

Mémoire de Maîtrise en médecine No1835

Phase précoce des troubles psychotiques :  
Etude de corrélation entre l'évaluation neurocognitive  
et les données métaboliques.

**Etudiant**

Chloé Valley

**Tuteur**

Prof. Kim Quang Do Cuenod  
Centre de Neurosciences Psychiatriques (CNP)  
Dpt de Psychiatrie, CHUV

**Co-tuteurs**

Carina Ferrari et Margot Fournier  
Centre de Neurosciences Psychiatriques (CNP)  
Dpt de Psychiatrie, CHUV

**Expert**

Prof. Philippe Conus  
Dpt de Psychiatrie, CHUV

Lausanne, décembre 2014

## Abstract

**Introduction :** La schizophrénie est une maladie récurrente dans notre société et touche près d'1% de la population. Le premier accès de psychose survient en général entre 18 et 25 ans chez les hommes et entre 24 et 35 ans chez les femmes. Les symptômes sont classés en quatre sous-groupes, (1) les *symptômes positifs* comprenant les hallucinations, délires, troubles de perception, troubles de la pensée et (2) les *symptômes négatifs* qui sont les affects aplatis, l'apathie et le retrait social, (3) les *symptômes de base* qui consistent en troubles perceptifs, moteurs et des émotions et enfin (4) les *symptômes cognitifs* tels que des troubles de l'attention, de la mémoire et des fonctions exécutives, qui surviennent dans 60 à 80% des cas. La maladie est fréquemment accompagnée de *co-morbidités* (dépression, abus de substances, troubles obsessionnels compulsifs, anxiété). L'évolution à long terme diffère selon les patients, 35% évolueront de manière chronique et avec une aggravation progressive du déficit, 35% évolueront vers une chronicité de la maladie mais sans atteinte résiduelle, 8% évolueront de manière chronique avec la persistance de symptômes résiduels et enfin on observera une rémission complète après le premier épisode psychotique sans handicap résiduel chez 22% des patients. Les recherches concernant la schizophrénie ont fait une avancée considérable ces vingt dernières années, que cela soit par la définition plus précise des troubles cognitifs ou encore par la mise en évidence de certaines substances neurobiologiques, qui se trouvent dérégulées chez les patients atteints de la maladie. C'est le cas du glutathion (GSH) ainsi que des enzymes et protéines intervenant dans son métabolisme. Il persiste cependant encore beaucoup d'inconnues, et une meilleure connaissance des mécanismes biologiques opérant dans la phase précoce des psychoses contribuerait de façon certaine à une amélioration de l'identification et de la prise en charge des patients pendant la phase prodromique de la maladie et permettrait le développement de cibles pharmacologiques plus précises.

**Objectifs :** Ce travail consiste en une analyse de données récoltées par deux axes de recherche de l'étude sur les bio-marqueurs dans la phase précoce des troubles psychotiques effectuée actuellement au Centre de Neurosciences Psychiatriques, à savoir d'une part l'*identification de marqueurs neurocognitifs précoces* sur la base d'une série de tests neurocognitifs évaluant (1) la vitesse de traitement de l'information, (2) l'attention et la vigilance, (3) la mémoire de travail, (4) l'apprentissage verbal, (5) l'apprentissage visuel et (6) le raisonnement et la résolution de problème et d'autre part l'*identification de bio-marqueurs métaboliques* associés aux phases précoces de la maladie. Dans cette étude, les patients sont comparés à un groupe d'individus contrôles et les questions suivantes sont posées : « Dans une population de patients en premier épisode psychotique, les performances neurocognitives sont-elles significativement amoindries comparé à un groupe d'individus contrôles ? » et « Dans cette même population, les déficits neurocognitifs survenant dans la phase de psychose débutante sont-ils en corrélation avec des variations de biomarqueurs métaboliques ? ».

**Méthodes :** Dans cette étude, nous comparons un échantillon de 30 patients provenant d'une cohorte de patients souffrant de psychose émergente (Programme TIPP, Lausanne) à un échantillon de 30 sujets contrôles. L'évaluation neurocognitive des patients et des sujets contrôles a été réalisée par des tests neuropsychologiques s'inspirant de la batterie cognitive MATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia). Les données biologiques proviennent (1) de la culture de fibroblastes dérivés de biopsies de peau prélevées auprès de chaque patient et individu contrôle, dont le métabolisme cellulaire a été caractérisé dans des conditions basales, ou après l'ajout de tert-butylhydroquinone (t-BHQ) qui induit un stress oxydatif ; (2) de l'analyse métabolique de prélèvements sanguins également effectués auprès de chaque patient et contrôle et enfin (3) du taux de glutathion mesuré par *imagerie par résonance magnétique spectroscopique* (MRS). L'analyse et le croisement de ces bases de données ont été faite à l'aide du logiciel SPSS.

**Résultats et conclusion :** Les performances neurocognitives de l'échantillon de patients sont significativement diminuées par rapport au groupe d'individus contrôles, et pour chacun des domaines neurocognitifs. La différence est la plus grande pour les tests HVLT-R (apprentissage verbal) et les tests BACS-SC et TMT-A (vitesse de traitement). Concernant la deuxième partie du travail, (1) un déficit dans les domaines neurocognitifs de l'attention/vigilance (CPT-IP) et la mémoire de travail verbale (WMS-III) est corrélé avec un taux de glutathion sanguin total élevé (p-value = 0.03 et 0.02) ; (2) un déficit dans la vitesse de traitement (TMT-A) est corrélé à un taux de GSH cérébral diminué (p-value=0.047) et (3) un déficit dans le domaine du raisonnement et de la résolution de problème (NAB lab) est corrélé avec une augmentation de l'ARN messager codant pour la protéine Nrf2 au niveau cellulaire (p=0.022). Selon ces résultats, le GSH sanguin total, le GSH cérébral et le Nrf2 pourraient être des bio-marqueurs permettant d'identifier les patients dans la phase précoce de la maladie et leurs mécanismes biologiques pourraient constituer des cibles spécifiques dans le développement de traitements futurs.

**Mots clés :** Schizophrénie, Evaluation neurocognitive, Glutathion (GSH), Dysrégulation redox, Stress oxydatif

## Table des matières

### **1. Introduction générale**

#### **1.1 La Schizophrénie au XXI<sup>e</sup> siècle**

##### **1.1.1 Epidémiologie**

##### **1.1.2 Tableau clinique**

##### **1.1.3 Etiologie**

#### **1.2 Etat de la recherche actuelle**

#### **1.3 Evaluation neurocognitive de la schizophrénie**

### **2 Objectif**

### **3 Méthode et matériel**

#### **3.1 Recrutement de l'échantillon de patients et d'individus contrôles**

#### **3.2 Définition de la cohorte des patients et des sujets contrôles participant aux tests de la batterie cognitive**

#### **3.3 L'évaluation neurocognitive**

##### **3.3.1 Les tests neuropsychologiques**

##### **3.3.2 Les domaines neurocognitifs**

#### **3.4 Les données biologiques**

##### **3.4.1 Biopsie cutanée et culture de fibroblastes**

##### **3.4.2 Imagerie par résonance magnétique spectroscopique**

##### **3.4.3 Prélèvements sanguins**

#### **3.5 Les outils statistiques**

### **4 Analyses et résultats**

#### **4.1 Résultats des performances neurocognitives des patients et des sujets contrôles**

#### **4.2 Analyses des données biologiques**

#### **4.3 Résultats des analyses de covariances entre les performances neurocognitives et les biomarqueurs métaboliques**

#### **4.4 Analyses de covariance des paramètres démographiques et cliniques**

### **5 Discussion**

### **6 Conclusion**

### **7 Remerciements**

### **8 Bibliographie**

# 1. Introduction générale

## 1.1 La schizophrénie au XXI<sup>e</sup> siècle

### 1.1.1 Epidémiologie

La schizophrénie est une pathologie récurrente dans notre société et touche près d'1% de la population en égale mesure chez les hommes et les femmes. Le premier accès de psychose survient en général chez les jeunes adultes, avec une différence de distribution dans l'âge moyen à l'apparition du premier épisode psychotique, se situant plutôt entre 18 et 25 ans chez les hommes et entre 24 et 35 ans chez les femmes. L'espérance de vie des patients atteints de schizophrénie est estimée de 12 à 15 ans inférieure à l'espérance de vie moyenne, cela s'expliquant en partie par les nombreuses comorbidités psychiatriques comme la dépression, les troubles anxieux et les addictions, par les problèmes de santé liés à la maladie et à son traitement ainsi que par un taux de suicide qui est significativement plus élevé (de 5 à 10 %) dans cette population à risque (1,2).

### 1.1.2 Tableau clinique

Les symptômes psychotiques se manifestant chez les patients schizophrènes peuvent être tout à fait hétérogènes et évoluer différemment sur le long terme.(1)

Leur classification se fait en général selon quatre sous-groupes de symptômes, à savoir **les symptômes positifs, les symptômes négatifs, les troubles cognitifs et les symptômes de base.**

- **Les symptômes positifs**

On retrouve entre autre dans ce groupe les hallucinations qui sont le plus fréquemment auditives mais qui peuvent également être visuelles, tactiles ou proprioceptives; les délires et idées délirantes, les troubles de perception, les troubles de la pensée formelle et les comportements désorganisés. Les symptômes positifs répondent favorablement aux traitements antipsychotiques actuels (1,2).

- **Les symptômes négatifs**

On classe dans ce groupe-ci les affects aplatis, l'apathie, le retrait social et l'alogie. Ces symptômes, qui sont le plus fréquemment présents chez les patients schizophrènes (80 %), sont la cause de nombreuses difficultés dans le fonctionnement social, scolaire et professionnel et empêchent ainsi l'intégration sociale du malade. Les traitements actuels, à savoir les neuroleptiques et la psychothérapie, sont malheureusement moins efficaces sur les symptômes négatifs (1,2).

- **Les troubles cognitifs**

Les troubles cognitifs comprennent les troubles de la mémoire, de la planification, de l'attention et des fonctions exécutives, qui surviennent dans 60 à 80 % des cas (1).

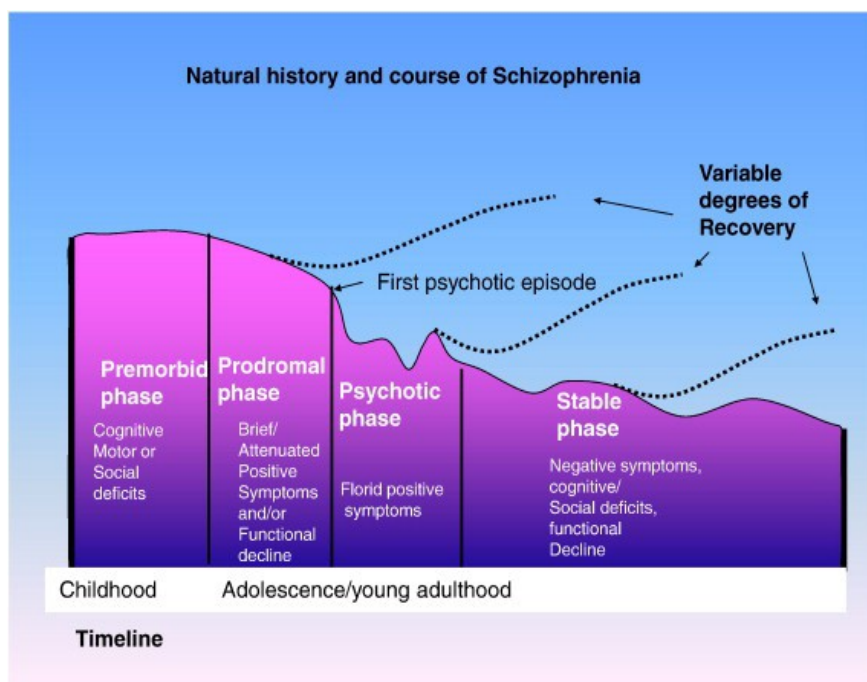
- **Les symptômes de base**

Ils consistent en troubles perceptifs (visuels, auditifs, proprioceptifs et cinesthésiques), troubles moteurs, troubles de la conscience de soi, de la présence au monde et des émotions (1).

La maladie est également fréquemment accompagnée de co-morbidités psychiatriques telles que la dépression, l'abus de substances, les troubles obsessionnels compulsifs et l'anxiété (1).

