

Théories de l'Attachement

Le point de vue neurobiologique

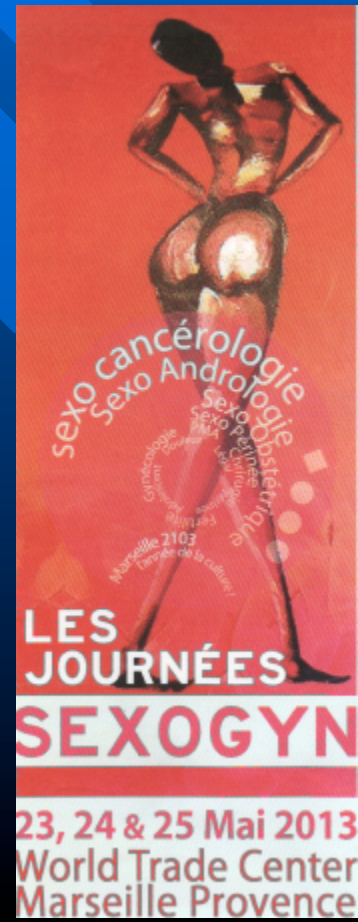
Dr. J. FARISSE jean.farisse@ap-hm.fr

P.H. Service Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie d'Adultes Pr C. LANÇON
Médecin Référent CRIR-AVS - (C.H.U. Ste Marguerite)

Absence de conflits d'intérêt

« Ou bien, j'en ai suffisamment... pour qu'ils se neutralisent entre eux... »

*Les Journées SEXOGYN – 23-25 Mai 2013
World Trade Center – Marseille Provence*



**A
T
T
A
C
H
E
M
E
N
T**

=> Attention...

=> Théorie Dopaminergique

=> Théorie Ocytocinergique

=> Anatomie

=> Contributions Animales

=> Humains => Applications

=> Endocrinologie et neuro-anatomie fonctionnelle

=> Maladies psychiatriques ?

=> Expérimentation

=> Nouveautés

=> Tentative de modélisation...

**{
Petit => Parent
Parent => Petit
Lien chez Adulte**



Anniversaire : 20/04/43

ATTENTION...



L'attachement ... en Psychiatrie



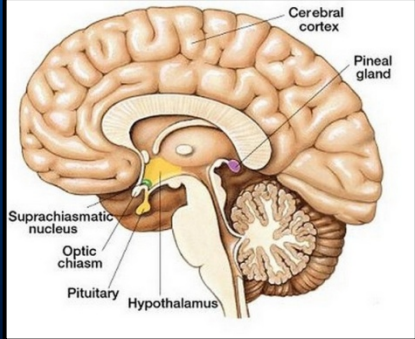
Peinture de Tony Robert-Fleury 1837-1912



L'attention ...
en Neurobiologie



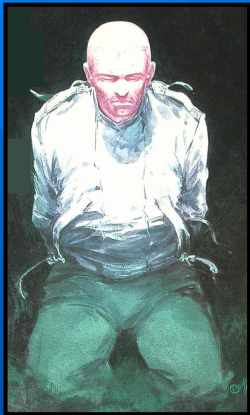
Philippe PINEL 1745-1826



Glande pinéale = Epiphyse
=> Hypophyse

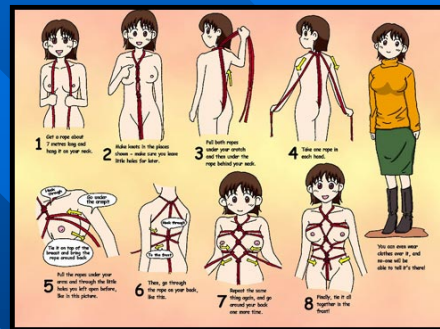
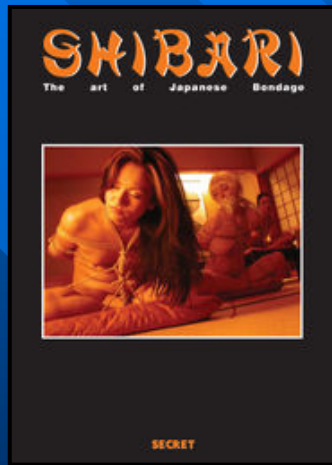


ATTENTION...



La Contention ou l'attachement ?

Le fantasme...



**La formalisation
du lien ...
Comportement
social
Sexologie...**



THEORIE DOPAMINERGIQUE

Principes fondamentaux

1. **Liens sociaux = Bases du développement / Fonction de survie**
2. **Lien d'Attachement \Leftarrow Construction psychologique**
 - Réduction des pulsions (angoisse)
 - Circuits de renforcement (plaisir)
3. **Fonction adaptative \Rightarrow suivent évolution sociale (histoire humanité)**
4. **Interactions entre lien d'attachement et comportement d'exploration**
5. **Attachement proportionnel aux interactions sociales et non à la réponse aux seuls besoins primaires**

Fonction adaptative:

Apprentissage de réactions lors de dangers interactions répétées avec la FA

Activation du comportement d'attachement si peur/danger

- Présence de la FA permet de rassurer le bébé
- Indisponibilité de la FA majore l'anxiété
- Anxiété de la répétition de l'indisponibilité des FA en cas d'alarme

THEORIE DOPAMIERGIQUE

4 types d'attachement

- **Secure:** enfant en confiance par rapport à la disponibilité de la FA en cas d'alerte
- **Évitant:** enfant semblant autonome par rapport à la FA (peu de sollicitations)
- **Ambivalent:** enfant présentant un hyper attachement anxieux (réponse variable de la FA en cas d'alerte)
- **Confus:** manifestation violente lors de l'absence de la FA mais peu d'échange en sa présence



Attachement sécure

- ➔ Intériorisation des FA
- ➔ Développement de l'autonomie
- ➔ Capacité d'aller vers de nouveaux objets d'attachement



Attachement insécure

- ➔ Risque de développer une pathologie du lien
- ➔ Angoisse de séparation, difficulté à l'autonomisation

THEORIE DOPAMIERGIQUE

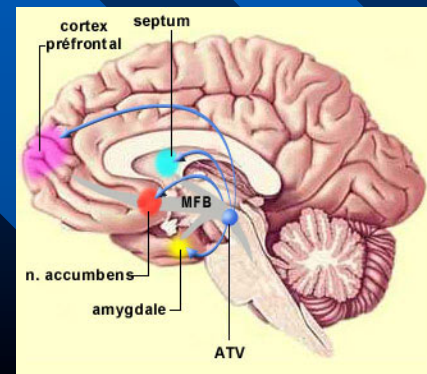
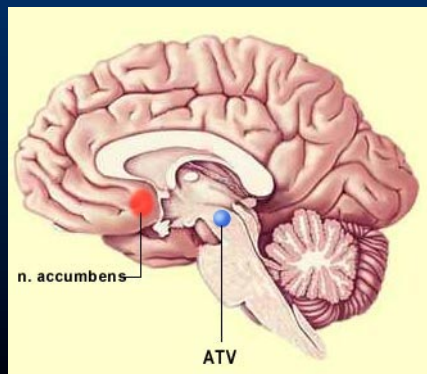
Continuité entre forme infantiles de dépendance à la FA et vulnérabilité aux addictions

- Attachement non sécure de l'enfant à la FA = perturbation précoce du narcissisme
- Pas d'intériorisation d'une mère interne protectrice = toxique comme objet interne sécurisant
- Possibilité d'éviter les relations d'objets par une conduite maîtrisable, répétable à volonté

➔ Mécanisme du processus addictif

Dopamine DA

- Circuit de la récompense essentiellement DA
 - Corps cellulaires des neurones DA au niveau du ATV
 - Axones au niveau du CPF, amygdale et noyau accumbens (Nac)
 - Pour tout stimulus plaisant
 - Pour anticipation de stimulus plaisant
- } Libération de DA au niveau du Nac



THEORIE DOPAMIERGIQUE

Du maternage à la vulnérabilité aux addictions

Hypothèse:

Maternage inadapté → Attachement insécure

→ Vulnérabilité aux addictions

Explications

Modèles analytiques et comportementaux (mécanismes neurobiologiques ?)

Résultats des expériences de séparation

- Plus grande réactivité au stress physique et biologique
- Consommation plus importante d'alcool et d'opiacés, majoration (contextes de stress)
- Anomalie (quantité et qualité) du circuit de la récompense

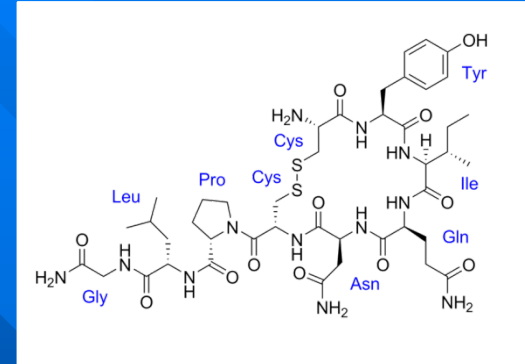
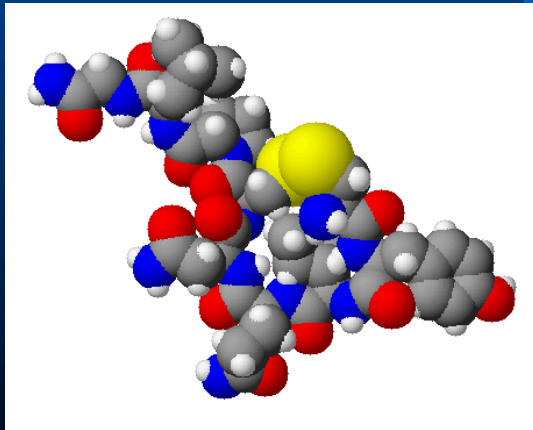
- Importance d'un attachement sécure
- Hypothèse analytique confirmée par les données neurobiologiques
- ➔ Les anomalies d'attachement précoces favorisent des anomalies du circuit de la récompense entraînant une vulnérabilité supérieure au stress et aux addictions

