet principal significatif de l'Ocytocine (à l'exception de ceux où l'effet principal de l'Ocytocine n'est pas rapporté). Des facteurs de différence plus ou moins importants, situationnels ou individuels, ont modéré 60 % des résultats signalés. Enfin, bien que de nombreux effets de l'Ocytocine soient positifs/bénéfiques, une minorité importante (21 %) des études publiées sur l'Ocytocine et la prosocialité sont négatives, c'est-à-dire antisociales (c'est-à-dire non prosociales) - des effets tels que l'augmentation des sentiments d'envie (84), de méfiance (78) et (87), d'insécurité d'attachement (11) ou de dérogation hors groupe (82).

Ainsi les effets de l'Ocytocine exogène sur la cognition sociale et la prosocialité est plus nuancée que prévu, ou du moins elle est dépendante du contexte et de la personne. Cela peut fournir des indices sur des processus psychologiques et/ou biologiques plus fondamentaux en jeu. L'article de **J.A Bartz, J.Zaki, N.Bolger et K.N Ochsner** (55) décrit 3 mécanismes par lequel l'Ocytocine exogène pourrait affecter la



cognition sociale et le comportement prosocial chez l'Homme : la réduction de l'anxiété, la motivation affiliée et la sélectivité perceptive. Il est à noter d'emblée que ces mécanismes ne s'excluent pas mutuellement et pourraient même se combiner pour produire les effets complexes de l'Ocytocine dans certains contextes, comme présenté en figure 8 :



### c) Approche interactionniste des effets sociaux de l'Ocytocine

#### i. *Réduction de l'anxiété*

Un mécanisme permettant d'expliquer les effets sociaux de l'Ocytocine chez l'Homme est que l'Ocytocine réduit l'anxiété, en particulier l'anxiété sociale (88), (89) (90). Cette hypothèse est également cohérente avec les études d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) montrant que l'ocytocine diminue la réactivité de l'amygdale à des stimuli sociaux craintifs (91), (92). Cela pourrait expliquer certains des effets prosociaux de l'Ocytocine, par exemple une confiance accrue (89). Cette hypothèse pourrait également expliquer les effets sélectivement bénéfiques de l'Ocytocine pour les personnes qui présentent des caractéristiques de l'autisme (15) car l'anxiété sociale est un symptôme couramment associé à l'autisme (93), et a été proposée comme un facteur principal dans l'affaiblissement de la cognition et du fonctionnement social dans cette population (94).

Cependant cela n'explique pas la réduction de l'anxiété impliquant d'autres effets de l'Ocytocine, par exemple pourquoi la réduction de l'anxiété favoriserait d'autres

aspects de la cognition sociale tels que la mémoire des visages (81), ou des émotions sociales négatives telles que l'envie (84) et la méfiance (78).

## *ii. Motivation d'affiliation*

La motivation d'affiliation est un besoin éprouvé par le sujet, à se sentir en phase et proche d'une personne qui l'aime, qui lui ressemble, avec laquelle les échanges ou la coopération lui sont agréables. Cela peut vouloir dire plaire à cette personne, vouloir gagner son affection, valoriser et rechercher sa compagnie (95).

Les recherches suggèrent que l'Ocytocine interagit étroitement avec les voies neuronales responsables du traitement des stimuli pertinents sur le plan motivationnel. En particulier son impact sur l'activité dopaminergique au sein du système dopaminergique mésocorticolimbique, ce qui est crucial non seulement pour la récompense et le comportement motivé mais aussi pour l'expression des comportements d'affiliation.

Les interactions sociales peuvent être une source de joie ou de crainte selon le contexte. Des décisions clés doivent être prises lors de la rencontre avec des connaissances et des étrangers, d'abord pour déterminer s'ils sont des amis ou des ennemis, puis pour décider si une action est nécessaire, et enfin ; si une action est nécessaire, pour décider laquelle est appropriée (poursuivre, éviter ou attaquer). De telles évaluations sont essentielles à la survie et impliquent l'engagement du processus de motivation, poussant un organisme à identifier et à engager des stimuli pertinents sur le plan de la motivation. Le comportement motivé est la conséquence de l'activité collective d'un réseau de régions interconnectées qui agissent pour signaler l'importance des stimuli, attribuer une valeur motivationnelle et choisir l'action appropriée (96).

Une étude d'imagerie (97) a révélé que l'Ocytocine affectait différemment l'activité des sous-régions amygdaliennes spécifiques en fonction de la valence des stimuli sociaux. L'Ocytocine a atténué l'activité dans les régions latérales et dorsales de l'amygdale antérieure après exposition à des signaux sociaux négatifs, mais a augmenté l'activité dans ces régions pour les signaux sociaux positifs. Ces effets différentiels de l'Ocytocine sur l'activité de l'amygdale soutiennent fortement l'idée que les effets sociaux de l'ocytocine vont au-delà de la simple réduction de l'anxiété.

### *iii. La sélectivité perceptuelle / valence vers les stimuli sociaux*

Une troisième hypothèse sur le mécanisme qui sous-tend les effets sociaux de l'Ocytocine est que celle-ci modifie la perception et/ou le traitement des indices sociaux.

La sélectivité perceptuelle est le processus par lequel les individus sélectionnent certains stimuli pour l'attention au lieu d'autres. L'attention sélective est influencée à la fois par des facteurs externes (par exemple, les propriétés physiques ou dynamiques de l'objet) et par des facteurs personnels (par exemple, l'importance de la réponse) (98). Elle est généralement couplée à la « *social salience* » qui pourrait se traduire en Français par la mesure dans laquelle une cible particulière attire l'attention d'un observateur ou d'un groupe. La cible peut être une personne ou un objet physique, et peut être seule ou membre d'un groupe. Elle se base sur la façon dont une caractéristique particulière peut être liée à un certain type de locuteur, qui est alors associé à des évaluations sociales et émotionnelles par le sujet (99).

L'étude de **T.M Love** (100) examine comment l'Ocytocine peut faciliter le comportement social en augmentant l'importance des stimuli sociaux et en modifiant l'évaluation de la valeur des objets sociaux par ses effets sur les réseaux de motivation. Cette hypothèse est étayée par des données montrant que l'ocytocine intranasale augmente le regard sur la région des yeux (80), (69) (peut-être l'aspect le plus socialement communicatif du visage). De plus, l'étude IRMf (97) a montré que de tels déplacements du regard vers la région oculaire des visages étaient liés à une amélioration de la fonction couplage de l'amygdale postérieure et des colliculi supérieurs, ce qui renforce l'idée que l'Ocytocine augmente la pertinence des informations sociales visuelles. Enfin, l'idée selon laquelle l'Ocytocine participe à l'allocation de ressources attentionnelles aux stimuli sociaux est également étayée par des données montrant que l'Ocytocine améliore la réponse différentielle des rythmes électroencéphalographiques dans les plages mu/alpha et bêta lors de tâches impliquant la perception de mouvements biologiques par rapport à des mouvements non biologiques (101).

La conclusion de ces trois mécanismes décrits et étudiés, est que l'hypothèse de la sélectivité perceptuelle et la saillance sociale est la mieux positionnée pour tenir compte des données existantes sur l'importance du contexte social et de l'individualité

de la personne. En effet l'importance des indices sociaux ont des effets très variables sur la cognition, et sur les situations dans laquelle l'importance sociale est accrue (par exemple lors d'interactions coopératives ou compétitives).

C'est aussi une excellente hypothèse pour expliquer simultanément les effets socialement désirables et socialement indésirables de l'Ocytocine. Plus précisément, on peut s'attendre à ce qu'une attention accrue des personnes aux indices sociaux amplifie la prosocialité lorsqu'elles traitent avec des personnes familières, proches ou fiables, mais diminue la prosocialité dans des situations de concurrence (84), d'incertitude (73) ou lorsqu'elles interagissent avec des membres d'un groupe extérieur (75).

Enfin, l'hypothèse de l'importance sociale met en lumière les effets de l'Ocytocine sur les individus et les populations et donc le caractère personne-dépendant.

Si l'Ocytocine augmente l'attention des gens sur les indices sociaux, elle devrait être particulièrement utile pour ceux qui sont moins sensibles à ces indices au départ, comme les individus les moins compétents socialement (par exemple les individus atteint de TSA (Troubles du Spectre Autistique)) dans l'étude de la précision empathique (15). De la même manière, accroître l'attention des gens aux indices sociaux pourrait être préjudiciable aux personnes qui sont généralement hypersensibles aux indices sociaux et qui ont tendance à les interpréter négativement (74).

Comme indiqué au début de ce paragraphe, bien que les hypothèses de réduction de l'anxiété, de motivation d'affiliation et de sélectivité perceptive sociale ont été décrites indépendamment l'une de l'autre, elles pourraient fonctionner ensemble pour médier les effets de l'Ocytocine sur la cognition sociale et le comportement prosocial des humains. Par exemple, la réduction de l'anxiété sociale pourrait permettre aux personnes socialement anxieuses de s'occuper des signaux sociaux qu'elles évitent normalement, augmentant ainsi l'importance des signaux sociaux. De même, l'activation d'objectifs d'affiliation devrait accroître l'attention et le traitement des informations socialement pertinentes dans leur environnement, car l'activation d'un objectif affecte l'attention portée aux informations pertinentes (102) (103).

En ayant maintenant des données plus précises sur la façon d'utiliser correctement l'Ocytocine exogène - selon le contexte et l'individu - serait-il possible de l'utiliser en

thérapeutique, pour apporter une solution notamment aux troubles où le comportement prosocial et/ou la cognition sociale peut faire défaut ?

## 2. Utilisation thérapeutique

### a) Méthodologie

Pour que cet examen soit concis et représentatif des recherches cruciales pour la traduction clinique, cette partie s'appuie sur une méta analyse d'articles publiés entre 1985 et 2019 et portant sur 97 études. (104)

L'administration d'Ocytocine exogène chez l'Homme est encouragée par des résultats prometteurs lorsqu'elle est administrée par voie nasale et en dose unique (105) ; les effets secondaires sont alors minimes. Bien que ces essais à court terme puissent être utiles pour déterminer les effets aigus et modulateur de l'Ocytocine exogène, des interrogations persistent en matière de traduction clinique et des effets à long terme. Le fait que nous nous intéressions ici à des pathologies ou troubles qui impactent la vie quotidienne de patients soulève la question d'une administration chronique, car il est peu probable qu'une administration unique suffira à un plan de traitement efficace sur le long terme (106). De plus, en raison de la désintégration rapide de l'Ocytocine après administration (environ 2 minutes dans le sang circulant, et environ 20 minutes dans le SNC (107) (108), tout effet saisi à dose unique pourrait ne pas être durable ou représentatif d'un effet à long terme. Les conclusions tirées des essais d'Ocytocine à dose unique sont également limitées pour l'application clinique car une dose unique d'Ocytocine peut produire des effets pratiquement insignifiants, voire contraires à l'intention thérapeutique (106).

Cet article (104) a donc défini l'Ocytocine chronique comme l'administration quotidienne et répétée d'Ocytocine. La recherche documentaire a mené à des critères d'inclusion et d'exclusion d'articles :

- Les termes de recherche comprenaient "*administration ocytocine*" associé à "*chronique*", "*quotidien*", "*répété*", "*à long terme*" et/ou "*prolongé*". Les bibliographies des publications résultantes ont également été passées en revue pour identifier des notices supplémentaires.
- Les pratiques de dosage et les voies d'administration varient considérablement d'une recherche à l'autre. Aucune limite n'a été imposée aux pratiques de dosage quotidien ou aux voies d'administration.

- Sont exclues les recherches qui impliquaient une administration répétée d'Ocytocine en une seule séance ou qui n'indiquaient pas clairement la fréquence ou la durée de l'administration.
- Les preuves actuelles montrent que l'Ocytocine est bien tolérée dans différentes populations (109) (110) (111) (112) (113), c'est pourquoi une discussion sur les effets secondaires de l'Ocytocine en chronique est limitée.

Il est à noter que ces études convergent autour de sept grands domaines de recherche : dont le stress et l'anxiété ; la dépendance ; l'inflammation et la douleur ; le dysfonctionnement sexuel ; le métabolisme et le poids ; l'engagement social et l'attachement ; et le dysfonctionnement social et cognitif.

Nous nous intéresserons seulement à ces effets sur l'engagement social et l'attachement, et le dysfonctionnement social et cognitif.

## b) Voies d'administration

### *i. Non invasives*

L'administration intranasale est actuellement la méthode non invasive la plus pratique pour étudier les effets de l'Ocytocine centrale et périphérique chez l'Homme (114). L'administration intranasale comprend de l'Ocytocine sous forme d'aérosol et peut être auto-administrée via un spray à main. Les doses courantes pour une seule administration de spray nasal d'OT se situent entre 24 et 40 UI mais peuvent être aussi faibles que 8 UI pour les humains (115) (116). La dose, la fréquence et la durée d'administration varient selon les études. Certaines études adoptent l'administration intranasale pour évaluer les effets d'une exposition chronique à l'Ocytocine chez les animaux comme chez l'Homme (117) ; (118).

Les doses pour les modèles animaux sont souvent ajustées en fonction du poids pour refléter des quantités similaires données lors des essais sur les humains ou à d'autres modèles bien établis (117) ; (119) ; (120).

D'autres facteurs peuvent influencer le dosage :

- Certains chercheurs affirment que l'auto-administration intranasale peut entraîner une imprécision interindividuelle du dosage (121).
- Il existe des preuves de l'augmentation des concentrations périphériques et centrales d'Ocytocine après administration intranasale (122) ; (123)

- Plusieurs voies d'administration d'Ocytocine intranasale ont été proposées (olfactive, trigéminal, périphérique) (124). L'administration de l'Ocytocine par des appareils spécialisés (par exemple, des appareils respiratoires, des nébuliseurs) est en cours d'exploration car elle constitue une méthode plus contrôlée d'administration intranasale à des cibles centrales (125); (116).

L'administration d'Ocytocine via un gel topique a également été développée pour l'étude et le traitement non invasif des plaies ainsi que l'atrophie de la peau et des muqueuses (126) mais ne sera pas développé ici.

## *ii. Invasives*

Chez l'Homme, l'administration intraveineuse est largement utilisée dans le cadre de la promotion du travail lors de l'accouchement et de la lactation, bien que cette méthode puisse ne pas être bien tolérée dans d'autres circonstances (115). Les études précliniques pour l'investigation scientifique utilisent généralement l'injection périphérique ou la perfusion centrale d'Ocytocine (114). L'injection intrapéritonéale implique une administration d'Ocytocine dans la cavité abdominale ; l'injection sous-cutanée implique une administration sous la peau. La perfusion intracérébroventriculaire consiste en une déphosphatation directe par injection d'un bolus ou implantation d'un cathéter dans le liquide céphalorachidien ou dans des régions spécifiques du cerveau (127) ; (114). La perfusion chronique intracérébroventriculaire peut également être réalisée par une mini pompe osmotique, un dispositif qui administre une dose d'Ocytocine en continu dans le temps (127). L'administration d'une injection intracérébroventriculaire est considérée comme plus stressante que l'administration d'une injection intrapéritonéale et peut nécessiter l'utilisation d'une anesthésie, qui peut potentiellement interagir avec l'Ocytocine (128). Les doses pour ces voies d'administration peuvent également être ajustées en fonction du poids.

## c) Autisme

### *i. Définition*

L'adaptation sociale nécessite des compétences cognitives et émotionnelles spécifiques, notamment de détecter et répondre à des signaux sociaux simples tels que le contact visuel, la détection des émotions. Les personnes souffrant d'un TSA de haut niveau ou du syndrome d'Asperger sont incapable de reconnaître ces signaux sociaux et d'y répondre. Elles ne peuvent pas comprendre ou s'engager dans des situations sociales malgré des capacités intellectuelles préservées. Récemment, il a été suggéré que l'Ocytocine, pourrait être impliquée dans le déficit social de l'autisme. (80).

Le trouble du spectre de l'autisme est une condition neurodéveloppementale dont les conditions peuvent varier au cours de développement de l'individu, que ce soit en intensité ou en nature. Les difficultés qui en résultent touchent de nombreux domaines du fonctionnement humain. (129)

Depuis Mai 2013 et la 5<sup>ème</sup> version du Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux (DSM-5) de l'Association Américaine de Psychiatrie (APA), 4 des 5 Troubles Envahissants du Développement (TED) sont reclassés en Troubles du Spectre Autistique : (130)

L'autisme fait partie d'un sous-ensemble du TSA qui inclut (131) :

- L'autisme (trouble autistique)
- Le syndrome d'Asperger
- Le Trouble Envahissant du Développement non spécifié (TED-NS)
- Le trouble désintégratif de l'enfance

Ces caractéristiques de l'autisme sont classées en triade autistique touchant l'individu dans une intensité et des combinaisons différentes (129) :

- Déficit dans la communication : une grande partie des personnes atteintes de TSA sont dites verbales, donc parlent. Toutefois les difficultés de communication peuvent se traduire par un langage différent, ou d'autres particularité comme l'écholalie (le fait de répéter les mots, les sons, les phrases). On peut alors penser que ces personnes communiquent de façon unilatéralement c'est-à-dire qu'elles ne cherchent pas de réponse quand elles parlent, il y a un déficit de la réciprocité socio-émotionnelle. Le langage est



souvent pris au premier degré, au pied de la lettre, les expressions et proverbes peuvent être difficilement compréhensibles.

Les personnes atteintes de TSA ne parlant pas beaucoup ont des difficultés à compenser ce manque et s'expriment de ce fait souvent de manière limitée. Leur suivi consiste à leur apprendre à s'exprimer et communiquer via des outils d'aide à la communication, comme les pictogrammes.

- Déficit dans les relations sociales : dans le maintien, le développement des relations sociales. Chaque individu est différent, certains peuvent être indifférents aux relations qui les entourent, d'autres peuvent se laisser tenter par des liens sociaux, mais leur façon d'entrer en relation pourra sembler étrange. Les difficultés sociales se déclarent assez tôt pendant l'enfance ; dès les premiers âges, certains autistes peuvent éprouver des difficultés à établir des liens et un contact avec leur proche entourage, par exemple ne pas répondre à leur prénom, ne pas apprécier les contacts physiques.
- Déficit dans les comportements et les intérêts : On retrouve des déficits dans les comportements non verbaux, tels que le soutien du regard, des anomalies dans le langage du corps ou des gestes. Les personnes atteintes de TSA ont souvent des « rigidités » quotidiennes et ont des intérêts restreints. Ces intérêts spécifiques peuvent changer au cours du temps, être permanents ou intermittents. Finalement cela ressemble à un intérêt que tout à chacun pourrait avoir, mais avec une intensité plus importante et se manifestant parfois par des attachements excessifs envers les objets d'intérêts. Afin de s'auto-réguler ou de s'apaiser, certaines personnes atteintes de TSA vont développer des stéréotypies motrices, c'est-à-dire des répétitions d'un mouvement, allant du plus visible (se balancer, tourner sur soi-même) au plus discret (bouger son pied), en passant par des routines (faire les choses dans le même ordre, passer toujours par les mêmes chemins). Certains changements peuvent donc entraîner des angoisses et confusion.

L'autisme n'est pas une maladie et les causes de ce trouble sont encore mal connues, la recherche s'accorde pour dire qu'il n'y pas un seul type d'autisme et pas de cause unique. (132)

De toutes les causes à l'étude, 3 se dessinent et pourraient être associées, seules ou ensemble à l'autisme :

- La piste neurobiologique : les adultes et enfants autistes présentent un excès de synapses dans le SNC, qui est dû à une diminution du processus d'élimination de ces synapses tout le long du développement (132).
- La piste génétique : des recherches sur la génétique suggèrent qu'il peut exister des prédispositions, même dans une famille sans personne présentant un TSA diagnostiqué, mais se situant à un autre niveau sur l'échelle du spectre autistique. (132)
- La piste environnementale : l'autisme pourrait découler d'une agression précoce de facteurs environnementaux (agents infectieux, pollution, métaux lourds...). (132)

Le diagnostic est fait lorsque l'impact dans la vie de l'enfant est assez important pour être décelé, et pour coller à la description du TSA, la triade autistique doit être présente dans le développement précoce de l'enfant, mais peut se manifester pleinement plus tard dans le développement, une fois que les relations sociales deviennent plus complexes. L'évaluation d'un cas se fait idéalement par une équipe pluridisciplinaire : avec un orthophoniste, un ergothérapeute, un pédiatre et un psychologue.