- **Evolution de la maladie**

Le maladie schizophrénique est un processus continu et lent, composé de plusieurs étapes clés.(2) (Figure 1)



**Figure 1 :** Evolution de la schizophrénie avec les différentes phases de la maladie  
 Figure adaptée de R. Tandon et al. /Schizophrenia Research 110 (2009)

**Les phases prémorbide et prodromique** ont lieu durant l'enfance et l'adolescence, où l'individu, de part ses facteurs génétiques et environnementaux à risque, développe une vulnérabilité qui peut déjà s'exprimer par des signes cliniques prémorbides transitoires. (1,3)

**La phase prodromique** peut durer 2 à 3 ans avant la manifestation d'un premier épisode psychotique. Il n'est

pas rare que les patients présentent alors des symptômes positifs atténués, par exemple des idées de références non-persécutives, des perceptions inhabituelles, un discours abstrait mais compréhensible et un comportement anormal sans toutefois être désorganisé. A contrario les symptômes négatifs tels que le retrait social, l'anhédonie ou encore la diminution de la communication sont très fréquents durant la phase prodromique.(2)

Un stress non-spécifique, bien souvent psychosocial, déclenche ensuite un **premier épisode psychotique** qui peut être d'apparition brusque ou insidieuse. C'est ce qu'on appelle **la phase de détérioration**. La plupart des patients présentent des symptômes psychotiques durant plusieurs années avant que le diagnostic ne soit posé et un traitement instauré.(1-3)

Ensuite la maladie présente **une phase dite « de plateau » ou résiduelle**, au cours de laquelle l'état des patients cesse de s'empirer. Il a été démontré que la détérioration survient dans les 2 à 3 premières années du trouble. La phase prodromique constitue alors une période critique pendant laquelle apparaissent des événements biologiques, physiologiques et psychosociaux qui ont un rôle déterminant sur l'évolution de la maladie. Cette période est donc une cible idéale dans le

développement d'interventions visant à diminuer la durée de psychose non-traitée ainsi que dans l'élaboration de nouveaux types de traitement. (1,3,4)

**La phase active** de la maladie, où **phase de psychose**, est faite de rechutes et de rémissions (Figure 2).

On peut parfois observer une rémission définitive après le premier épisode psychotique (concerne 13-22% des patients). Mais la majorité des patients présente des rechutes avec soit une évolution chronique sans péjorations mais avec persistance de symptômes résiduels entre les rechutes (concerne 8-10% des patients), soit une évolution chronique avec rémission complète

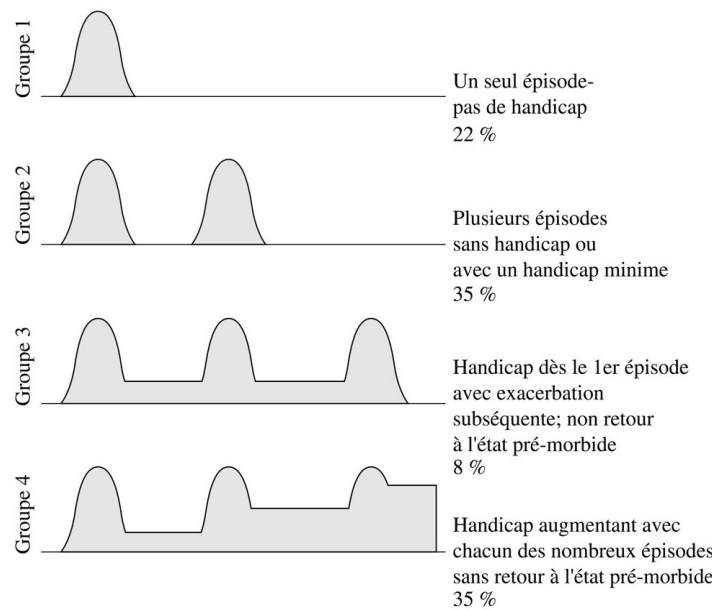


Figure 2 : Evolution après le premier état psychotique, adaptée de Shepherd (1989)

entre les rechutes (concerne 30-35 % des patients) soit une évolution chronique avec péjoration progressive (concerne 35-47% des patients). (1)

### 1.1.3 Etiologie

- **Hypothèse neurodéveloppementale**

Cette hypothèse largement admise définit la schizophrénie comme un trouble neurodéveloppemental responsable de dommages cellulaires et de déficits de synchronisation neuronale lors du développement cérébral, aboutissant à des altérations des circuits cérébraux à l'âge-adulte. (5)

Ces altérations concernent d'une part les *macrocircuits* qui assurent la synchronisation et la cohérence de l'ensemble, où une limitation des arborisations neuronales et une diminution de la formation de myéline provoquent une réduction de la matière grise, et d'autre part les *microcircuits corticaux* associés aux performances cognitives, émotionnelles et sociales, où s'opèrent une réduction des synapses excitatrices et une prolifération des synapses inhibitrices, conduisant à un nouvel équilibre dans le cortex préfrontal et à un remaniement des circuits cérébraux. (5)

Ces altérations neuronales sont le fruit de l'interaction de facteurs à la fois **génétiques** et **environnementaux**, conférant à l'individu une vulnérabilité quant à l'émergence de la maladie à l'âge-adulte. (5) (Figure 3)

- **Facteurs génétiques**

La schizophrénie est une maladie polygénétique dont il existe de nombreuses variantes et a un taux d'héritabilité d'environ 80% (3). Les gènes impliqués relèvent de la genèse, de la prolifération, de la migration des cellules nerveuses et de la formation des synapses.(5) Le risque de développer la maladie pour la population générale est de 1-1.5% alors que ce même risque est de 10-12% pour un parent de premier degré et de 5-6% pour un parent de deuxième degré. La prévalence chez les

enfants dont les deux parents sont schizophrènes est de 40%. Il est intéressant de voir que les enfants avec un parent biologique schizophrène ont le même risque de développer la maladie (10-12%) s'ils sont élevés par leurs parents biologiques ou par leurs parents adoptifs sains. A l'inverse, des enfants de parents biologiques sains élevés par des parents adoptifs schizophrènes ont le même risque de développer la maladie que la population générale. La concordance entre des jumeaux dizygotes est de 10-15%, par contre elle est de 50% chez des jumeaux monozygotes. (2,6,7)

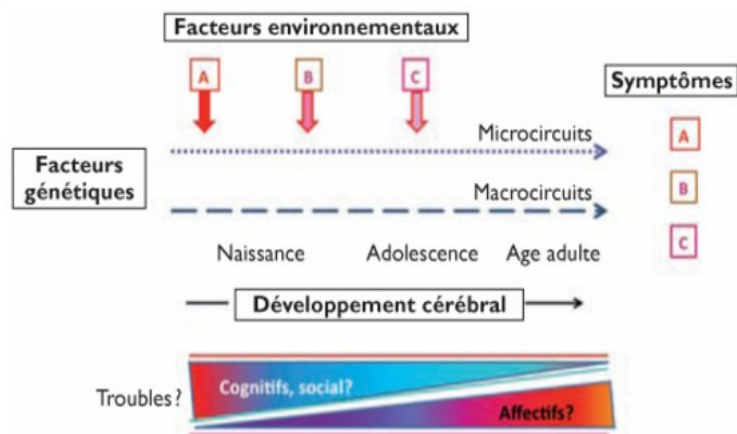


Figure 3 : Rôle de la phase du développement dans laquelle les impacts environnementaux se produisent. Figure tirée de (5)

Il faut aussi savoir que 60% des patients schizophrènes le sont « de novo », c'est-à-dire sans qu'aucune parenté ne soit atteinte. Les facteurs génétiques à eux seuls ne sont donc pas suffisants pour qu'apparaissent la maladie, ils doivent être couplés à d'autres facteurs de risques pour développer la schizophrénie. (2,3,6,7)

- **Facteurs environnementaux**

Il existe de nombreux facteurs de risque environnementaux dès la conception et tout au long de la vie. (voir plus loin : Figure 7, partie (a))

Des dommages précoces peuvent apparaître durant la période foetale et prénatale. C'est le cas lors d'infections virales ou bactériennes, de malnutrition ou de stress maternels, d'exposition maternelle à des toxines ou de complications périnatales. (8,9)

Des dommages plus tardifs, tels que la malnutrition sévère pendant l'enfance, les traumatismes cérébraux, les maladies inflammatoires et auto-immunes, l'ingestion de produits toxiques comme le cannabis, et le stress psycho-social pendant l'enfance, l'adolescence ou l'âge-adulte sont également d'importants facteurs de risques environnementaux. (3,5,10)

## 1.2 Etat de la recherche actuelle

Les recherches concernant la schizophrénie ont fait une avancée considérable ces vingt dernières années, que cela soit par la définition plus précise des troubles cognitifs ou encore par la mise en évidence de certaines substances neurobiologiques qui se trouvent dérégulées chez les patients atteints de la maladie.

- **Modèles de l'hyperactivité dopaminergique et de l'hypofonction glutamatergique**

Ces hypothèses se basent sur l'apparition de symptômes psychotiques dit « positifs » qui peuvent être induits par les *agonistes des récepteurs dopaminergiques* ainsi que par les *antagonistes du récepteur glutamatergique NMDA*. Les effets thérapeutiques des antagonistes des récepteurs dopaminergiques constituent encore actuellement le seul traitement, en dehors de la psychothérapie,

administré aux patients souffrant de schizophrénie. Ces deux modèles n'expliquent malheureusement pas les symptômes dits « négatifs » et « cognitifs », souvent considérables et responsables du handicap fonctionnel et social provoqué par la maladie.(5,11)

- **Modèle du Glutathion**

Le glutathion ou GSH est un tripeptide ( $\gamma$ -glutamyl-cystéinyl-glycine) très abondant dans le cytosol, le noyau et les mitochondries. C'est le plus important antioxydant non-protéique et régulateur redox de la cellule et il est donc un grand protecteur cellulaire contre le stress oxydatif et il maintient le statut redox de protéines qui sont indispensables au bon fonctionnement cellulaire. (10,12)

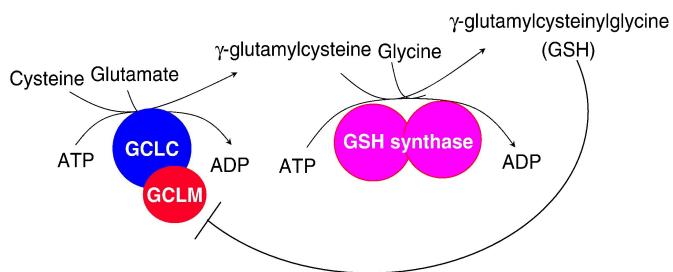


Figure 4 : Synthèse du glutathion, tirée de (12)

Le GSH est synthétisé à partir du glutamate et de la cystéine au niveau intracellulaire, qui forment grâce à l'enzyme GCL ( $\gamma$ -glutamyl-cystéine ligase), le  $\gamma$ -glutamyl-cystéine. Intervient ensuite une deuxième enzyme, le GSS (glutathion synthétase) qui catalyse alors la réaction entre le  $\gamma$ -glutamyl-cystéine et la

glycine, créant ainsi le GSH. (6,10–12)(Figure 4)

La dégradation du GSH se fait au niveau extracellulaire, où il est ramené à ses trois acides aminés de base,(glutamate, cystéine et glycine) par les enzymes GGT ( $\gamma$ -glutamyl transpeptidase) et ApN (aminopetidase N). (10,12) (Figure 5)

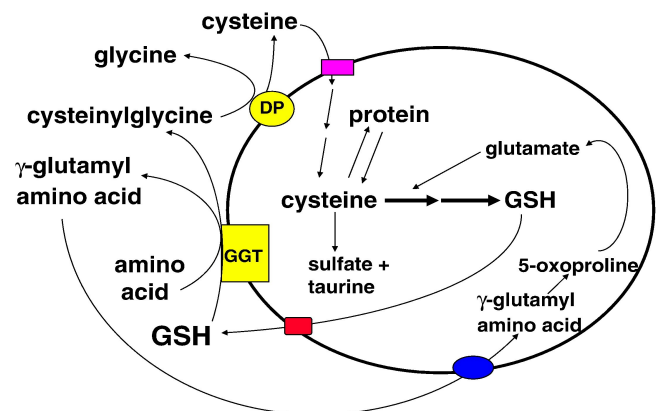


Figure 5 : Dégradation du glutathion, tirée de (12)

Au niveau génétique, plusieurs gènes se situant sur les chromosomes 1,6,8,10,13 et 22 confèreraient une vulnérabilité et une prédisposition pour un individu à développer la

maladie (3). Il s'agit notamment des gènes codant pour la formation de l'enzyme GCL. La GCL comporte deux sous-unités, à savoir la GCL-M (s.u. modulatrice) et la GCL-C (s.u. catalytique). Il existe de nombreux polymorphismes des gènes codant pour ces deux sous-unités et certains d'entre eux sont associés à l'apparition de la maladie. Ces derniers sont situés sur les chromosomes 1p21.1 (pour la GCL-M) et 6p12.1 (pour la GCL-C). (10,11,13)

On différencie un génotype dit à haut risque (HR) d'un génotype dit à bas risque (BR) par le nombre de répétition du tri-nucléotide GAG en amont du codon START de la sous-unité GCL-C. Ces variances à 7, 8 ou 9 répétitions GAG engendrent six génotypes différents<sup>1</sup>. Les génotypes 7/7 et 7/9 sont les génotypes à bas risque, et sont en plus grand nombre chez les individus sains. Les génotypes 7/8, 8/8, 8/9 et 9/9 sont les génotypes à haut-risques et sont retrouvés très fréquemment

1 Il existe également des variances à 4 ou 10 répétitions, mais elles ne seront pas évoquées dans ce travail.



chez les patients schizophrènes, en effet 35-40% des malades ont soit un allèle contenant un 8 soit un génotype 9/9. (3,10,13)

Par ses besoins élevés en oxygène atteignant 20-25% de la consommation corporelle totale, le cerveau est particulièrement vulnérable au stress oxydatif. Son métabolisme aérobie génère un nombre important de radicaux libres et sa haute teneur en acide gras polyinsaturés oxydables le rend sensible à toute variation de l'équilibre oxydant-antioxydant (5,11).