THEORIE OCYTOCINERGIQUE

Ocytocine = Neuropeptide de 9 AA synthétisé dans l'hypothalamus (N supra-optique et paraventriculaire)
Structure proche de la vasopressine

Cibles périphériques

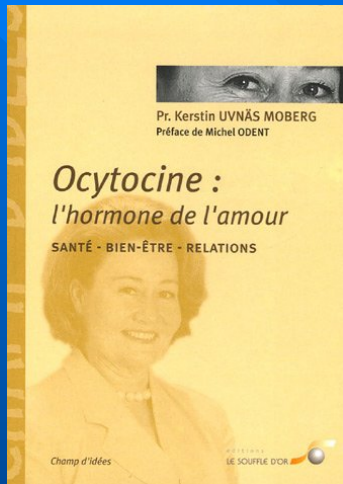
- Accélération du travail
- Expulsion placenta
- Rétraction placenta
- Ejection lait



Effets comportementaux

- Favorise liens sociaux/affectifs
- Maternage
- Mémoire sociale
- Pro-solidaire
- Réduction agressivité
- ↑ Appétit , ↓ Tension artérielle
- ↓ Sensibilité à la douleur
- ↑ Empathie, ↑ altruisme + coopération

THEORIE OCYTOCINERGIQUE



NutriNeuro

Option L3 **BIOLOGIE, Neurosciences comportementales et éthologie - 2012**

Neurobiologie de l'attachement, du lien social et de l'empathie

Muriel Darnaudéry
Lab. Nutrition & Integrative Neurobiology (NutriNeuro), INRA
Université de Bordeaux 2

oned
Observatoire national de l'enfance en danger
www.oned.gouv.fr

La Théorie de l'Attachement : Une approche conceptuelle au service de la Protection de l'Enfance

DOSSIER THÉMATIQUE
Coordonné par Nathalie SAVARD

2010

Assemblée des DÉPARTEMENTS DE FRANCE

GIP Enfance en Danger

BP 30302 - 75023 PARIS Cedex 17 - Tél : 01 56 14 22 50 - Fax : 01 45 41 38 01

www.oned.gouv.fr
Observatoire national de l'enfance en danger

Article de synthèse
Rev Neuropsychol
2010 ; 2 (2) : 133-44

Mécanismes neurophysiologiques impliqués dans l'empathie et la sympathie

Neural mechanisms mediating empathy and sympathy

Jean Decety

Départements de psychologie et de psychiatrie, Université de Chicago, 5848 S. University Avenue, Chicago, IL 60637, États-Unis
<http://scrn.org>
<decety@uchicago.edu>

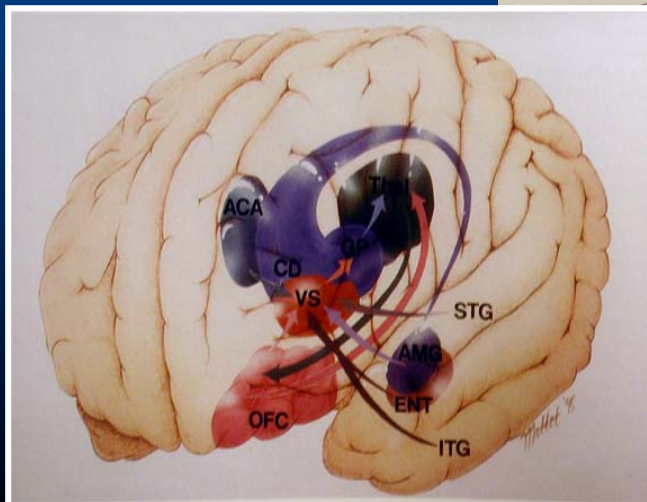
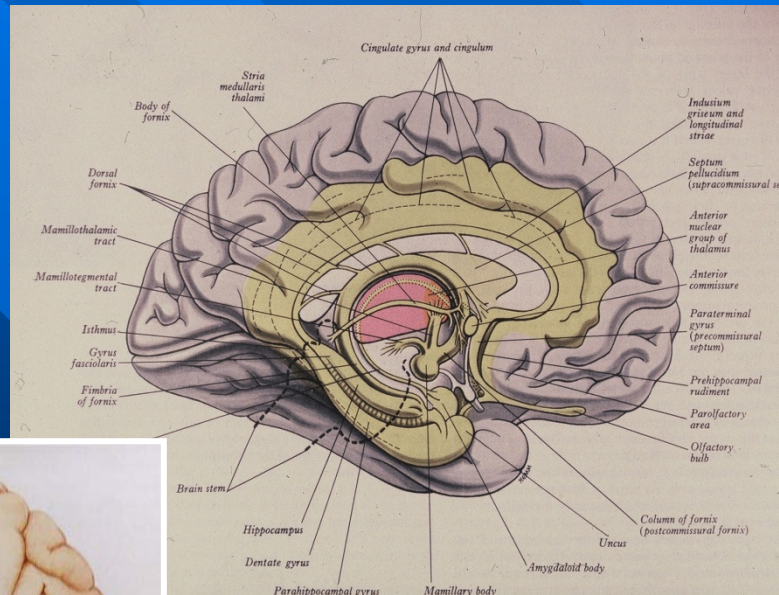
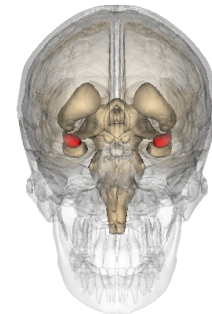
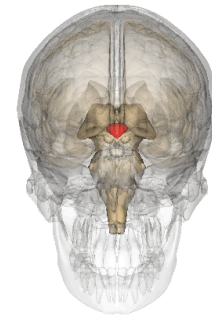
De la théorie de l'attachement à la neurobiologie de l'addiction

DIU Addictologie
C Nauczyciel, CCA Psychiatrie

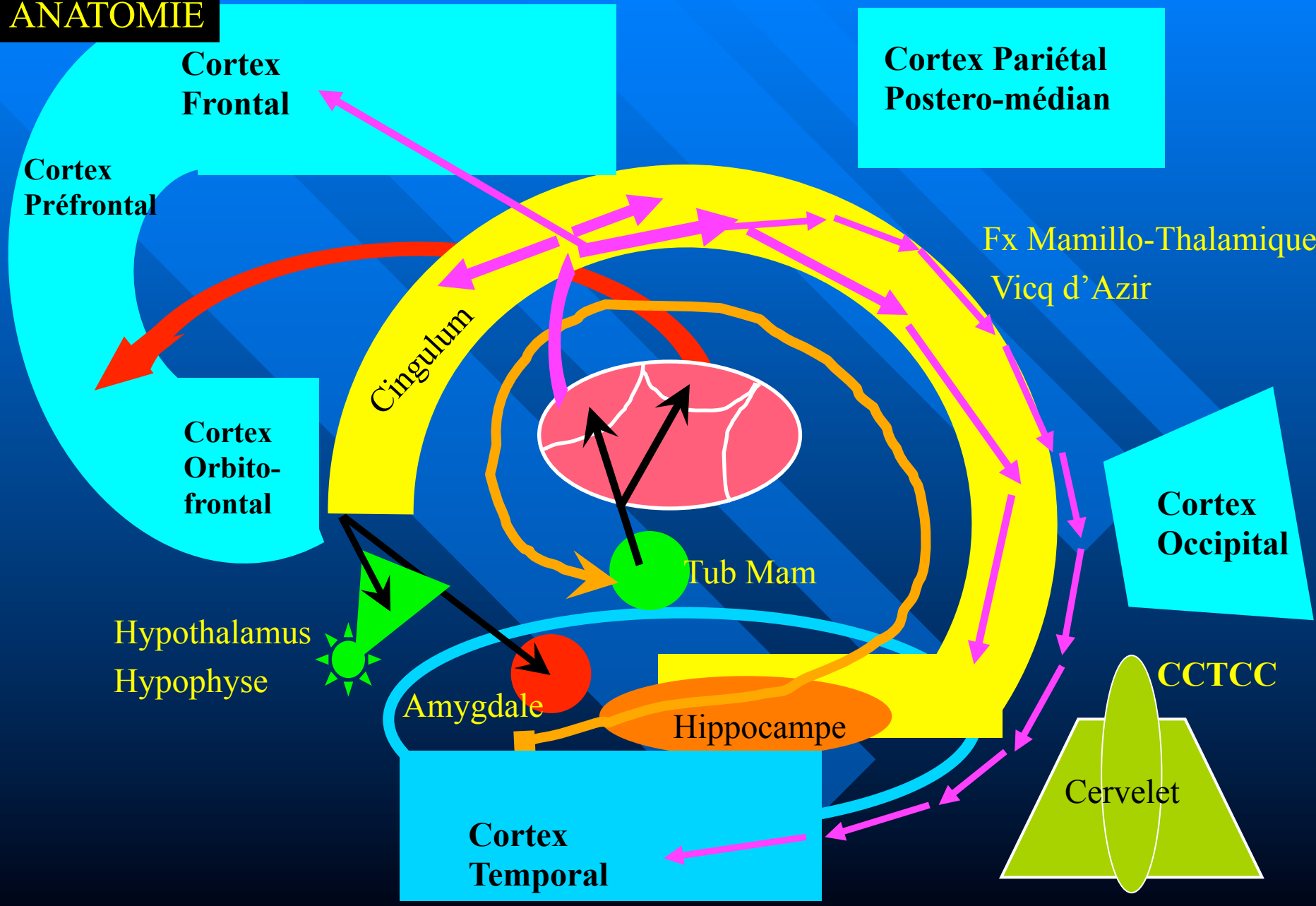
ANATOMIE

Le Système limbique

Papez [1937] : hippocampe, fornix, corps mamillaire, N Ant Thalamus, gyrus cingulaire,
+ extension :
Amygdale, septum, Région ant basale, N accumbens,
Cx orbito-frontal