Ces symptômes doivent également être évalués pour exclure le diagnostic de déficience intellectuelle, ou de retard de développement.

Des tests génétiques ou des dépistages de problèmes médicaux peuvent être conseillés, tel que l'épilepsie ou les troubles du sommeil.

Des psychologues ou psychiatres formés au TSA peuvent réaliser des évaluations comportementales spécifiques, entre autres :

- L'ADOS-2 : Autism Diagnostic Observation Schedule
- Le M-CHAT-R : Modified Checklist for Autism in Toddlers – Revised
- Le CARS : Childhood Autism Rating Scale
- L'ADT : Autism Discriminative Tool
- L'ADI-R : Autism Diagnostic Interview Revised

Ces outils observent l'enfant dans des contextes différents et sont une suite de questions. Les réponses apportées peuvent orienter l'enfant et les parents vers d'autres spécialistes ou préciser des tendances (avec/sans déficit intellectuel, avec/sans déficit du langage, associé à une catatonie, associé à un autre trouble

mental/neurodéveloppemental), mais sont insuffisants pour poser le diagnostic en lui-même.

Ce diagnostic peut soulager les parents qui mettent alors une condition sur les troubles de leur enfant, et peuvent les orienter vers des thérapies de soutien (orthophonie, thérapies par le jeu...). (133)

A ce jour les résultats des thérapies par l'Ocytocine intranasale sont encore rares et mitigés, mais sont porteurs d'espoir en raison de son implication dans la facilitation de la cognition et du comportement social.

## *ii. Effets d'un traitement chronique par l'Ocytocine intranasale*

### Chez les animaux :

Diverses études à doses multiples et sur plusieurs semaines ont été menées pour évaluer l'efficacité de l'Ocytocine dans le traitement des TSA. Chez des modèles de souris génotypiques mâles et femelles atteints de TSA, l'Ocytocine périphérique, administrée une fois tous les deux jours pendant 8 à 9 jours, mais pas de façon aiguë, a amélioré le comportement social à l'adolescence et à l'âge adulte (128). Des avantages sociaux similaires ont été observés dans d'autres modèles de souris : l'Ocytocine intranasale et l'administration quotidienne d'adrénaline pendant 30 jours ont augmenté les interactions sociales pour les autres souris non familières (117).

### Chez l'Homme :

**Anagnostou** et ses collègues (134) ont constaté que six semaines d'Ocytocine intranasale (24 UI, deux fois par jour) chez des hommes adultes amélioraient les scores au test de lecture des pensées dans les yeux et la qualité de vie générale des sujets atteints de TSA. Toutefois, aucun effet du traitement sur les résultats primaires liés aux symptômes fondamentaux des TSA, tels que les comportements répétitifs, n'a été observé (134).

Une étude pilote ouverte réalisée ultérieurement par ce groupe de recherche a révélé que jusqu'à 0,4 UI/kg (équivalent à 24 UI) sur 3 mois était bien toléré dans une population plus jeune (10-17 ans) (109). Certaines améliorations du fonctionnement

social, de la cognition sociale, de l'anxiété et des comportements répétitifs ont également été observées. Toutefois, les comparaisons entre les doses n'ont pas été suffisamment approfondies et les résultats n'ont pas été comparés à un placebo ou à un groupe de contrôle. De même, une autre étude ouverte a révélé que 8, 16 et 24 UI d'Ocytocine intranasale administrées deux fois par jour pendant deux mois par dose étaient bien tolérées chez les enfants et associées à des améliorations de la communication et des interactions sociales (135).

Les essais croisés randomisés et contrôlés par placebo existants ont montré que l'Ocytocine chronique à 8 ou 24 UI deux fois par jour pendant plusieurs semaines augmentait les interactions sociales (136) et la réciprocité sociale éprouvée chez les enfants et les adultes (137). L'Ocytocine chronique a également renforcé l'activation fonctionnelle et la connectivité du cortex préfrontal médian et a amélioré les performances lors d'une tâche de cognition sociale (137).

De même, 12 UI sur cinq semaines chez les enfants ont amélioré l'évaluation de la réactivité sociale (138).

Un autre essai clinique multidose de plusieurs semaines chez des adolescents et de jeunes adultes a révélé que des doses plus élevées (32 UI) par rapport à des doses plus faibles (16 UI) étaient associées à un meilleur fonctionnement global après 12 semaines (139). En revanche, des résultats nuls sur les résultats sociaux chez les enfants ont été observés (140) ; (141).

Bien qu'il semble y avoir certains avantages à l'administration chronique d'Ocytocine, il est important de noter que certaines études ont rapporté des résultats nuls sur l'amélioration des symptômes de base liés aux TSA chez les adultes (134) ; (136) et les jeunes (140) ; (141) ; (136) ; (135).

L'absence d'effets significatifs pourrait être due à des facteurs interindividuels, notamment la variation des sous-types de diagnostic ou de l'âge des participants (140). De plus, les mesures de résultats ou les dosages utilisés peuvent avoir été insensibles aux effets comportementaux (110) ; (135).

Des preuves mitigées issues d'essais contrôlés ouverts et randomisés remettent en question la notion selon laquelle l'Ocytocine chronique améliore l'appariement social lié aux TSA (110). Cependant, il est prometteur que de futures recherches randomisées et contrôlées sur le traitement des symptômes des TSA, en particulier en

ce qui concerne les déficits sociaux, soient menées avec l'Ocytocine en chronique (109) (135).

Il semblerait que la relation entre l'Ocytocine et la cognition sociale peut être limitée par des facteurs de différence contextuels et/ou individuel, ou d'autres facteurs variables tels que le dosage/ la fréquence (comme présenté en figure 9).

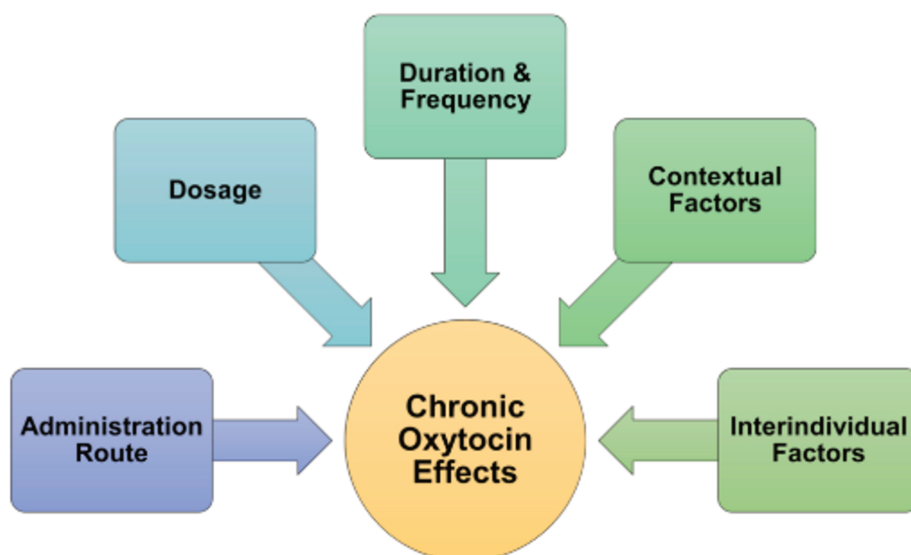


Figure 9 : Facteurs conceptuels et méthodologiques qui influent sur les effets chroniques de l'administration d'Ocytocine (104)

Pour illustrer les variabilités individuelles : une étude (13) a montré que, pour des individus généralement de haut niveau (sous-entendu dans l'étude : un individu sans TSA), l'Ocytocine n'améliorait les performances que sur des items plus difficiles (c'est-à-dire des images générant une précision inférieure à 70% au départ (13)). Une deuxième étude a révélé que pour les adolescents atteints de TSA, l'Ocytocine n'améliorait les performances que sur les items les plus faciles (plus précisément, les adolescents atteints de TSA ont obtenu de mauvais résultats dans toutes les conditions, à l'exception des items faciles et ceux effectués avec l'aide de l'Ocytocine (69). Bien qu'apparemment contradictoire avec la première étude, cette divergence peut être résolue en considérant la possibilité que les items "faciles" soient en fait difficiles pour les personnes atteintes de TSA (69). Enfin, une étude utilisant une tâche d'analyse empathique naturaliste pour évaluer la reconnaissance des émotions (142); (143) a montré que l'Ocytocine n'avait pas d'effet principal sur la précision des jugements personnels (15). Au contraire, l'effet de l'Ocytocine était modéré par les

différences individuelles de compétence sociale : l'Ocytocine améliorerait sélectivement les performances de précision empathique chez les individus moins compétents socialement (qui performaient moins bien la tâche en général et la trouvaient probablement plus difficile), mais elle n'avait aucun effet sur les performances des individus plus compétents socialement (qui étaient aussi performants qu'ils aient reçu de l'Ocytocine intranasale ou un placebo) (15).

Prises ensemble, ces études soutiennent l'idée que l'Ocytocine n'améliore la reconnaissance des émotions que dans certaines circonstances, comme lorsqu'une tâche est exigeante pour la personne qui l'exécute ; et indiquent également qu'il y a un point au-delà duquel l'Ocytocine ne peut pas améliorer les capacités cognitives sociales (15) (69).

Pour conclure, ces études montrent que la nature de l'Ocytocine, qui dépend du contexte et de la personne, indique qu'une approche thérapeutique plus stratégique pourrait être justifiée.

Une stratégie fructueuse pourrait consister à combiner la pharmacothérapie à l'Ocytocine avec une intervention psychosociale pour cibler des sorties cognitives ou comportementales spécifiques. Par exemple, on pourrait administrer de l'Ocytocine conjointement à une formation au traitement du visage ou à la reconnaissance des émotions pour cibler les déficits cognitifs sociaux dans les TSA.

Qu'en est-il des déficits cognitifs et pro-sociaux dans des pathologies mentales telles que la Schizophrénie ?

## d) Schizophrénie

### *i. Définition*

La schizophrénie est un trouble neurodéveloppemental grave qui touche près de 1 % de la population mondiale, et 600 000 personnes en France (144).

La schizophrénie est caractérisée par trois domaines de symptômes : positifs, négatifs et cognitifs (130) :

- Les symptômes positifs comprennent un comportement désorganisé, des délires et des aberrations perceptuelles telles que des hallucinations (visuelles, auditives, olfactives, cénesthésiques), des délires (il peut s'articuler sur différentes thématiques : mégalomanie, persécution, mysticisme etc. Le schizophrène est difficilement raisonnable dans son délire car il y croit vraiment. Dans 1/3 des cas les malades ont des tendances paranoïaque, se sentent trompés, persécutés , espionnés ou harcelés), des troubles du langage et de la pensée (discours incohérent, pensées parasites empêchant le malade d'avoir un raisonnement fluide mais aussi de prononcer des phrases incohérentes ; sans syntaxe et pouvant inventer des mots), troubles psychomoteurs et agitation (gestes impulsifs, grimaces, sourires, toujours en déplacement ou au contraire rester immobile pendant plusieurs heures).
- Les symptômes négatifs sont une construction multidimensionnelle, faisant référence à un ensemble de déficits qui affectent la motivation (asocialité, avolition, anhédonie) et l'expressivité émotionnelle (alogie, affect émoussé) (145).
- Les déficits cognitifs couvrent de multiples domaines, affectant à la fois les domaines sociaux (retrait social : le schizophrène a tendance à se replier sur lui-même pour se protéger des conflits dus à la mauvaise communication liée à sa maladie) (146) et non sociaux (dépersonnalisation : le schizophrène peut perdre le sentiment d'être lui-même : son corps est dissocié de sa personne et cela crée un grand sentiment d'anxiété). (147).

Ensemble, ces symptômes font de la schizophrénie une maladie particulièrement dévastatrice qui se classe parmi les 25 premières causes d'invalidité dans le monde (148) et coûte plus de 60 milliards de dollars par an rien qu'aux États-Unis (149). Les personnes touchées souffrent d'un taux de chômage élevé, d'une capacité limitée à fonctionner de manière indépendante et d'un isolement social (150). Ces déficiences

entraînent des pertes de productivité qui constituent la principale cause du coût sociétal global de la schizophrénie (151).

Bien que la démence précoce ou schizophrénie soit considérée comme une maladie unique depuis plus d'un siècle, ses définitions et ses limites ont changé au cours de cette période et son étiologie et sa physiopathologie restent insaisissables (152).

Des preuves issues de modèles animaux et humains suggèrent que la dysrégulation du système ocytocinergique pourrait jouer un rôle dans la physiopathologie de la schizophrénie. Un modèle neurofonctionnel postule qu'une signalisation ocytocinergique et dopaminergique anormale dans l'amygdale influence le traitement des émotions, ce qui pourrait conduire à certains des déficits cognitifs sociaux observés dans la schizophrénie (153). Des études de neuro-imagerie ont montré que l'amygdale et d'autres régions sociales du cerveau telles que le cortex pré-frontal ainsi que les gyries et les sillons temporaux sont modulés par l'Ocytocine exogène chez les personnes en bonne santé (154). Pris ensemble, ces résultats suggèrent une relation entre le système ocytocinergique et la fonction cérébrale sociale qui pourrait avoir des implications importantes pour le traitement de la schizophrénie.

La compréhension du lien entre les troubles de la schizophrénie et le fonctionnement du système ocytocinergique endogène reste cependant limitée ; de nombreuses études ont examiné les niveaux d'Ocytocine centraux et périphériques chez les personnes atteintes de schizophrénie, avec des résultats mitigés. Les niveaux d'ocytocine dans le liquide céphalo-rachidien étaient en corrélation avec des symptômes négatifs dans une étude (155) mais une ancienne autre étude n'avait trouvé aucune différence de niveaux entre les individus avec et sans schizophrénie (156).

D'autres ont observé des corrélations entre les taux plasmatiques d'Ocytocine et l'identification des effets sur le visage (157), la perception des émotions dans les expressions corporelles dynamiques (158) et des symptômes négatifs moins graves (159) dans la schizophrénie.

Parfois des résultats contraires peuvent même être mis en évidence : des niveaux élevés d'Ocytocine dans le plasma chez les personnes atteintes de schizophrénie ont également été associés à des symptômes positifs plus graves (160); (161) et à des troubles cognitifs sociaux (161). En outre, l'utilité de la mesure de l'Ocytocine périphérique a été remise en question : on ne sait pas si les niveaux plasmatiques



reflètent systématiquement les niveaux dans le cerveau (162) ; (163). Ainsi, bien que le système oxytocinergique puisse jouer un rôle important en termes d'étiologie et de gravité des symptômes, sa relation avec les déficits associés à la schizophrénie est loin d'être claire.

Malheureusement, la déficience fonctionnelle associée à la schizophrénie a peu changé au cours des dernières décennies (164) ; (165). Bien que les médicaments antipsychotiques soient largement utilisés pour traiter la maladie, ils n'améliorent généralement que les symptômes positifs et ne parviennent pas à améliorer les symptômes négatifs ou cognitifs. (166). Il est essentiel de mettre au point des traitements pour améliorer les symptômes négatifs et cognitifs de la schizophrénie, car la gravité des troubles dans ces domaines est systématiquement associée à la qualité de vie et aux résultats fonctionnels (167); (168). Étant donné que les coûts associés aux maladies psychiatriques continuent d'augmenter (169) alors que le développement de nouvelles thérapies dans ce domaine ralentit (170) (171), la mise en œuvre de recherches sur des nouveaux traitements potentiellement efficaces est une tâche essentielle pour réduire la morbidité.

## *ii. Effet d'un traitement chronique par l'Ocytocine intranasale*

L'Ocytocine chronique utilisée en conjonction avec d'autres thérapies et médicaments sur une période de quelques semaines à plusieurs mois a montré qu'elle pouvait améliorer les symptômes positifs et négatifs (172) (173) (174) (175) (176) (177) : la durée la plus courte de l'administration quotidienne répétée d'Ocytocine (c'est-à-dire deux semaines) a été associée à une atténuation des scores sur l'échelle des symptômes positifs et négatifs, à une réduction de l'anxiété liée à la suspicion, à la persécution et à la paranoïa, et à une certaine amélioration d'une tâche de théorie de l'esprit. Toutefois, cette étude a été limitée par la petite taille de l'échantillon et par le manque de données sur la cognition en général (177).

En revanche, l'administration chronique d'Ocytocine intranasale sur 3 semaines a mené à des résultats différents selon les études. Par exemple, alors que 20 UI administrées deux fois par jour ont été associées à une meilleure identification des odeurs et à des symptômes négatifs (mais non positifs) (174), ce dosage n'a pas entraîné de changement significatif des niveaux d'Ocytocine plasmatique ou des symptômes positifs et négatifs par rapport au placebo (174). Cette absence de

résultats a été attribuée à une puissance insuffisante et à une adhésion potentiellement plus faible au protocole d'application du spray nasal chez les patients ambulatoires que chez les patients hospitalisés.

**Modabbernia** et ses collaborateurs (175) ont administré 40 UI deux fois par jour à un échantillon de 40 patients hospitalisés pendant huit semaines dans le cadre d'une étude entre sujets, et ont constaté que l'ocytocine améliorait les symptômes tant positifs que négatifs.

D'autres conclusions ne font état d'aucune modification significative des symptômes et des déficits connexes (178) ; (179) ; (180); (181) ; (182) (174).

En revanche, les essais cliniques avec un plan croisé (un plan d'étude croisé ou étude crossover (en anglais Crossover Study Design) est un type de devis ou protocole de recherche qui implique l'administration d'un ou plusieurs traitements (ou thérapies) de façon consécutive au même groupe de sujets. L'ordre d'administration des traitements peut être prédéterminé ou aléatoire (183)) et une dose cumulative plus élevée (20-40 UI, deux fois par jour) ont été associés à une amélioration des symptômes positifs et négatifs (172) et de la cognition (c'est-à-dire une amélioration de la mémoire verbale et aucun effet amnésique) (184). Les effets sur la symptomatologie liés à la schizophrénie sont apparus au cours de la dernière semaine d'administration de l'Ocytocine, ce qui suggère une action cumulative de l'Ocytocine (172). En revanche, les effets cognitifs de l'Ocytocine n'ont été évalués qu'au cours de la troisième semaine d'administration et la comparaison entre les différents moments du traitement n'était pas possible (184).

Six semaines d'Ocytocine (24 UI, deux fois par jour) ont été associées à une meilleure reconnaissance de la peur, à une meilleure prise de conscience et à des symptômes négatifs. Il est important de noter que ces résultats ont été limités par un petit échantillon et n'ont pas été comparés à un groupe placebo (173). En comparaison, des essais contrôlés randomisés utilisant le même dosage et la même durée de traitement à l'Ocytocine n'ont pas entraîné d'amélioration de la symptomatologie et du fonctionnement liés à la schizophrénie ou à la psychose précoce par rapport au placebo (179) ; (180). En outre, des résultats nuls ont été observés pour les troubles cognitifs (179) et la cognition sociale (180). Cette absence d'effets pourrait être due à des facteurs tels que la puissance, l'hétérogénéité du diagnostic de la schizophrénie et des troubles connexes (par exemple, trouble schizo-affectif, psychose précoce), des

niveaux de dosage insuffisants pour ces résultats spécifiques, et des difficultés d'auto-administration du spray nasal chez les patients externes non surveillés (179) ; (180). Des durées de traitement plus longues ont également donné des résultats mitigés en ce qui concerne les principaux symptômes de la schizophrénie et les résultats fonctionnels connexes. Pour l'exemple, deux mois d'administration d'OT (20-40 UI, deux fois par jour) en complément de la rispéridone antipsychotique ont amélioré les symptômes positifs et négatifs et la psychopathologie générale (175). Un essai ouvert de trois mois portant sur l'OT chronique (12 UI, deux fois par jour) a également démontré des améliorations des symptômes de la schizophrénie, bien qu'aucune comparaison avec un groupe placebo n'ait été disponible (185). En revanche, un essai contrôlé randomisé de même durée a montré que l'OT chronique (24 UI, deux fois par jour) n'avait aucun impact sur la cognition sociale par rapport au placebo et n'était associée qu'à une amélioration des symptômes négatifs dans le sous-groupe schizophrène, mais pas dans le sous-groupe schizo-affectif (182). Enfin, un essai croisé randomisé a révélé que quatre mois d'Ocytocine (40 UI par jour) n'étaient associés à aucune modification des symptômes de la schizophrénie ou du fonctionnement psychosocial (181).