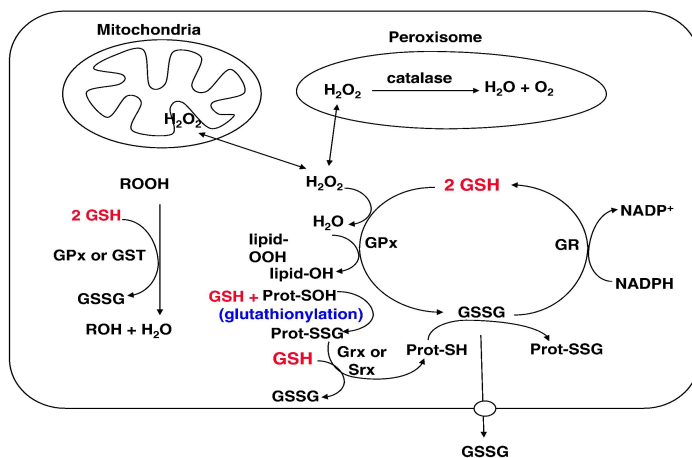


Figure 6 : Action anti-oxydante du glutathion, tirée de (12)

Le GSH joue un rôle de protecteur grâce à plusieurs mécanismes antioxydants. C'est tout d'abord un cofacteur d'enzymes telles que la glutathion-peroxydase ou la glutathion-transférase qui combattent le stress oxydatif. Ensuite, le GSH participe directement à l'élimination des métabolites actifs et des toxines environnementales en détoxifiant le radical hydroxyl et réagissant avec l'oxygène à l'aide de l'action catalytique de la glutathion-peroxydase.

Enfin, le GSH est capable de régénérer à leur formes actives les vitamines C et E, deux des plus importants antioxydants. Ces capacités du GSH sont liées à l'état réduit du couple GSSG/2GSH. Un déficit en GSH induit un stress oxydatif menant à la peroxydation des lipides, à l'oxydation des protéines et de l'ADN, affectant ainsi le métabolisme des lipides et altérant la fonction des mitochondries (10,11). (Figure 6)

Le GSH a un rôle indispensable également dans le maintien du statut redox des thiols qui est nécessaire à la régulation et à la différenciation cellulaires, à l'activation de récepteurs (p.ex. NMDAR) et à la transduction de signaux et de facteurs de transcription (p.ex. Nrf-2) (3,11). Il a été démontré dans des études faites avec des modèles expérimentaux qu'une dysrégulation redox induite par une anomalie génétique dans la synthèse de glutathion et menant à un stress oxydatif lors du développement du cerveau, induit une diminution de la densité des épines dendritiques et des interneurons inhibiteurs à parvalbumine et une hypoactivation des récepteurs NMDA (14). Il s'en suit alors un déficit de la synchronisation neuronale et des symptômes comportementaux similaires à ceux examinés dans la schizophrénie (5,10,11). (Figure 7, partie B)

De plus, l'exposition au stress oxydatif durant le développement cérébral conduit à des problèmes de myélinisation des fibres nerveuses. Des études ont en effet démontré la diminution de la prolifération des oligodendrocytes qui forment la myéline lors de l'exposition à un environnement oxydatif. Les déficits structurels et fonctionnels des connexions entre les voies neuronales pourraient être à l'origine des symptômes négatifs et des troubles cognitifs observés dans la schizophrénie. (10,11) (Figure 7, partie C)

En conclusion, une dysrégulation du système d'oxydo-réduction durant le développement cérébral associée à des facteurs de risques génétiques et environnementaux engendrant un stress oxydatif

constitue un lieu de convergence qui pourrait expliquer la physiopathologie complexe de la schizophrénie. (3,11)

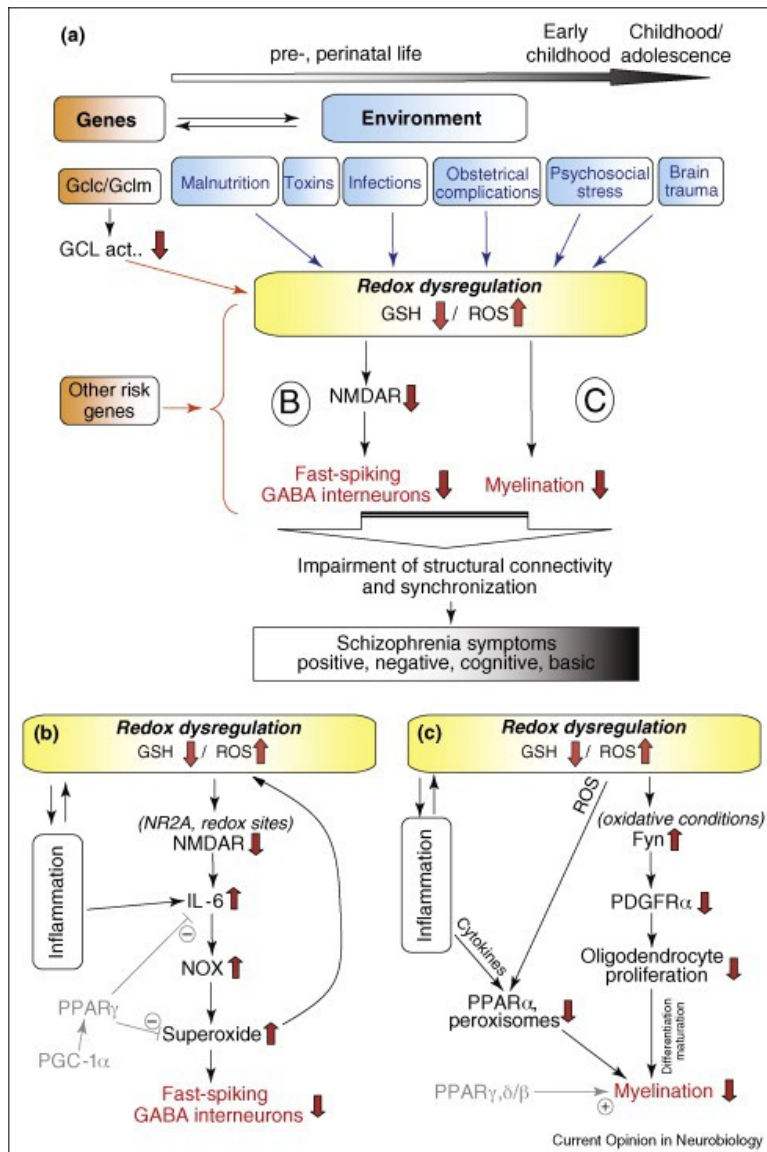


Figure 7 : Résumé des facteurs génétiques et environnementaux, ainsi que des deux principaux effets du déficit en GSH (hypoactivité NMDAR et défaut de myélinisation). Tirée de (11)

### 1.3 Evaluation neurocognitive

Face à l'absence de techniques d'évaluation des déficits cognitifs opérant dans la schizophrénie un consensus d'experts provenant de la communauté scientifique, en association avec le US-National Institute of Health, la Us Food ans Drug Administration et l'industrie pharmaceutique ont établi une batterie cognitive consensus appelée *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia- Consensus Battery*. Cette batterie est composée de différents tests neuropsychologiques permettant d'estimer les déficits dans sept domaines cognitifs, à savoir la vitesse de traitement de l'information, l'attention et la vigilance, la mémoire de travail, l'apprentissage verbal, l'apprentissage visuel, le raisonnement et la résolution de problème, et enfin la cognition sociale. (15–18)

## 2. Objectifs

L'objectif principal de mon travail est d'analyser et de croiser les données récoltées par deux axes de recherche de l'étude sur les bio-marqueurs dans la phase précoce des troubles psychotiques effectuée actuellement au Centre de Neurosciences Psychiatriques, à savoir :

- L'identification de marqueurs neurocognitifs précoces sur la base de la série de tests neurocognitifs décrits plus haut évaluant (a) la vitesse de traitement de l'information, (b) l'attention et la vigilance, (c) la mémoire de travail, (d) l'apprentissage verbal, (e) l'apprentissage visuel et enfin (f) le raisonnement et la résolution de problème.
- L'identification de biomarqueurs métaboliques associés aux phases précoces de la maladie à travers l'analyse de fibroblastes ainsi que de plasma sanguin.
- Établir des corrélations entre les déficits dans les domaines neurocognitifs et les biomarqueurs métaboliques.

Dans cette étude, les questions suivantes sont donc posées :

- 1) « Dans une population de patients en premier épisode psychotique, les performances neurocognitives sont-elles significativement amoindries comparé à un groupe d'individus contrôles ? »
- 2) « Dans une population de patients en premier épisode psychotique, les déficits neurocognitifs survenant dans la phase de psychose débutante sont-ils en corrélation avec des variations de biomarqueurs métaboliques ? »

- **Résultats escomptés :**

D'après la littérature, on peut s'attendre à une différence significative entre les patients en phase de psychose débutante et les sujets contrôles dans tous les domaines neurocognitifs testés, et plus particulièrement en ce qui concerne les tests composites de la vitesse de traitement (25,28). Les déficits neurocognitifs survenant dans la phase de psychose débutante devraient également être corrélés aux variations intervenant dans les voies métaboliques, en particulier le taux de glutathion cérébral, qui dans de nombreuses études se retrouve abaissé chez les patients schizophrène (34). Si tel est le cas, ces anomalies constitueraient des marqueurs biologiques précoces de la maladie. Par la suite ces bio-marqueurs permettraient d'identifier les patients dans la phase prodromique de la maladie et constitueraient également des cibles spécifiques pour les traitements futurs.

## 3. Méthode et matériel

### 3.1 Recrutement de l'échantillon de patients et d'individus contrôles

Les patients de l'étude proviennent d'une cohorte de patients souffrant de psychose émergente (Programme TIPP, Lausanne), les sujets contrôles ont été recrutés au moyens d'annonces parmi la population générale (19).

### Critères d'inclusion des patients :

- Personnes âgées entre 18 et 35 ans
- Sujets ayant leur capacité de discernement, c'est-à-dire compétents pour consentir à leur participation à l'étude
- Critère de seuil de psychose atteint selon les critères de l'échelle « Comprehensive Assessment of at Risk Mental States - CAARMS » (20)
- Trouble psychotique (Présence d'hallucinations, d'idées délirantes et/ou de désorganisation de la pensée pendant au moins une semaine, plusieurs fois par jour, tous les jours).
- Moins de 6 mois de traitement pour le trouble psychotique traité dans le cadre du programme TIPP

### Critères d'inclusion des sujets contrôles :

- Personnes âgées entre 18 et 35 ans,
- Ne présentant pas de troubles psychiatriques majeurs connus personnels et familiaux

### Critères d'exclusion des patients et des sujets contrôles :

- Co-morbidités somatiques graves
- Antécédents de traumatisme crânien graves
- Trouble psychotique induit par une substance ou psychose organique
- Retard mental, QI inférieur à 70
- Connaissances insuffisantes de la langue française

## 3.2 Description de la cohorte des patients et des sujets contrôles participant aux tests de la batterie cognitive

Variable	Patients (N=30)		Sujets contrôles (N=30)		p-value
Âge (année)	22.9	(SD=3.8)	23	(SD=3.9)	,913*
Sexe (% d'homme)	80		76.7		,754**
Education (année)	11.6	(SD=2.6)	14	(SD=2)	,000*
Ethnie (%)					
Caucasien	100		100		1,000**
Génotype HR (%)	23.3		23.3		1,000**
Latéralité (%)					
droit	86.7		93.3		,896**
gauche	10		6.7		
ambivalent	3.3		0		
Données manquantes:*					
CPT+Vigilance score	5		3		
GSH fibro	8		8		
Nrf2	8		10		
GSH-MRS	11		10		
Volume hippocampe gauche	9		30		
Volume hippocampe droit	9		30		
ICV	9		30		

**Tableau 1**

Caractéristiques démographiques et données manquantes

\* P-value calculée avec le t-test ; \*\* P-value calculée avec le test du Chi-carré