ANATOMIE



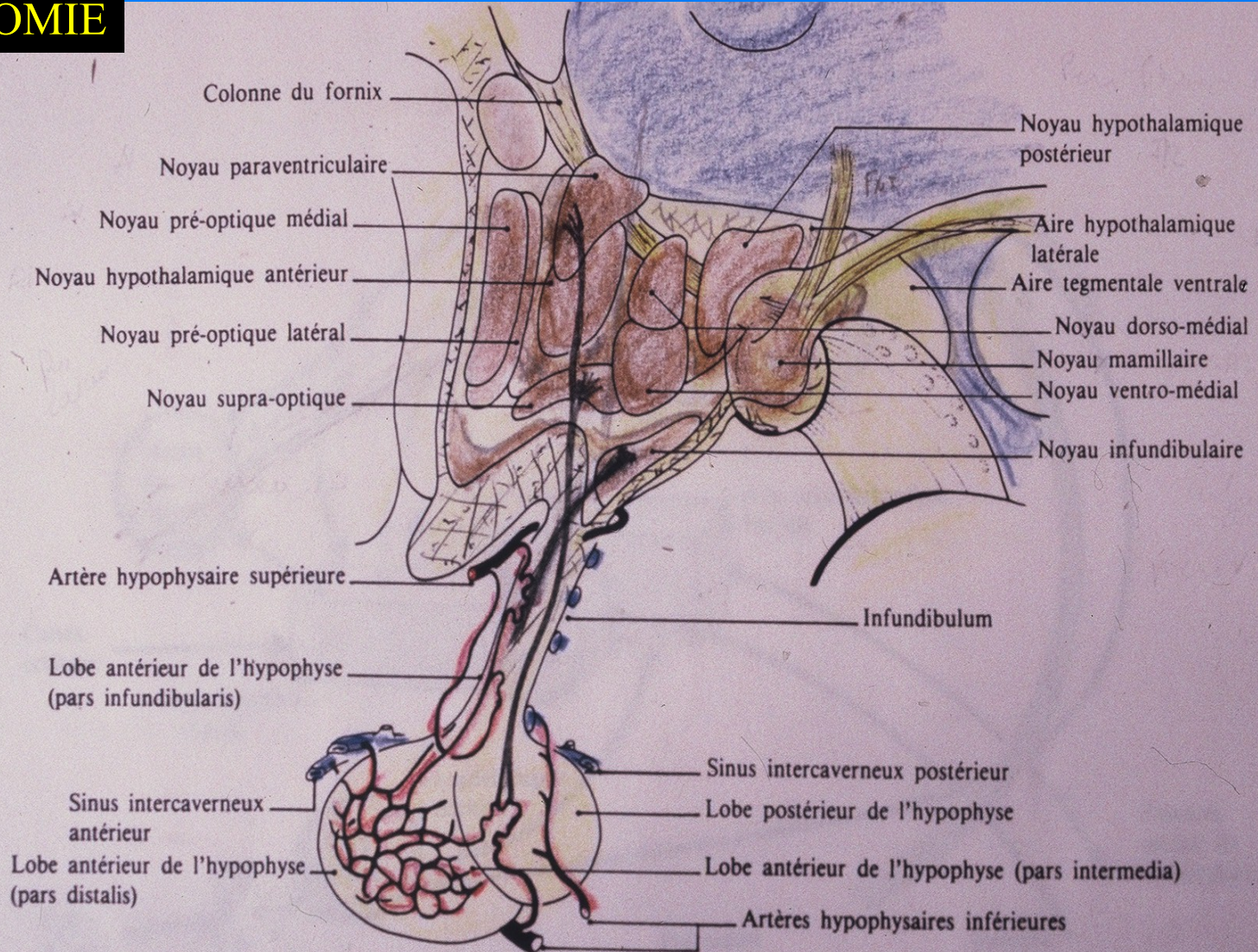


Fig. 5. Les noyaux hypothalamiques et les relations hypothalamo-hypophysaires (d'après Nieuwenhuys et coll (1978). The human central nervous system. Springer Verlag, Berlin, p 197).

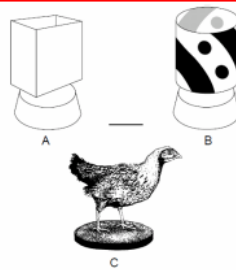
CONTRIBUTION ANIMALES

Attachement Petit => Parent

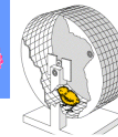
Empreinte visuelle chez le poussins

Pendant une fenêtre développementale particulière, le poussin qui vient de naître, présente une empreinte visuelle, qui se manifeste par le fait qu'il suit sélectivement sa mère.

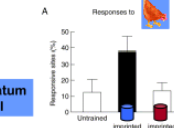
- ☞ 12-42h après la naissance.
- ☞ rôle crucial des stimuli visuels et auditifs
- ☞ mise en jeu de l'hyperstriatum ventral



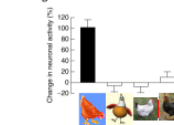
- ☞ Rôle de l'hyperstriatum Ventral
- ☞ catécholamines
- ☞ testostérone



% de neurones répondant au stimulus



Changement dans l'activité des neurones



Horn G. Visual imprinting and the neural mechanisms of recognition memory. Trends Neurosci. 1998 Jul;21(7):300-5.

Attachement chez le ratons

- ☞ Rôle crucial des stimuli olfactifs.
- ☞ Rôle de structures corticales ?
- ☞ Rôle de l'ocytocine ; vasopressine

Chez le raton capable de sortir du nid (>10jours), il existe 2 circuits distincts pour l'apprentissage d'un conditionnement classique olfactif :

- ☞ le bulbe olfactif = préférence
- ☞ l'amygdale = aversion

La présence ou non de la mère détermine quel circuit est activé :

- ☞ présence = bulbe olfactif (préférence)
- ☞ absence = amygdale (aversion)

La présence de la mère supprime la libération de corticostérone et conduit à une préférence.

Neurobiologie de l'attachement chez le raton



Importance de l'apprentissage de l'odeur maternelle pour la survie du petit.

La mère est capable de modifier le circuit de l'apprentissage de la peur chez le petit.

21 jours de lactation

Reste au nid
1-9 jours



Sort du nid
10-17 jours



Sevrage
18-21 jours



Corticostérone
Hypersensible period

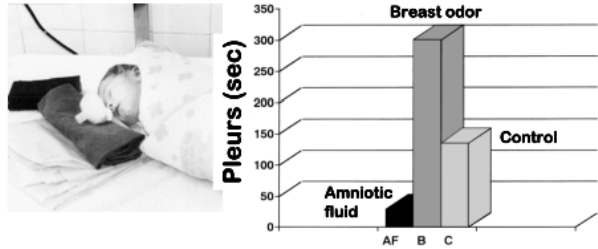


© 12.3rf.com

HUMAINS => APPLICATIONS ?

Attachement Petit => Parent

Reconnaissance olfactive précoce par le nouveau-né

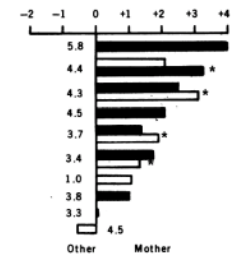


☞ 30 min après la naissance l'odeur du liquide amniotique calme le nouveau-né

AP (PAP study). A sterile cotton cloth (~ 2x2 cm) was moistened with the baby's own AF that had been collected in a receptacle at delivery. This cloth was attached to cover a nipple of a plastic breast (~ 8x8 cm) that was placed approximately 2 cm from the baby's nose. The cloth used remained in his nostrils throughout the observation period, and never came into direct physical contact with the baby.
 B (Breast odor). At least 2 h prior to delivery, a cotton cloth (20x15 cm) was taped directly over one side of the mother's bare chest so that it covered one breast including the areola region (but not the nipple) and the surrounding axillary region. This stimulus cloth was removed after delivery and presented to the baby during the observation period in the same manner as described for condition AF (Fig. 1).
 C (Control condition). The babies in this condition remained on the moisturizer table with no additional treatment throughout the observation period (i.e. they were not exposed to either an odor stimulus or the supporting stimuli).

Soothing effect of amniotic fluid smell in newborn infants. Varendi H, Christensson K, Porter RH, Winberg J. Early Hum Dev. 1998 Apr 17;51(1):47-55.

Reconnaissance auditive précoce par le nouveau né



☞ Les épisodes de succion sont plus long lorsqu'on fait écouter la voix de la mère que la voix de la mère d'un autre enfant.
 ☞ Ensuite on ne présente la voix de la mère que lorsque le bébé se met à têter après un son: ↑ des épisodes de tétées permettant d'obtenir la voix de la mère. Donc le bébé est capable de moduler son comportement de succion pour obtenir la voix de sa mère.

Of Human Bonding: Newborns Prefer Their Mothers' Voices
 SCIENCE, VOL. 206, 6 JUNE 1990

ANTHONY J. DeCASPER
 WILLIAM P. FIFER

Effects of oxytocin on recollections of maternal care and closeness. Jennifer A. Bartz, I, Jamil Zakib, Kevin N. Ochsner, Niall Bolger, Alexander Kolevzon, Natasha Ludwiga, and John E. Lyndon
 PNAS, December 14, 2010, vol. 107, no. 50, 21371-21375

Hypothèse : L'ocytocine joue un rôle dans les représentations d'attachement

Mécanismes biologiques sous-tendant les représentations d'attachement chez l'humain

Méthodes : Des sujets adultes passent différents questionnaires dont une échelle d'attachement (Experience in Close Relationships); on détermine leurs scores d'Attachement Anxieux et d'Attachement Evitant.