La schizophrénie et les troubles connexes sont les domaines les plus étudiés en ce qui concerne les effets chroniques de l'Ocytocine sur les dysfonctionnements sociaux et cognitifs. Dans l'ensemble, les conclusions des différentes études sur l'Ocytocine chronique en tant que traitement bénéfique varient. Toutes les études ont porté sur l'administration d'Ocytocine en conjonction avec des plans de traitement établis qui comprenaient principalement des antipsychotiques. Les plans de traitement varient d'un individu à l'autre et on ne sait pas encore très bien comment l'Ocytocine interagit avec les antipsychotiques (186). Les recherches futures bénéficieront de l'évaluation systématique des avantages ponctuels de l'Ocytocine chronique avec des médicaments individuels lorsque cela est possible, comme l'étude menée par **Modabbernia** et ses collègues (175), ou les études qui utilisent l'Ocytocine comme un traitement unique (186).

Des études systématiques sur la posologie, la durée et l'administration peuvent aider à déterminer des plans de traitement efficaces dans différents contextes de troubles fonctionnels de la schizophrénie et des troubles connexes (179) (174). Des études futures avec des échantillons sélectionnés selon des critères de diagnostic spécifiques pourraient également découvrir si certains sous-types sont associés à une réponse plus optimale à l'Ocytocine chronique (180).

Et tout comme la prise en charge des TSA, le traitement à l'Ocytocine intranasale dans le cadre de la Schizophrénie pourrait s'accompagner d'entraînements cognitifs et pro-sociaux.

Malheureusement si les premières études concernant l'utilisation de l'Ocytocine intranasale dans la prise en charge de la Schizophrénie étaient encourageantes, il semble que les récentes recherches les contredisent ; une méta-analyse de ces recherches (176) avec un échantillon combiné de N=206 a révélé que l'Ocytocine était supérieure au placebo uniquement sur un sous-ensemble de mesures générales des symptômes, et non sur des symptômes positifs ou négatifs en particulier. Une hétérogénéité significative entre les études a toutefois été notée et les auteurs ont souligné la nécessité de poursuivre les travaux. **Dagani** et ses collaborateurs (181) ont ensuite mené l'essai le plus long à ce jour, une étude de 8 mois sur un même sujet, auprès de 32 patients externes ayant une durée de maladie relativement courte (<11 ans). Ils n'ont constaté aucun effet du traitement sur les symptômes négatifs ou positifs.

De multiples études montrent que l'utilisation de l'Ocytocine dans la Schizophrénie n'a pas permis d'obtenir un impact significatif sur les symptômes. Serait-il même possible qu'elles fassent part d'effets négatifs ?

### 3. Des résultats à prendre avec prudence

La première observation à noter dans ces études est qu'elles sont généralement de petites tailles, et donc peu puissantes.

La littérature sur l'Ocytocine humaine est limitée par plusieurs points :

- les échecs de reproduction (187), qui sont parfois dû à la pathologie en elle-même (diversité des TSA, diversité des symptômes de la Schizophrénie et peu d'études se référant à des échelles de mesure officielle, telle que la BPRS (pour Brief Psychiatric Rating Scale) qui évalue la psychopathologie générale). L'utilisation de ces différents instruments représente donc un défi pour comparer efficacement les résultats entre les études.
- les approches statistiques contestées (188) (189)
- la compréhension incomplète de la pharmacodynamique (190)
- et la conception variable des études : un des défis identifiés est de synthétiser des résultats générés par la variété des mesures identifiées dans les différentes études.

#### a) Interactions

L'Ocytocine agit principalement par le biais de son récepteur OXTR, mais elle a également une affinité pour les récepteurs de l'Arginine Vasopressine (AVP) (191). Le problème est qu'il a été mis en évidence que des effets anxiogènes et dépressifs pouvait résulter d'un déséquilibre entre l'Ocytocine et l'AVP si l'Ocytocine rentrait en compétition avec les récepteurs de l'AVP et réciproquement (192).

Différentes doses d'Ocytocine exogène peuvent exercer des effets différents sur l'équilibre entre l'AVP et l'Ocytocine, ce qui pourrait conduire à des résultats comportementaux divergents : dans la seule étude sur l'Ocytocine intranasale visant à comparer des doses multiples chez des personnes atteintes de schizophrénie, des réponses divergentes ont été observées, mais dans le sens opposé c'est-à-dire des réponses négatives aggravant la symptomatologie, comme l'ont constaté **Quintana et al.** (124).

Pour mettre en évidence ce phénomène **Goldman** et ses collaborateurs (193) ont administré 10 UI, 20 UI et un placebo dans une étude entre sujets chez 13 personnes atteintes de schizophrénie et 11 témoins sains. La reconnaissance des émotions s'est détériorée chez les personnes atteintes de schizophrénie après l'administration de la dose de 10 UI et ne s'est améliorée que dans un sous-groupe - les personnes atteintes

de schizophrénie polydipsique (sensation de soif intense et permanente, pour se soulager les sujets symptomatiques peuvent boire jusqu'à 3 litres par jour (194)) - après l'administration de la dose plus élevée de 20 UI. La dérégulation de l'hormone antidiurétique AVP dans la schizophrénie polydipsique a été liée à des déficits de l'activité de l'Ocytocine dans le SNC, soulignant la possibilité que l'activité des systèmes endogène d'Ocytocine et AVP puisse avoir des implications sur le dosage de l'Ocytocine exogène dans la schizophrénie. Des travaux supplémentaires sont nécessaires pour clarifier la dynamique neuroendocrinienne dans la schizophrénie afin de mettre en œuvre un dosage optimal d'Ocytocine basé sur des preuves dans les essais cliniques.

Malgré les nombreux rapports selon lesquels l'administration intranasale d'Ocytocine a divers effets sur le comportement, très peu des énormes quantités appliquées par voie intranasale semblent atteindre le liquide céphalorachidien. Parallèlement, les concentrations périphériques sont augmentées à des niveaux supraphysiologiques, avec des effets probables sur diverses cibles, y compris le tractus gastro-intestinal, le cœur et l'appareil reproducteur (testicules, utérus, corps jaune, placenta et même liquide amniotique). (55) Ces effets sont encore inconnus, mais il n'est pas exclu qu'ils participent à leur façon à des interactions sociales : par exemple des signaux viscéraux peuvent être captés par des branches afférentes du nerf vague et d'autres afférents viscéraux, et enregistrés comme des signaux émotionnels dans le cerveau. (195)

En outre, l'Ocytocine et l'AVP sont toutes deux libérées dans le cerveau à la suite de stimulations vagales (196). Les récepteurs dans l'utérus peuvent alors permettre la contraction des fibres musculaires, qui envoient eux-mêmes des signaux aux viscères ou au visage par exemple, dans une boucle de rétroaction positive. Des preuves indiquent que le système nerveux autonome est influencé par l'Ocytocine endogène et exogène (197).

#### b) Pénétration dans le cerveau

Les endocrinologues pensent que l'Ocytocine a une faible pénétration de la Barrière Hémato-Encéphalique (BHE), et que la voie intranasale serait évidente selon l'hypothèse que c'est la meilleure voie d'entrée vers le cerveau (198). Les petites molécules lipophiliques traversent facilement la BHE dans le Liquide Céphalo-Rachidien (LCR), ce qui n'est pas le cas des molécules hydrophiles et l'AVP et l'Ocytocine exogène sont des molécules hydrophiles relativement grosses (196). Le

transfert de l'AVP du LCR au sang semble être réalisé par un transport médié par un transporteur, et ces transporteurs sont saturables (inhibés par des quantités excessives). Par ailleurs, la pénétrabilité de la BHE à l'AVP et à l'Ocytocine peut être affectée par des facteurs tels que l'hypertension, le stress et la maladie. L'Ocytocine passerait donc dans le LCR ventriculaire, et ensuite dans l'espace extra-cellulaire du cerveau, ou directement dans l'espace extra-cellulaire, ou les deux (199).

Les effets de l'Ocytocine intranasale nécessitent également des études dose-réponse appropriées, et ces études doivent inclure des sujets témoins des effets périphériques, et le moyen d'y arriver et d'administrer l'Ocytocine de façon périphérique et en bloquant les actions périphériques avec des antagonistes.

Les rapports dans la littérature sur les mesures de l'ocytocine comprennent de nombreux rapports qui ont été faits avec une méthodologie discréditée.

La grande majorité des études sur l'ocytocine chez l'homme ont porté sur l'administration intranasale de 20 à 40 UI (200), suivant des précédents plutôt que des preuves empiriques (124). Aucune étude n'a évalué systématiquement la dose-réponse et la clairance de l'Ocytocine du LCR et du sang.

### c) Effets d'une administration chronique

Des études précliniques sur des animaux sains suggèrent que l'Ocytocine a des effets nettement différents lorsqu'elle est administrée de manière aiguë ou chronique. Chez les campagnols des prairies, une seule dose d'Ocytocine améliore le comportement social, alors qu'un traitement à long terme à l'Ocytocine pendant l'adolescence entraîne un déficit dans le comportement de préférence au partenaire à l'âge adulte (201).

Une dose unique d'Ocytocine chez les rats a augmenté de manière significative l'inhibition pré-pulse (184), une mesure de la barrière sensorimotrice déficiente chez les individus atteints de schizophrénie qui peut être à l'origine de symptômes positifs (202). Le dosage chronique chez la souris n'a cependant eu aucun effet sur les inhibitions pré-pulse (phénomène neurologique dans lequel un pré-stimulus plus faible (préimpulsion) inhibe la réaction d'un organisme à un stimulus ultérieur (impulsion) provoquant un fort réflexe, souvent en utilisant le réflexe de sursaut. Les stimuli sont généralement acoustiques, mais on utilise également des stimuli tactiles (par exemple par des bouffées d'air sur la peau) et des stimuli lumineux. Lorsque l'inhibition de la pré-pulsion est élevée, la réponse de sursaut ponctuelle correspondante est réduite

(203)) et a même réduit l'Ocytocine dans tout le cerveau (120). Dans une autre étude chez la souris, l'administration chronique d'Ocytocine à fortes doses a induit un phénotype anxigène qui était corrélé à une réduction de la liaison à son récepteur OXTR. L'administration chronique de faibles doses a cependant permis de protéger contre les effets du stress (204).

Enfin, une étude chez des macaques nourrissons a montré que l'administration chronique d'Ocytocine intranasale entraînait une diminution de l'attention portée à la région oculaire des visages (205). Prises ensemble, ces études suggèrent que l'administration prolongée d'Ocytocine peut perturber le comportement social chez les animaux en bonne santé, peut-être par une régulation à la baisse de l'expression de l'OXTR dans les régions sociales du cerveau.

Il est également indispensable de prendre en compte l'âge des participants à ces études, dans la mesure où les études chez les jeunes et adolescents se font sur un cerveau dont la croissance n'est pas aboutie, contrairement à celle des adultes.

Pour parer à ces différents biais d'études ou ces résultats parfois décevants et hétérogènes, ces études doivent être menées avec plus de rigueur : le fait de préenregistrer les essais, de déclarer à l'avance les résultats primaires et secondaires, de préciser les méthodes statistiques à appliquer et de rendre toutes les données ouvertement disponibles devrait réduire au minimum les problèmes de biais de publication et d'analyses post-hoc douteuses.

Nous avons vu dans cette partie qu'un comportement pro-social et des capacités cognitives étaient naturellement présents chez l'Homme grâce à l'action en outre de l'Ocytocine endogène et du circuit de récompense, et que cela pouvait amener à questionner la science sur son utilisation en thérapeutique.

Sur le même postulat, serait-il possible d'envisager d'utiliser les drogues – tels que les hallucinogènes – et ses effets sur le comportement social, pour traiter des pathologies comme la dépression ?



## **Troisième Partie : Introduction aux traitements expérimentaux par les psychédéliques et la MDMA.**

### 1. Une nouvelle ère en psychiatrie

#### a) Historique

Le mot « Psychédélique » est un néologisme qui combine les mots « psychē » (ψυχή, "l'esprit") et « dēloun » (δηλοῦν, "rendre visible, révéler"), pour désigner la "révélation de l'esprit".

Le diéthylamide de l'acide lysergique (ou LSD) peut être considéré comme le psychédélique prototype (ou "standard de référence"). Il a réveillé un important courant culturel au milieu du XXe siècle (206). Catalysés par les premiers rapports sur la puissance unique et les effets subjectifs remarquables du LSD au début des années 1950, les psychédéliques, et en particulier le LSD, sont devenus largement utilisés par les psychologues et les psychiatres dans la recherche et la pratique clinique, avec des dizaines de milliers de patients estimés avoir été traités avec une "psychothérapie psychédélique" sur une période d'environ 15 ans (207). À partir du milieu des années 60, la recherche sur les psychédéliques a été de moins en moins capable d'informer et de faire progresser la réflexion et la pratique en psychologie et en psychiatrie, mais à mesure que les mouvements populaires et contre-culturels ont adopté les médicaments, leur impact sociétal est monté en flèche (207); (208); (206).

Les drogues psychédéliques classiques telles que le LSD plus la 3,4-méthylènedioxyméthamphétamine (MDMA-ecstasy) ont connu une renaissance ces dernières années dans la recherche psychiatrique.

Renaissance, car ces drogues ont été utilisées de manière assez intensive avant d'être interdites pour leurs effets. En 1961, le LSD est classé comme drogue lors de la Convention des Nations unies sur les drogues (209), et la plupart des autres psychédéliques, en particulier la psilocybine et la mescaline (issues de plantes ou de champignons), ont également été inclus même s'il y avait très peu de preuves de nocivité. Les drogues inscrites dans ce rapport sont définies comme n'ayant pas d'usage médical accepté et un potentiel significatif de nocivité et de dépendance. On constate le caractère assez flou de cette classification (209), compte tenu du peu d'éléments prouvant leur nocivité. Un rapport sur la classification des substances

psychoactives de la Commission Globale de Politique en matière de Drogues (210) met en évidence l'aspect politique et le lobbying sur cette décision.

Cette interdiction a eu peu d'impact sur l'usage récréatif, mais a effectivement mis un terme à la recherche et aux traitements cliniques, qui jusqu'alors semblaient très prometteurs dans plusieurs domaines de la psychiatrie.

La recherche sur les psychédéliques humains a connu une interruption de 25 ans avant que les scientifiques allemands (211), américains (212) et suisses (213) ne commencent à la relancer. Il existe maintenant une base de neuroimagerie humaine (214) (215) (216) (217) (218), de psychologie (219) (220) (221) (222) (223), et des études psycho-pharmacologiques sur les psychédéliques (224) (218).

Au cours de la dernière décennie, plusieurs groupes ont travaillé à la réévaluation de l'utilité de ces substances en médecine. Jusqu'à présent, des données préliminaires très prometteuses ont été produites avec la psilocybine dans l'anxiété, la dépression, le tabagisme, l'alcoolisme, et avec la MDMA pour le Trouble de Stress Post-Traumatique (PTSD) et l'alcoolisme (225). Ces résultats ont conduit l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) à approuver la psilocybine pour une étude de phase 3 dans la dépression résistante aux traitements et la Food and Drug Administration (FDA) pour le PTSD avec la MDMA. Ces deux essais devraient être publiés en 2021, et si les résultats sont positifs, il est probable que ces médicaments soient approuvés pour la pratique clinique dans quelques années (226).

Les psychédéliques de l'extraction des plantes comme la mescaline (cactus peyotl) et la psilocybine (champignons) sont utilisés depuis des millénaires dans les cultures du monde entier, mais la science occidentale ne leur a été présentée qu'en 1897, lorsqu'Arthur Heffter a isolé la mescaline. La véritable percée a eu lieu avec la découverte du LSD et de ses effets en 1943 par Albert Hofmann chez Sandoz (227), en tant que variante synthétique des alcaloïdes de l'ergot. Après ses célèbres descriptions de sa première exposition, il a persuadé Sandoz de mettre le LSD à la disposition des chercheurs du monde entier sous le nom commercial Delysid, et Sandoz l'a mis gratuitement à la disposition de ceux qui s'intéressent à la recherche sur ses propriétés (228). Hofmann a également identifié le composant actif des champignons "magiques" comme étant de la psilocybine, également mise à disposition par Sandoz sous le nom « d'Indocybine ».

La recherche sur le LSD en particulier, a prospéré et le gouvernement américain, sous la forme des National Institutes of Health, est réputé avoir financé plus de 130 subventions pour son étude (mais aucune depuis l'interdiction de 1967). Avant l'interdiction, des centaines d'articles ont été publiés sur le LSD (et dans une moindre mesure sur la psilocybine) (229).

Comme le LSD, la psilocybine et d'autres hallucinogènes permettaient d'accéder à des souvenirs et à des émotions refoulées et ainsi "débloquer" les personnes qui échouent dans leur psychothérapie. Le LSD avait l'avantage d'être « plus sûr » par rapport aux autres agents psychotropes utilisés à l'époque, en particulier les barbituriques qui étaient très toxiques en cas d'overdose. Les psychédéliques avaient eux rarement des effets médicaux durables, même après une overdose (225). En effet, une analyse de suivi à long terme de l'impact des dizaines de milliers d'administrations de LSD effectuées dans les années 1950 et 1960 n'a pas fait état d'une augmentation du niveau des problèmes psychiatriques (229).

Une autre note négative est le fait qu'en pleine guerre froide, certains considéraient le LSD comme une arme de guerre potentielle plutôt que comme une avancée thérapeutique. C'est ce que l'on a pu constater tant en Occident que dans les pays communistes qui ont développé leurs propres médicaments alors que Sandoz ne les fournissait pas (225).

La 3,4-méthylènedioxyméthamphétamine (MDMA - le nom chimique de la drogue récréative qu'est l'ecstasy) - a été assez largement utilisée comme outil à des fins psychothérapeutiques, en particulier pour la thérapie de couple, lorsqu'elle était connue sous le nom « *d'empathie* » (230). Cependant, une fois que son usage récréatif a été trouvé et détourné, elle a été interdite et son usage thérapeutique a été largement arrêté. Depuis lors, l'association caritative MAPS (Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies) (231) dirigée par Rick Doblin a fait campagne pour qu'elle soit restaurée en tant que médicament.

Bien que la MDMA ne soit pas un psychédélique au sens propre du terme, elle a des effets profonds entactogènes qui permettent aux gens de mieux comprendre et assimiler leurs problèmes psychiatriques, et s'est avérée particulièrement utile dans le traitement du PTSD (225).

La reprise de la recherche clinique sur les psychédéliques est venue de deux directions parallèles :

- La première a été le développement de la neuroimagerie, notamment l'IRMf et des études psychopharmacologiques menées sur des volontaires sains
- La seconde à partir de quelques petites études cliniques exploratoires : le premier essai clinique moderne d'un psychédélifique a été réalisé par Francisco Moreno et ses collègues, à l'université de l'Arizona en 2006. Neuf sujets souffrant de TOC (Trouble Obsessionnel Compulsif) résistant au traitement ont reçu jusqu'à trois doses différentes de psilocybine dans un modèle ouvert. Aucun effet indésirable grave n'a été observé. L'essai aurait été interrompu en raison des coûts extrêmes qu'implique le travail avec une drogue contrôlée. Il s'agit d'un problème courant lorsque sont en jeu des stupéfiants difficiles à trouver (232).

