

P25

### Implication de la mutation A1298C du gène *MTHFR* dans la survenue de la schizophrénie

A. Sayeh<sup>a</sup>, N. Fekih-Mrissa<sup>a</sup>, C.B. Cheikh<sup>b</sup>,  
A. Oumaya<sup>b</sup>, S. Galleli<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Laboratoire de biologie moléculaire, hôpital militaire principal d'instruction de Tunis, Tunis, Tunisie

<sup>b</sup> Service de psychiatrie, hôpital militaire principal d'instruction de Tunis, Tunis, Tunisie

**Mots clés :** Schizophrénie ; *MTHFR* ; Mutation A1298C

**Introduction.**– La schizophrénie (scz) est un problème majeur de santé publique, puisqu'il s'agit d'une pathologie redoutable du sujet jeune, qui atteint 1% de la population générale. Le terme schizophrénie désigne une psychose marquée par l'altération de la vie psychique dans les secteurs de la pensée, de l'affectivité et du dynamisme vital. Il s'agit d'une maladie multifactorielle, et malgré l'absence de description claire d'un modèle de vulnérabilité, certains facteurs de risque génétiques tels que la mutation A1298C du gène *MTHFR* est à l'heure actuelle étudiée.

**Patients et méthodes.**– Notre étude a porté sur 51 patients schizophrènes recrutés au service de psychiatrie et 100 témoins. La mutation A1298C du gène *MTHFR* a été étudiée par la technique de PCR-RFLP. La digestion enzymatique a été effectuée avec MboII. **Résultat et discussion.**– Notre étude suggère une association positive entre le génotype hétérozygote AC ( $\Delta 2 = 91,15, p < 10^{-3}$ ) et CC ( $\Delta 2 = 9,36, p = 0,002$ ) et la scz. Les génotypes AC et CC semblent de ce fait prédisposer à la maladie. Le rôle de la mutation demeure jusqu'à maintenant ambigu, cependant, l'hypothèse la plus probable relie les génotypes AC et CC avec une diminution de la concentration en S-adénosylméthionine induisant des troubles neuropsychiatriques.

**Conclusion.**– La mutation A1298C semble être impliquée dans l'apparition de la scz, cependant, l'augmentation du nombre des patients révélera mieux le rôle du gène *MTHFR* dans la physiopathologie de la scz.

*Pour en savoir plus*

Kempisty B, Bober A, Luczak M, et al. Distribution of 1298A>C polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase gene in patients with bipolar disorder and schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2007;22:39–43.

Sazci A, Ergu E, Guzelhan Y, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in patients with schizophrenia. *Mol Brain Res* 2003;117:104–7.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2013.09.068>

P26

### Contribution de la mutation C677T dans la persistance des signes négatifs dans la schizophrénie en Tunisie

N. Fekih-Mrissa<sup>a</sup>, A. Sayeh<sup>a</sup>, C.B. Cheikh<sup>b</sup>,  
A. Oumaya<sup>b</sup>, S. Galleli<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Laboratoire de biologie moléculaire, hôpital militaire principal d'instruction de Tunis, Tunis, Tunisie

<sup>b</sup> Service de psychiatrie, hôpital militaire principal d'instruction de Tunis, Tunis, Tunisie

**Mots clés :** Schizophrénie ; C677T ; *MTHFR* ; PCR-RFLP

**Introduction.**– Le trouble schizophrénique se subdivise, en signes positifs et négatifs. Les symptômes négatifs (S–) sont hétérogènes, reflétant à la fois les symptômes intrinsèques à la schizophrénie, des symptômes résultant d'une dépression concomitante ou distraction en raison des symptômes positifs. Récemment, certains facteurs de risque génétiques impliqués dans la persistance des (S–) sont étudiés, notamment la mutation C677T du gène *MTHFR*.

**Patients et méthodes.**– Notre étude a porté sur 60 patients schizophrènes recrutés au service de psychiatrie à l'hôpital militaire principal d'instruction de Tunis. La mutation C677T du gène *MTHFR* a été étudiée par la technique PCR-RFLP. La digestion enzymatique a été effectuée avec HinfI.

**Résultats et discussion.**– Notre étude a révélé que le génotype CT est statistiquement significatif ( $\Delta 2 = 15,15, p = 0,001$ ). Ainsi, le génotype CT semble prédisposer à la persistance des (S–) chez les schizophrènes. Ceci peut être expliqué par le rôle que joue le gène *MTHFR* qui code pour l'enzyme indispensable à la réduction de l'acide folique afin d'être métaboliquement actif. Le folate actif étant impliqué dans la synthèse des neurotransmetteurs notamment la sérotonine, son déficit induit la persistance des (S–).

**Conclusion.**– La mutation C677T semble jouer un rôle dans l'étiopathologie de la schizophrénie. Il est nécessaire de mieux l'appréhender afin de mettre en place de nouvelles stratégies de prise en charge de la maladie.

*Pour en savoir plus*

Roffman JL, Weiss AP, Purcell S, et al. Contribution of methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) polymorphisms to negative symptoms in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2008;63:42–8.