Oxytocine ou Placebo



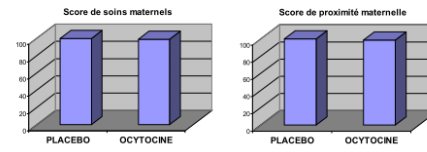
Souvenir des soins maternels (Parental Bonding Instrument), mesure rétrospective du soin parental perçu par l'enfant.

Souvenir de la proximité maternelle (Maternal closeness), mesure de comment les participant se rappellent de leur liens avec leur mère.

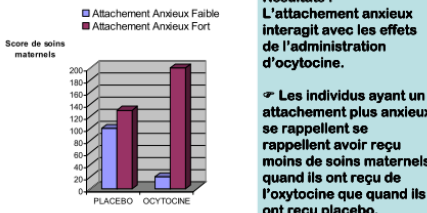
Mesures témoins : estime de soi; attachement actuel; proximité actuelle...

Bartz, et al., PNAS, December 14, 2010, vol. 107, no. 50, 21371-21375

Résultats : L'ocytocine ne modifie pas les scores dans les échelles de soins maternels ou de proximité maternelle

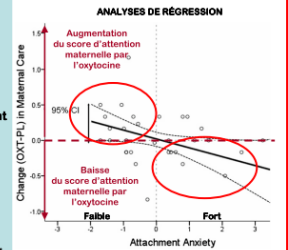


Résultats : L'attachement anxieux interagit avec les effets de l'administration d'ocytocine.



☞ Les individus ayant un attachement plus anxieux se rappellent se rappeler avoir reçu moins de soins maternels quand ils ont reçu de l'ocytocine que quand ils ont reçu placebo.

Résultats : L'attachement anxieux interagit avec les effets de l'administration d'ocytocine.
 ☞ Après administration d'ocytocine, les individus ayant un attachement moins anxieux se rappellent de leur mère comme étant plus attentionnée.
 ☞ Les individus ayant un attachement plus anxieux se rappellent de leur mère comme étant moins attentionnée quand ils ont reçu de l'ocytocine que quand ils ont reçu placebo.

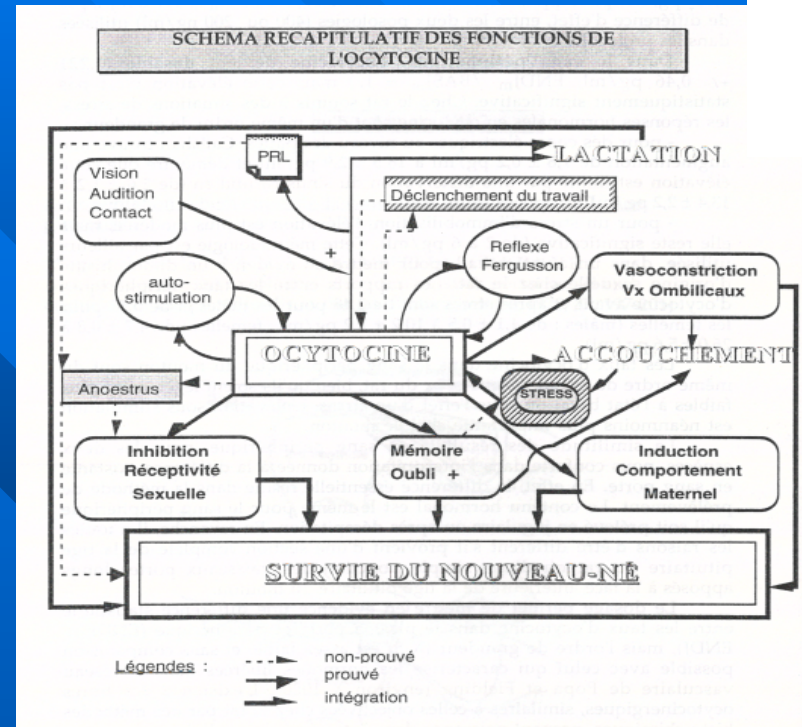
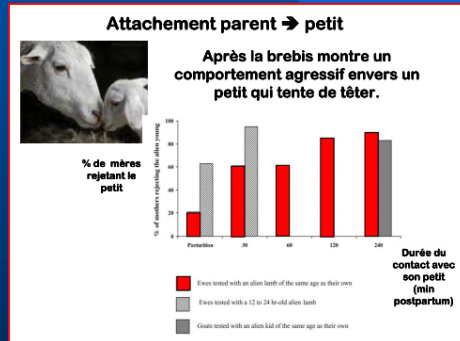
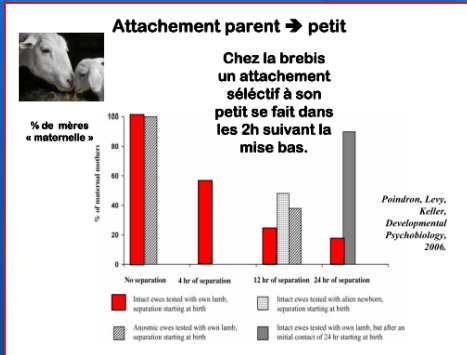


L'ocytocine régule les représentations d'attachement en fonction du schème d'attachement de l'individu.

L'ocytocine pourrait agir sur le cerveau en augmentant l'activation du système neurobiologique de l'attachement et des circuits de récompense associés à l'attachement. Cela produirait la recherche d'une mémoire d'attachement congruente, durant laquelle les participants se rappelleraient sélectivement d'informations sur leur mère qui seraient cohérentes avec leur schèmes d'attachement et ainsi biaiserait les souvenirs.

CONTRIBUTION ANIMALES

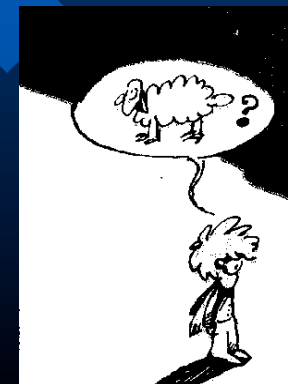
Attachement Parent => Petit :



Rôle de l'ocytocine dans les processus d'attachement

L'ocytocine est impliquée dans l'encodage des mémoires sociales et dans l'association de ces mémoires à des stimuli sociaux récompensant.

Le contact social stimule la libération d'ocytocine, celle-ci oriente l'attention sur les stimuli sociaux et favorise l'encodage de mémoires sociales et de la valeur hédonique des stimuli sociaux (via la mise en jeu des systèmes dopaminergiques).



HUMAINS => APPLICATIONS ?

Attachement Parent => Petit :

Rôle de l'ocytocine dans le développement de l'attachement parental chez l'humain

La libération d'ocytocine pendant l'accouchement, l'allaitement et le contact peau à peau est associée à une plus grande réponse maternelle, une baisse du stress maternel et un lien mère-enfant optimal.

1. Mesure des niveaux plasmatiques d'ocytocine : lors de la première semaine postnatale et 6 mois chez les mères et les pères.
2. Evaluation des interactions parents- enfants.



Gordon I, Zagoory-Sharon O, Leckman JF, Feldman R. Oxytocin and the development of parenting in humans. *Biol Psychiatry*. 2010 Aug 15;68(4):377-82.

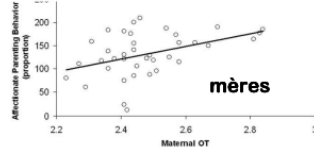
Maternal and paternal perception of individual odor signatures in human amniotic fluid-- potential role in early bonding?

Schaal B, Marlier L.

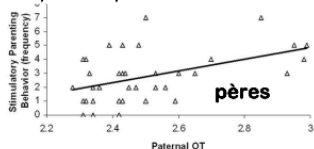
Biol Neonate. 1998 Oct;74(4):266-73.

Les parents sont capables de discriminer l'odeur du liquide amniotique correspondant à leur propre enfant.

Comportements parentaux affectifs



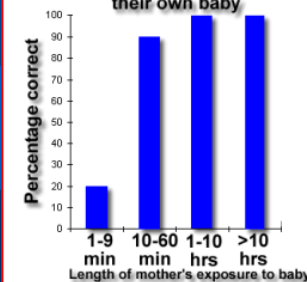
Comportements parentaux stimulant



Gordon I, Zagoory-Sharon O, Leckman JF, Feldman R. Oxytocin and the development of parenting in humans. *Biol Psychiatry*. 2010 Aug 15;68(4):377-82.

Reconnaissance olfactive précoce

Mothers learn quickly to recognise the odour of their own baby



Mothers' recognition of their newborns by olfactory cues. Kaitz M, Good A, Rokem AM, Eidelman AI. *Dev Psychobiol*. 1987 Nov;20(6):587-91.