La « résurrection » de la recherche sur la psilocybine n'en est qu'à ses débuts. Il y a eu très peu d'études en double aveugle, et le nombre total de patients est très faible, moins de 200 au total (225). La valeur de la thérapie psychédélifique en psychiatrie doit être prise avec beaucoup de distance et de précautions. Il reste encore beaucoup à faire, et la question clé est de savoir comment y parvenir au mieux.

#### b) Encadrement

Le premier point à préciser est que le traitement par les psychédéliques et la MDMA est une procédure complexe qui exige beaucoup de temps et d'implication de la part des thérapeutes : une psychothérapie doit accompagner l'essai de prise de psychédélifique ou inversement (le traitement assisté par la psychothérapie), question de sécurité pour les patients (225).

Les patients doivent être bien préparés à l'impact puissant de la séance psychédélifique, et cela implique au moins une séance dédiée avec un thérapeute formé (souvent appelé « guide ») avant la séance de traitement. Au cours de cette séance de préparation, le patient est informé de la raison d'être, du but et de la procédure de la séance de traitement (225).

La séance de traitement proprement dite se déroule dans une pièce à l'éclairage ambiant doux et à la bande sonore réconfortante (ce qui peut également contribuer à

la valeur thérapeutique) (233). Il y a généralement deux thérapeutes présents dans la pièce (idéalement un homme et une femme) qui sont là pour rassurer le patient, lui fournir une attention médicale et lui prodiguer des soins. Ils ne parlent avec le patient que si celui-ci le souhaite, ce qu'ils ne font généralement pas.

Il est important de noter qu'il n'y a aucune attente de conversation pendant le "voyage" (« trip » en anglais) et qu'aucun des deux thérapeutes ne dirige le discours ou la pensée du patient. C'est le jour suivant, lors de la session d'"intégration", que le contenu du voyage est discuté et que les bénéfices psychothérapeutiques en sont tirés (234).

Bien que l'interdiction des psychédéliques et de la MDMA ait été décidé sur une base d'allégations, il ne fait aucun doute que les psychédéliques, en particulier, sont de puissants psychotropes, qui peuvent laisser des souvenirs aussi bien négatifs que positifs (235). Et pour cela il existe un risque de précipitation ou d'aggravation de la psychose. Pour cette dernière raison, sont exclues des études toute personne ayant des antécédents de psychose ou connaissant des membres de sa famille au premier degré.

Les investigateurs de l'étude doivent également garantir la sécurité de leurs patients par des moyens mis en œuvre en cas de « mauvais voyage » (plus communément appelé « bad trip » et qui est une intoxication aigue à la substance, employé pour décrire des hallucinations, fortes angoisses, les délires (236)) : sont mis à disposition des Benzodiazépines ou de l'Olanzapine (antipsychotique bloquant les récepteurs à la Sérotonine).

Un autre défi de taille est que les patients concernés par ces études sont déjà pour la plupart sous antidépresseurs, ou d'autres médicaments qui bloqueraient ou réduiraient les effets des psychédéliques (237). Il est donc souvent nécessaire de les arrêter, augmentant le risque d'aggraver les symptômes sous-jacents ou d'induire des réactions de sevrage. Cela doit être fait lentement et avec précaution avec l'aide de spécialistes.

Aussi, le statut juridique des psychédéliques rend l'approvisionnement difficile et coûteux. Selon **Nutt** (225) le coût moyen d'une administration de psilocybine était d'environ 1 500 £ (environ 1657 euros en Décembre 2020) et qu'il fallait deux ans pour s'en procurer. Tant que cette réglementation ne sera pas réformée, ces recherches

resteront donc très limitées et l'utilité thérapeutique de ces molécules remarquables prendra un temps inutilement long pour être correctement évaluée (238). Enfin, comment ces drogues fonctionnent-elles dans le cadre d'une thérapie ?

### c) Des résultats encourageants

L'idée actuelle concernant les effets des psychédéliques sur la dépression est qu'ils perturbent les circuits cérébraux dérégulés qui sous-tendent la dépression. Les images en IRMf montrent une diminution de l'activité du cortex cingulaire sous-génital par la psilocybine, comme c'est le cas pour d'autres traitements de la dépression (225). Ainsi, pendant la durée du voyage, les processus dépressifs sont également perturbés. Cela peut donner aux patients une vision d'un monde sans dépression auquel ils peuvent aspirer après la séance de traitement médicamenteux.

Mais ce n'est peut-être pas tout, car la flexibilité synaptique accrue produite par la stimulation du récepteur à la Sérotonine 5-HT<sub>2A</sub> dans les modèles précliniques (239) peut permettre au cerveau de gagner en plasticité et de créer d'autres chemins que celui de la dépression. L'analyse de la connectivité de l'IRMf montre également que la psilocybine peut modifier le schéma des connexions dominantes entre le cortex frontal et les régions sous-corticales telles que l'amygdale (240).

La MDMA fonctionne de manière très différente ; c'est un agent entraînant la libération de la Sérotonine (241) et des études IRMf ont révélé que sa principale activité se situe dans le système limbique où elle supprime l'activité, en particulier de l'amygdale et de l'hippocampe (association des sentiments et de la mémoire) (242). **Nutt** argue que c'est cet amortissement des circuits de mémoire émotionnelle qui aide les patients souffrant de PTSD à revivre leurs traumatismes et, en même temps, à surmonter et, finalement, à éteindre les émotions intenses qui accompagnent leurs souvenirs (242).

Pour terminer un examen des effets psychologiques des psychédéliques, un point sur la tendance du « microdosage ». Ce sujet est devenu un sujet de discussion générale, en particulier chez les personnes travaillant dans les industries créatives, dont beaucoup affirment utiliser de faibles doses, c'est-à-dire des doses sous-psychédéliques, de psilocybine ou de LSD pour aider leurs processus mentaux. Certains prétendent que cela les aide à améliorer leur humeur et à éviter la dépression. Ces doses sont prises régulièrement, généralement deux ou trois fois par semaine.

Cependant, comme ces drogues sont illégales, il n'y a aucun moyen de savoir avec certitude ce qu'elles sont et quelles sont les doses exactes utilisées. Il n'y a pas non plus d'essais contrôlés, de sorte que les effets peuvent tous être des suggestions ou un placebo. Néanmoins, il est pharmacologiquement plausible qu'une activation de faible niveau du récepteur 5-HT<sub>2A</sub> à partir d'une microdose puisse altérer les fonctions cérébrales de manière positive et créative, et des recherches sur cette possibilité sont nécessaires de toute urgence.

Pour mieux connaître ces drogues, il faut détailler leurs mécanismes d'action et effets psychiques et physiques sur les individus.

## 2. Présentation des drogues

### a) Le LSD

Le LSD (pour LysergSäureDiethylamid) fait partie des substances psychoactives qui altèrent la perception de la réalité en induisant des hallucinations auditives, visuelles ou tactiles. Le LSD est le chef de file des psychédéliques, c'est un hallucinogène synthétique (243).

Cette substance est la 25<sup>ème</sup> substance synthétisée à partir de l'ergot de seigle, un champignon parasite de céréales (seigle, froment, avoine) et responsables d'épidémies lors du moyen-âge à cause des alcaloïdes qu'il contient. Les symptômes de ce mal étaient des délires, des hallucinations, des gangrènes des extrémités, et qui étaient pris à l'époque pour de la sorcellerie.

Le LSD est synthétisé pour la première fois en 1938 par Albert Hoffman pour le laboratoire Sandoz, et teste la substance sur lui en 1943, trip qu'il racontera plus tard dans son livre (228).

#### *i. Modes de consommation*

De nos jours il est utilisé pour son usage récréatif dans les raves parties, festivals et fêtes privées.

A l'état pur il est sous forme cristalline inodore, blanc et insoluble dans l'eau et est transformé en liquide incolore, parfois brun ou noir. Il est vendu sous forme de capsules, petits comprimés ou appliqués sur des supports tel que le fameux buvard.

Le dosage est totalement aléatoire, on parle d'une moyenne de 100 microgrammes par buvard mais dans la rue on trouve de 0 à 400 microgrammes par buvard (243).

Il est en général ingéré mais une consommation fumée, par injection trans cutanée ou par voie oculaire est possible (243).

L'absorption gastro-intestinale est très rapide et totale, la concentration maximale dans le sang atteinte en 30 minutes à 1h. La distribution est rapide et dans tous les tissus.

L'élimination se fait par métabolisme hépatique et crée des métabolites inactifs qui servent au dosage lors d'analyse de prise de drogue (dans les urines jusqu'à 4 jours après la prise). La demi-vie d'élimination est de 3 à 5 heures. (244)

## *ii. Mode d'action*

De par sa structure ressemblant à la Sérotonine, le LSD est agoniste aux récepteurs à la Sérotonine et entraîne un relargage important dans le cerveau, entraînant des effets sur le contrôle du sommeil, de l'humeur, des sensations et de l'attention, et a une affinité pour le système dopaminergique, ce qui provoque de l'euphorie. L'action hallucinogène est dose-dépendante et un effet apparaît dès la dose de 15-20 microgrammes. L'effet est 100 fois plus puissant que la psilocine et psilocybine (243).

## *iii. Effets physiques et psychiques*

Il est à noter que les effets ont une grande variabilité individuelle (en fonction de la dose, mais aussi des usagers, du contexte et des consommations antérieures).

L'effet se partage en 3 phases (243) :

- Première phase : correspond au « départ ». Les effets commencent 20 à 30 minutes après l'administration. Les premiers signes physiques sont :
  - Tachycardie, arythmie
  - Tachypnée (accélération de la respiration)
  - Mydriase
  - Vasoconstriction avec maux de tête
  - Vertiges, sensation de froid
- Deuxième phase : c'est le « voyage ». Cela commence environ 1h après la prise et dure 5 à 8 heures.
  - Hilarité, euphorie
  - Distorsion du temps et de l'espace



- Hallucinations visuelles et auditives et synesthésies (fusion des sens)
- Impression de voyage intérieur, d'introspection.

C'est à ce moment qu'il a un risque de « bad trip », avec des crises de panique, d'angoisse, des cauchemars et des phobies, des risques de suicide par peur de ne pas redescendre.

- Troisième phase : correspond au « retour » qui arrive après 8 à 12 heures après la prise. Il peut y avoir des effets toxiques somatiques : hypertension, nausées, arythmie, tremblements, larmoiements, asthénie intense pendant 1 à 2 jours.

Le risque de la prise est l'intoxication aiguë avec le risque de « bad trip ». Dans ce cas il faut isoler le sujet au calme, et si l'anxiété ou l'agitation est majeure, l'administration de Diazépam peut s'avérer utile.

Un syndrome sérotoninergique peut apparaître en cas d'intoxication massive : convulsions, hypertension artérielle, hyperthermie maligne, risque d'insuffisance rénale aiguë. L'hospitalisation est indispensable au risque de voir apparaître une rhabdomyolyse avec coagulation intra-vasculaire dissiminée.

Une autre manifestation apparaît lorsque l'usage est répété ; c'est le « retour d'acide », défini comme la survenue imprévisible et brutale des effets ressentis sous LSD plusieurs jours ou semaines après la consommation. Le mécanisme d'action est mal connu et apparaît plus souvent lors de consommations répétées (243).

#### b) La psilocybine

La psilocybine et son métabolite actif déphosphorylé, la psilocine (4-hydroxy-N,N-DMT ou « DMT »), sont les principaux composés psychoactifs de plusieurs espèces de champignons hallucinogènes présents dans le monde entier. Certaines de ces espèces, comme *Psilocybe mexicana*, jouent un rôle crucial dans les systèmes religieux et médicaux des groupes indigènes du Mexique (245) (246). Le chimiste suisse Albert Hofmann a isolé pour la première fois la psilocybine et la psilocine de *P. mexicana* en 1958, après plusieurs auto-expériences, et a synthétisé ces composés plus tard la même année (247). Bien que la psilocybine soit généralement considérée comme le principal composé psychoactif des champignons hallucinogènes, il s'agit en

fait d'une pro-droge de la psilocine. Ainsi, après ingestion, elle est rapidement déphosphorylée dans l'intestin et le foie en un métabolite actif, la psilocine (228).

#### *i. Modes de consommation*

Sous forme de champignons cueillis dans la nature, ou de « truffes », ils sont ingérés secs ou en garniture sur des aliments car ont un goût désagréable très prononcé. Secs, ils peuvent être infusés dans l'eau pour faire des tisanes. La puissance des effets varie de l'espèce à la récolte.

#### *ii. Mode d'action*

Le DMT et la psilocybine sont pharmacologiquement liés au diéthylamide de l'acide D-lysergique de l'ergoline (LSD ou LSD-25), un dérivé semi-synthétique de la partie acide lysergique naturelle, présent dans plusieurs alcaloïdes trouvés dans le champignon de l'ergot de seigle (*Claviceps purpurea*) (228) (248) (249) (246).

Le DMT, la psilocybine et le LSD sont des agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1A/2A/2C</sub> de la Sérotonine (248) (247) (249). Bien que les récepteurs 5-HT<sub>1A/2C</sub> modulent les effets des hallucinogènes sérotoninergiques, l'activation des récepteurs frontocorticaux du glutamate secondaire à la libération de glutamate liée aux récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> semble être le principal mécanisme d'action de ces médicaments (250) (251) (252). Les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et du glutamate présentent une distribution chevauchante dans le cortex cérébral, et leur interaction joue un rôle crucial dans la neuropsychopharmacologie des hallucinogènes classiques (251) (252).

#### *iii. Effets physiques et psychiques*

Les effets se font ressentir environ 30 minutes à 1 heures après l'ingestion, et le plateau dure environ 2-3 heures. La fin des effets se fait ressentir 6 ou 7 heures, parfois jusqu'à 24 heures après l'ingestion.

Les effets sont comparables à ceux du LSD (voir Partie 3.2.a) :

- Aiguisement des sens,
- Meilleure vision de soi-même,
- Sensation d'harmonie et de liberté
- Désinhibition,
- Euphorie, introspection,

- Hallucinations sonores et auditives

### c) La MDMA

#### *i. Modes de consommation*

La MDMA, ou la 3,4-méthylènedioxy-méthamphétamine est le chef de file des dérivés de la méthamphétamine. On l'appelle communément « ecstasy » et est consommée sous forme de comprimés per os principalement, avec des formes et des couleurs variables, tout comme leur composition et leur teneur. Il a été évalué en 2016 que les comprimés d'aujourd'hui sont bien plus dosés que dans les années 2000, avec de 69 à 279 mg/comprimés (contre 50 à 60mg par comprimés dans les années 2000). Il existe aussi des formes injectées ou sniffées (253).

#### *ii. Mode d'action*

La MDMA est rapidement absorbée en 20 à 60 minutes au niveau intestinal après administration orale avec un pic plasmatique d'environ 2 heures mais la pharmacocinétique est très personnelle – dépendante. La demi-vie d'élimination varie selon la dose ingérée et le dérivé de méthamphétamine dans le comprimé, et l'élimination est hépatique, avec des métabolites parfois actifs (253).

La MDMA agit surtout sur la transmission sérotoninergique (253) :

- Elle est agoniste des récepteurs pré-synaptiques à la Sérotonine
- Elle est inhibitrice du transporteur de la Sérotonine
- Et inhibitrice compétitive de la MonoAmine Oxydase, enzyme intervenant dans le catabolisme de la Sérotonine (254).

Ces effets entraînent une quantité importante de Sérotonine au niveau de la fente synaptique et un agonisme des récepteurs post-synaptiques, qui provoque une action entactogène et euphorisante (255).

Mais ces effets sont suivis d'une déplétion en Sérotonine par inhibition de l'enzyme permettant sa synthèse (la Tryptophane-Hydroxylase) qui provoque une phase dépressive au moment de la descente (253).

### *iii. Effets physiques et psychiques*

Ses effets physiques et psychiques en font une drogue récréative très utilisée dans les fêtes (253) , parmi ces principaux effets, on retrouve :

- Augmentation de l'endurance physique et diminution de la fatigue (stimulation amphétaminique)
- Euphorie, bien-être, exacerbation des sens : c'est l'effet entactogène (255)
- Désinhibition comportementale : facilitation des contacts sociaux, empathie (« effet love »)

Les complications et effets indésirables sont dus à une stimulation importante du système sympathique :

- Hyperthermie : non liée à la dose, c'est un effet qu'on retrouve presque systématiquement (255). Elle est potentialisée par le contexte de fête (ambiance surchauffée) et peut entraîner des convulsions, des rhabdomyolyses et défaillances multi-viscérales multiples.
- Hyponatrémie sévère : l'hyperthermie entraîne l'hypersudation et une perte importante de sodium. La sensation de soif réactionnelle entraîne une hémodilution, qui peut être à l'origine d'œdèmes cérébraux et de convulsions épileptiformes.
- Hypertension artérielle : risque d'hémorragies (cérébrales, rétiniennes), tachycardie et troubles du rythme.
- Autres symptômes tels que l'hépatotoxicité (cholestase, cirrhose, hépatite) ou syndrome sérotoninergique (253).

En pratique, quels sont les résultats cliniques des thérapies par les psychédéliques ou la MDMA ? La prochaine partie reviendra rapidement sur deux utilisations.

### 3. Résultats cliniques

#### a) Les psychédéliques dans la dépression/anxiété

##### *i. Liée à une maladie mortelle*

Diverses études abordent le sujet de la dépression lorsque l'on est sujet à une maladie mortelle, notamment la fin de vie et le cancer :

- Dans le cadre d'une étude pilote contrôlée, randomisée et en double aveugle, menée auprès de 12 patients souffrant d'anxiété et d'une maladie potentiellement mortelle, dont la plupart (72,7 %) étaient atteints d'un cancer, on a examiné l'efficacité de 200 µg ou 20 µg de LSD. Les résultats ont montré une tendance positive à la réduction de l'anxiété, tant au niveau de l'état que des traits (d'anxiété), mesurée à l'aide de l'échelle STAI (pour State Trait Anxiety Inventory).

Ce qui est intéressant c'est que la réduction de l'anxiété était toujours présente lors d'un suivi de 12 mois (256).

- Dans une étude croisée contrôlée randomisée en double aveugle, 51 patients atteints d'un cancer potentiellement mortel et d'anxiété et/ou de dépression ont reçu une dose élevée ou faible de psilocybine avant le croisement (257). Tous les patients remplissaient les critères d'un trouble mental selon le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux IV (DSM-IV), y compris le trouble d'adaptation, le trouble d'anxiété généralisée, la dysthymie et les épisodes dépressifs. Tous les patients ont reçu des doses faibles et élevées de psilocybine, séparées par un intervalle d'environ cinq semaines. Des différences significatives ont été observées entre les groupes, avec des réductions de la dépression et de l'anxiété, des améliorations de la qualité de vie et une meilleure acceptation de la mort. Les cliniciens ont évalué les principaux paramètres de l'échelle d'évaluation de l'anxiété de Hamilton (HAM-A) et de l'échelle de dépression de Hamilton (HAMD). Les effets étaient toujours présents lors du suivi six mois après le traitement : 77-83 % des patients ont continué à montrer une réponse et 59-71 % étaient en rémission. De plus le fait que l'étude soit en double-aveugle offrait une certaine protection contre les effets attendus (258).
- Une étude en double aveugle, randomisée et contrôlée par placebo a évalué la sécurité et les effets thérapeutiques potentiels de la psilocybine dans le

traitement de la détresse psychologique associée à une maladie en phase terminale (259). 12 sujets (11 femmes) atteints d'un cancer avancé et ayant reçu un diagnostic de trouble de stress aigu, de trouble d'anxiété généralisée, de trouble d'anxiété dû au cancer ou de trouble d'adaptation à l'anxiété selon le DSM-IV, ont reçu de la psilocybine par voie orale (0,2 mg/kg) ou le placebo actif niacine (250 mg) en double aveugle. L'anxiété a été mesurée la veille grâce au State-Trait Anxiety Inventory (STAI), à la fin, le lendemain et 2 semaines après chaque session expérimentale. Le STAI ont été évalués à nouveau à intervalles mensuels pendant 6 mois après la dernière session.