Les données neurocognitives ont été récoltées auprès de 30 patients étant dans une phase de premier épisode psychotique et 30 sujets contrôles. Les participants sont âgés en moyenne de 22.9 ans pour les patients et 23 ans pour les contrôles. La grande majorité de la cohorte est masculine, avec 80% d'hommes dans l'échantillon de patients et 76.7% chez les sujets contrôles et est entièrement composée d'individus caucasiens. Les années d'éducation diffèrent de

manière significative (p-value=0.000) entre l'échantillon de patients et celui des sujets contrôles,

étant respectivement de 11.6 ans et de 14 ans. Cette variable pourrait donc être un biais important lors de l'analyse statistique des résultats obtenus. Le pourcentage d'individus possédant un génotype GAG à haut risque est le même dans les deux échantillons, à savoir 23.3%. Cela montre que notre échantillon de sujets contrôles n'est malheureusement pas représentatif d'une population générale, dans laquelle le taux de génotype à haut risque est normalement beaucoup plus faible que dans une population de patients schizophrènes. Il y a un certain nombre de données manquantes qui constitueront sans nul doute un des biais majeurs à cette étude. Elles se trouvent essentiellement au sein des données métaboliques, allant jusqu'à 1/3 de données manquantes par rapport au nombre total de patients et de contrôles pour le taux de glutathion mesuré en MRS. Les données manquantes se rapportant à l'évaluation neurocognitive concernent uniquement les données du score d'attention et de vigilance (test CPT). (Tableau 1)

Concernant les caractéristiques cliniques des patients de la cohorte (Tableau 2), on trouve une durée de psychose moyenne étant de 1.5 ans et une durée moyenne entre le début de la psychose et le premier traitement neuroleptique introduit (=DUP1) de 59.73 jours. La durée moyenne entre le début de la psychose et la prise en charge dans le programme TIPP (=DUP2) est de 299 jours soit environ 10 mois. Enfin, la durée moyenne entre le début de la psychose et un traitement efficace (=DUP3), qui correspond à une compliance à un autre traitement neuroleptique de plus de 75%, est de 351.22 jours, soit environ une année. La médication a été considérée en équivalent de la chlorpromazine (CPZ) et est de 312.6 mg/j en moyenne mais diffère largement selon les patients. L'échantillon est composé de 43.3 % de schizophrènes, 16.6 % de patients ont un trouble schizo-affectif-dépressif, 10% ont une personnalité schizotypique et 10% ont eu un épisode psychotique bref. Les 20% de patients restant souffre soit d'un autre trouble schizophréniforme soit aucun diagnostic précis n'a encore pu être établi. La majorité de la cohorte (60%) a déjà été hospitalisée 1 à 2 fois, 23.3 % des patients n'ont jamais fait de séjours hospitaliers et 16.7% en ont fait plus de trois. L'éventail des différents symptômes que présentent la cohorte de patients est traduit par le score PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) ainsi que par le score de Liddle qui prend en compte les symptômes positifs, négatifs et désorganisés. Le score

Variable	Patients (N=30)	
Durée de psychose (année)	1.5	(SD=1.2)
Durée de psychose non-traitée =DUP (jour)		
DUP 1 (N=22)	59.73	(SD=133,1)
DUP 2 (N=23)	299.04	(SD=395)
DUP 3 (N=23)	351.22	(SD=425,4)
Equivalent CPZ en (moyenne)	312.6	
Diagnostic (%)		
Schizophrénie	43.3	
Trouble schizo-affectif-dépressif (SAD)	16.6	
Personnalité schizotypique	10	
Trouble psychotique bref	10	
Trouble psychotique non-identifié	13.3	
Autre trouble schizophréniforme	6.6	
Nombre d'hospitalisation (moyenne)	1.47	
Aucune hospitalisation (%)	23.3	
1-2 hospitalisation (%)	60	
>3 hospitalisation (%)	16.7	
PANSS		
positif (min=7 ; max=49)	13.73	(SD=4.7)
négatif (min=7 ; max=49)	17.00	(SD=5.9)
général (min=16;max=112)	34.87	(SD=9.7)
total (min=30;max=210)	65.60	(SD=17.8)
Liddle		
positif	10.83	(SD=4.2)
négatif	18.63	(SD=6.9)
désorganisé	7.30	(SD=2.7)
Volume hippocampe gauche	3.9x10 <sup>3</sup>	(SD=370)
Volume hippocampe droit	4.1x10 <sup>3</sup>	(SD=385)
Volume intra-cérébral	1.5x10 <sup>6</sup>	1.4x10 <sup>5</sup>

**Tableau 2** : Caractéristiques cliniques des patients

La majorité de la cohorte (60%) a déjà été hospitalisée 1 à 2 fois, 23.3 % des patients n'ont jamais fait de séjours hospitaliers et 16.7% en ont fait plus de trois. L'éventail des différents symptômes que présentent la cohorte de patients est traduit par le score PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) ainsi que par le score de Liddle qui prend en compte les symptômes positifs, négatifs et désorganisés. Le score

PANSS considère les symptômes positifs, négatifs et généraux. Le total de point est de minimum 30 (absence des 30 symptômes testés) et de maximum 210 (7 points de sévérité pour chacun des 30 symptômes). Dans notre cohorte, les patients présentent plus de symptômes négatifs que de symptômes positifs (17/49 vs 13.73/49). En comparaison au résultats trouvés dans la publication original du score PANSS (positif=18.2, négatif=21.01, général=37.74)(21), les patients de notre étude présentent moins de symptômes, et ce dans les trois parties distinctes du test. Cela pourrait s'expliquer du fait que l'étude originale a été effectuée auprès de patients schizophrènes chroniques et non auprès de patient dans une phase précoce de psychose comme c'est le cas dans cette étude.

### **3.3 L'évaluation neurocognitive**

L'évaluation neurocognitive des patients et des sujets contrôles a été réalisée par des tests neuropsychologiques s'inspirant de la batterie cognitive consensus MATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia). La passation de la batterie complète dure entre 60 et 90 minutes. Les scores des patients et des sujets contrôles sont directement inscrits dans le programme informatique de la batterie cognitive consensus (MCCB).

#### **3.3.1 Les tests neuropsychologiques**

Les tests neuropsychologiques utilisés sont les suivants (15–18,22):

- **Test 1 : TMT a (Trail Making Test a)**

C'est un test papier-crayon chronométré évaluant la vitesse de traitement de l'information.

Les nombres 1 à 25 sont dispersés sur une page A4 et le sujet doit les relier le plus rapidement possible, dans l'ordre chronologique et sans lever le crayon.

Le score brut est le temps pris par le patient pour terminer l'épreuve ainsi que le nombre d'erreurs effectuées. Le temps est limité à 300 sec (5min) que le patient ait fini ou non le test.

- **Test 2 : BACS SC ( Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia : Symbol Coding)**

C'est un test papier-crayon de codage de symboles évaluant la vitesse de traitement de l'information.

Les chiffres 1 à 9 sont associés à 9 symboles différents, la clé du code se trouvant en haut de la feuille. Le sujet doit inscrire le chiffre correspondant dans chaque case en dessous de la suite de symboles.

Le score brut est le nombre d'items remplis par le patient en 90 secondes, auquel on aura soustrait le nombre de réponses incorrects données .

- **Test 3 : HVLТ Forme 1 (Hopkins Verbal Learning Test Forme 1)**

Test administré oralement et évaluant le rappel immédiat et le taux d'acquisition en mémoire verbale.

Le sujet doit rappeler immédiatement et à trois reprises une série de douze mots appartenant à trois catégories taxonomiques différentes que l'on lui aura lu au préalable. L'ordre des mots n'a pas d'importance.

Le score brut est la somme totale des réponses correctes pour chaque essai.

- **Test 4 : WMS-III SS (Wechsler Memory Scale – Third Edition : Spatial Span non-verbal )**

Ce test évalue la mémoire de travail non verbale et s'effectue à l'aide d'une planche d'empan spatial (planche de Corsi).

Dans un premier temps, le sujet doit répéter l'emplacement de plots sur la planche dans la séquence identique de la présentation qui lui a été faite (empan à l'endroit). Dans la seconde partie du test, le sujet doit refaire la séquence que l'examineur lui présente dans l'ordre inverse (empan à l'envers).

Chacune des deux parties du test comprend 8 niveaux de difficulté et deux essais par niveau. Le sujet a le droit à un deuxième essai s'il échoue. L'épreuve prend fin après deux échecs de même niveau.

Le score brut est la somme des scores à l'endroit et à l'envers (entre 0 et 32)

- **Test 5 : LNS (Letter Number Span-verbal)**

Test administré oralement évaluant la mémoire de travail verbale.

L'examineur lit une séquence de lettre et de chiffre et le sujet doit rappeler en premier les chiffres dans l'ordre croissant puis les lettres dans l'ordre alphabétique .

Le score brut correspond à la somme des réponses correctes. L'épreuve s'arrête lorsque le patient échoue à 4 items de même niveau .

- **Test 6 : NAB Labyrinthes**

Test crayon-papier chronométré, évaluant les capacités de planification et par ce fait le raisonnement et la résolution de problèmes .

Le sujet doit accomplir sept labyrinthes ayant un niveau de difficulté allant crescendo. Il doit dessiner le trajet de l'entrée à la sortie du labyrinthe le plus rapidement possible et sans lever le crayon. Chaque labyrinthe a un temps limite pour être complété, celui-ci augmentant avec le niveau de difficulté. (30, 120, 240 secondes)

Pour chaque labyrinthe réussi, le sujet reçoit un nombre de points dépendant du temps qu'il lui a fallu pour accomplir l'épreuve. S'il échoue à compléter l'épreuve au delà du temps limite, il ne reçoit aucun point.

Le score brut est la somme des points obtenus pour les sept labyrinthes. (Max 26)

- **Test 7 : BVMT- R Forme 1 ( Brief Visuospatial Memory Test – Revisited)**

Test papier-crayon évaluant le rappel immédiat en mémoire visuelle . La gomme est permise pour cette épreuve.

L'examineur montre une fiche au sujet sur laquelle sont dessinées six formes géométriques. Le sujet a dix secondes pour les mémoriser et il doit ensuite les reproduire le plus précisément possible sur une feuille annexe. Le sujet doit effectuer le test à trois reprises.

Le score brut est le nombre de réponses correctes pour chaque essai. (Max. 12 points par essai)

- **Test 8 : Fluence**

Test chronométré de fluence verbale catégorielle permettant d'évaluer la vitesse de traitement de l'information. Le sujet doit évoquer le plus de noms d'animaux possible en 60 secondes.

Le score brut obtenu correspond au nombre d'animaux cités.

- **Test 9 : CPT-IP ( Continuous Performance Test – Identical Pairs)**

Test informatisé d'attention soutenue évaluant l'attention et la vigilance.

Le sujet doit appuyer sur un bouton le plus rapidement possible à l'apparition consécutive de nombres identiques. L'épreuve dure 10 minutes.

Le score brut est la valeur « D Prime » pour chaque essai (2, 3 ou 4 digits).

### **3.3.2 Les domaines neurocognitifs**

Les principaux domaines neurocognitifs présentant un déficit chez les patients atteints de schizophrénie sont : (15–17,22,23)

- **La vitesse de traitement de l'information**

La vitesse de traitement de l'information est la capacité à déclencher et exécuter rapidement différentes opérations mentales ou tâches simples.

Dans la batterie cognitive utilisée pour l'évaluation cognitive, ce facteur est estimé à l'aide de trois tests neuropsychologiques, à savoir le *BACS-SC* (codage de symboles), le test de *fluence verbale catégorielle* et le *Trail Making Test version A*.

- **L'attention et la vigilance**

L'attention est la capacité à être alerte à son environnement et à maintenir son attention malgré les stimuli externes. L'attention est également un facteur important de l'efficacité d'autres domaines cognitifs, comme la mémoire et les fonctions exécutives, pour lesquelles l'attention est nécessaire à une activité optimale.

La vigilance est la capacité à rester concentré lors de tâches monotones et de durée prolongée exigeant la détection de stimuli significatifs rares.



L'attention et la vigilance sont évaluées dans ce travail grâce au *Continuous Performance Test- Identical Pairs (CPT-IP)*.

- **La mémoire de travail**

La mémoire de travail est la capacité à traiter et maintenir des informations à court terme.

La mémoire de travail verbale est évaluée grâce au test de Séquence Lettres-Chiffres (LNS): *Letter Number Span-verbal*

La mémoire de travail non-verbale est testée à l'aide d'Empan Spatial (*WMS-III SS: Wechsler Memory Scale – Third Edition*)

- **L'apprentissage verbal**

L'apprentissage verbal permet la mémorisation d'informations verbales. Il est sous dominance de l'hémisphère gauche.

Il est évalué dans ce travail grâce au *Hopkins Verbal Learning Test- Revised (HVLTR)*.