Rôle de l'ocytocine dans le développement de l'attachement parental chez l'humain

1. Les taux d'ocytocine sont stables lors des 2 mesures
2. Les taux d'ocytocine paternels et maternels sont positivement corrélés entre eux.
3. Les taux d'ocytocine parentaux sont positivement corrélés à certains comportements vis à vis de l'enfant

CONTRIBUTION ANIMALES

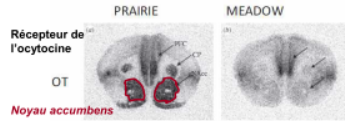
Formation du lien chez Adulte

Neurobiologie de l'attachement sélectif chez les espèces monogames

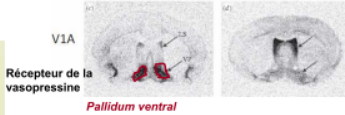
Prairie voles (monogames)



- Préférence sélective pour 1 partenaire
- Agressivité envers d'autres mâles
- Soin paternel

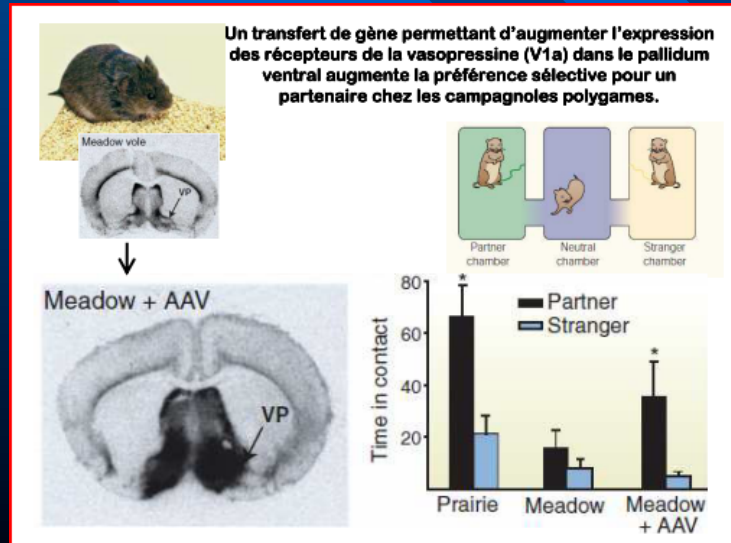
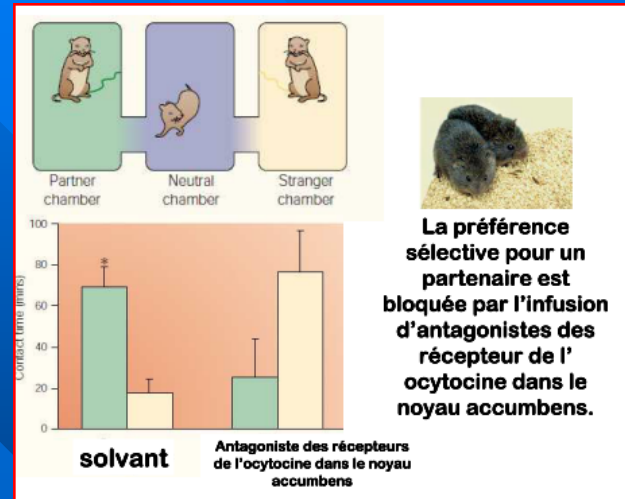


Meadow voles, Montane voles (polygames)



Oxytocin, Vasopressin, and the Neurogenetics of Sociality

Don B. Donaldson¹ and Larry S. Young^{1,2} • 7 NOVEMBER 2008 VOL 322 SCIENCE



HUMAINS => APPLICATIONS ?

Formation du lien chez Adulte

Les travaux issus des recherches chez l'animal indiquent que l'ocytocine joue un rôle crucial dans les comportements sociaux.

- 1) L'administration d'ocytocine dans l'amygdale augmente la reconnaissance sociale d'un congénère.
- 2) Les souris KO pour l'ocytocine ne sont pas capables de reconnaître un congénère déjà vu. Cette capacité est restaurée lorsqu'on leur injecte de l'ocytocine avant la première rencontre avec le congénère (effet sur l'encodage de l'information sociale).
- 3) Ces effets de l'ocytocine sont spécifiques de stimulus sociaux renforçant. En effet l'ocytocine a un effet amnésiant sur des infos non sociales, elle réduit l'agressivité et la peur.

Oxytocin Enhances the Encoding of Positive Social Memories in Humans, Adam J. Guastella, Philip B. Mitchell, and Frosso Mathews BIOL PSYCHIATRY 2008;64:256-258

L'ocytocine augmente l'encodage des mémoires sociales positives

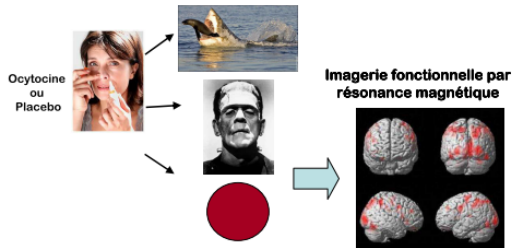
L'effet positif de l'ocytocine sur la reconnaissance sociale passerait par une augmentation de la valeur positive des stimulus sociaux et/ou une diminution de la réponse à des stimuli sociaux aversifs.



Oxytocin Enhances the Encoding of Positive Social Memories in Humans, Adam J. Guastella, Philip B. Mitchell, and Frosso Mathews BIOL PSYCHIATRY 2008;64:256-258

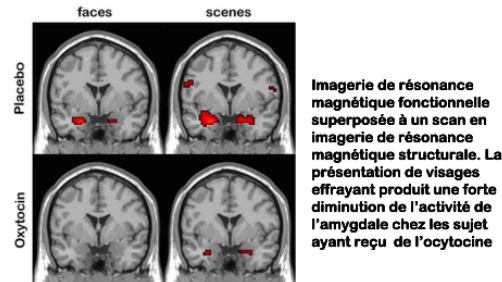
Rôle de l'ocytocine dans le circuit neuronal de cognition sociale et de la peur

Méthodes: Les sujets reçoivent de l'ocytocine intranasale ou du placebo et on leur présente des images effrayantes : sociales ou non. Les témoins voient des symboles.



Kirsch P et al., J Neurosci. 2005 Dec 7;25(49):11489-93.

Rôle de l'ocytocine dans le circuit neuronal de cognition sociale et de la peur



Imagerie de résonance magnétique fonctionnelle superposée à un scan en imagerie de résonance magnétique structurale. La présentation de visages effrayant produit une forte diminution de l'activité de l'amygdale chez les sujet ayant reçu de l'ocytocine

Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. Kirsch P, Esslinger C, Chen Q, Mier D, Lis S, Siddhanti S, Gruppe H, Mattay VS, Gallhofer B, Meyer-Lindenberg A. J Neurosci. 2005 Dec 7;25(49):11489-93.

HUMAINS => APPLICATIONS ?

Formation du lien chez Adulte

L'ocytocine augmente la confiance envers un autrui



L'ocytocine augmente la confiance envers un autrui



Oxytocin increases trust in humans. Michael Kosfeld, Markus Heinrichs, Paul J. Zak, Urs Fischbacher & Ernst Fehr NATURE|Vol 435|2 June 2005

L'ocytocine augmente la confiance envers un autrui:
études de neuro-économie avec le "trust game"

2 individus reçoivent 12 euros chacun.

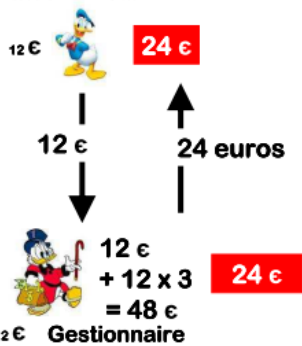
L'investisseur doit donner 0 à 12 euros au gestionnaire.

Le gestionnaire a ses 12 euros et la somme reçue par l'investisseur est multipliée par 3. Il doit ensuite redonner une somme à l'investisseur.

L'investisseur gagne : 12 euros – la somme qu'il a donné au gestionnaire + la somme qu'il a reçu du gestionnaire.

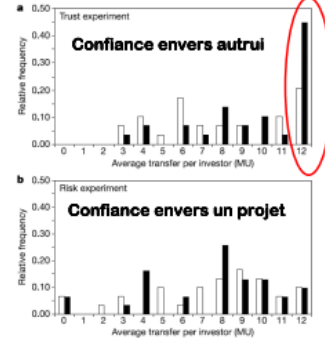
Le gestionnaire gagne 12 euros + (3x la somme que lui a donné l'investisseur) – la somme qu'il redonne à l'investisseur.

Investisseur

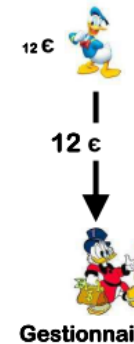


Oxytocin increases trust in humans. Michael Kosfeld, Markus Heinrichs, Paul J. Zak, Urs Fischbacher & Ernst Fehr NATURE|Vol 435|2 June 2005

L'ocytocine augmente la confiance envers un autrui:
études de neuro-économie avec le "trust game"



Investisseur

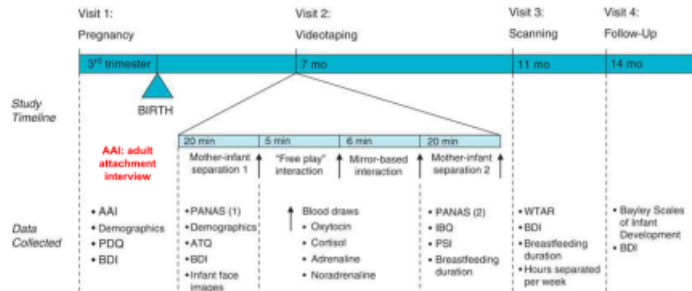


Oxytocin increases trust in humans. Michael Kosfeld, Markus Heinrichs, Paul J. Zak, Urs Fischbacher & Ernst Fehr NATURE|Vol 435|2 June 2005

Endocrinologie et imagerie fonctionnelle

Impact du schème d'attachement adulte sur la réponse cérébrale et hormonale à des images d'enfants

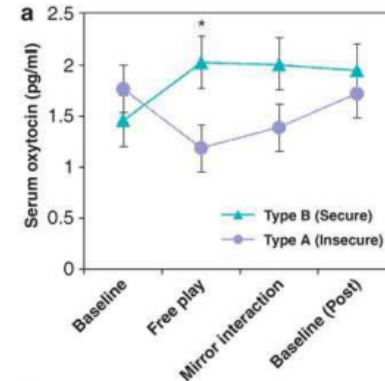
Méthodes



Study timeline and data collected at each of four study visits. PDQ, personality disorder questionnaire 4+; BDI, beck depression inventory; PANAS, positive and negative affect schedule; ATQ, adult temperament questionnaire—short form; IBQ, infant behavior questionnaire—revised; PSI, parenting stress index; WTAR, Wechsler test of adult reading.