Les 12 participants ont tous terminé les 3 mois de suivi, 11 ont terminé les 4 mois de suivi, et 8 ont terminé les 6 mois de suivi. Au cours de l'étude, deux sujets sont morts de leur cancer et deux autres sont devenus trop malades pour poursuivre l'étude. Des baisses significatives ont été observées dans les scores STAI lors des suivis d'un et de trois mois, et dans les scores BDI lors du suivi de six mois. La psilocybine a été bien tolérée par tous les patients. Au moment de la soumission de l'article en 2010, 10 des 12 sujets étaient décédés de leur cancer.

Les deux plus grands essais contrôlés randomisés menés à ce jour sur la psilocybine (221) (260), sont arrivés indépendamment à la même conclusion, à savoir que la psilocybine a une efficacité significative et durable (six mois) contre l'anxiété et la dépression liées au cancer.

Dans l'ensemble, les études montrent que la psilocybine et le LSD sont efficaces contre l'anxiété et la dépression en cas de maladie mortelle (221) (259) (260).

## *ii. Prise en charge des effets indésirables.*

- Le retour d'acide : Le risque de ces complications dans un environnement clinique contrôlé semble être faible. Ces effets indésirables n'ont pas été observés dans les essais cliniques modernes de médicaments psychédéliques classiques sur des populations de patients sélectionnées.

C'est une affection qui a été principalement associée à l'utilisation récréative du LSD (261) et se caractérise par des symptômes perceptifs récurrents longtemps après que les effets aigus de la drogue se sont dissipés. Son incidence est inconnue, mais elle est considérée comme rare. Les études sur cette affection

présentent des faiblesses méthodologiques et sont largement basées sur des études de cas (261), et l'affection n'a pas été observée dans les études modernes sur le terrain

- Les troubles mentaux : Une étude américaine menée auprès de 130 000 participants, dont 13,4 % ont déclaré utiliser actuellement et/ou précédemment des psychédéliques (LSD, psilocybine ou mescaline), n'a montré aucune association entre l'utilisation et les problèmes de santé mentale (262). Une étude de population plus importante et plus récente a révélé que le risque de troubles mentaux, y compris les pensées suicidaires, était réduit chez les consommateurs de drogues psychédéliques classiques, alors qu'il était augmenté chez les consommateurs d'autres substances illégales (263). Il est à noter que ceux qui ont des troubles mentaux ne sont pas inclus dans les études.
- Effets indésirables graves : Une analyse regroupée de 8 essais contrôlés randomisés en double aveugle sur un total de 110 volontaires sains a montré que la psilocybine semble être bien tolérée : 7 % des participants ayant reçu les doses les plus élevées ont subi des effets indésirables aigus, mais ceux-ci ont été gérés avec succès par le personnel de santé et sans l'utilisation de médicaments d'urgence. Aucun effet indésirable à long terme n'a été constaté (264). Les symptômes psychotiques persistants sont très rares. Un seul cas de réaction psychotique de plus de 48 heures a été signalé parmi 1 200 volontaires en bonne santé prenant du LSD, et cette personne avait un jumeau monozygote atteint de schizophrénie (265). Les troubles psychotiques chez les participants et leurs parents au premier ou deuxième degré sont des critères d'exclusion pour les études modernes (266).

#### b) La MDMA dans le stress post-traumatique

Le projet le plus prioritaire du MAPS consiste à parrainer la recherche de la Food and Drug Administration (FDA) sur le développement de médicaments pour la psychothérapie assistée par la MDMA pour le PTSD. La FDA a désigné cette thérapie comme « révolutionnaire », (267) et est parvenue à un accord avec le MAPS sur la conception des protocoles de la phase 3 après un processus rigoureux d'évaluation spéciale des protocoles. L'objectif du MAPS est de développer la psychothérapie

assistée par la MDMA pour le PTSD en un traitement sur ordonnance approuvé par la FDA. Les essais de la phase 3 devraient être terminés en 2022, ce qui signifie que la FDA pourrait approuver le traitement dès 2023. Le MAPS lance également des essais de phase 2 en Europe (267).

Dans l'étude présentée ci-après, il est question de couples dont au moins un des partenaires a subi un stress post-traumatique suite à une / des expérience(s) traumatisante(s) (guerre, agression, viol, deuil...). Dans ces cas de figure, il a été démontré que la thérapie cognitivo-comportementale conjointe (c'est-à-dire en couple) (ou « *Cognitive-behavioural conjoint therapy* » (CBCT)) améliore le PTSD, l'adaptation des relations, ainsi que la santé et le bien-être des partenaires dont le fonctionnement de la relation a fortement été impactée par le traumatisme de l'un (268). La relation est au centre de la thérapie et engage les participants à développer leurs compétences en tant que couple, tant en termes de communication, que de réduction de l'évitement et de remise en question des croyances. La MDMA va être introduit peu à peu au sein de la thérapie (le lendemain pour les 3 premières séances, et l'après-midi post séance pour les séances 4 et 5), et sert de facilitateur pour ses propriétés empathogènes et neurocognitives (268). Ses qualités sont considérées comme une adéquation naturelle avec la CBCT, car renforçant les sentiments de connexion entre le couple et la facilité de communication (268).

Des études antérieures utilisant la MDMA dans le cadre d'une psychothérapie individuelle ont permis d'obtenir des améliorations significatives des symptômes du PTSD et d'autres résultats tels qu'une plus grande ouverture à l'expérience, une croissance post-traumatique et une amélioration des conditions de comorbidité (269); (270), (271).

6 couples hétérosexuels âgés de 18 ans minimum (moyenne = 47 ans) et dont au moins un des partenaires présentait un PTSD diagnostiqué de plus de 6 mois, excluant une psychose, ne prenant pas de médicaments psychiatriques, ayant une contraception efficace et prêts à respecter des règles d'hygiène de vie imposées avant les séances, présentant des niveaux de satisfaction de base variables dans leur relation, tous ayant déjà fait une psychothérapie ; ont participé à une version condensée du protocole de CBCT en 15 séances, réparties sur 7 semaines (268). Deux sessions ont été organisées au cours desquelles les deux membres du couple ont reçu de la MDMA : chaque partenaire a reçu 75 mg de MDMA lors de la première séance, et 100 mg lors de la deuxième séance, avec une demi-dose supplémentaire



facultative 1 heure et demie plus tard lors des deux séances (les participants ont été informés que les demi-doses supplémentaires pouvaient prolonger la fenêtre thérapeutique des effets de la MDMA). Des co-thérapeutes spécialisés dans la MDMA et la CBCT, respectivement, ont assuré les séances de thérapie. Les effets indésirables ont été suivis depuis l'inscription à l'étude jusqu'à la fin du traitement, ainsi que lors des suivis de trois et six mois.

Tous les couples ont suivi le protocole de traitement, et aucun des partenaires n'a subi d'effets indésirables graves. Il y a eu des améliorations significatives des symptômes du PTSD évalués par le clinicien, le patient et le partenaire (268), ainsi que de la dépression du patient, du sommeil, de la régulation des émotions et des croyances liées au traumatisme. En outre, on a constaté des améliorations significatives de l'adaptation et du bonheur dans la relation avec le patient et le partenaire. Il y a eu des améliorations significatives et durables du PTSD évalué par le clinicien à l'issue du traitement et des suivis. Tous les patients sauf un ont montré une rémission soutenue dans leur diagnostic de PTSD évalué par le clinicien. Les symptômes du PTSD se sont nettement améliorés, avec  $d = 2,72$ - $3,59$  pour les patients, et  $1,85$ - $2,72$  pour les partenaires au moment du post-traitement et du suivi, respectivement. La figure 10 présente les moyennes réelles pour l'ensemble des visites et des suivis, ainsi que par rapport aux évaluations effectuées après chaque séance de MDMA.

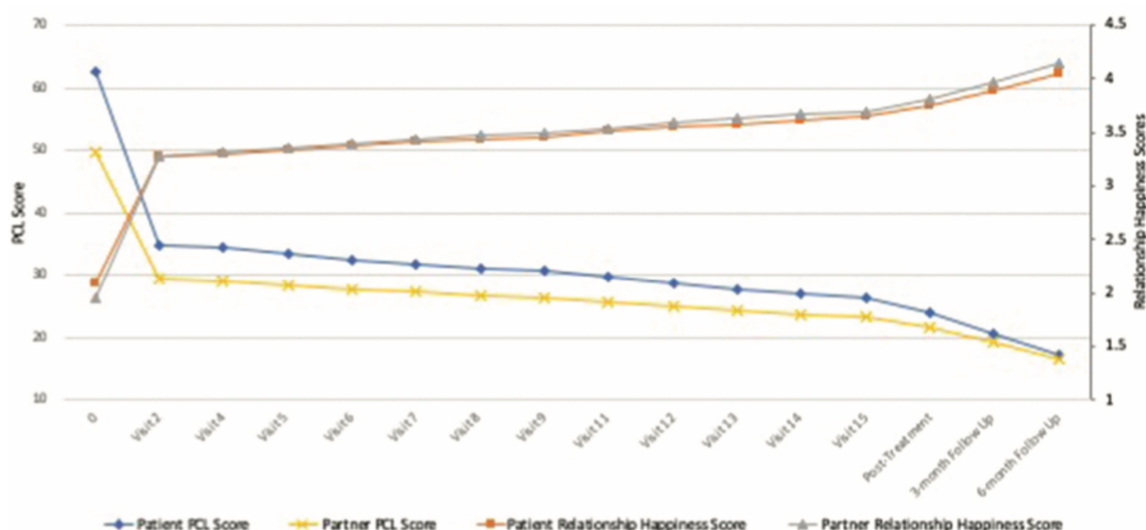


Figure 10 : Moyenne des évaluations du bonheur relationnel, évalués par le patient et son partenaire après chaque séance et lors des suivis (PCL pour « Post-Traumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5 », qui est le score du PTSD : un seuil de 33 à 38 est défini pour le dépistage du PTSD, et le maximum est 80).

Ces résultats sont mis en contexte par rapport aux résultats antérieurs de la psychothérapie individuelle facilitée par la MDMA et de la CBCT pour le seul PTSD. La MDMA est prometteuse en tant que facilitateur de la CBCT pour obtenir des effets plus robustes et plus larges sur le fonctionnement individuel et relationnel des personnes souffrant de PTSD et de leurs partenaires.

### c) Les limites

Toutes les études examinées présentent des limites méthodologiques, liées à la conception, à l'aveuglement, aux critères d'évaluation mal définis, à la sélection des patients et/ou à la taille de l'échantillon.

Il n'est pas possible de confirmer les hypothèses sur l'efficacité des médicaments psychédéliques dans des études ouvertes sans groupe de contrôle ou dans les phases ouvertes d'essais contrôlés randomisés. Sans groupe de contrôle, il est également difficile de distinguer les effets des médicaments de ceux du traitement psychologique administré en combinaison.

Il est donc difficile d'utiliser les résultats des études actuelles comme base pour modifier la pratique clinique.

Les résultats suggèrent que les drogues psychédéliques ont une efficacité clinique potentielle avec peu d'effets indésirables dans un cadre clinique contrôlé. Il est donc justifié de mener des études systématiques de haute qualité, dans lesquelles il sera important de :

- distinguer les effets psychologiques des effets pharmacologiques
  - mettre en œuvre un protocole sans biais de sélection du personnel ou des participants
  - résoudre les problèmes liés aux effets d'aveuglement et d'attente, par exemple en utilisant une faible dose plutôt qu'un placebo standard, mais l'aveuglement total pose question puisqu'il est question d'effets psychoactifs,
  - vérifier les effets négatifs somatiques et psychologiques aigus et à long terme
- (238)

## **CONCLUSION**

L'ensemble des études sur l'Ocytocine intranasale ou l'utilisation des drogues comme les psychédéliques ou la MDMA dans un but thérapeutique est un facteur de motivation dans la mesure où certains troubles ou pathologies mentales ne trouvent pas de traitement satisfaisant dans ce qui existe déjà, et que la recherche stagne à ce sujet.

Mais le souhait de croire en l'efficacité de ces thérapies, notamment l'Ocytocine intranasale semble être très répandu et doit être combattu avec scepticisme et rigueur au vu de la fragilité et la diversité des études.

Pour M. Dawson (272) : « À l'avenir, le succès ou l'échec de l'Ocytocine en tant que médicament psychiatrique pourrait dépendre de la détermination des troubles et des personnes qui réagissent positivement à l'hormone et selon le contexte ».

Une meilleure connaissance de la biologie fondamentale de l'Ocytocine intranasale, comme la façon dont elle pénètre dans le cerveau et les récepteurs qu'elle touche, pourrait permettre aux chercheurs de mettre au point des médicaments plus efficaces. On pense généralement que l'Ocytocine exerce des effets variables selon les situations sur le comportement, en étant décrite, par exemple, comme améliorant la cognition sociale ou favorisant le comportement prosocial. Comme détaillé dans les parties précédentes, les effets de l'Ocytocine sont souvent modérés par des facteurs contextuels (c'est-à-dire les caractéristiques de la situation dans laquelle l'Ocytocine est administrée) ou par des caractéristiques stables des individus auxquels l'Ocytocine est administrée (âge, sexe).

Malgré les inconnues, les chercheurs cités dans cette thèse insistent sur le fait que les essais cliniques dans les thématiques développées sont justifiés car si les utilisateurs l'utilisent de façon non réglementée de leur côté (par exemple le micro-dosing de LSD pour stimuler la créativité ou contre l'anxiété) ; il est important d'obtenir des données sur leur innocuité... et de déterminer si cela fonctionne ou non.

Il semble également que ces thérapies tirent leur meilleur avantage d'une stimulation pharmacologique combinée avec une thérapie comportementale contrôlée.

Il est également important que la réglementation change ; la difficulté de lancer des études puissantes sur les drogues classées comme illégales freine la recherche sur celles-ci et pourrait être considérée comme une perte de chance pour certains

patients. Un espoir se dessine pour l'année 2021 avec les prémices d'une nouvelle ère thérapeutique et l'ouverture des autorités de santé Françaises vers les drogues classées comme illégales.

L'ANSM a mis en place une commission d'étude sur le cannabis thérapeutique et pourrait annoncer l'ouverture vers d'autres drogues dans les prochaines années si l'expérimentation se révélait fructueuse (l'expérimentation de l'usage médical du cannabis débutera au plus tard le 31 mars 2021, pour une durée de 2 ans. Le décret autorisant l'expérimentation a été publié le 9 octobre 2020) (273).

D'autre part l'impact psychologique des récents évènements liés à la maladie à Coronavirus-19 (La Covid) risque de se faire sentir dans les prochains mois et années : en France comme dans les autres pays, les indices des effets sur la santé mentale de la pandémie de Covid-19 et du confinement s'accumulent. Olivier Véran a déclaré le 18 Novembre 2020 : « Nous voulons éviter une troisième vague, qui serait une vague de la santé mentale pour les jeunes et les moins jeunes » (274). Ces impacts sur la santé mentale et les impasses thérapeutiques auxquels certains individus touchés feraient face, pourraient favoriser l'ouverture vers d'autres thérapies dans l'espoir de soulager individuellement chaque patient.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Herculano-Houzel, Suzana. The human brain in numbers: a linearly scaled-up primate brain. *Frontiersin.org*. [En ligne] 2017. [Citation : 8 Mars 2020.] <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/neuro.09.031.2009/full>.
2. Un neurone. *Schoolmouv.fr*. [En ligne] [Citation : 8 Mars 2020.] <https://www.schoolmouv.fr/schemas-bilan/un-neurone/schema-bilan>.
3. Anatomie du Cerveau. *UTC.fr*. [En ligne] [Citation : 8 Mars 2020.] [http://www.utc.fr/si28/ProjetsUpload/A2006\\_si28a029/organes/cerveau\\_anat.html](http://www.utc.fr/si28/ProjetsUpload/A2006_si28a029/organes/cerveau_anat.html).
4. Le Système limbique. *Neuromedia.ca*. [En ligne] [Citation : 8 Mars 2020.] <http://www.neuromedia.ca/le-systeme-limbique/>.
5. Les glandes endocrines. *ch-carcassonne.fr*. [En ligne] [Citation : 8 Mars 2020.] <https://www.ch-carcassonne.fr/imgfr/files/Anatomiephysiologiedesglandesendocrines.pdf>.
6. L'hypophyse. *MSDManuals.com*. [En ligne] [Citation : 15 Mars 2020.] <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-hormonaux-et-metaboliques/troubles-de-l'hypophyse/présentation-de-l'hypophyse>.
7. Hormone, définition. *Larousse.fr*. [En ligne] [Citation : 15 Mars 2020.] <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/hormone/40392..>
8. L'Ocytocine. *Wikipédia.fr*. [En ligne] [Citation : 14 Mars 2020.] [https://fr.wikipedia.org/wiki/Oxytocine#/media/Fichier:Oxytocin\\_with\\_labels.png](https://fr.wikipedia.org/wiki/Oxytocine#/media/Fichier:Oxytocin_with_labels.png).
9. Le cerveau à tous les niveaux ! *lecerveau.mcgill.ca*. [En ligne] [Citation : 8 Décembre 2020.] [https://lecerveau.mcgill.ca/flash/d/d\\_04/d\\_04\\_m/d\\_04\\_m\\_des/d\\_04\\_m\\_des.html](https://lecerveau.mcgill.ca/flash/d/d_04/d_04_m/d_04_m_des/d_04_m_des.html).
10. Bernard K, Meade EB, Dozier M. Parental synchrony and nurturance as targets in an attachment-based intervention: building upon Mary Ainsworth's insights about mother–infant interaction. *Attach. Hum. Dev.* 2013, Vol. 15, pp. 507-523.
11. Bartz, J.A et al. Effects of oxytocin on recollections of maternal care and closeness. *Proc.Natl.Acad.Sci USA*. 2010, Vol. 107, pp. 21371-21375.
12. Guastella, AJ et al. Oxytocin enhances the encoding of positive social memories in humans. *Biol. Psychiatry*. 256-258, 2008, Vol. 64.
13. Domes, G et al. Oxytocin improves “mind-reading” in humans. *Biol. Psychiatry*. 2007, Vol. 61, pp. 731-733.
14. Baumgartner, T. Oxytocin shapes the neural circuitry of trust and trust adaptation in humans. *Neuron*. 2008, Vol. 58, pp. 639-650.
15. Bartz, J.A et al. Oxytocin selectively improves empathic accuracy. *Psychol. Sci*. 2010, Vol. 21, pp. 1426-1428.
16. Kosfeld, M et al. Oxytocin increases trust in humans. *Nature*. 2005, Vol. 435, pp. 673-676.
17. Hibel LC, Trumbell JM, Mercado E. Work/non-workday differences in mother, child, and mother–child morning cortisol in a sample of working mothers and their children. *Early Hum. Dev.* Vol. 90, p. 1.
18. Alleyne, R et al. Oxytocin the love hormone could cure shyness. *The Telegraph*. [En ligne] 23 Septembre 2010. [Citation : 04 Novembre 2020.] <http://www.telegraph.co.uk/health/healthnews/8020464/Oxytocin-the-love-hormone-could-cure-shyness.html>.
19. La Dopamine. *Wikipédia.fr*. [En ligne] [Citation : 15 Mars 2020.] <https://fr.wikipedia.org/wiki/Dopamine#/media/Fichier:Dopamine2.svg>.
20. Dopamine. *Wikipédia.fr*. [En ligne] [Citation : 8 Décembre 2020.] <https://fr.wikipedia.org/wiki/Dopamine>.
21. Bowlby, J. et al. Attachment and loss: retrospect and prospect. *Am.J. Orthopsychiatry*. 1982, Vol. 52, pp. 664-678.
22. Feldman, R et al. The Neurobiology of Human Attachments. *Trends in Cognitive Sciences*. Février 2017, Vol. 21, 2, pp. 80-98.
23. Perry R.E, B.Clancy , M.Sullivan R. Neurbiology of infant attachment despite adversity and parental programming of emotionality. *Current Opinion in Psychology*. 2017, Vol. 17, pp. 1-6.
24. Gottlieb, G. et al. Synthesizing Nature-Nurture : Prenatal Roots of Instinctive Behavior. *NJ : Erlbaum*. 1997.
25. Landers MS, Sullivan RM. The development and neurobiology of infant attachment and fear. *Dev. Neurosci*. 2012, Vol. 34, pp. 101-114.