- **L'apprentissage visuel**

L'apprentissage visuel permet le stockage d'informations visuo-spatiales et est sous dominance de l'hémisphère droit. Il est évalué à l'aide d'empan visuel (*BVMT-R : Brief Visuospatial Memory Test- Revised*)

- **Le raisonnement et la résolution de problème**

Ce domaine cognitif représente les capacités de planification du patient , c'est-à-dire son aptitude à définir les actions nécessaires pour atteindre un objectif, et exécuter correctement la tâche désirée.

Les capacités de planification sont évaluée à l'aide de *Labyrinthes (NAB)*.

- **La cognition sociale**

La cognition sociale désigne l'ensemble des processus cognitifs impliqués dans les interactions sociales (traitement et perception des émotions, connaissance et perception sociale, théorie de l'esprit).

Ce domaine cognitif est estimée grâce au test *Mayer-Salovey-Caruso Emotionnal Intelligence Test- Managing Intelligence (MSCEIT)*. En l'absence d'une version française validée de ce test, la cognition sociale n'est pas évaluée dans cette étude.

### **3.4 Données biologiques**

#### **3.4.1 Biopsie cutanée et culture de fibroblastes**

Une biopsie cutanée a été effectuée auprès des patients et des sujets contrôles à leur arrivée dans l'étude. L'équipe du Professeur Kim Do-Cuénod a alors effectué une mise en culture des fibroblastes dans un milieu nutritif composé de glucose, L-glutamine, Sodium Pyruvate, Pénicilline-Streptomycine et Ultroser G, ce qui a permis leur multiplication. Les fibroblastes ont alors été traités avec du tert-butylhydroquinone (t-BHQ) afin d'induire un stress oxydatif. Le taux de GSH, le taux de ARN codant pour Nrf2, les activités enzymatiques de GCL, GPx et GR, ainsi que l'expression des protéines de GCL-M et GCL-C ont alors été mesurés sous conditions basales (non-traités avec du t-BHQ) et sous conditions de stress oxydatif (traité par t-BHQ) (10, 24). Dans ce travail nous étudierons le rapport GPx/GR, le taux de GSH fibroblastique (GSH fibro) et le taux d'ARN codant pour Nrf2 (nuclear factor-erythroid 2p45-related factor).

**Le rapport GPx/GR** est le rapport de l'activité de la glutathion-peroxidase sur l'activité de la glutathion-réductase. La GSH-peroxidase, comme décrit plus haut, joue un rôle très important dans l'équilibre redox et la lutte contre le stress oxydatif. Si elle venait à manquer, la réaction qu'elle catalyse ne serait plus possible et les métabolites actifs se verraient augmentés. Pour cette raison un rapport GPx/GR perturbé pourraient être représentatif d'un état de dysrégulation redox.

**Le taux de GSH cellulaire (GSH fibro)** est le taux de GSH dans les fibroblastes. Il est représentatif du taux de GSH dans un milieu intracellulaire.

**Le taux d'ARN messager codant pour Nrf2 ( nuclear factor-erythroid 2p45-related factor)** mesuré dans cette étude est le support de l'information génétique du gène codant pour la protéine Nrf2. Lorsque la protéine Nrf2 est activée, elle joue un rôle cytoprotecteur en favorisant l'état réduit et affectant ainsi la balance redox. Elle contrôle en effet l'expression des gènes des deux sous-unités GCL-C et GCL-M de la glutamate-cystéine ligase, une des enzymes intervenant dans la synthèse de GSH. Une délétion du gène codant pour la protéine Nrf2 est associée à une dysfonction mitochondriale et à un état de stress oxydatif (12,25).

### **3.4.1 Imagerie par résonance magnétique spectroscopique (MSR)**

Nous étudierons également **le taux de glutathion cérébral (GSH-MRS)** qui est quantifié par RMS chez les patients et les sujets contrôles. Cette techniques d'imagerie peut mesurer quantitativement les substances bioactives au niveau cérébrale. Selon la littérature, le taux de glutathion-MRS devrait être diminué chez les patients en particulier dans le cortex préfrontal (34).

### **3.4.1 Prélèvements sanguins**

Une prise de sang à jeun a été faite chez les patients et les sujets contrôles afin d'y analyser entre autre le dosage du taux sanguin total de glutathion et de ses métabolites ainsi que les activités enzymatiques liées au GSH.

**Le taux de GSH sanguin total (GSH sg tot)** étudié dans ce travail est l'addition du taux de GSH mesuré dans les érythrocytes représentant 99% du GSH total sanguin et du taux de GSH mesuré dans le plasma sanguin qui représente environ 1%. Le GSH circulant dans le système vasculaire est synthétisé par le foie et ne passe pas la barrière hémato-encéphalique.

### 3.5 Outils statistiques

Dans ce travail, toutes les analyses statistiques ont été faites avec le logiciel SPSS (25).

Afin de comparer les moyennes obtenues entre les patients et les sujets contrôles pour les tests neuropsychologiques et les domaines neurocognitifs associés, j'ai utilisé le « **student t-test pour échantillons indépendants** ». Il permet de déterminer si les différences entre les deux groupes traduisent une différence dans la population plutôt qu'une variation intrinsèque de l'échantillonnage. Le t-test est un test paramétrique, considérant une distribution Gaussienne pour l'échantillon. Ce test est valable uniquement si le nombre de données est suffisant dans les deux groupes comparés, auquel cas la validité du test peut être mise en doute. Le **test de Mann-Whitney** ou Mann-Whitney-Wilcoxon est lui non-paramétrique et plus robuste, ne fixant pas la distribution des données. Il sera utilisé en parallèle au t-test, afin de renforcer la cohérence des résultats. Si une différence entre les deux test devait apparaître, on préférera considérer le Test de Mann-Whitney au vue de sa robustesse.

Afin de corrélérer les résultats des tests neuropsychologiques aux données métaboliques, j'ai effectué **une analyse de covariance ou ANCOVA**. Cette analyse vise à déterminer l'effet d'une variable indépendante (donnée métabolique) sur une variable dépendante (évaluation neurocognitive). L'ANCOVA calcule cet effet en contrôlant l'effet d'une autre variable continue ou covariable qui a une influence sur la relation initiale, on parle ici de la variable « Type » (patient vs contrôle). On obtient alors une valeur de **distribution F**, le degré de signification ou **p-value**, et un **coefficient de régression B**. J'ai ensuite utilisé des diagrammes Quantile-Quantile où Q-Q plot afin de contrôler la cohérence des résultats obtenus. Le Q-Q plot analyse les résidus non-standardisés, qui selon les hypothèses ANCOVA, doivent être distribués suivant une loi normale.

En résumé, on teste l'effet de la variable indépendante sur la variable dépendante une fois que l'effet de la covariable sur la variable dépendante est enlevé.

**L'indice eta-carré ( $\eta^2$ )** évalue l'importance de l'effet de la variable indépendante sur la variable dépendante (0.01 = effet de petite taille ; 0.06 = effet de taille moyenne ; >0.12 = effet de grande taille).

A noter que dans cette étude, le seuil de significativité des analyses de covariances n'a pas été ajusté par la correction de Bonferroni.

## 4. Analyses

### 4.1 Résultats des performances neurocognitives des patients et des sujets contrôles.

Cette partie a pour but de répondre à la première question de cette étude, à savoir : « **Dans une population de patient en phase précoce de psychose, les performances neurocognitives sont-elles significativement amoindries comparé à un groupe d'individus contrôles ?** »

Pour cela nous allons poser l'hypothèse qu'il n'y a pas de différence entre les moyennes des patients et celles des sujets contrôles. On l'appellera l'**Hypothèse nulle**. On sous-entend donc que les deux groupes proviennent de la même population. L'hypothèse alternative est qu'il y a une différence de moyennes entre les deux groupes.

La valeur **t** obtenue avec le t-test pour échantillons indépendants indique à combien d'unités d'écart-type se trouve la différence observée de la moyenne populationnelle de 0. Lorsque le degré de signification ou **p-value** est inférieur à 0,05, nous pouvons **rejeter l'hypothèse nulle** et conclure que les deux moyennes ne proviennent pas de la même population.

On s'attend ici à ce que les patients réussissent moins bien que les contrôles, et donc aient des score inférieurs, et ce pour tous les tests neurocognitifs, en particulier en ce qui concerne la vitesse de traitement (tests TMT-A, BACS-SC) et la mémoire de travail, comme cela est décrit dans la littérature. (26,27)

On constate en premier lieu que les moyennes des patients sont inférieures à celles des sujets contrôles et ce pour tous les tests psychologiques et domaines neurocognitifs associés (Figure 8 et 9).

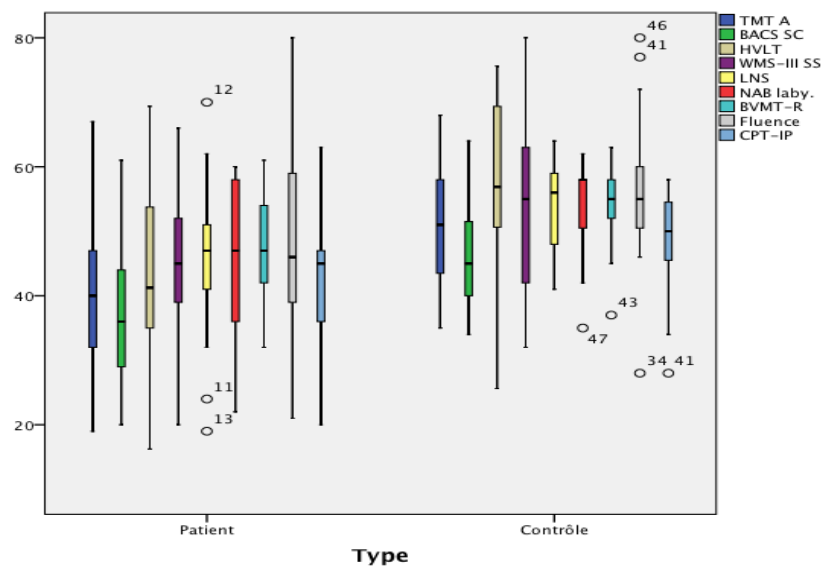


Figure 8 : Graphique box-plot des résultats aux tests neurocognitifs, par patient et par contrôle

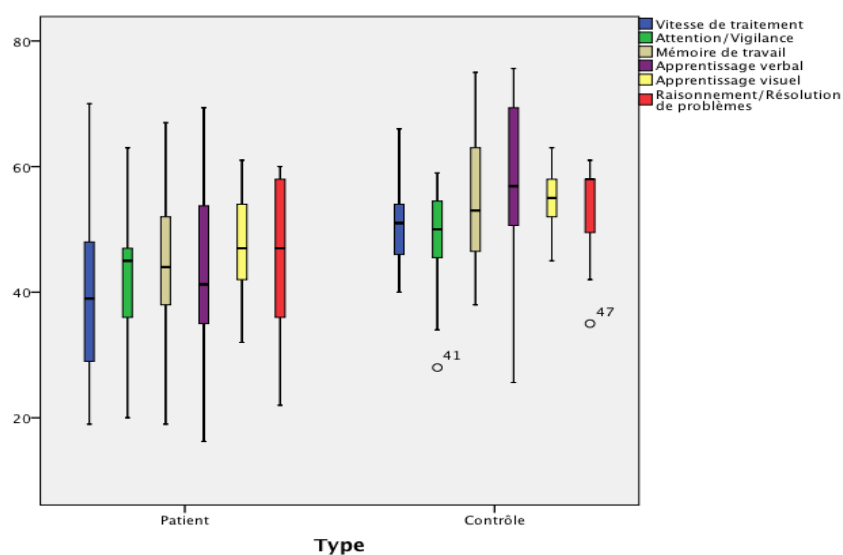


Figure 9 : Graphique box-plot des résultats composites des tests neurocognitifs, par patient et par contrôle

Les patients ont été plus performants pour les tests Fluence (M= 49.4), BVMT-R (M= 48.33) et NAB labyrinthe (M= 46.63) et ont moins réussi aux tests BACS-SC (M= 37.2), TMT-A (M=40.37) et CPT (M= 41.56). Les sujets contrôles ont quand à eux été performants dans les tests Fluence (M=59), HVLT (M=58.96) et NAB labyrinthe (M=55.03) et ont moins réussi aux tests BACS-SC (M=47.8), CPT-IP (M=48.94) et TMT-A (M=50.1). (Tableau 3)

	Patient (N=30)		Contrôles (N=30)	
	Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type
TMT A	40.37	12.34	50.1	9.74
BACS SC	37.2	10.35	47.8	10.4
HVLT	44.17	14.52	58.96	12.29
WMS-III SS	45.13	9.85	53.37	12.38
LNS	45.13	10.74	53.6	7.74
NAB laby.	46.63	10.98	55.03	6.54
BVMT-R	48.33	9.05	54.7	6.18
Fluence	49.4	14.46	59	11.68
CPT-IP	41.56	11.08	48.93	8.03