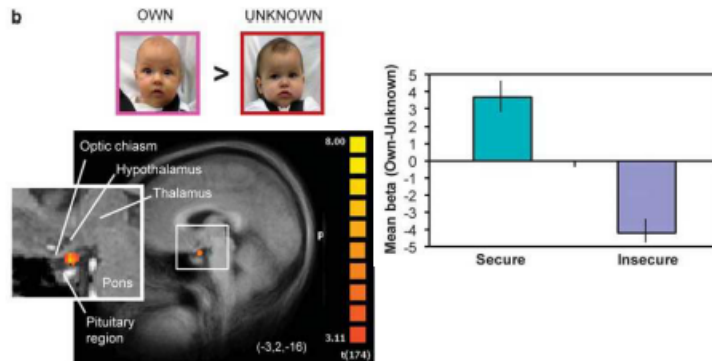
Strathearn et al., *Neuropsychopharmacology* (2009) 34, 2655–2666

Les mères avec un attachement sécure présentent des taux d'ocytocine plasmatiques plus importants après une interaction avec leur enfant

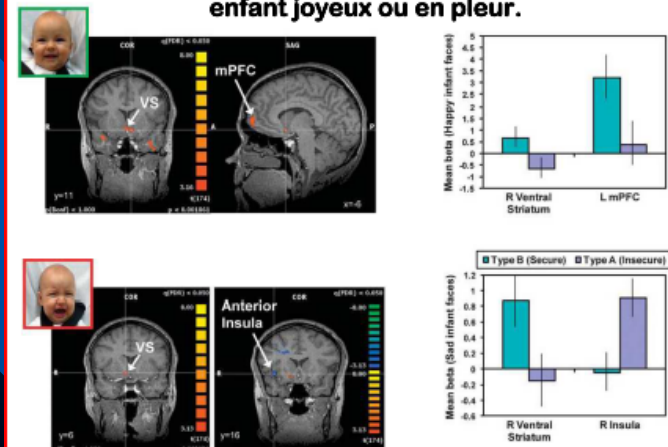


Strathearn et al., *Neuropsychopharmacology* (2009) 34, 2655–2666

Les mères ayant un attachement sécure présentent une activation plus forte de la région hypothalamique lorsqu'elles voient leur propre enfant



Les mères ayant un attachement sécure / insécure présentent des réponses différentielles à la vue de leur enfant joyeux ou en pleur.



MALADIES PSYCHIATRIQUES

Autisme + S d'Asperger

Impact de l'ocytocine sur la reconnaissance émotionnelle chez des sujets autistes

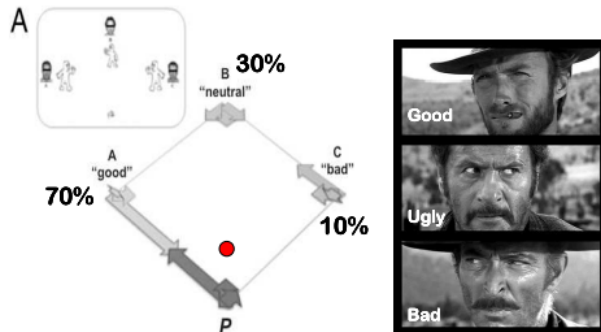
La capacité à comprendre les émotions des autres est essentielle au développement et fonctionnement normal de nombreux mammifères.

Elle permet de s'adapter aux stimuli sociaux et augmente la capacité de créer des liens sociaux.

Chez l'humain, des perturbations dans la capacité à percevoir les émotions d'autrui sont décrites dans certaines psychopathologies, telles que l'autisme.

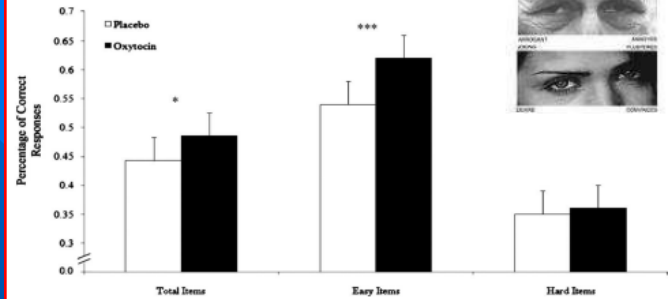
Chez le sujet autiste, il y a une altération des capacités à répondre de façon appropriée à des stimuli sociaux, incluant une difficulté à interpréter des expressions faciales.

L'ocytocine facilite les comportements sociaux chez les autistes de haut-niveau



Promoting social behavior with oxytocin in high functioning autism spectrum disorders. *Elissar Andari, Jean-René Duhamel, Tiziana Zalla, Evelyn Herbrecht, Marion Leboyer, and Angela Sirigu*, PNAS | March 2, 2010 | vol. 107 | no. 9 | 4389-4394

L'ocytocine améliore les performances dans une épreuve d'identification des expressions émotionnelles chez de jeunes autistes



Intranasal Oxytocin Improves Emotion Recognition for Youth with Autism Spectrum Disorders. *Adam J. Guastella, Stewart L. Einfeld, Kylie M. Gray, Nicole J. Rinehart, Bruce J. Tonge, Timothy J. Lambert, and Ian B. Hickie*, BIOL PSYCHIATRY 2010;67:692-694

L'ocytocine facilite les comportements sociaux chez les autistes de haut-niveau

L'adaptation sociale requiert des capacités cognitives et émotionnelles spécifiques. Les individus autistes « haut-niveau » ou souffrant du syndrome d'Asperger ne peuvent pas comprendre ou s'intégrer dans une situation sociale en dépit de capacités intellectuelles normales.

Quel est l'impact de l'administration d'ocytocine sur :

- 1) La prise de décision et l'émotion lors d'un jeu d'interaction sociale
- 2) Les mouvements des yeux durant une tâche de perception d'un visage.

Promoting social behavior with oxytocin in high functioning autism spectrum disorders. *Elissar Andari, Jean-René Duhamel, Tiziana Zalla, Evelyn Herbrecht, Marion Leboyer, and Angela Sirigu*, PNAS | March 2, 2010 | vol. 107 | no. 9 | 4389-4394

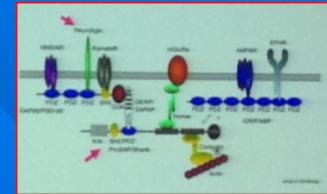
MALADIES PSYCHIATRIQUES

Conférence Dr Thomas Bourgeron
Institut Pasteur

Trouble du Spectre Autistique

Congrès Français de Psychiatrie – Paris – CNIT La Défense – Déc 2012

« *L'autisme est un trouble extrêmement variable* » Temple Grandin

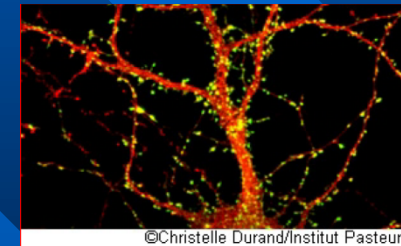
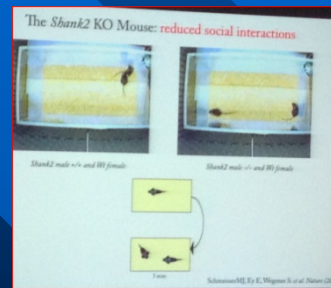
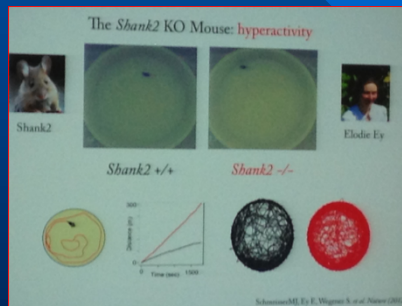


Mutations of the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with the autism spectrum

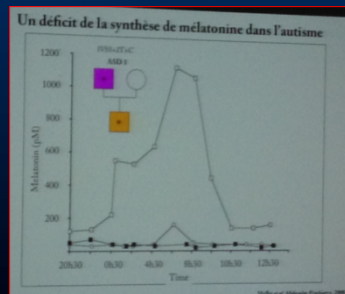
Durand et al. Nature Genetics, 2007

Chromosome 22q13 un gène, appelé SHANK3, qui code une protéine connue pour interagir avec les neuroligines et qui joue un rôle crucial pour le développement des synapses
SHANK2 => code pour protéine incluse aussi dans la fonctionnalité des synapses inter neurones.

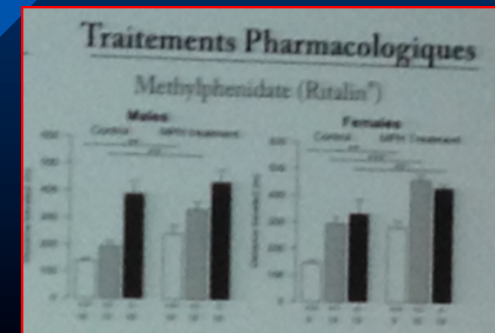
↓ nbre synapses actives



©Christelle Durand/Institut Pasteur



The MENDS project
The use of Melatonin in children
with Neurodevelopmental Disorders
and impaired Sleep



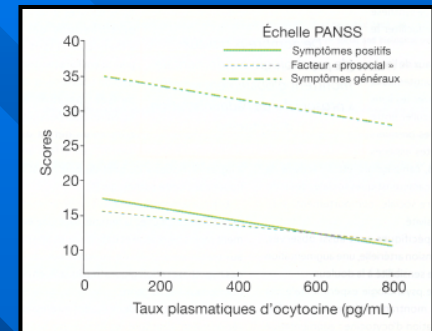
Chez la femme :

- Début + tardif
- Évolution moins péjorative
- Meilleure réponse au trt

23 F + 27 H Schizophrènes stabilisés vrs 58 Témoins
Évalués par PANNS + sous-score déficits comportements prosociaux
(éviter actif, émoissement émoionnel, méfiance...
Dosage Ocytocine/Estradiol/Progestérone/Testostérone
♀ chgt de \$ en fct° cycle =>> ↑ \$ positif et psychopatho en phase folliculaire
Pas de chgt pour les \$ négatifs et les facteurs déficit comp prosociaux

Peripheral oxytocin is associated with reduction symptom severity in schizophrenia.