26. Perry R., Sullivan RM. Neurobiology of attachment to an abusive caregiver: short-term benefits and long-term costs. *Dev. Psychobiol.* 2014, Vol. 56, pp. 1626-1634.
27. Numan M, Young LJ. Neural mechanisms of mother–infant bonding and pair bonding: similarities, differences, and broader implications. . *Horm. Behav.* 2016, Vol. 77, pp. 98-112.
28. Sullivan R, Perry R, Sloan A, Kleinhaus K, Burtchen N. Infant bonding and attachment to the caregiver: insights from basic and clinical science. . *Clin.Perinatol.* 2011, Vol. 38, pp. 643-655.
29. Perry RE, Al Ain S, Rainecki C, Sullivan RM, Wilson DA. Development of odor hedonics: experience-dependent ontogeny of circuits supporting maternal and predator odor responses in rats. *J. Neurosci.* 2016, Vol. 36, pp. 6643-6650.
30. Hibel LC, Trumbell JM, Mercado E. Work/non-workday differences in mother, child, and mother–child morning cortisol in a sample of working mothers and their children. *Early Hum. Dev.* 2014, Vol. 90.
31. Gee DG, Gabard-Durnam L, and al. Maternal buffering of human amygdala–prefrontal circuitry during childhood but not during adolescence. *Psychol. Sci.* 2014, Vol. 25, pp. 2067-2078.
32. Graham AM, Fisher PA, Pfeifer JH. What sleeping babies hear: a functional MRI study of interparental conflict and infants’ emotion processing. *Psychol. Sci.* 2013, Vol. 24, pp. 782-789.
33. Mash C, Bornstein MH, Arteberry ME. Brain dynamics in young infants’ recognition of faces: EEG oscillatory activity in response to mother and stranger. *Neuroreport.* 2013, Vol. 24, pp. 359-363.
34. Sarro EC, Wilson DA, Sullivan RM. Maternal regulation of infant brain state. *Curr. Biol.* 2014, Vol. 24, pp. 1664-1669.
35. Rainecki C, Cortes MR, Belhoue L, Sullivan RM. Effects of early- life abuse differ across development: infant social behavior deficits are followed by adolescent depressive-like behaviors mediated by the amygdala. *J. Neurosci.* 2012, Vol. 32, pp. 7758-7765.
36. Yan C, Rincon-Cortes M, Rainecki C, Sarro E, Colcombe S, Guilfoyle DN, Yang Z, Gerum S, Biswal BB, Milham MP et al. Aberrant development of intrinsic brain activity in a rat model of caregiver maltreatment of offspring. *Trans.Psychiatry.* Vol. 7.
37. Dozier M, Roben CK, Caron EB, Hove J, Bernard K. Attachment and biobehavioral catch-up: an evidence-based intervention for vulnerable infants and their families. *Psychother.Res.* 2016, pp. 1-12.
38. Pratt M, Singer M, Kanat-Maymon Y, Feldman R. Infant negative reactivity defines the effects of parent–child synchrony on physiological and behavioral regulation of social stress. . *Dev. Psychopathol.* 2015, Vol. 27, pp. 1191-1204.
39. Riem MM, Bakermans-Kranenburg MJ, Pieper S et al. Oxytocin modulates amygdala, insular, and inferior frontal gyrus responses to infant crying : A randomised controlled trial.
40. Bergström M, Bianchi-Demicheli F, Brenot P, Guédeney N, Wolff F. *De l’Amour, fragments d’un discours scientifique.* [éd.] Actes Sud. 2019.
41. Homéostasie, définition. *Cnrtl.fr.* [En ligne] [Citation : 10 Octobre 2020.] <https://www.cnrtl.fr/definition/homeostasie>.
42. Cacioppo, JT et al. The neuroendocrinology of social isolation. *Annu. Rev. Psychol.* 2015, Vol. 66, pp. 733-767.
43. Werker JF, Hensch TK. Critical periods in speech perception: new directions. *Annu. Rev. Psychol.* 2015, Vol. 66, pp. 173-196.
44. Debiec J, Sullivan RM. Intergenerational transmission of emotional trauma through amygdala-dependent mother-to- infant transfer of specific fear. *Proc. Natl. Acad. Scien.* 2014, Vol. 111, pp. 12222-12227.
45. Francis, Groc Laurent et Chaouloff. Axe corticotrope et plasticité de la communication neuronale : décryptage des mécanismes cellulaires. *Med Sci.* Août 2008, Vol. 24, 8-9, pp. 776-778.
46. Gee DG, Gabard-Durnam L and al. Maternal buffering of human amygdala–prefrontal circuitry during childhood but not during adolescence. *Psychol. Sci.* 2014, Vol. 25, pp. 2067-2078.
47. McLaughlin KA, Sheridan MA, Tibu F, Fox NA, Zeanah CH, Nelson CA 3rd. Causal effects of the early caregiving environment on development of stress response systems in children. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2015, Vol. 112, pp. 5637-5642.

48. Luby JL, Belden A, Harms MP, Tillman R, Barch DM. Preschool is a sensitive period for the influence of maternal support on the trajectory of hippocampal development. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2016, Vol. 113, pp. 5742-5747.
49. Bases neurobiologiques de la récompense . *Univ-lille1.fr*. [En ligne] [Citation : 10 Octobre 2020.] [http://neurocomp.univ-lille1.fr/Cours%202011-2012/Bases%20neurobiologiques%20de%20la%20récompense%20\(L3\).pdf](http://neurocomp.univ-lille1.fr/Cours%202011-2012/Bases%20neurobiologiques%20de%20la%20récompense%20(L3).pdf) .
50. Boucle du système de récompense. *YouTube.fr*. [En ligne] [Citation : 20 Octobre 2020.] <https://www.youtube.com/watch?v=mEuokfY0EH0>.
51. Melis MR, Melis T, Cocco C, Succu S, Sanna F, Pillola G et al. Oxytocin injected into the ventral tegmental area induces penile erection and increases extracellular dopa- mine in the nucleus accumbens and paraventricular nucleus of the hypothalamus of male rats. *Eur. J. Neurosci.* 2007, Vol. 26, p. 1026.
52. Melis MR, Succu S, Sanna F, Boi A, Argiolas A. Oxytocin injected into the ventral subiculum or the posteromedial cortical nucleus of the amygdala induces penile erection and increases extracellular dopamine levels in the nucleus accumbens of male rats. *Eur. J. Neurosci.* 2009, Vol. 30, pp. 1349-1357.
53. Succu S, Sanna F, Cocco C, Melis T, Boi A, Ferri GL et al. Oxytocin induces penile erection when injected into the ventral tegmental area of male rats: role of nitric oxide and cyclic GMP. *Eur. J. Neurosci.* 2008, Vol. 28, pp. 813-821.
54. Succu S, Sanna F, Argiolas A, Melis MR. Oxytocin injected into the hippocampal ven- tral subiculum induces penile erection in male rats by increasing glutamatergic neurotransmission in the ventral tegmental area. *Neuropharmacology.* 2011, Vol. 61, pp. 181-188.
55. Bartz J.A, Zaki J, Bolger N and Ochsner K.N. Social effects of oxytocin in humans : context and person matter. *Trends in Cognitive Science.* Juillet 2011, Vol. 15, 7, pp. 301-309.
56. Ross HE, Young LJ. Oxytocin and the neural mechanisms regulating social cognition and affiliative behavior. *Front. Neuroendocrinol.* 2009, Vol. 30, pp. 534-547.
57. Allport, G. *Personality : A psychological interpretation.* s.l. : Holt, 1937.
58. Mischel, W. *Personality and Assessment.* 1968.
59. —. Toward a cognitive social learning reconceptualization of personality. *Psychol. Rev.* 1973, Vol. 80, pp. 252-283.
60. Shoda, Y, Mischel, W et al. A cognitive-affective system theory of personality: reconceptualizing situations, dispositions, dynamics, and invariance in personality structure. *Psychol. Rev.* 1995, Vol. 102, pp. 246-268.
61. Shoda, Y et al. Links between personality judgments and contextualized behavior patterns: situation-behavior profiles of personality prototypes. *Soc. Cogn.* 1993, Vol. 4, pp. 399-429.
62. François Ric, Dominique Muller. *La cognition sociale.* s.l. : Presses universitaires de Grenoble, 2017. p. 7 à 19.
63. Ferguson, JN and al. Oxytocin in the medial amygdala is essential for social recognition in the mouse. *J. Neurosci.* 2001, Vol. 21, pp. 8278-8285.
64. Unkelbach, C et al. Oxytocin selectively facilitates recognition of positive sex and relationship words. *Psychol.Sci.* 1092-1094, 2008, Vol. 19.
65. Marsh, AA et al. Oxytocin improves specific recognition of positive facial expressions. *Psychopharmacology.* 225-232, 2010, Vol. 209.
66. Schulze, L et al. Oxytocin increases recognition of masked emotional faces. 2011, DOI : 10.1016/j.psyneuen.2011.03.011.
67. Hurlemann, R et al. Oxytocin enhances amygdala-dependent, socially reinforced learning and emotional empathy in humans. *J. Neurosci.* 2010, 30, pp. 4999-5007.
68. Singer, T et al. Effects of oxytocin and prosocial behavior on brain responses to direct and vicariously experienced pain. *Emotion.* 781-791, 2008, 8.
69. Guastella, A.J et al. Intranasal oxytocin improves emotion recognition for youth with autism spectrum disorders. *Biol. Psychiatry.* 2010, Vol. 67, pp. 692-694.
70. Hurlemann, R. Oxytocin enhances amygdala-dependent, socially reinforced learning and emotional empathy in humans. *J. Neurosci.* 2010, Vol. 30, pp. 4999-5007.
71. Singer, T et al. Effects of oxytocin and prosocial behavior on brain responses to direct and vicariously experienced pain. *Emotions.* 2008, Vol. 8, pp. 781-791.
72. Lim, MM et Young, LJ. Neuropeptidergic regulation of affiliative behavior and social bonding in animals. *Horm. Behav.* 2006, Vol. 50, pp. 506-517.

73. Declerck, CH. Oxytocin and cooperation under conditions of uncertainty: the modulating role of incentives and social information. *Horm.Behav.* 2010, Vol. 57, pp. 368-374.
74. Bartz, J et al. Oxytocin can hinder trust and cooperation in borderline personality disorder. *Soc. Cogn. Affect Neurosci.* 2010, DOI : 10.1093/scan/nsq085.
75. Dreu, CK De. The neuropeptide oxytocin regulates parochial altruism in intergroup conflict among humans. *Sciences.* 2010, Vol. 328, pp. 1408-1411.
76. Zak, P.J. Oxytocin increases generosity in humans. *PLOS ONE* 2. 2007, p. e1128.
77. Mikolajczak, M. Oxytocin makes people trusting, not gullible. *Psychol. Sci.* 2010, Vol. 21, pp. 1072-1074.
78. Declerck, CH. Oxytocin and cooperation under conditions of uncertainty: the modulating role of incentives and social information. *Horm.Behav.* 2010, Vol. 57, pp. 368-374.
79. Theodoridou, A. Oxytocin and social perception: oxytocin increases perceived facial trustworthiness and attractiveness. *Horm. Behav.* 2009, Vol. 56, pp. 128-132.
80. Andari, E et al. Promoting social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2010, Vol. 107, pp. 4389-4394.
81. Rimmele, U. Oxytocin makes a face in memory familiar. *J. Neurosci.* 2009, Vol. 29, pp. 38-42.
82. Dreu, CK De. Oxytocin promotes human ethnocentrism. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2011, Vol. 108, pp. 1262-1266.
83. Buccheim, A. Oxytocin enhances the experience of attachment security. *Psychoneuroendocrinology.* 2009, Vol. 34, pp. 1417-1422.
84. Shamay-Tsoory, SG. Intranasal administration of oxytocin increases envy and schadenfreude (gloating). *Biol. Psychiatry.* 2009, Vol. 66, pp. 864-870.
85. Petrovic, P. Oxytocin attenuates affective evaluations of conditioned faces and amygdala activity. *J. Neurosci.* 2008, Vol. 28, pp. 6607-6615.
86. Evans, S. Oxytocin decreases aversion to angry faces in an associative learning task. *Neuropsychopharmacology.* 2010, Vol. 35, pp. 2502-2509.
87. Bartz, JA et al. Oxytocin can hinder trust and cooperation in borderline personality disorder. *Soc. Cogn. Affect Neurosci.* 2010, DOI : 10.1093/scan/nsq085.
88. Campbell, A. Oxytocin and human social behavior. *Pers.Soc.Psychol. Rev.* 2010, Vol. 14, pp. 281-295.
89. Heinrichs, M. et Domes, G. Neuropeptides and social behaviour: effects of oxytocin and vasopressin in humans. *Prog.Brain. Res.* 2008, Vol. 170, pp. 337-350.
90. McCarthy, MM et al. An anxiolytic action of oxytocin is enhanced by estrogen in the mouse. *Physiol. Behav.* 60. 1996, pp. 1209-1215.
91. Kirsch, P. et al. Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. *J. Neurosci.* 2005, Vol. 25, pp. 11489-11493.
92. Labuschagne, I. et al. Oxytocin attenuates amygdala reactivity to fear in generalized social anxiety disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2010, Vol. 35, pp. 2403-2413.
93. Amaral, D.G et al. Neuroanatomy of Autism. *Trends Neurosci.* 2008, Vol. 31, pp. 137-145.
94. Dalton, K.M et al. Gaze fixation and the neural circuitry of face processing in autism. *Nat. Neurosci.* 2005, Vol. 8, pp. 519-526.
95. Vallerand, Robert. *Introduction à la psychologie sociale.* 1994.
96. Kalivas, PW. et Volkow, ND. The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *AM. J Psychiatry.* 2005, Vol. 162, pp. 1403-1413.
97. Gamer, M. et al. Different amygdala subregions mediate valence-related and attentional effects of oxytocin in humans. *Proc.Natl. Acad. Sci. USA.* 2010, Vol. 107, pp. 9400-9405.
98. The Perceptual Process. *Opentextbc.ca.* [En ligne] [Citation : 7 Novembre 2020.] <https://opentextbc.ca/organizationalbehavioropenstax/chapter/the-perceptual-process/>.
99. Social Salience. *Wikipédia.fr.* [En ligne] [Citation : 7 Novembre 2020.] [https://en.wikipedia.org/wiki/Social\\_salience](https://en.wikipedia.org/wiki/Social_salience).
100. Love, T.M. Oxytocin, motivation and the role of Dopamine. *Pharmacology, Biochemistry and Behaviour.* 2014, Vol. 119, pp. 49-60.
101. Perry, A. et al. Intranasal oxytocin modulates EEG mu/alpha and beta rhythms during perception of biological motion. *Psychoneuroendocrinology.* 2010, Vol. 35, pp. 1446-1453.
102. Moskowitz, GB. Preconscious effects of temporary goals on attention. *J. Exp. Sco. Psychol.* 2002, Vol. 38, pp. 425-436.



103. Bargh, JA. *Handbook of Motivation and Cognition : Foundation of Social Behaviour*. [éd.] Guilford. 1990. pp. 93-130.
104. Horta, M, et al. Chronic oxytocin administration as a tool for investigation and treatment : a cross disciplinary systematic review. *Neuroscience and Behavioral reviews*. Janvier 2020, Vol. 108, pp. 1-23.
105. MacDonald, K et al. A review of safety, side-effects and subjective reactions to intranasal oxytocin in human research. *Psychoneuroendocrinology*. 2011, Vol. 36, pp. 1114-1126.
106. MacDonald, K et Feifel, D. Helping oxytocin deliver : considerations in the development of oxytocin-based therapeutics for brain disorders. *Front. Neurosci*. 2013, Vol. 7, 35.
107. Mens, WB et al. Penetration of neurohypophyseal hormones from plasma into cerebrospinal fluid (CSF): half-times of disappearance of these neuropeptides from CSF. *Brain Res*. 1983, Vol. 262, pp. 143-149.
108. Striepens, N, et al. Elevated cerebrospinal fluid and blood concentrations of oxytocin following its intranasal administration in humans. *Sci. Rep*. 2013, Vol. 3, 3440.
109. Anagnostou, E, et al. Intranasal oxytocin in the treatment of autism spectrum disorders: a review of literature and early safety and efficacy data in youth. *Brain Res*. 2014, Vol. 1580, pp. 188-198.
110. DeMayo, MM et al. A review of the safety, efficacy and mechanisms of delivery of nasal oxytocin in children: therapeutic potential for autism and prader-willi syndrome, and recommendations for future research. *Pediatr. drugs*. 2017, Vol. 19, pp. 391-410.
111. Wells, J et al. Oxytocin for frontotemporal dementia: a randomized dose-finding study of safety and tolerability. *Neurology*. 2015, Vol. 84, pp. 174-181.
112. Mameli, S et al. Oxytocin nasal spray in fibromyalgic patients. *Rheumatol. Int*. 2014, Vol. 34, pp. 1047-1052.
113. Miller, JL et al. Oxytocin treatment in children with Prader–willi syndrome: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Am. J. Med. Genet*. 2017, Vol. Part A 173, pp. 1243-1250.
114. Quintana, DS et al. Evidence for intranasal oxytocin delivery to the brain: recent advances and future perspectives. *Ther. Deliv*. 2018, Vol. 9, pp. 515-525.
115. Guastella, AJ et al. Recommendations for the standardisation of oxytocin nasal administration and guidelines for its reporting in human research. *Psychoneuroendocrinology*. 2013, Vol. 38, pp. 612-625.
116. Quintana, DS et al. Low dose intranasal oxytocin delivered with Breath Powered device dampens amygdala response to emotional stimuli: a peripheral effect-controlled within subjects randomized dose-response fMRI trial. *Psychoneuroendocrinology*. 2016, Vol. 69, pp. 180-188.
117. Bales, KL et al. Long-term exposure to intranasal oxytocin in a mouse autism model. *Transl. Psychiatry*. 2014, <https://doi.org/10.1038/tp.2014.117>. e480-e480.
118. Parker, KJ, Buckmaster, CL et Schatzberg, AF. Intranasal oxytocin administration attenuates the ACTH stress response in monkeys. *Psychoneuroendocrinology*. 2005, Vol. 30, pp. 924-929.
119. Guaynes, CD, Simmons, TC et al. Chronic intranasal oxytocin has dose-dependent effects on central oxytocin and vasopressin systems in Prairie Voles (*Microtus ochrogaster*). *Neuroscience*. 2018, Vol. 369, pp. 292-302.
120. Huang, H et al. Chronic and acute intranasal oxytocin produce divergent social effects in mice. *Neuropsychopharmacology*. 2014, 39, pp. 1102-1114.
121. Lawson, EA. The effects of oxytocin on eating behaviour and metabolism in humans. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2017, pp. 1-10.
122. DalMonte, O et al. CSF and blood oxytocin concentration changes following intranasal delivery in macaque. 2014, PLoS One 9 e103677.
123. Striepens, N et al. Elevated cerebrospinal fluid and blood concentrations of oxytocin following its intranasal administration in humans. *Sci. Rep*. 3. 2013, Vol. 3440, <https://doi.org/10.1038/srep03440>.
124. Quintana, DS, et al. Do delivery routes of intranasally administered oxytocin account for observed effects on social cognition and behavior? A two-level model. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2015, <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.12.011>.
125. Chang, SWC, et al. Inhaled oxytocin amplifies both vicarious reinforcement and self reinforcement in rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2012, Vol. 109, pp. 959-964.