Yoshimi A, Aleksic B, Kawamura Y, et al. Gene-wide association study between the Methylenetetrahydrofolate Reductase gene (*MTHFR*) and schizophrenia in the Japanese population, with an update meta-analysis on currently available data. *Schizophr Res* 2010;124:216–22.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2013.09.069>

P27

### Conditionnement et extinction à la peur dans l'état de stress post-traumatique, étude des mécanismes centraux en IRM fonctionnelle

P.F. Rousseau<sup>a</sup>, S. Boukezzi<sup>b</sup>, A. Cancel<sup>b</sup>,  
M. Comte<sup>b</sup>, E. Guedj<sup>c</sup>, E. Fakra<sup>c</sup>, P. Clervoy<sup>a</sup>,  
S. Khalifa<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Hôpital d'instruction des armées Sainte-Anne, Toulon, France

<sup>b</sup> Institut de neurosciences de la Timone, Marseille, France

<sup>c</sup> Assistance publique des Hôpitaux de Marseille, Marseille, France

**Mots clés :** État de stress post-traumatique ; Conditionnement et extinction à la peur ; IRM fonctionnelle

**Introduction.**– La réponse normale ou pathologique à la peur peut être étudiée par un protocole de conditionnement à la peur et à son extinction. Nous avons étudié les mécanismes centraux de réponses à la peur à l'aide du modèle pathologique que constitue l'État de Stress Post-Traumatique (ESPT), par un protocole de conditionnement à la peur et à son extinction en IRM fonctionnelle (IRMf). Notre hypothèse est que si ce mécanisme de conditionnement/extinction est central dans l'ESPT, alors après disparition des symptômes, les anomalies fonctionnelles des structures impliquées dans ce mécanisme (amygdale et cortex préfrontal médian) disparaîtront.

**Méthodes.**– Cinquante-deux sujets, 22 témoins sains et 30 patients atteints d'ESPT sont inclus. Les patients effectuaient le protocole de conditionnement à la peur et à son extinction avant puis après traitement et disparition des symptômes. Le contraste d'intérêt était la différence de signal BOLD après moins avant traitement chez les sujets ESPT.

**Résultats.**– Les patients présentent un retard dans l'extinction d'une peur conditionnée ( $p < 0,001$ ). Une augmentation du signal BOLD après disparition des symptômes chez les patients ESPT est retrouvée dans des clusters centrés sur le noyau médiodorsal du thalamus, les gyri frontaux inférieurs et supérieurs gauche ( $p < 0,005$  et  $k > 5$ ).

**Discussion et conclusion.**– Témoignant d'une dérégulation des réponses à la peur, l'ESPT se caractérise par un déficit dans l'extinction d'une peur conditionnée. Le traitement de l'ESPT restaure la fonction du thalamus et du cortex préfrontal dorso-latéral gauche. Le circuit neuronal sous-jacent aux mécanismes de stress ferait donc intervenir le noyau médiodorsal du thalamus gauche, inhibé chez les malades, qui ne jouerait plus son rôle dans l'encodage et le rappel des informations en lien avec le cortex préfrontal dorsolatéral gauche. Ces structures seraient donc essentielles pour permettre une « extinction » des événements traumatisants, c'est-à-dire une intégration de nos émotions négatives.

*Pour en savoir plus*

Blumenfeld RS, Parks CM, Yonelinas AP, Ranganath C. Putting the piece together: the role of dorsolateral prefrontal cortex in relational memory encoding. *J Cognit Neurosci* 2011;23:257–65.

Pergola G, Ranft A, Mathias K, Suchan B. The role of thalamic nuclei in recognition memory accompanied by recall during encoding and retrieval: an fMRI study. *Neuroimage* 2013;74:195–208.

Yan X, et al. Spontaneous brain activity in combat related PTSD. *Neurosci Lett* 2013;547:1–5.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2013.09.070>

P28

**Impact des évènements traumatiques précoces sur la morphologie cérébrale dans la schizophrénie : une étude en Voxel-Based Morphometry**

A. Cancel, M. Comte, P.F. Rousseau, S. Boukezzi, E. Guedj, S. Khalfa, E. Fakra

*Institut de neurosciences de la Timone, Marseille, France*

**Mots clés :** Schizophrénie ; Voxel-Based Morphometry ; Traumatismes infantiles ; Négligence émotionnelle ; Cortex cingulaire antérieur ; Cortex pré-frontal dorsolatéral

**Introduction.**– L'étude des facteurs de vulnérabilité à la schizophrénie est un enjeu majeur de la psychiatrie actuelle [3]. Nous avons donc réalisé une étude dans l'objectif d'explicitier les liens existant entre traumatismes subis dans l'enfance et anomalies anatomiques observées dans la schizophrénie.

**Patients et méthode.**– Au total 26 sujets schizophrènes stabilisés par rispéridone ou aripiprazole depuis au moins 6 semaines et 31 volontaires sains appariés ont été inclus. La sévérité des traumatismes infantiles a été évaluée avec la Childhood Trauma Questionnaire (CTQ). L'analyse en Voxel-Based Morphometry (VBM) a été réalisée à partir d'IRM anatomiques haute résolution en veillant à la qualité du prétraitement [1] et après correction pour les comparaisons multiples.