**Tableau 3**  
Résultats des tests neuropsychologiques (Score t)

En ce qui concerne les scores composites des domaines neurocognitifs, les moyennes des patients sont également inférieures à celles des sujets contrôles pour tous les domaines neurocognitifs (Tableau 5 et Figure). Les patients ont de meilleurs scores pour l'apprentissage visuel (M=48.33) et le raisonnement/résolution de problème (M=46.7) et de moins bons résultats pour la vitesse de traitement (M=38.93) et l'attention/vigilance (M=41.56). Les contrôles ont pour leur part de meilleurs résultats pour l'apprentissage verbal (M=58.96) et l'apprentissage visuel (M=55.2) et de moins bons scores pour l'attention/vigilance (M=49.07) et la vitesse de traitement (M=52.53). (Tableau 4)

	Patient (N=30)		Contrôles (N=30)	
	Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type
Vitesse de traitement	38.93	12.97	52.53	8.04
Attention/Vigilance	41.56	11.08	49.07	8.18
Mémoire de travail	43.17	11	54.5	10.31
Apprentissage verbal	44.17	14.52	58.96	12.29
Apprentissage visuel	48.33	9.1	55.2	5.23
Raisonnement/Résolution de problèmes	46.7	11.06	54.63	6.51

**Tableau 4**  
Résultats des moyennes et des écarts-type pour les tests composites des domaines neurocognitifs

En analysant les résultats du t-test pour échantillons indépendants (Tableau 5), la première chose que l'on peut constater c'est que les moyennes des tests neuropsychologiques sont toutes significativement différentes entre les sujets contrôle et les patients ( $p$ -value < 0.05). On peut donc rejeter l'hypothèse nulle et accepter l'hypothèse alternative. Les résultats des patients sont **significativement inférieures** à ceux des sujets contrôles. On peut observer que le test de Mann-Whitney est en accord avec cet affirmation avec des  $p$ -value également inférieures à 0.05. La différence de moyenne varie de -6.367 (BVMT-R) à -14.795 (HVLT). L'indice eta-carré est supérieur à 0.12 pour tous les tests à l'exception de la Fluence ( $\eta^2=0.107$ ), et est le plus élevé pour HVLT ( $\eta^2=0.229$ ), BACS-SC ( $\eta^2=0.197$ ). (Tableau 5)

Concernant les tests composites des domaines neurocognitifs (Tableau 6), on peut remarquer que la différence de moyenne entre patients et contrôles est également significative pour tous les résultats

neurocognitifs composites avec des p-value inférieures à 0.05 aussi bien avec le t-test qu'avec le test de Mann-Whitney. La différence de moyenne entre les patients et les contrôles est la plus importante pour l'apprentissage verbal (-14.79) et moindre en ce qui concerne l'apprentissage visuel (-6.867). L'indice éta-carré nous démontre que la magnitude de l'effet est grande pour tous les tests ( $\eta^2 > 0.12$ ) mais encore plus importante pour la vitesse de traitement ( $\eta^2 = 0.286$ ), l'apprentissage verbale ( $\eta^2 = 0.229$ ) et la mémoire de travail ( $\eta^2 = 0.218$ ). (Tableau 6)

	Student test			Mann-Whitney	$\eta^2$
	t	p-value	Différence moyenne	p-value	
<b>TMT A</b>	-3.391	,001	-9.733	,003	<b>0.168</b>
<b>BACS SC</b>	-3.957	,000	-10.6	,000	<b>0.197</b>
<b>HVLT</b>	-4.26	,000	-14.795	,000	<b>0.229</b>
WMS-III SS	-2.851	,006	-8.233	,014	0.121
LNS	-3.503	,001	-8.467	,002	0.166
NAB laby.	-3.601	,001	-8.4	,001	0.165
BVMT-R	-3.182	,002	-6.367	,004	0.143
Fluence	-2.828	,006	-9.6	,009	0.107
CPT-IP	-2.76	,008	-7.366	,008	0.127

**Tableau 5**

T-test, test de Mann-Whitney et indice éta-carré pour les tests neuropsychologiques

	Student test			Mann-Whitney	$\eta^2$
	t	p-value	Différence moyenne	p-value	
<b>Vitesse de traitement</b>	-4.881	,000	-13.6	,000	<b>0.286</b>
Attention/Vigilance	-2.796	,007	-7.514	,008	0.13
<b>Mémoire de travail</b>	-4.119	,000	-11.333	,000	<b>0.218</b>
<b>Apprentissage verbal</b>	-4.259	,000	-14.791833	,000	<b>0.229</b>
Apprentissage visuel	-3.584	,001	-6.867	,002	0.176
Raisonnement/Résolution de problème	-3.387	,001	-7.933	,002	0.148

**Tableau 6**

T-test, test de Mann-Whitney et indice éta-carré pour les tests composites des domaines neurocognitifs

## 4.2 Analyses des données biologiques

Dans cette partie il est question de décrire les données biologiques de notre échantillons de patients et de sujets contrôles. (Tableau 7)

		N	Moyenne	Ecart-type	p-value	
					Student-test	Mann-Whitney
Gpx/Gred (sg)	Patient	30	7.96	4.998	0.718	0.807
	Contrôle	30	8.45	5.336		
GSH (sg total)	Patient	30	0.76166	0.29795	0.999	0.535
	Contrôle	30	0.76173	0.42036		
<b>GSH (fibro total)</b>	Patient	22	47.276	32.753	0.075	<b>0.033</b>
	Contrôle	22	29.846	21.814		
GSH-MRS	Patient	19	1.21	0.364	0.943	0.835
	Contrôle	20	1.202	0.332		
Nrf2	Patient	22	1.167	0.595	0.957	0.754
	Contrôle	20	1.202	0.439		

**Tableau 7** : Description des données métaboliques

Bien que la moyenne de GPx/GR chez les patients est inférieure à celle des sujets contrôles dans notre cohorte (7.96 vs 8.95), on voit que cette différence n'est pas significative (T-test :  $p = 0.718$  ; Mann-Whitney :  $p=0.807$ ). Il n'y a pas non plus de différence significative du taux de GSH sanguin total entre les patients et les sujets contrôles. (T-test :  $p = 0.999$  ; MW-test =  $p=0.535$ ), ni du taux de GSH cérébral (T-test :  $p = 0.943$  ; M-W-test =  $p=0.835$ ), ni du taux d'ARN codant pour Nrf2 (T-test :  $p = 0.957$  ; M-W-test =  $p=0.754$ ).

Un résultat intéressant est celui du taux de GSH fibroblastique : la p-value du t-test est de 0.075 mais si l'on se réfère au test de Mann-Whitney, la p-value est de **0.033**. Les patients ont donc un taux de GSH-fibroblastique qui est significativement plus élevé que chez les sujets contrôles.

#### **4.3 Résultats des analyses de covariance entre les performances neurocognitives et les biomarqueurs métaboliques**

La partie qui suit a pour objectif de répondre à la seconde question de cette étude : « **Dans une population de patients en phase précoce de psychose, les déficits neurocognitifs survenant dans la phase de psychose débutante sont-ils en corrélation avec des variations de biomarqueurs métaboliques ?** »

Nous émettons ici qu'il n'y a pas de différence entre les moyennes des patients et celles des sujets contrôle **une fois que l'effet de la covariable « Type »** (patients vs contrôles) **est retiré**. C'est notre **Hypothèse nulle**. Si le degré de signification est inférieur à 0.05, elle est alors rejetée et l'hypothèse alternative est donc que les moyennes des groupes se distinguent.

En analysant les résultats de l'ANCOVA, il apparaît que plusieurs marqueurs métaboliques ont une corrélation significative avec certains des tests neuropsychologiques. (Tableau 8)

Premièrement, on peut constater que le taux de GSH sanguin est corrélé de manière significative avec les tests neuropsychologiques CPT-IP ( $p$ -value=0.03) et WMS-III SS ( $p$ -value=0.02), ainsi qu'avec le test composite de l'attention/vigilance ( $p$ -value=0.031). Pour rappel ce dernier correspond à CPT-IP, cette observation est donc attendue. Le coefficient de régression B est dans les trois cas **négatif** et est de -7.839 pour CPT-IP, de -9.331 pour WMS-III et de -7.869 pour l'attention/vigilance. Cela signifie donc qu'un mauvais score au test CPT et WMS-III est corrélé avec une augmentation du taux de GSH total sanguin. L'indice éta-carré est de 0.092 pour CPT-IP, de 0.105 pour WMS-III et de 0.092 pour le score composite attention/vigilance. On parlera donc dans les trois cas d'effet d'importance moyenne ( $0.06 < \eta^2 < 0.12$ ).

Deuxièmement, on remarque que le taux de GSH cérébral mesuré par MRS est corrélé significativement avec le test neuropsychologique TMT-A avec une p-value à 0.047. Son coefficient de régression B est de 11.108 et son indice éta-carré est de 0.105, la taille de l'effet de GSH-MRS sur TMT-A est dès lors moyenne. Ici, un mauvais score au test TMT-A sera corrélé avec un taux de GSH-MRS diminué dans cerveau.

Enfin, on peut observer que le taux de RNA messenger codant pour Nrf2 est corrélé significativement avec le test neuropsychologique NAB labyrinthe ( $p$ -value=0.022) et le résultat du test composite du domaine cognitif associé, à savoir le raisonnement et la résolution de problème ( $p$ -value=0.021). Leurs coefficients de régression B sont respectivement -6.619 et -6.687. Un mauvais score étant ici corrélé avec une augmentation du taux de RNA codant pour Nrf2. Tout deux ont un indice éta-carré supérieur à 0.12 (respectivement 0.128 et 0.129) indiquant donc un effet de grande taille.

Les diagrammes Quantile-Quantile créés à partir des résidus non-standardisés de ces résultats sont tous valables, suivant la distribution théorique choisie, et viennent ainsi contrôler la cohérence des résultats.

Variable dépendante	Paramètre	B	F	p-value	$\eta^2$
<b>CPT-IP</b>	<b>GSH sg total</b>	-7.839	4.982	<b>0.03</b>	0.092
<b>WMS-III SS</b>	<b>GSH sg total</b>	-9.331	5.771	<b>0.02</b>	0.092
	GSH-MRS	8.952	3.528	0.068	0.089
<b>TMT-A</b>	<b>GSH-MRS</b>	11.108	4.215	<b>0.047</b>	0.105
<b>NAB laby.</b>	<b>Nrf2</b>	-6.619	5.726	<b>0.022</b>	0.128
BVMT-R	Nrf2	-3.661	3.411	0.072	0.08
<b>Attention et vigilance</b>	<b>GSH sg total</b>	-7.869	4.945	<b>0.031</b>	0.092
Mémoire de travail	GSH sg total	-7.327	5.726	0.057	0.062
<b>Raisonnement/Résolution de problèmes</b>	<b>Nrf2</b>	-6.687	3.411	<b>0.021</b>	0.129

**Tableau 8** : Résultats significatifs de l'analyses ANCOVA

Il est également intéressant de relever que certains résultats de l'analyse ANCOVA ne sont pas significatif mais ont un degré de signification proche de 0.05. C'est le cas du GSH-MRS corrélé avec le test WMS-III pour lequel la  $p$ -value est de 0.068, le coefficient de régression B est de 8.952 et l'effet est d'importance moyenne avec un indice éta-carré à 0.089. La corrélation entre Nrf2 et BVMT-R a également un degré de signification proche de 0.05 ( $p$ -value=0.072), avec un coefficient de régression négatif de -3.661 et un indice éta-carré à 0.08, indiquant un effet de taille moyenne. En dernier lieu, on remarque que le taux de GSH sanguin corrélé avec le test composite Raisonnement/Résolution de problème a un degré de signification de 0.057. Son coefficient de régression est de 5.726 et son effet est de taille modérée avec un indice éta-carré à 0.062.

Les autres données métaboliques, à savoir le rapport GPx/GR et le taux de GSH fibroblastique ne présentent aucun résultat significatif dans cette étude.

### 4.3 Analyses de covariances des paramètres démographiques et cliniques.

Afin de chercher d'éventuels biais aux résultats exposés ci-dessus, j'ai effectué des analyses de covariances (ANCOVA) entre les tests neuropsychologiques et divers paramètres démographiques de la cohorte qui sont l'éducation, la durée de psychose, la durée de psychose non-traitée et la



**médication.** Les résultats des tests étant déjà normalisés pour l'âge et le sexe, ces deux paramètres ne sont pas compris dans cette analyse.

Il est intéressant de constater que deux paramètres, **l'éducation et la médication**, sont corrélés de manière significative avec plusieurs tests neuropsychologiques (Tableau 9).