126. Al-Saqi, SH, et al. Oxytocin improves cytological and histological profiles of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Post Reprod. Heal* . 2016, Vol. 22, pp. 25-33.
127. DeVos, SL et Miller, TM. Direct intraventricular delivery of drugs to the rodent central nervous system. *J. Vis. Exp.* 2013, e50326.
128. Teng, BL et al. Prosocial effects of oxytocin in two mouse models of autism spectrum disorders. *Neuropharmacology*. 2013, Vol. 72, pp. 187-196.
129. Qu'est ce que le trouble du spectre de l'autisme - TSA ? *spectredelautisme.com*. [En ligne] 19 Janvier 2020. [Citation : 8 Novembre 2020.] <https://spectredelautisme.com/trouble-du-spectre-de-l-autisme-tsa/>.
130. Association, American Psychiatric. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental - Fifth edition*. s.l. : American Psychiatric Association, 2013.
131. Différences entre le DSM-4 et le DSM-5. *spectredelautisme.com*. [En ligne] 19 Janvier 2020. [Citation : 8 Novembre 2020.] <https://spectredelautisme.com/trouble-du-spectre-de-l-autisme-tsa/Manuel-diagnostique-et-statistique-des-troubles-mentaux-dsm/>.
132. Quelles sont les causes de l'autisme ? *spectredelautisme.com*. [En ligne] 19 Janvier 2020. [Citation : 8 Novembre 2020.] <https://spectredelautisme.com/trouble-du-spectre-de-l-autisme-tsa/causes-autisme-tsa/>.
133. Comment diagnostique-t-on le TSA ? *spectredelautisme.com*. [En ligne] 19 Janvier 2020. [Citation : 8 Novembre 2020.] <https://spectredelautisme.com/trouble-du-spectre-de-l-autisme-tsa/diagnostic-trouble-du-spectre-de-lautisme-tsa/>.
134. Anagnostou, E. Intranasal oxytocin versus placebo in the treatment of adults with autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. *Mol. Autism*. 2012, Vol. 3, <https://doi.org/10.1186/2040-2392-3-16>.
135. Tachibana, M et al. Long-term administration of intranasal oxytocin is a safe and promising therapy for early adolescent boys with autism Spectrum disorders. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol*. 2013, Vol. 23, pp. 123-127.
136. Munesue, T et al. Oxytocin for male subjects with autism spectrum disorder and comorbid intellectual disabilities: a randomized pilot study. *Front. Psychiatry*. 2016, Vol. 7, pp. 1-11.
137. Watanabe, T et al. Clinical and neural effects of six-week administration of oxytocin on core symptoms of autism. *Brain*. 2015, Vol. 138, pp. 3400-3412.
138. Yatawara, CJ, et al. The effect of oxytocin nasal spray on social interaction deficits observed in young children with autism: a randomized clinical crossover trial. *Mol. Psychiatry*. 2016, Vol. 21, pp. 1225-1231.
139. Kosaka, H, et al. Oxytocin efficacy is modulated by dosage and oxytocin receptor genotype in young adults with high-functioning autism: a 24-week randomized clinical trial. *Trans. Psychiatry*. 2016, Vol. 6, e872.
140. Dadds, MR, et al. Nasal oxytocin for social deficits in childhood autism: a randomized controlled trial. *J. Autism Dev. Disord*. 2014, Vol. 44, pp. 521-531.
141. Guastella, AJ, et al. The effects of a course of intranasal oxytocin on social behaviors in youth diagnosed with autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. *J. Child Psychol. Psychiatry*. 2015, Vol. 56, pp. 444-452.
142. Zaki, J et al. It takes two: the interpersonal nature of empathic accuracy. *Psychol. Sci*. 2008, Vol. 19, pp. 399-404.
143. —. The neural bases of empathic accuracy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009, Vol. 106, pp. 11382-11387.
144. Schizophrénie. *Inserm.fr*. [En ligne] 5 Mars 2020. [Citation : 21 Novembre 2020.] <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/schizophrénie>.
145. Blanchard, JJ et Cohen, AS. The structure of negative symptoms within schizophrenia: Implications for assessment. *Schizophrenia Bulletin*. 2006, Vol. 32, pp. 238-245.
146. Green, MF, Horan, WP et Lee, J. Social cognition in schizophrenia. *Nat. Rev. Neurosci*. 2015, Vol. 16, pp. 620-631.
147. Green, MF and Harvey, PD. Cognition in schizophrenia: Past, present, and future. *Schizophrenia Research Cognition*. 2014, Vol. 1, pp. e1-e9.
148. Chong, HY et al. Global economic burden of schizophrenia: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016, Vol. 12, pp. 357-373.
149. Marcus, SC and Olfson, M. Outpatient antipsychotic treatment and inpatient costs of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2008, Vol. 34, pp. 173-180.
150. Organization, Word Health. *The Global Burden of Disease*. 2008.

151. Wu, EQ, Birnbaum, H et al. Direct health care costs of schizophrenia in the United States: 2002. *Value in Health*. 2005, Vol. 8, p. 401.
152. Tandon, Rajiv et al. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophrenia Research*. Octobre 2013, Vol. 150, pp. 3-10.
153. Rosenfeld, AJ, Lieberman, JA et Jarskog, LF. Oxytocin, Dopamine, and the Amygdala: A Neurofunctional Model of Social Cognitive Deficits in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2010, Vol. 37, pp. 1015-1087.
154. Bartholomeusz, CF et al. Effects of oxytocin and genetic variants on brain and behaviour: Implications for treatment in schizophrenia. 2015, Vol. 168, pp. 614-627.
155. Sasayama, D et al. Negative correlation between cerebrospinal fluid oxytocin levels and negative symptoms of male patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2012, Vol. 139, pp. 201-206.
156. Glover, D, et al. Cerebrospinal fluid oxytocin concentration in schizophrenic patients does not differ from control subjects and is not changed by neuroleptic medication. *Schizophrenia Research*. 1994, Vol. 11, pp. 273-276.
157. Goldman, M et al. Diminished plasma oxytocin in schizophrenic patients with neuroendocrine dysfunction and emotional deficits. *Schizophrenia Research*. 2008, Vol. 98, pp. 247-255.
158. Strauss, GP et al. Endogenous oxytocin levels are associated with the perception of emotion in dynamic body expressions in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2015, Vol. 162, pp. 52-56.
159. Kéri, S, Kiss, I et Kelemen, O. Sharing secrets: oxytocin and trust in schizophrenia. *Social Neuroscience*. 2009, Vol. 4, pp. 287-293.
160. Rubin, LH et al. Reduced levels of vasopressin and reduced behavioral modulation of oxytocin in psychotic disorders. *Schizophrenia Bulletin*. 2014, Vol. 40, pp. 1374-1384.
161. Wall-Bass, C and al. Differential correlations between plasma oxytocin and social cognitive capacity and bias in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2013, Vol. 147, pp. 387-392.
162. Carson, DS et al. Cerebrospinal fluid and plasma oxytocin concentrations are positively correlated and negatively predict anxiety in children. *Mol. Psychiatry*. 2014, Vol. 20, pp. 1085-1090.
163. Kagerbauer, SM et al. Plasma oxytocin and vasopressin do not predict neuropeptide concentrations in human cerebrospinal fluid. *Neuroendocrinol*. 2013, Vol. 25, pp. 668-673.
164. Hegarty, JD et al. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *Am J. Psychiatry*. 1994, Vol. 151, pp. 1409-1416.
165. Jaaskelainen, E et al. A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2013, Vol. 39, pp. 1296-1306.
166. Poli-Fusar, P et al. Treatments of Negative Symptoms in Schizophrenia: Meta-Analysis of 168 Randomized Placebo-Controlled Trials. *Schizophrenia Bulletin*. 2015, Vol. 41, pp. 892-899.
167. Mancuso, F, et al. Social cognition in psychosis: multidimensional structure, clinical correlates, and relationship with functional outcome. *Schizophrenia Research*. 2011, Vol. 125, pp. 143-151.
168. Rabinowitz, J, Levine, SZ et al. Negative symptoms have greater impact on functioning than positive symptoms in schizophrenia: analysis of CATIE data. *Schizophrenia Research*. 2012, Vol. 137, pp. 147-150.
169. Bloom, DE and al. *The Global Economic Burden of Noncommunicable Diseases*. s.l. : PGDA Working Paper, 2012.
170. Hyman, SE. Revolution stalled. *Sci Transl Med*. 2012, Vol. 4, p. 155.
171. Miller, G. Is Pharma running out of brainy ideas ? *Science*. 2010, Vol. 329, pp. 502-504.
172. Feifel, D et al. Adjunctive intranasal oxytocin reduces symptoms in schizophrenia patients. *Biological Psychiatry*. 2010, Vol. 68, pp. 678-680.
173. Gibson, CM et al. A pilot six-week randomized controlled trial of oxytocin on social cognition and social skills in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2014, Vol. 156, pp. 261-265.
174. Lee, MR et al. Effects of adjunctive intranasal oxytocin on olfactory identification and clinical symptoms in schizophrenia: results from a randomized double blind placebo controlled pilot study. *Schizophrenia Research*. 2013, Vol. 145, pp. 110-115.

175. Modabbernia, A et al. Intranasal oxytocin as an adjunct to risperidone in patients with schizophrenia: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *CNS Drugs*. 2013, Vol. 27, pp. 57-65.
176. Oya, K, et al. Efficacy and safety of oxytocin augmentation therapy for schizophrenia: an updated systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2015, Vol. 266, pp. 439-450.
177. Pedersen, CA et al. Intranasal oxytocin reduces psychotic symptoms and improves Theory of Mind and social perception in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2011, Vol. 132, pp. 50-53.
178. Bradley, ER et Woodley, JD. Oxytocin effects in schizophrenia: reconciling mixed findings and moving forward. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017, Vol. 80, pp. 36-56.
179. Buchanan, RW et al. A randomized clinical trial of oxytocin or galantamine for the treatment of negative symptoms and cognitive impairments in people with schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2017, Vol. 37, pp. 394-400.
180. Cacciotti-Saija, C et al. A double-blind randomized controlled trial of oxytocin nasal spray and social cognition training for young people with early psychosis. *Schizophrenia Bulletin*. 2015, Vol. 41, pp. 483-493.
181. Dagani, J et al. Do we need oxytocin to treat schizophrenia? A randomized clinical trial. *Schizophrenia Research*. 2016, Vol. 172, pp. 158-164.
182. Jarskog, LF et al. A 12-week randomized controlled trial of twice-daily intranasal oxytocin for social cognitive deficits in people with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2017, Vol. 185, pp. 88-95.
183. Plan d'étude croisé. *Wikipedia.org*. [En ligne] [Citation : 12 Décembre 2020.] [https://fr.wikipedia.org/wiki/Plan\\_d%27étude\\_croisé](https://fr.wikipedia.org/wiki/Plan_d%27étude_croisé).
184. Feifel, D, et al. Adjunctive intranasal oxytocin improves verbal memory in people with schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2012.
185. Ota, M, et al. The effects of adjunctive intranasal oxytocin in patients with schizophrenia. *Postgrad. Med.* 2017, pp. 1-7.
186. Lee, MR et al. Relationship of plasma oxytocin levels to baseline symptoms and symptom changes during three weeks of daily oxytocin administration in people with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2016b, Vol. 172, pp. 165-168.
187. Nave, G, Camerer, C et McCullough, M. Does Oxytocin Increase Trust in Humans? A Critical Review of Research. *Perspect Psychol Sci.* 2015, Vol. 10, pp. 772-789.
188. Conlisk, J. Professor Zak's empirical studies on trust and oxytocin. 2011, Vol. 78, pp. 160-166.
189. Walum, H, Waldman, ID et Young, LJ. Statistical and Methodological Considerations for the Interpretation of Intranasal Oxytocin Studies. *Biological Psychiatry*. 2015, Vol. 79, pp. 251-257.
190. Leng, G et Ludwig, M. Intranasal oxytocin: myths and delusions. *Biological Psychiatry*. 2015.
191. Manning, M et al. Oxytocin and Vasopressin Agonists and Antagonists as Research Tools and Potential Therapeutics. *J. Neuroendocrinol.* 2012, Vol. 24, pp. 609-628.
192. Neumann, ID et Landgraf, R. Balance of brain oxytocin and vasopressin: implications for anxiety, depression, and social behaviors. *Trends in Neurosciences*. 2012, Vol. 35, pp. 649-659.
193. Goldman, MB et Gomes, AM. Divergent effects of two different doses of intranasal oxytocin on facial affect discrimination in schizophrenic patients with and without polydipsia. *Psychopharmacology*. 2011, Vol. 216, pp. 101-110.
194. Lamarque, I et F, Petitjean. La polydipsie chez les schizophrènes. *NERVURE*. 1997, pp. 13-16.
195. Churchland, PS et Winkielman, P. Modulating social behavior with oxytocin: How does it work? What does it mean? *Hormones and Behavior*. 2012, Vol. 61, pp. 392-399.
196. MacEwen, BB. Brain-fluid barriers: relevance for theoretical controversies regarding vasopressin and oxytocin memory research. *Adv. Pharmacol.* 2004, Vol. 50, pp. 655-708.
197. Porges, SW. *Neurobiology and evolution: mechanisms, mediators, and adaptive consequences of caregiving*. s.l. : Oxford University of Press. pp. 53-71.
198. MacDonald, K et MacDonald, TM. The peptide that binds: a systematic review of oxytocin and its prosocial effects in humans. *Harv. Rev. Psychiatry*. 2010, Vol. 18, pp. 1-21.

199. Born, J et al. Sniffing neuro- peptides: a transnasal approach to the human brain. *Nat. Neurosci.* 2002, Vol. 5, pp. 514-516.
200. Macdonald, K et Feifel, D. Oxytocin in schizophrenia: a review of evidence for its therapeutic effects. *Acta Neuropsychiatrica.* 2012, Vol. 24, pp. 130-146.
201. Bales, KL et al. Chronic Intranasal Oxytocin Causes Long-Term Impairments in Partner Preference Formation in Male Prairie Voles. *Biological Psychiatry.* 2013, Vol. 74, pp. 180-188.
202. Greenwood, TA et al. Genome-wide linkage analyses of 12 endophenotypes for schizophrenia from the Consortium on the Genetics of Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry.* 2013, Vol. 170, pp. 521-532.
203. Pré-Pulse Inhibition. *Wikipédia.org.* [En ligne] [Citation : 26 Novembre 2020.] [https://en.wikipedia.org/wiki/Prepulse\\_inhibition](https://en.wikipedia.org/wiki/Prepulse_inhibition).
204. Peters, S, Slattery, DA et al. Dose-dependent effects of chronic central infusion of oxytocin on anxiety, oxytocin receptor binding and stress-related parameters in mice. *Psychoneuroendocrinology.* 2014, Vol. 42, pp. 225-236.
205. Parr, LA and al. Effects of chronic oxytocin on attention to dynamic facial expressions in infant macaques. *Psychoneuroendocrinology.* 2016, Vol. 74, pp. 149-157.
206. Stevens, J. *Storming Heaven: LSD and the American Dream.* Londres : Paladin, 1987.
207. Grinspoon, L et Bakalar, JB. *Psychedelic Drugs Reconsidered.* New York : Basic Books, 1979.
208. Lee, MA et Shlain, B. *Acid Dreams: The Complete Social History of LSD: The CIA, The Sixties, and Beyond.* New York : Grove Weidenfeld, 1992.
209. Crime, Office des Nations Unies contre la drogue et le. *Les conventions internationales relatives au contrôle des drogues.* New-York : Nations Unies, 2014. ST/CND/1.
210. drogues, Commission Globale de Politique en matière de. *La Classification des substances psychoactives : Lorsque la science n'est pas écoutée.* 2019.
211. Hermle, L et al. Mescaline-induced psychopathological, neuropsychological, and neurometabolic effects in normal subjects: experimental psychosis as a tool for psychiatric research. *Biol. Psychiatry.* 1992, Vol. 32, pp. 976-991.
212. Strassman, RJ et Qualls, CR. Dose-response study of N,N- dimethyltryptamine in humans. I. Neuroendocrine, autonomic, and cardiovascular effects. *Arch Gen Psychiatry.* 1994, Vol. 51, pp. 85-97.
213. Vollenweider, FX et al. Positron emission tomography and fluorodeoxyglucose studies of metabolic hyperfrontality and psychopathology in the psilocybin model of psychosis. *Neuropsychopharmacology.* 1997, Vol. 16, pp. 357-372.
214. Carhart-Harris, RL et al. Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012, Vol. 109, pp. 2138-2143.
215. Daumann, J, et al. Neuronal correlates of visual and auditory alertness in the DMT and ketamine model of psychosis. *J Psychopharmacol.* 2010, Vol. 24, pp. 1515-1524.
216. Muthukumaraswamy, SD, Carhart-Harris, RL et al. Broadband cortical desynchronization underlies the human psychedelic state. *J Neurosci.* 2013, Vol. 33, pp. 15171-15183.
217. Palhano-Fontes, F, et al. The psychedelic state induced by ayahuasca modulates the activity and connectivity of the default mode network. 2015, PLoS ONE 10 : e0118143.
218. Preller, KH, Herdener, M et al. The Fabric of meaning and subjective effects in LSD-induced states depend on serotonin 2A receptor activation. *Curr Biol.* 2017, Vol. 27, pp. 451-457.
219. Carhart-Harris, RL, et al. LSD enhances suggestibility in healthy volunteers. *Psychopharmacology.* 2015, Vol. 232, pp. 785-794.
220. Carter, OL, et al. Psilocybin links binocular rivalry switch rate to attention and subjective arousal levels in humans. *Psychopharmacology.* 2007, Vol. 195, pp. 415-424.
221. Griffiths, RR, et al. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double- blind trial. *Psychopharmacology.* 2016, Vol. 30, pp. 1181-1197.
222. MacLean, KA, Johnson, MW et Griffiths, RR. Mystical experiences occasioned by the hallucinogen psilocybin lead to increases in the personality domain of openness. *J Psychopharmacol.* 2011, Vol. 25, pp. 1453-1461.
223. Schmid, Y, et al. Acute effects of lysergic acid diethylamide in healthy subjects. *Biol Psychiatry.* 2015, Vol. 78, pp. 544-553.