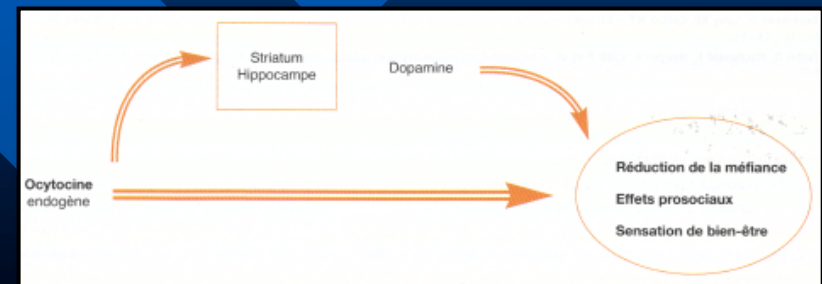
Rubin LH, Carter CS, Drogos L, et al. Schizophr Res 2010; 124 : 187-91



Adjunctive intranasal oxytocin reduced symptoms in schizophrenia patients.

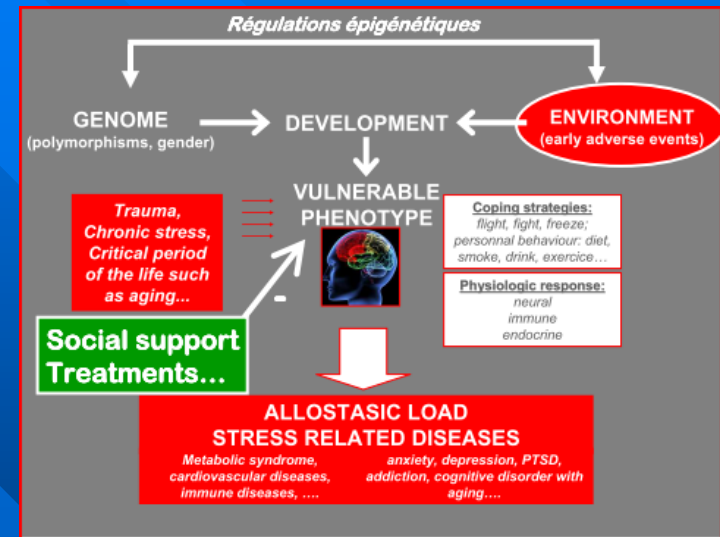
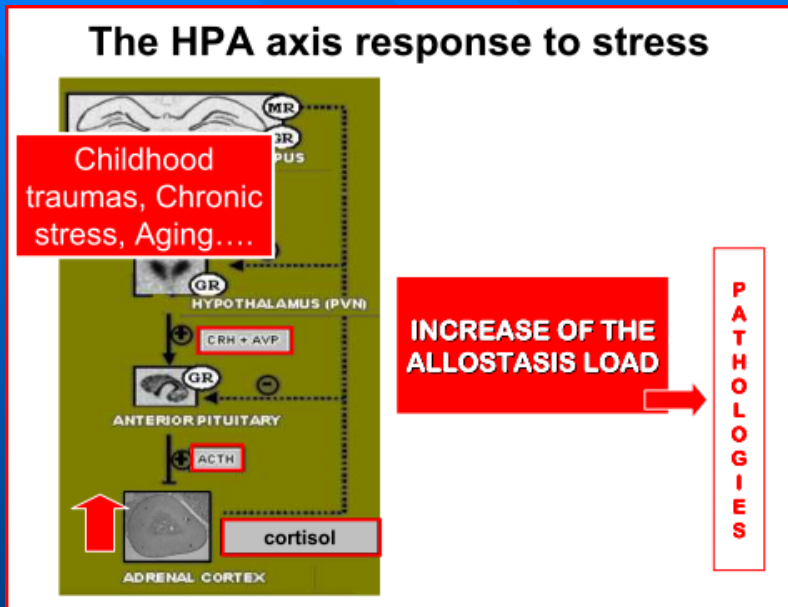
Feifel D, MacDonald K, Nguyen A, et al. Biol Psychiatry 2010 ; 68 : 678-80.

Administration intra nasale Oxy Schizo + \$ résiduels (contrôlée, double aveugle, placebo, cross-over) pdt 3 s
dose 40 UI (S₁) puis 80 (S₂), évaluation PANSS + CGI
Amélioration signif des \$ +/\$-/PP
Amélioration de 7.9 (Oxy) vrs 3 (placébo)



MALADIES PSYCHIATRIQUES

Etat Dépressif ?



Les expériences traumatiques dans l'enfance sont des facteurs de vulnérabilité majeurs aux troubles de l'humeur à l'âge adulte.

Des femmes abusées dans l'enfance :

- ↑ **dépression (x4)**
- ↑ **tentatives de suicides**
- ↑ **anxiété**
- ↑ **le risque de développer un PTSD suite à un nouveau trauma.**

Anxiété sociale...

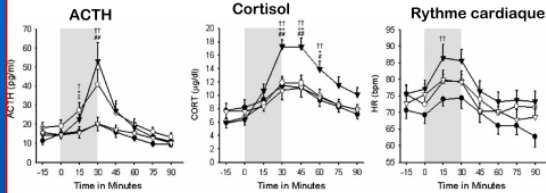
Interactions précoces
Mère/Enfant

MALADIES PSYCHIATRIQUES

Troubles de la personnalité

Les femmes dépressives ayant subies des abus dans l'enfance présentent une exacerbation de la réponse à un stress social

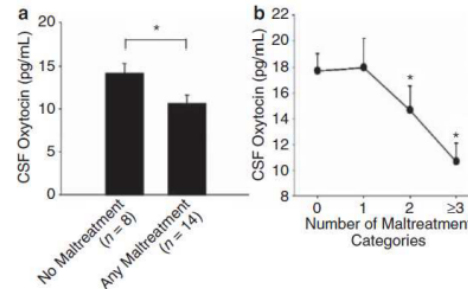
Stress social induit par une tâche de présentation en public associée à des calculs mentaux



- Témoin
- Femmes non dépressives ayant subi des abus dans l'enfance
- ▼ Femmes dépressives ayant subi des abus dans l'enfance
- ▽ Femmes dépressives n'ayant pas subi d'abus dans l'enfance

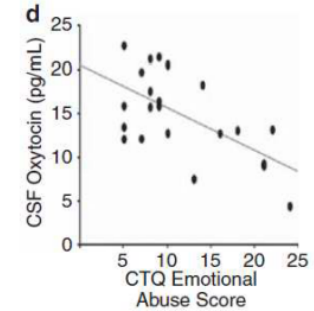
The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. Heim C, Newport DJ, Mletzko T, Miller AH, Nemeroff CB. *Psychoneuroendocrinology*. 2008 Jul;33(6):693-710

Les femmes ayant subies des maltraitements dans l'enfance ont des taux bas d'ocytocine dans le liquide cébrospinal



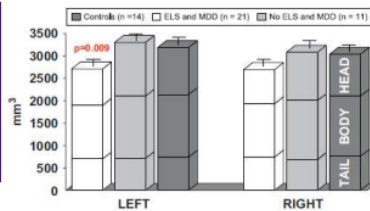
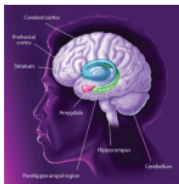
Lower CSF oxytocin concentrations in women with a history of childhood abuse. Heim C, Newport DJ, Mletzko T, Miller AH, Nemeroff CB. *Molecular Psychiatry* (2009) 14, 954-958

Plus le score maltraitance émotionnelle dans l'enfance est élevé, plus les taux d'ocytocine sont bas



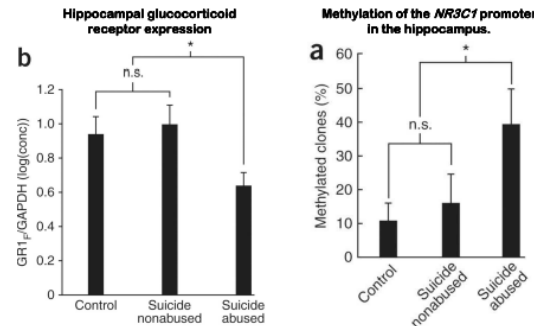
Lower CSF oxytocin concentrations in women with a history of childhood abuse. Heim C, Newport DJ, Mletzko T, Miller AH, Nemeroff CB. *Molecular Psychiatry* (2009) 14, 954-958

Les femmes dépressives exposées à des maltraitements dans l'enfance présentent une atrophie hippocampique



Lower CSF oxytocin concentrations in women with a history of childhood abuse. Heim C, Newport DJ, Mletzko T, Miller AH, Nemeroff CB. *Molecular Psychiatry* (2009) 14, 954-958

Les abus pendant l'enfance sont associés à des régulations épigénétiques des récepteurs aux glucocorticoïdes



Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, Dymov S, Labonté B, Szyf M, Turecki G, Meaney MJ. *Nat Neurosci*. 2009 Mar;12(3):342-8.

Etat limite
Border line
Sociopathie
Comportement
Antisocial...