Il existe une corrélation significative de l'éducation avec les tests HVLT-R (p-value=0.005), et LNS (p-value=0.021), ainsi qu'avec les tests composites correspondant, c'est-à-dire la mémoire (p-value=0.038) et de l'apprentissage verbal (p-value=0.006). Leurs coefficients de régression B sont tous positifs et (de 1.2 à 2), on comprendra donc ici qu'une bonne performance aux tests HVLT-R (apprentissage verbal) et LNS (mémoire de travail verbale) est corrélée avec un niveau d'éducation plus élevé. L'indice éta-carré est supérieur à 0.12 pour HVLT-R ( $\eta^2=0.125$ ) et pour le test composite associé, l'apprentissage verbal ( $\eta^2=0.125$ ). L'effet de est donc de grande taille pour ces deux derniers. Par contre, pour LNS et la mémoire de travail, l'effet est modéré, avec des indices éta-carré à 0.072 et 0.073 respectivement. On peut aussi noté que les résultats pour le test CPT-IP et le composite associé attention/vigilance ont un degré de signification proche de 0.05, avec un effet de taille modéré (respectivement  $\eta^2=0.072$  et  $\eta^2=0.074$ ). (Tableau 9)

En ce qui concerne la médication, on peut constater une corrélation significative avec les tests TMT-A et BVMT-R (p-value 0.007 et 0.037). Leurs coefficients de régression sont négatifs et leur indices éta-carré démontrent un effet important pour les deux tests (respectivement  $\eta^2=0.235$  et  $\eta^2=0.146$ ). Un score bas est donc corrélé à une médication plus lourde de neuroleptiques. Un degré de signification proche de 0.05 est également à signaler pour le score composite de l'apprentissage visuel (p-value=0.056). (Tableau 9)

Bien qu'il n'y ait aucune corrélation significative entre la durée de psychose non-traitée (DUP1) et les performances cognitives dans notre étude, il est intéressant de noter que la DUP1 montre une

Variable dépendante	Paramètre	B	F	p-value	$\eta^2$
HVLT-R	Education	2,103	8.153	<b>,005</b>	0.125
LNS	Education	1,240	5.624	<b>,021</b>	0.09
CPT-IP	Education	1,188	3.828	<b>,056</b>	0.072
Attention et vigilance	Education	1.13	3.901	0.054	0.074
Mémoire de travail	Education	1.255	4.51	<b>0.038</b>	0.073
Apprentissage verbal	Education	2.042	8.153	<b>0.006</b>	0.125
TMT-A	CPZ(equ)	-,032	8.582	<b>,007</b>	0.235
BVMT-R	CPZ(equ)	-,019	4.79	<b>,037</b>	0.146
Apprentissage visuel	CPZ (equ)	-,017	3.984	0.056	0.125
Fluence	DUP 1	0.151	3.558	0.074	0.042

**Tableau 9 :** Résultats ANCOVA significatifs pour les paramètres démographiques et cliniques de la cohorte tendance à être corrélée avec le résultats du test de Fluence, avec un degré de signification de 0.074 et un effet de petite taille ( $\eta^2=0.042$ ).

Pour compléter encore les résultats démontrés ci-dessus, il a été fait d'une part une analyse de corrélation entre les paramètres clinique PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) et Liddle et les données métaboliques, et d'autre part une analyse de corrélation entre les volumes gauche et

droit de l'hippocampe (VHD et VHG) et le volume intra-cérébral (ICV) des patients avec les performances neurocognitives ainsi qu'avec les différents métabolites. (Tableau 10)

Variable dépendante	Paramètre	B	F	p-value	$\eta^2$
PANSS général	Nrf2	11.077	14.791	0.001	0.425
PANSS total	Nrf2	16.832	7.923	0.011	0.284
ICV	Gpx/Gred sg	-13778.185	5.6	0.029	0.228

**Tableau 10**

Résultats significatifs de l'analyse ANCOVA du score PANSS, du score Liddle, du volume gau

Tout d'abord, on peut constater une corrélation significative de Nrf2 sur les résultats de PANSS général (p-value= 0.001) et total (p-value=0.011). Un résultat PANSS élevé, correspondant donc à plus de symptômes, est donc corrélé avec une augmentation du taux d'ARN codant pour NRF2. Les indices éta-carré sont bien au-dessus de 0.12 ( $\eta^2 = 0.425$  et  $\eta^2 = 0.284$ ) et démontrent un effet de grande taille. Concernant le score clinique de Liddle, aucune corrélation de marqueurs métaboliques n'est significative dans notre étude. (Tableau 10)

Enfin, on peut remarquer une corrélation significative entre le rapport GPx/GR et le volume intra-cérébral (p-value=0.029) avec un coefficient de régression négatif et un effet de grande taille ( $\eta^2 = 0.228$ ). Une diminution du volume intracérébral est donc corrélé avec une augmentation du rapport Gpx/GR. Aucun autre résultat significatif n'est à observer dans cette étude. (Tableau 10)

## 5. Discussion

En accord avec les résultats escomptés et la littérature, la réponse à la première question de notre étude « Dans une population de patients en premier épisode psychotique, les performances neurocognitives sont-elles significativement amoindries comparé à un groupe d'individus contrôles ? » est sans surprise affirmative. En effet les scores des patients sont tous significativement abaissés (p-value<0.005 !) avec le t-test et le test de Mann-Whitney par rapport aux sujets contrôles et ce pour tous les tests neuropsychologiques et résultats composites des domaines neurocognitifs. Ces résultats démontrent que les performances cognitives des patients en épisode précoce de psychose sont déjà diminuées de manière significative par rapport à celles des contrôles. Il est intéressant que la différence de résultats entre les patients et les contrôles soit la plus importante pour les tests neurocognitifs HVLT ( $\eta^2 = 0.229$ ), BACS-SC ( $\eta^2 = 0.197$ ) et TMT-A ( $\eta^2 = 0.168$ ) ainsi que pour les scores composites des domaines associés, à savoir **la vitesse de traitement** ( $\eta^2 = 0.286$ ) pour TMT-A et BACS-SC et **l'apprentissage verbal** ( $\eta^2 = 0,229$ ) pour HVLT-R. En troisième position on retrouve **la mémoire de travail** ( $\eta^2 = 0,218$ ) qui suit de près l'apprentissage verbal. Ces résultats sont tout à fait en accord avec la littérature (27–29,26,30), où l'on retrouve dans de nombreuses études que la vitesse de traitement est le domaine neurocognitif le plus intensément et le plus rapidement atteint chez les patients en phase précoce de psychose (31). Au niveau fonctionnel, on peut expliquer ces résultats par un déficit dans les circuits neuronaux impliqués dans ces trois domaines cognitifs, à savoir le cortex préfrontal dorsolatéral. Il a en effet été démontré dans plusieurs études que les déficits dans les domaines de la vitesse de traitement, de l'apprentissage

verbal et de la mémoire de travail, sont associés à une réduction de l'intégrité de la matière blanche, en particulier dans le lobe frontal (32). Il est également intéressant de constater que c'est la composante verbale (score LNS) de la mémoire de travail qui est la plus significativement diminuée. On peut relever dès lors l'importance des déficits dans notre cohorte en ce qui concerne la partie « verbale » des domaines neurocognitifs. Ces déficits nous suggèrent une perturbation structurelle et fonctionnelle au sein des circuits cérébraux de l'hémisphère gauche, centre de la parole et du langage. Ce résultat serait en accord avec l'étude NAC (33), qui démontre une amélioration de la synchronisation après administration de N-acétyl-cystéine dans le lobe pariéto-temporal gauche, le lobe temporal droit et dans les régions bilatérales frontales.

Concernant la deuxième partie de notre étude et l'identification de biomarqueurs métabolites en corrélation avec les performances neurocognitives, il est tout d'abord très intéressant de constater que le GSH sanguin total est négativement corrélé de manière significative aux résultats de trois tests de la batterie neurocognitive, à savoir le CPT-IP ( $p$ -value=0.03) et son score composite de vigilance/attention ( $p$ -value=0.031), ainsi que WMS-III SS ( $p$ -value=0.02) qui le test représentant la mémoire de travail non-verbale. La magnitude de l'effet, bien que de taille modéré, est la plus grande pour WMS-III ( $\eta^2=0.105$ ) suivi du test CPT-IP et de son score composite de l'attention et la vigilance ( $\eta^2=0.092$ ). Cela signifie donc qu'un déficit dans la mémoire de travail non-verbale (WMS-III) et l'attention/vigilance (CPT-IP) est corrélé à un taux de GSH sanguin total plus élevé. Ce résultat est contre-intuitif, on s'attendrait en effet à un taux de GSH plus bas pour les individus ayant les performances neurocognitives plus faibles, représentatif d'un état de stress oxydatif. Cela implique que la synthèse de GSH sanguin est augmentée en réponse au stress oxydatif ou alors que la dégradation extracellulaire de GSH sanguin se voit diminuée pour balancer la dysrégulation redox.

Le deuxième métabolite donnant des résultats intéressants est le taux de glutathion cérébral mesuré par MRS. Il a en effet une corrélation positive significative ( $p$ -value =0.047) de taille moyenne ( $\eta^2=0.105$ ) sur le test TMT-A, un des tests reflétant la vitesse de traitement, domaine neurocognitif le plus touché dans la schizophrénie et les premiers états psychotiques. Cela signifie donc que les patients avec un déficit dans la vitesse de traitement, mesurée par TMT-A, ont également un taux de GSH cérébral plus bas. Ce résultats est attendu dans notre cohorte et est en accord avec l'étude de Matsuzawa qui démontre qu'une diminution du GSH intracérébral corrélée avec l'intensité des symptômes négatifs et le test TMT-A (34) ainsi qu'avec l'étude du Professeur Do et de son équipe, qui démontre des taux de GSH diminué de 51% dans le cortex préfrontal médian.(35)

Les résultats obtenus pour le GSH sanguin total et le GSH-MRS pourrait indiquer qu'il existe une corrélation négative entre le taux de GSH dans le sang et le liquide céphalo-rachidien. Cela pourrait par exemple impliquer des mécanismes intervenant dans la synthèse hépatique du GSH sanguin, ou au contraire dans la destruction extracellulaire du GSH ou encore dans le transfert du glutathion des hépatocytes au système sanguin.

Le synthèse de GSH n'étant pas possible dans le cerveau et la barrière hémato-encéphalique empêchant le transfert du GSH sanguin vers le liquide céphalo-rachidien (12,36), les réserves cérébrales de GSH sont rapidement épuisées chez un individu ayant préalablement acquis pendant

son développement cérébral des défauts structurels et fonctionnels de connexions. Cette situation va engendrer un état de dysrégulation redox menant à un stress oxydatif, et le cerveau n'ayant plus aucun moyen de défense, les fonctions cognitives sont alors très vite dégradées. Par contre, si l'on revient dans le milieu sanguin, le stress oxydatif que subit l'individu va stimuler la réponse antioxydante du corps et augmenter le taux de GSH sanguin total.

Enfin, un dernier métabolite semble être prometteur, c'est le taux d'ARN messenger codant pour la protéine Nrf2. En effet il a une corrélation négative significative ( $p$ -value=0.022) avec le test neurocognitif NAB labyrinthe et son score composite de raisonnement et résolution de problème ( $p$ -value=0.021) et sur le score PANSS général ( $p$ -value= 0.001) et total ( $p$ -value=0.011). Cela signifie donc qu'un déficit du raisonnement et de la résolution de problème (NAB lab) est corrélé avec une augmentation de l'ARN messenger codant pour la protéine Nrf2 au niveau cellulaire. On pourrait émettre l'hypothèse que cette anomalie découle par exemple d'un dysfonctionnement du rétrocontrôle de GSH sur l'expression du gène codant pour Nrf2, augmentant ainsi le taux d'ARN messenger. On pourrait également imaginer que la transcription de la protéine Nrf2 et son activation sont sujettes à un dysfonctionnement, entraînant un défaut dans l'expression et la transcription des gènes des deux sous-unités GCL-C et GCL-M de la glutamate-cystéine ligase.