224. Komater, M, Schmidt, A et al. Psilocybin biases facial recognition, goal-directed behavior, and mood state toward positive relative to negative emotions through different serotonergic subreceptors. *Biol Psychiatry*. 2012, Vol. 72, pp. 898-906.
225. Nutt, D. Psychedelic drugs - a new era in psychiatry ? *Dialogues Clin. Neurosci.* 2019, Vol. 21(2), pp. 139-147.
226. COMPASS pathways; clinical trials. *Clinicaltrials.org*. [En ligne] Mars 2019. [Citation : 28 Novembre 2020.] <http://compasspathways.com/research-clinical-trials/#psilocybin-therapy>..
227. Hofmann, A, et al. Psilocybin und Psilocin, zwei psychotrope Wirkstoffe aus mexikanischen Rauschpilzen. *Helvetica Chimica Acta*. 1959, Vol. 42, pp. 1557-1572.
228. Hofmann, A. *LSD : My Problem Child*. Oxford, UK : Oxford University Press, 2013.
229. Grinspoon, L et Bakalar, J. The psychedelic drug therapies. *Curr Psychiatr Ther*. 1981, Vol. 20, pp. 275-283.
230. Sessa, B et Nutt, D. Making a medicine out of MDMA. *Br J Psychiatry*. 2015, Vol. 206, pp. 4-6.
231. Maps. *maps.org*. [En ligne] 2020. [Citation : 28 Novembre 2020.] <https://maps.org/>.
232. Moreno, FA, et al. Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006, Vol. 67, pp. 1735-1740.
233. Kaelen, M, et al. The hidden therapist: Evidence for a central role of music in psychedelic therapy. *Psychopharmacology*. 2017, Vol. 235 (2), pp. 505-519.
234. Watts, R, et al. Patients' accounts of increased "connectedness" and "acceptance" after psilocybin for treatment-resistant depression. *J Humanist Psychol*. 2017, Vol. 57, 5, pp. 520-564.
235. Carbonaro, TM, Bradstreet, MP et Barrett, FS. Survey study of challenging experiences after ingesting psilocybin mushrooms: Acute and enduring positive and negative consequences. *J Psychopharmacol*. 2016, Vol. 30, 12, pp. 1268-1278.
236. Peut-on faire un bad trip avec le cannabis ? *drogues-info-service.fr*. [En ligne] [Citation : 28 Novembre 2020.] <https://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/Les-questions-les-plus-frequentes-sur-le-cannabis/Peut-on-faire-un-bad-trip-avec-du-cannabis>.
237. Neuroscience based nomenclature. *itunes.apple.com*. [En ligne] Mars 2020. [Citation : 6 Décembre 2020.] <https://itunes.apple.com/us/app/nbn2/id927272449?mt=8>..
238. Carhart-Harris, RL et Goodwin, GM. The therapeutic potential of psychedelic drugs: past, present, and future. *Neuropsychopharmacology*. 2017, Vol. 11, p. 241.
239. Ly, C, et al. Psychedelics promote structural and functional neural plasticity. *Cell Rep*. 2018, Vol. 23, pp. 3170-3182.
240. Carhart-Harris, RL, et al. Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. *Sci Rep*. 2017, Vol. 7, 1.
241. Green, AR, et al. The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy"). *Pharmacol. Rev*. 463-508, 2003, Vol. 55, 3.
242. Carhart-Harris, RL, et al. The effects of acutely administered MDMA on spontaneous brain function in healthy volunteers measured with arterial spin labelling and BOLD resting-state functional connectivity. *Biol Psychiatry*. 2015, Vol. 78, 8, pp. 554-562.
243. Allorge, Delphine. Toxicologie 4A Pharmacie : Généralités sur les hallucinogène et le LSD. *Support de cours (UE1.3 Toxicologie)*. 2020/2021.
244. le LSD. *drogues-info-service.fr*. [En ligne] [Citation : 2 Décembre 2020.] <https://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/Le-dico-des-drogues/LSD>.
245. Grinspoon, L et Bakalar, J. *Psychedelic drugs reconsidered*. s.l. : New York : Basic Books, 1981.
246. McKenna, Dennis et Riba, Jordi. New World Tryptamine Hallucinogens and the Neuroscience of Ayahuasca. *Curr Top Behav Neurosci*. 2018, Vol. 36, pp. 283-311.
247. Passie, T, et al. The pharmacology of psilocybin. *Addic Biol*. 2002, Vol. 7, pp. 357-364.
248. Passie, T et al. The pharmacology of lysergic acid diethylamide: a review. *CNS Neurosci Ther*. 2008, Vol. 14, pp. 295-314.
249. Hintzen, A et Passie, T. The pharmacology of lysergic acid diethylamide: a critical review. *New York : Oxford University Press / Beckley Foundation*. 2010.
250. Nichols, D. Hallucinogens. *Pharmacol ther*. 2004, Vol. 101, pp. 131-181.
251. Gonzalez-Maeso, J, Ang, R et al. Identification of a serotonin/glutamate receptor complex implicated in psychosis. *Nature*. 2008, Vol. 452, pp. 93-97.

252. Moreno, J et al. Metabotropic glutamate mGlu2 receptor is necessary for the pharmacological and behavioral effects induced by hallucinogenic 5-HT<sub>2A</sub> receptor agonists. *Neurosci Lett*. 2011, Vol. 493, pp. 76-79.
253. Allorge, Delphine. Ecstasy et designer drugs. *Support de cours UE 1.3 Toxicologie 4A Pharmacie*. 2020/2021.
254. Monoamine Oxydase. *Wikipédia.fr*. [En ligne] [Citation : 6 Décembre 2020.] [https://fr.wikipedia.org/wiki/Monoamine\\_oxydase](https://fr.wikipedia.org/wiki/Monoamine_oxydase).
255. Ecstasy / MDMA. *Drogues-info-service.fr*. [En ligne] [Citation : 6 Décembre 2020.] <https://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/Le-dico-des-drogues/Ecstasy-MDMA>.
256. Asser, P, et al. Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases. *J Nerv Men Dis*. 2014, Vol. 202, pp. 513-520.
257. Griffiths, RR, et al. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *J Psychopharmacol*. 2016, Vol. 30, pp. 1181-1197.
258. Kvam, TM, Stewart, L et al. Psychedelic drugs and the treatment of anxiety, depression and addiction. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2018, Vol. 17.
259. Grob, CS, et al. Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Arch Gen Psychiatry*. 2011, Vol. 68, pp. 71-78.
260. Ross, S, et al. Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *Psychopharmacol*. 2016, Vol. 30, pp. 1165-1180.
261. Orsolini, L, et al. The “endless trip” among the NPS users: psychopathology and psychopharmacology in the hallucinogen-persisting perception disorder. a systematic review. *Front Psychiatry*. 2017, Vol. 8, 240.
262. Krebs, TS et Johansen, PO. Psychedelics and mental health: a population study. *PLoS One*. 2013, Vol. 8, e63972.
263. Hendricks, PS, CB Thorne, CB Clark et al. Classic psychedelic use is associated with reduced psychological distress and suicidality in the United States adult population. *J Psychopharmacol*. 2015, Vol. 29, pp. 280-288.
264. Studerus, E, et al. Acute, subacute and long-term subjective effects of psilocybin in healthy humans: a pooled analysis of experimental studies. *J Psychopharmacol*. 2011, Vol. 25, pp. 1434-1452.
265. Cohen, S. Lysergic acid diethylamide: side effects and complications. *J Nerv Ment Dis*. 1960, Vol. 130, pp. 30-40.
266. Johnson, M, Richards, W et Griffiths, R. Human hallucinogen research: guidelines for safety. *J Psychopharmacol*. 2008, Vol. 22, pp. 603-620.
267. MDMA-Assisted Psychotherapy Study Protocols. *maps.org*. [En ligne] [Citation : 9 Décembre 2020.] <https://maps.org/research/mdma>.
268. Monson, Candice M, et al. MDMA-facilitated cognitive-behavioural conjoint therapy for posttraumatic stress disorder: an uncontrolled trial. *European Journal of Psychotraumatology*. 2020, Vol. 11.
269. Gorman, I, et al. Posttraumatic growth after MDMA-Assisted psychotherapy for posttraumatic stress disorder. *Journal of Traumatic Stress*. 2, 2020, Vol. 33, pp. 161-170.
270. Mithoefer, MC, et al. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for post-traumatic stress disorder in military veterans, firefighters, and police officers: A randomised, double-blind, dose-response, phase 2 clinical trial. *The Lancet Psychiatry*. 2018, Vol. 5, pp. 486-497.
271. Wagner, MT, et al. Therapeutic effect of increased openness: Investigating mechanism of action in MDMA-assisted psychotherapy. *Journal of Psychopharmacology*. 2017, Vol. 31, pp. 967-974.
272. Miller, G. The Promise and Perils of Oxytocin. *Science*. 18 Janvier 2013, Vol. 339, pp. 267-269.
273. Appel à candidature Cannabis thérapeutique. *ansm.sante.fr*. [En ligne] [Citation : 18 Décembre 2020.] <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Cannabis-medical-l-ANSM-lance-l-appel-a-candidatures-pour-les-fournisseurs-Point-d-Information>.

274. Dépression, troubles du sommeil, anxiété... les inquiétants effets psychiques de la pandémie et du confinement. *Lemonde.fr*. [En ligne] [Citation : 18 Décembre 2020.] [https://www.lemonde.fr/planete/article/2020/11/26/anxiete-depression-stress-post-traumatique-la-pandemie-de-covid-19-a-un-fort-impact-sur-la-sante-mentale\\_6061148\\_3244.html](https://www.lemonde.fr/planete/article/2020/11/26/anxiete-depression-stress-post-traumatique-la-pandemie-de-covid-19-a-un-fort-impact-sur-la-sante-mentale_6061148_3244.html).
275. Ettinger, Ulrich, Hurlermann, René et Chan, Raymond CK. Oxytocin and Schizophrenia Spectrum Disorders. *Curr Top Behav. Neurosci.* 2018, Vol. 35, pp. 515-527.
276. The psychedelic drug therapies. .
277. Grob, CS et al. Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Arch Gen Psychiatry.* Jan 2011, Vol. 68, pp. 71-78.



# ANNEXES

Annexe 1 : Résumé des effets sociaux de l'administration aiguë d'ocytocine (OT) chez l'homme  
(J.A Bartz, J.Zaki, N.Bolger and K.N Ochsner : Social effects of oxytocin in humans : context and person matter. Trends in Cognitive Science, July 2011, Vol.15, No.7 : 301-309)

## Review

Trends in Cognitive Sciences July 2011, Vol. 15, No. 7

**Table 1. Summary of the social effects of acute oxytocin (OT) administration in humans**

SOCIAL COGNITION						
Ref. <sup>1</sup>	Phenomenon	Procedure/Task	OT Effect <sup>2</sup>	OT Moderated <sup>3</sup>	Moderator	Sample <sup>4</sup>
[19]	Social memory	Memory for faces	Null	Yes	Expression valence	M
[20]	Social memory	Memory for faces	Sig	Yes	Mnemonic task	M
[21]	Social memory	Memory for facial identity and expression	Sig	Yes	Mnemonic task and expression valence	M & F
[23]	Social memory	Memory for words	Sig	Yes	Mnemonic task and word type	M
[29]	Emotion recognition	Identify emotion in photos	Null	No		M
[5]	Emotion recognition	RMET	Sig	Yes	Item difficulty	M
[28]	Emotion recognition	Empathic accuracy	Null	Yes	Baseline social competence	M
[30]	Emotion recognition	RMET	Sig	Yes	Item difficulty	M; ASD
[24]	Emotion detection	Recognition of emotion / morphed faces task	Sig	Yes	Expression valence	M & F
[26]	Emotion detection (early stage)	Detection of emotional faces	Null	No		M & F
[25]	Emotion detection	Morphed emotional faces: emotion classification + RT	Sig	Yes	Expression valence	M
[27]	Emotion detection (early stage)	Detection of angry and happy faces	Sig	Yes	Expression valence	M
[31]	Affect sharing	Neural and behavioral empathy for pain	Null	No		M
[29]	Affect sharing	Self-reported emotion sharing	Sig	No		M
PROSOCIALITY						
Ref.	Phenomenon	Procedure/Task	OT Effect	OT Moderated	Moderator	Sample
[4]	Trust behavior	Trust Game; \$ transfer	Sig	No		M
[40]	Trust behavior (following trust violation)	Trust Game; \$ transfer	Sig	No		M
[38]	Trust behavior	Trust game; \$ transfer	Sig	Yes	Opponent reliability	M
[39]	Trust behavior	Confidential information	Sig	No		M
[35]	Trust behavior/ cooperation	AG; decisions with \$ consequences	Null	Yes*	BPD/anxious attachment	M & F; BPD*
[34]	Trust behavior/ cooperation	CG (AG) and PD; decisions with \$ consequences	Null	Yes*	Opponent familiarity	M & F
[36] (Study 1)	Trust behavior/ cooperation/altruism	IPD-MD; \$ decisions	N.A.	Yes	Opponent: in- vs. out-group	M
[36] (Study 2)	Trust behavior/ cooperation/altruism	IPD-MD; decisions with \$ consequences	N.A.	Yes	Opponent: in- vs. out-group	M
[36] (Study 3)	Trust behavior/ cooperation/altruism	BG-PD; cooperation	N.A.	Yes*	Opponent: in- vs. out-group	M
[37]	Generosity	UG; \$ decisions	Sig	No		M
[37]	Altruism	DG; \$ decisions	Null	No		M
[46]	Social-emotional responses	Competitive game of chance; envy	Sig	Yes*	Losing (vs. winning)	M & F
[46]	Social-emotional responses	Competitive game of chance; gloating	Sig	Yes*	Winning (vs. losing)	M & F
[47]	Social-emotional responses	Aversive conditioning task	Sig	No		M
[48]	Social-emotional responses	Associative learning task; reduced aversion to faces	Null	Yes	Facial expression (angry)	M
[35]	Social perception	AG; partner strategy expectations/trust	Null	Yes*	BPD/anxious attachment	M & F; BPD*
[34]	Social perception	CG (AG) and PD; partner strategy expectations	Null	Yes	Opponent familiarity	M & F
[36] (Study 1)	Social perception	IPD-MD; partner strategy expectations	N.A.	Yes	Opponent: in- vs. out-group	M
[36] (Study 2)	Social perception	IPD-MD; partner strategy expectations	N.A.	Yes	Opponent: in- vs. out-group	M
[42]	Social perception	Cyberball (modified); trust, preference	N.A.	Yes	Partner: 'good' vs. 'bad'	M & F; ASD
[41]	Social perception	Faces (strangers); trustworthiness	Sig	No		M & F

Table 1 (Continued)

PROSOCIALITY						
Ref.	Phenomenon	Procedure/Task	OT Effect	OT Moderated	Moderator	Sample
[41]	Social perception	Faces (strangers); attractiveness	Sig	No		M & F
[20]	Social perception	Faces (strangers); approachability	Null	No		M
[45]	Social perception	Subjective feelings of attachment (AAP) security	Sig	Yes	Preoccupied attachment	M
[44]	Social perception	Memories of maternal care (PBI) and closeness (IOS)	Null	Yes*	Anxious attachment	M
[43] (Study 1)	Social perception/ in-group favoritism	IAT	Null	Yes*	Target: in- vs. out-group	M
[43] (Study 2)	Social perception/ in-group favoritism	IAT	Null	Yes	Target: in- vs. out-group	M
[43] (Study 3)	Social perception/ in-group favoritism	Infrahumanization task	Null	Yes	Target: in- vs. out-group	M
[43] (Study 4)	In-group favoritism	MCDT	Null	Yes	Target: in- vs. out-group	M
[43] (Study 5)	In-group favoritism	MCDT	Null	Yes	Target: in- vs. out-group	M
[50]	Social perception/ attention	Biological motion	Sig	No		M & F
[22]	Social perception/ attention	Constructive-recognition task; recognition and categorization of sex and relationship words	Sig	Yes	Word type and valence	M
[42]	Social awareness	Cyberball (modified); ball tosses to 'good' player	Sig	No		M & F; ASD
[42]	Face processing/ attention	Gaze to eye region	Sig	No		M & F; ASD
[51]	Face processing/ attention	Gaze to eye region	Sig	No		M
[49]	Response to rejection	Cyberball	Null	No		M & F
[49]	Social motivation	Cyberball; desire for future engagement	Null	Yes	Being included (vs. ostracized)	M & F
[53]	Positive communication behavior	Couple conflict discussion	Sig	No		M & F

Abbreviations (in alphabetical order): AAP, Adult Attachment Projective Picture System; AG, assurance game; BG-PD, between group prisoners' dilemma; BPD, Borderline Personality Disorder; CG, coordination game; DG, dictator game; IAT, implicit association test; IOS, Inclusion of Other in Self scale; IPD-MD, intergroup prisoners' dilemma maximizing differences game; MCDT, moral choice dilemma task; PBI, Parental Bonding Instrument; PD, prisoners' dilemma game; RMET, Reading the Mind in the Eyes Test; RT, reaction time and UG, ultimatum game.

<sup>1</sup> In general each row reflects one publication, however, if more than one study is conducted in a single publication or more than one primary outcome is reported in a study (e.g. trust perceptions and cooperative behavior), then each study/outcome is listed on a separate row because it is sometimes the case that one outcome in a study will be positive but another will be null, or one outcome will be moderated and another will not.

<sup>2</sup> The 'OT Effect' column lists whether oxytocin (OT) exerts a significant main effect (Sig) versus no significant main effect (Null) on the outcome reported irrespective of any moderating factors. 'N.A.' is used for studies where the main effect of OT is not reported.

<sup>3</sup> The 'OT Moderated' column indicates whether the effect of OT is significantly moderated by situational or individual difference factors. In this column we also indicate (with an asterisk) whether OT produces a negative (i.e. antisocial or not-prosocial) effect overall or for any group of participants in the study.

<sup>4</sup> This column indicates the sample population characteristics, both in terms of gender and whether the sample involves a clinical population; an asterisk is used to indicate whether gender or population moderated the effects of OT.



Université  
de Lille

Faculté de Pharmacie  
de Lille

3 rue du Professeur Lagasse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
☎ 03 20 96 40 40  
<http://pharmacie.univ-lille.fr/>



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : Camille Marie ROGER INE : 21000515

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 10/11/2020 à 18h30 Amphithéâtre ou salle : Cazin

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

Avis du directeur de thèse

Nom : BROUSSE

Prénom : Laurence

☒ Favorable

☐ Défavorable

Motif de l'avis défavorable : N/A

Date : 14 décembre 2020

Signature :

Avis du président du jury

Nom : COURET CUISSE

Prénom : Algis

☒ Favorable

☐ Défavorable

Motif de l'avis défavorable : N/A

Date : 17.12.2020

Signature :

Décision du Doyen

☒ Favorable

☐ Défavorable



Le 7/1/2021  
Le Doyen  
  
B. DÉCAUDIN

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

NAV 2020



Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2020/2021

**Name** : Roger  
**Surname** : Camille

**Title** : Utilisation des circuits neurobiologiques de l'attachement et de la récompense pour traiter ou soulager des maladies ou troubles affectant les liens sociaux et comportementaux.

**Key words** : Attachement – Circuit de la récompense - Ocytocine – Autisme – Dépression – LSD – comportement prosocial.

---

**Abstract :**

Love in all its forms is a powerful bond of attachment felt and nurtured by all human beings. The neurobiological circuits linked to this phenomenon are described with increasing precision and offer a good perspective for understanding the mechanisms underlying human bonds, and what they lack when these circuits no longer function properly.

The aim of this thesis is to provide an introduction to the link between human attachment and the possibility of studying alternative therapies using neurohormones or drugs, such as psychedelics or MDMA, in diseases or disorders that affect attachment bonds and pro-social behaviour, and which are a source of suffering in patients suffering from them.

---

**Membres du jury :**

**Président** : Monsieur Régis Courtecuisse, Professeur des Universités en Sciences végétales et fongiques

**Membre extérieur** : Madame Jade Pacheco, Docteur en Pharmacie –Amgen

**Directeur de thèse** : Madame Laureen Brousse, Docteur en Pharmacie - Vectans Pharma

Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2020/2021

**Nom :** ROGER  
**Prénom :** Camille

**Titre de la thèse :** Utilisation des circuits neurobiologiques de l'attachement et de la récompense pour traiter ou soulager des maladies ou troubles affectant les liens sociaux et comportementaux.

**Mots-clés :** Attachement – Circuit de la récompense - Ocytocine – Autisme – Dépression – LSD – comportement prosocial.

---

**Résumé :**

L'amour sous toutes ses formes est un lien puissant d'attachement ressenti et entretenu par tous les êtres humains. Les circuits neurobiologiques liés à ce phénomène sont décrits avec de plus en plus de précision et offrent de belles perspectives pour comprendre les mécanismes qui sous-tendent les liens humains, et ce qu'ils leur fait défaut lorsque ces circuits ne fonctionnent plus correctement. Il s'agit dans cette thèse d'offrir une introduction au lien entre l'attachement humain, et la possibilité d'étudier des thérapies alternatives par des neuro-hormones ou des drogues, telles que les psychédéliques ou la MDMA, dans des maladies ou troubles qui affectent les liens d'attachement et les comportements pro-sociaux, et source de souffrance chez les patients qui en sont atteints.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur Régis Courtecuisse, Professeur des Universités en Sciences végétales et fongiques

**Membre extérieur :** Madame Jade Pacheco, Docteur en Pharmacie –Amgen

**Directeur de thèse :** Madame Laureen Brousse, Docteur en Pharmacie - Vectans Pharma