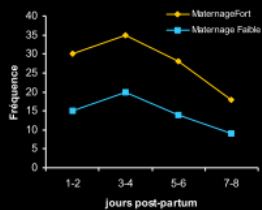
MALADIES PSYCHIATRIQUES

Transmission trans-générationnelle

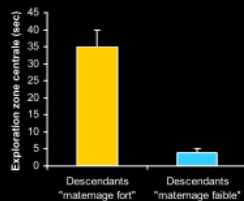
Variations interindividuelles dans la qualité du comportement maternel chez le rongeur: conséquences sur la descendance

Un faible comportement maternel est associé et à une plus grande anxiété de la descendance

Comportement Maternel (léchage, toilette et allaitement actif)



↑ Comportement anxieux chez les descendants dans l'open-field



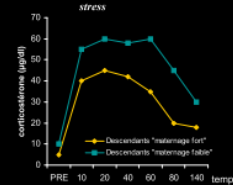
Caldji et al. 1998



1. Allaitement « actif » : arched-back posture
2. Toilette : anogenital / licking, grooming
3. Transport: retrieval

Les soins maternels précoces régulent le développement des systèmes neurobiologiques impliqués dans les comportements anxieux

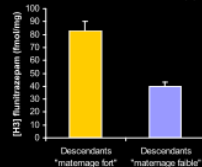
Les rats ayant reçu un maternage fort ont une réactivité endocrine au stress atténuée



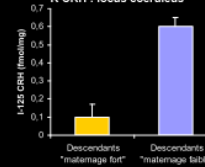
Liu et al. 1997

Caldji et al. 1998

R GABA α : n. central de l'amygdale



R CRH : locus coeruleus



Nongenomic Transmission Across Generations of Maternal Behavior and Stress Responses in the Rat

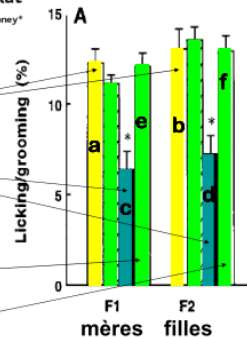
Darlene Francis, Josie Diorio, Dong Liu, Michael J. Meaney*

Science 1999

1- Les mères à fort comportement maternel ont des filles à fort comportement maternel (a,b)

2- les mères à faible comportement maternel ont des filles qui auront un faible comportement maternel (c,d)

3- Si on fait du « handling » (manipulation précoce de stimulation) on augmente le comportement maternel des mères à faible comportement maternel (e);
4- Si on fait ce traitement aux filles (f)



Education

?

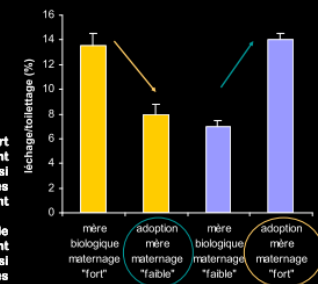
« Résilience »

Comportement maternel de la progéniture en fonction du comportement maternel reçu par leur mère adoptive

- Mère biologique «maternage fort»
- Mère biologique «maternage faible»

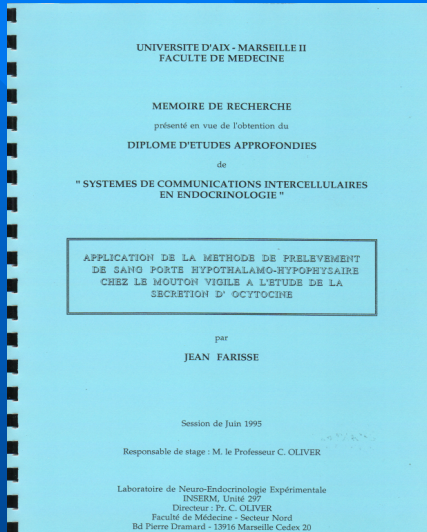
Les « filles » des mères à fort comportement maternel, présentant un comportement maternel faible si elles ont été élevées par des mères adoptives à faible comportement maternel.

Les « filles » des mères à faible comportement maternel, présentant un comportement maternel fort si elles ont été élevées par des mères adoptives à fort comportement maternel.



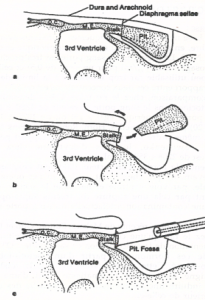
Liu et al. 1997

EXPERIMENTATION



Représentation schématique de la canulation après section de la tige pituitaire :

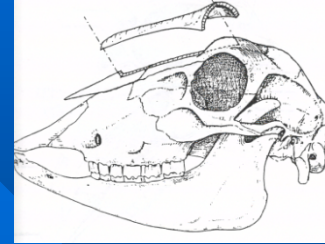
(d'après Porter J.C., MICALRS., KAMBERI L.A., GRAZIA Y.R. :
A procedure for the canulation of a pituitary stalk portal vessel and
perfusion of the pars distalis in the rat. Endocrinology, 1970, 87, 197-201)



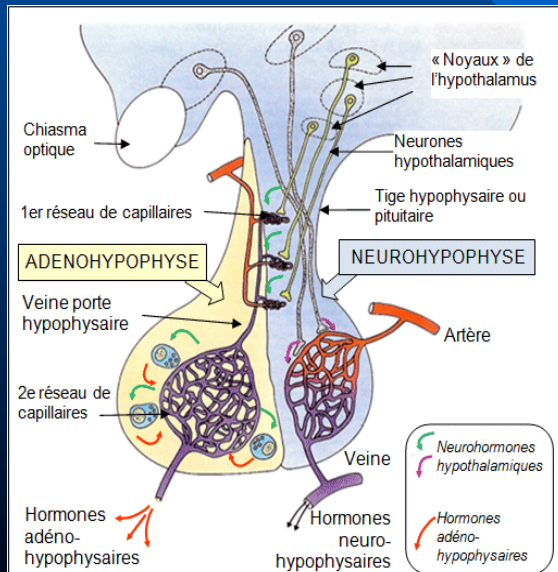
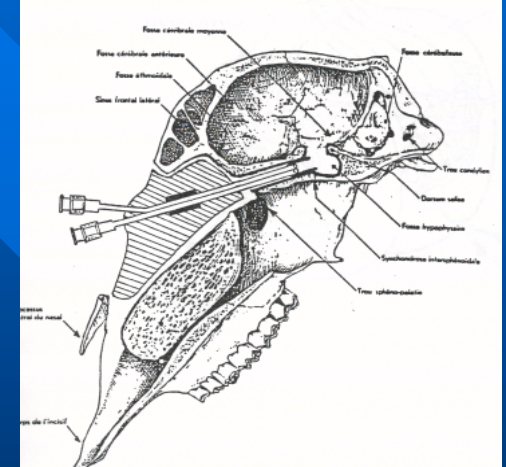
Modèle du Rat



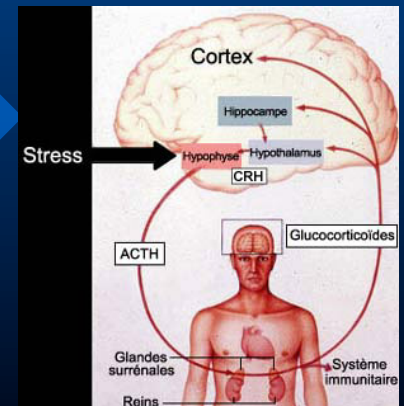
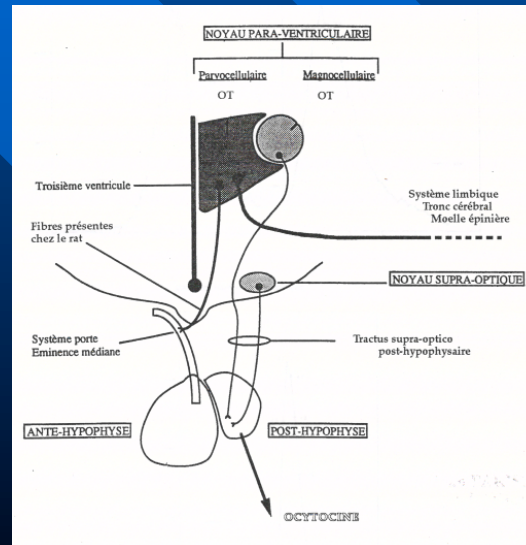
Modèle du Mouton Vigile



Dr V. Guillaume



Le système hypothalamohypophysaire



NOUVEAUTE

Dopamine

Ocytocine

ATTACHEMENT

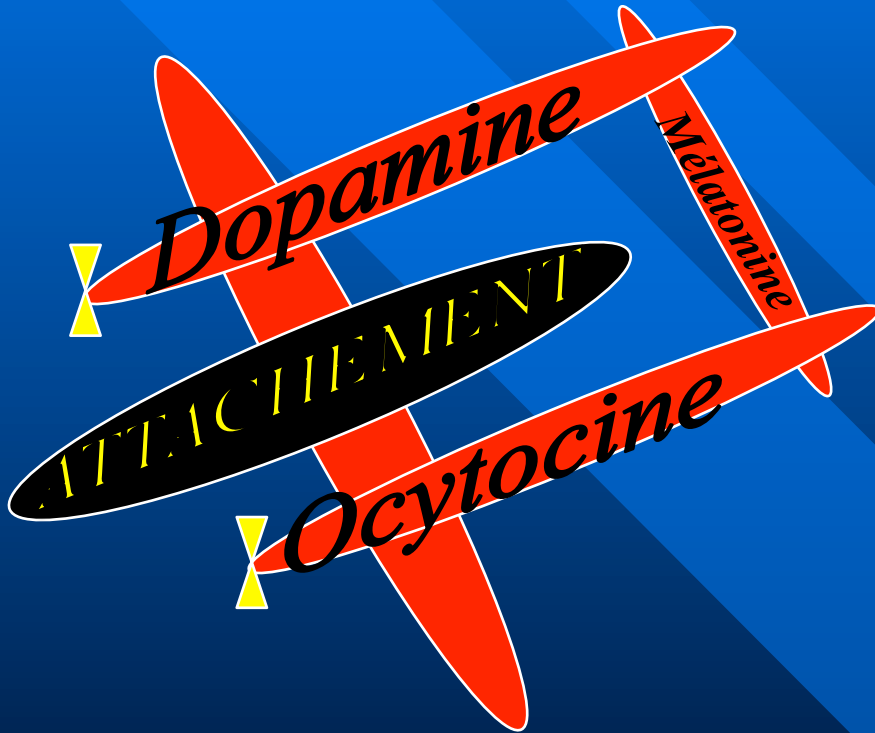
Mélatonine

**Dysrégulation
LIEN**



ATTACHEMENT

TENTATIVE DE MODELISATION ?



Lockheed P-38 Lightning