Pour terminer, nous pouvons constater dans cette étude que la médication et l'éducation sont corrélées de manière attendue avec certains tests neurocognitifs. Un meilleur apprentissage verbal (HVLT-R) et une meilleure mémoire de travail verbale (LNS) sont corrélés avec un plus haut taux d'éducation ( $p$ -value=0.006 et 0.038) ce qui n'est pas étonnant étant donné que ces deux domaines sont sensibles à l'entraînement cérébral, qui évidemment est plus aiguisé chez les individus avec un nombre d'années d'éducation plus élevée. La médication quand à elle est corrélée significativement ( $p$ -value 0.007) et de manière négative sur la vitesse de traitement de par son test composite TMT-A avec un effet de taille très important ( $\eta^2=0.235$ ), ainsi que sur l'apprentissage par son test composite BVMT-R ( $p$ -value=0.037) également avec un effet de grande taille. Les neuroleptiques agissent donc de manière négative sur les performances de la vitesse de traitement de l'information, ce qui est attendu car les neuroleptiques sont connus pour engendrer un ralentissement cognitif (37). Ces deux variables constituent deux biais importants aux résultats de cette étude, et sont largement décrits dans la littérature(38). Par contre, il n'y a pas d'influence de la durée de psychose ou de la durée de psychose non-traitée sur la performance aux tests neurocognitifs. Cette constatation est également documentée dans la littérature (27) et peut être expliquée dans notre étude par une durée de psychose de 1.5 ans en moyenne et une DUP très faible au vu de la prise en charge rapide et efficace par le programme TIPP des patients présentant un premier état psychotique. (19)

## 6. Conclusion

L'objectif de mon travail qui était l'identification de potentiels biomarqueurs neurocognitifs précoces sur la base de la série de tests neurocognitifs a été atteint. En effet cette étude répond de manière satisfaisante aux questions posées dans l'objectif, à savoir qu'il existe effectivement une différence significative de performances neurocognitives entre les patients en phase psychotique précoce et les sujets contrôles, et que nos résultats sont similaires à ceux retrouvés dans la littérature. Ce travail a

permis d'identifier trois potentiels biomarqueurs corrélés avec des déficits neurocognitifs précoces spécifiques. Premièrement un déficit dans les domaines neurocognitifs de l'attention/vigilance (CPT-IP) et la mémoire de travail non-verbale (WMS-III) est corrélé avec un taux de glutathion sanguin total élevé (p-value = 0.03 et 0.02), deuxièmement un déficit dans la vitesse de traitement (TMT-A) est corrélé à un taux de GSH cérébral diminué (p-value=0.047) et troisièmement un déficit dans le raisonnement et la résolution de problème (NAB lab) est corrélé avec une augmentation de l'ARN messager codant pour la protéine Nrf2 (p-value =0.022).

Les résultats de cette étude comprennent un certain nombre de limites internes. Tout d'abord elle est basée sur un petit échantillon de patients et de contrôles, ce qui influe négativement sur le degré de signification. Un plus grand nombre de patients viendrait consolider la validité des résultats et offrirait de plus larges possibilités, notamment dans l'analyse de l'influence du génotype sur les résultats cognitifs et permettrait de poser d'autres questions telles que « Dans une population de patients dans une phase précoce de psychose, les déficits neurocognitifs survenant dans la phase de psychose débutante sont-ils en corrélation avec des variations de génotypes HR et BR ? » ou encore « Les performances cognitives de patients dans une phase précoce de psychose diffèrent-elles selon le diagnostic final du trouble ? »

Un autre biais important de cette étude est l'influence de la médication et de l'éducation sur les performances neurocognitives. Dans cette étude, on utilise des patients en premier épisode psychotique, le biais de la chronicité de la maladie sur les résultats est donc évité.

Le manque de données est également un biais important de cette étude, avec jusqu'à 1/3 de données manquantes, remettant sérieusement en compte la précision des résultats, notamment en ce qui concerne GSH-MRS, Nrf2 et GSH fibro. Un autre bio-marqueur métabolique aurait été particulièrement intéressant à étudier au vu de la différence significative du taux de glutathion des fibroblastes dans cette étude, mais qui faute de données n'a pas été pris en compte dans ce travail, il s'agit du rapport GPx/GR fibroblastique. Au vu du manque de données pour CPT-IP, on peut se demander également si le domaine cognitif « attention et vigilance » est en réalité plus atteint que dans nos résultats. En effet les données manquantes sont en grande partie celles de patients qui n'ont pas réussi à finir le test. Il est donc très probable qu'en réalité les troubles de l'attention et de la vigilance soient plus importants que dans nos résultats.

Il persiste encore beaucoup d'inconnues, et les études à venir permettront encore une meilleure connaissance des mécanismes neurobiologiques qui opèrent dans la phase précoce des psychoses et contribueront à l'identification de bio-marqueurs précoces de la maladie, permettant ainsi le développement de cibles pharmacologiques plus précises et une amélioration de la prise en charge des patients.

## 7. Remerciements

Je tiens à remercier en premier lieu ma tutrice Madame la professeur Kim Do Cuénod qui m'a donné la chance de pouvoir aborder ce sujet passionnant. Un remerciement tout particulier va à mes deux co-tutrices Carina Ferrari et Margot Fournier qui ont su me guider tout au long de mon travail avec leurs précieux conseils. Merci également à Mehdi Gholam Rezaee qui m'a guidée dans la démarche statistique et à l'équipe du Professeur Kim Do Cuénod pour son accueil. Enfin, un tout grand merci à ma famille et à mon compagnon pour leur soutien inébranlable.

## 8. Bibliographie

1. Conus P. Psychose, schizophrénie et son spectre, trouble schizo-affectif. DP-CHUV; 2012.
2. American Psychiatric Association. Schizophrénie et autres troubles psychotiques. DSM-IV-TR: Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux. Paris: Masson; 2003. p. 343-75.
3. Do KQ, Conus P, Cuenod M. Redox dysregulation and oxidative stress in schizophrenia: nutrigenetics as a challenge in psychiatric disease prevention. *World Rev Nutr Diet.* 2010;101:131-53.
4. Birchwood M. Early intervention in psychosis services: the next generation. *Early Interv Psychiatry.* févr 2014;8(1):1-2.
5. Do KQ. Gènes, environnement et neurodéveloppement: le cas de la schizophrénie. *Psychiatrie.* 18 sept 2013;Volume 398(31):1672-7.
6. Lewis DA, Levitt P. Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annu Rev Neurosci.* 2002;25:409-32.
7. Kaplan HI, Sadock BJ. Chapitre 8: Schizophrénie. *Manuel de poche de psychiatrie clinique.* Reuil-Malmaison Cedx: Pradel; 2009. p. 123-38.
8. Brown AS. The environment and susceptibility to schizophrenia. *Prog Neurobiol.* janv 2011;93(1):23-58.
9. Brown AS. Exposure to prenatal infection and risk of schizophrenia. *Front Psychiatry.* 2011;2:63.
10. Gysin R, Kraftsik R, Sandell J, Bovet P, Chappuis C, Conus P, et al. Impaired glutathione synthesis in schizophrenia: convergent genetic and functional evidence. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 16 oct 2007;104(42):16621-6.
11. Do KQ, Cabungcal JH, Frank A, Steullet P, Cuenod M. Redox dysregulation, neurodevelopment, and schizophrenia. *Curr Opin Neurobiol.* avr 2009;19(2):220-30.
12. Lu SC. Glutathione synthesis. *Biochim Biophys Acta.* mai 2013;1830(5):3143-53.
13. Tomic M, Ott J, Barral S, Bovet P, Deppen P, Gheorghita F, et al. Schizophrenia and oxidative stress: glutamate cysteine ligase modifier as a susceptibility gene. *Am J Hum Genet.* sept 2006;79(3):586-92.
14. Cabungcal J-H, Steullet P, Morishita H, Kraftsik R, Cuenod M, Hensch TK, et al. Perineuronal nets protect fast-spiking interneurons against oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 28 mai 2013;110(22):9130-5.
15. Kern RS, Green MF, Nuechterlein KH, Deng B-H. NIMH-MATRICES survey on assessment of neurocognition in schizophrenia. *Schizophr Res.* 15 déc 2004;72(1):11-9.

16. Nuechterlein KH, Green MF, Kern RS, Baade LE, Barch DM, Cohen JD, et al. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, Part 1: Test Selection, Reliability, and Validity. *Am J Psychiatry*. 1 févr 2008;165(2):203-13.
17. Kern RS, Nuechterlein KH, Green MF, Baade LE, Fenton WS, Gold JM, et al. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, Part 2: Co-Norming and Standardization. *Am J Psychiatry*. 1 févr 2008;165(2):214-20.
18. Burton CZ, Vella L, Harvey PD, Patterson TL, Heaton RK, Twamley EW. Factor structure of the MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) in schizophrenia. *Schizophr Res*. mai 2013;146(1–3):244-8.
19. Baumann PS, Crespi S, Marion-Veyron R, Solida A, Thonney J, Favrod J, et al. Treatment and early intervention in psychosis program (TIPP-Lausanne): Implementation of an early intervention programme for psychosis in Switzerland. *Early Interv Psychiatry*. août 2013;7(3):322-8.
20. Yung AR, Yuen HP, McGorry PD, Phillips LJ, Kelly D, Dell'Olio M, et al. Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Aust N Z J Psychiatry*. déc 2005;39(11-12):964-71.
21. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261-76.
22. Young JW, Powell SB, Risbrough V, Marston HM, Geyer MA. Using the MATRICS to guide development of a preclinical cognitive test battery for research in schizophrenia. *Pharmacol Ther*. mai 2009;122(2):150-202.
23. Kern RS, Gold JM, Dickinson D, Green MF, Nuechterlein KH, Baade LE, et al. The MCCB impairment profile for schizophrenia outpatients: Results from the MATRICS psychometric and standardization study. *Schizophr Res*. mars 2011;126(1–3):124-31.
24. Fournier M, Ferrari C, Baumann PS, Polari A, Monin A, Bellier-Teichmann T, et al. Impaired metabolic reactivity to oxidative stress in early psychosis patients. *Schizophr Bull*. sept 2014;40(5):973-83.
25. SPSS à l'UdeS - Interprétation [Internet]. [cité 15 janv 2015]. Disponible sur: <http://spss.espaceweb.usherbrooke.ca/pages/stat-inferentielles/correlation/interpretation.php>
26. Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP, Faraone SV, Seidman LJ. Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology*. mai 2009;23(3):315-36.
27. Kelleher I, Murtagh A, Clarke MC, Murphy J, Rawdon C, Cannon M. Neurocognitive performance of a community-based sample of young people at putative ultra high risk for psychosis: Support for the processing speed hypothesis. *Cognit Neuropsychiatry*. 20 sept 2012;18(1-2):9-25.
28. Eastvold AD, Heaton RK, Cadenhead KS. Neurocognitive deficits in the (putative) prodrome and first episode of psychosis. *Schizophr Res*. juill 2007;93(1–3):266-77.
29. Simon AE, Cattapan-Ludewig K, Zmilacher S, Arbach D, Gruber K, Dvorsky DN, et al. Cognitive functioning in the schizophrenia prodrome. *Schizophr Bull*. mai 2007;33(3):761-71.
30. Holmén A, Juuhl-Langseth M, Thormodsen R, Melle I, Rund BR. Neuropsychological Profile in Early-Onset Schizophrenia-Spectrum Disorders: Measured With the MATRICS Battery. *Schizophr Bull*. 7 janv 2010;36(4):852-9.
31. Frommann I, Pukrop R, Brinkmeyer J, Bechdorf A, Ruhrmann S, Berning J, et al. Neuropsychological Profiles in Different At-Risk States of Psychosis: Executive Control Impairment in the Early—and Additional Memory Dysfunction in the Late—Prodromal State. *Schizophr Bull*. 7 janv 2011;37(4):861-73.
32. Zipparo L, Whitford TJ, Redoblado Hodge MA, Lucas S, Farrow TFD, Brennan J, et al. Investigating the neuropsychological and neuroanatomical changes that occur over the first 2–

- 3 years of illness in patients with first-episode schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 15 févr 2008;32(2):531-8.
33. Carmeli C, Knyazeva MG, Cuénod M, Do KQ. Glutathione Precursor N-Acetyl-Cysteine Modulates EEG Synchronization in Schizophrenia Patients: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *PLoS ONE*. 22 févr 2012;7(2):e29341.
  34. Matsuzawa D, Obata T, Shirayama Y, Nonaka H, Kanazawa Y, Yoshitome E, et al. Negative correlation between brain glutathione level and negative symptoms in schizophrenia: a 3T 1H-MRS study. *PLoS One*. 2008;3(4):e1944.
  35. Do KQ, Trabesinger AH, Kirsten-Krüger M, Lauer CJ, Dydak U, Hell D, et al. Schizophrenia: glutathione deficit in cerebrospinal fluid and prefrontal cortex in vivo. *Eur J Neurosci*. oct 2000;12(10):3721-8.
  36. Gysin R, Kraftsik R, Boulat O, Bovet P, Conus P, Comte-Krieger E, et al. Genetic dysregulation of glutathione synthesis predicts alteration of plasma thiol redox status in schizophrenia. *Antioxid Redox Signal*. 1 oct 2011;15(7):2003-10.
  37. Jacques Donzé. Chapitre 11: Psychiatrie. *Brevimed bréviaire clinique des médicaments. Médecine et hygiène*; 2011. p. 291-7.
  38. Knowles EEM, David AS, Reichenberg A. Processing Speed Deficits in Schizophrenia: Reexamining the Evidence. *Am J Psychiatry*. 1 juill 2010;167(7):828-35.