**Résultats.**– En cohérence avec notre hypothèse principale, il a été retrouvé une corrélation négative entre la négligence émotionnelle dans l'enfance et le volume total de matière grise chez les schizophrènes ( $\Delta = -0,50$  ;  $p = 0,003$  après ajustement sur l'âge, le sexe et le niveau éducatif). La même tendance est retrouvée non significative chez les volontaires sains. Outre cet effet global, il existe une corrélation négative entre la négligence émotionnelle et la densité de matière grise des schizophrènes dans le cortex cingulaire antérieur dorsal gauche (Z-score = 3,9 ;  $p_{FWE} = 0,046$ ) et le cortex préfrontal dorsolatéral droit (Z-score = 4,19 ;  $p_{FWE} = 0,002$ ). La comparaison de la densité de matière grise entre sujets schizophrènes et volontaires sains révèle des diminutions de densités centrées sur la partie antérieure des insula et le gyrus temporal supérieur gauche.

**Conclusion.**– Ce résultat original démontre l'impact des interactions précoces, auxquelles les schizophrènes semblent particulièrement sensibles, sur la morphologie cérébrale. Les régions retrouvées, cortex cingulaire antérieur dorsal et cortex préfrontal dorsolatéral, sont particulièrement impliquées dans les troubles cognitifs et la dimension de désorganisation de la schizophrénie [2].

**Références**

[1] Ashburner J. VBM Tutorial. 2010 [En ligne, accès le 4/02/2013]. <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/~john/misc/VBMclass10.pdf>.

[2] Eisenberg DP, Berman KF. Executive function, neural circuitry, and genetic mechanisms in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:258–77.

[3] Read J, van Os J, Morrison AP, Ross CA. Childhood trauma, psychosis and schizophrenia: a literature review with theoretical and clinical implications. *Acta Psychiatr Scand* 2005;112:330–50.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2013.09.071>

P29

**Corpulence au cours de la vie et risque de dépression chez la femme post-ménopausée : résultats de la cohorte E3N**

A. Lasfargues<sup>a,b,c</sup>, F. Perquier<sup>a,b,c</sup>, S. Mesrine<sup>a,b,c</sup>, F. Clavel-Chapelon<sup>a,b,c</sup>, G. Fagherazzi<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup> *Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (CESP), U1018, Villejuif, France*

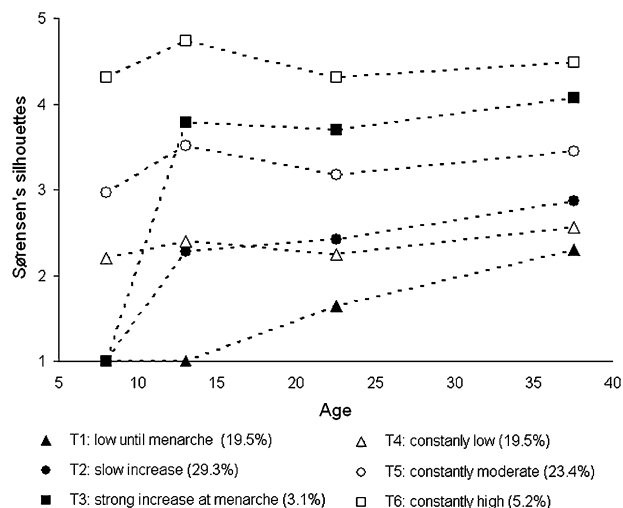
<sup>b</sup> *Université Paris-Sud 11, UMRS1018, Villejuif, France*

<sup>c</sup> *Gustave-Roussy, Villejuif, France*

**Mots clés :** Dépression ; Femmes ; Poids de naissance ; Corpulence ; Enfance ; Puberté

**Introduction.**– Une forte corpulence dans l'enfance ou l'adolescence pourrait influencer le risque de dépression chez l'adulte indépendamment de l'indice de masse corporelle à l'âge adulte [1,2]. Notre objectif était d'identifier chez des femmes françaises post-ménopausées l'association entre la corpulence à la naissance, dans l'enfance et au cours des premières années de vie adulte et le risque de dépression.

**Méthode.**– Au sein de la cohorte E3N, 41 144 femmes ont renseigné leur poids et taille de naissance ainsi que la silhouette de Sørensen [3] qui correspondait le mieux à leur silhouette à 8 ans, à la puberté, à 20–25 ans et 35–40 ans. Des trajectoires représentant l'évolution de la silhouette au cours du temps ont été estimées grâce à un modèle à classes latentes (Fig. 1). Des modèles logistiques multinomiaux multi-ajustés ont ensuite permis d'estimer les associations entre ces facteurs et la dépression définie par l'échelle CES-D (CES-D  $\geq 23$ ), classée en dépression récurrente ou primo-incidente selon l'existence ou non d'un antécédent de trouble psychologique traité.



**Fig. 1.** Trajectoires de corpulence au cours de la vie, étude E3N (n = 41 144).