

Polymorphisme du récepteur de l'ocytocine (OXTR) dans la schizophrénie :
Étude cas-contrôle de 3 paradigmes de cognition sociale

Claire Scognamiglio

*Co-directeurs de master 2 : Pr Caroline Dubertret, Dr Yann Le Strat
Hôpital Louis Mourier, INSERM U894*

Etat de la question

La schizophrénie est une affection invalidante, touchant 1% de la population de déterminisme complexe sous le contrôle de facteurs génétiques, de facteurs environnementaux, et de l'interaction entre ces facteurs. Elle est caractérisée par des symptômes positifs (hallucinatoires ou délirants), mais également par des symptômes déficitaires et des troubles cognitifs, en partie en lien avec des déficits de la cognition sociale. La cognition sociale est définie par l'ensemble des opérations mentales sous-tendant les interactions sociales, depuis la perception et l'interprétation des intentions d'autrui jusqu'aux réactions et comportements en réponse à ces perceptions.

La cognition sociale dans la schizophrénie est un processus multimodal, incluant la perception des émotions (capacité à identifier l'état émotionnel d'autrui) et la théorie de l'esprit (capacité à attribuer des intentions à autrui).

L'ocytocine est un neuropeptide impliqué dans les comportements sociaux et des mécanismes de cognition sociale variés. Du fait de l'impact de l'ocytocine sur le fonctionnement social, son rôle dans la schizophrénie a fait l'objet de nombreux travaux de recherche, particulièrement au cours des 10 dernières années. Différents travaux ont porté sur la concentration plasmatique ou cérébro-spinale en ocytocine, avec des résultats divergents (revue dans Meyer-Lindenberg et al, 2011). De même, l'administration d'ocytocine par voie nasale chez des patients schizophrènes dans des essais contrôlés a donné des résultats parfois positifs sur la reconnaissance des émotions (Fischer-Shofty, 2013 ; Davis MC et al., 2013), mais ces résultats n'ont pas été systématiquement répliqués (De Berardis et al., 2013).

Le gène codant pour le récepteur de l'ocytocine (*OXTR*, localisé sur le chromosome 3p25) contribue au moins en partie à la variabilité de la cognition sociale chez l'Homme. Des travaux concordants, utilisant des paradigmes différents de mesure de cognition sociale, ont ainsi confirmé l'impact de ce gène dans la variabilité de la cognition sociale en population générale (Wu et al., 2012, Rodrigues et al., 2009). Toutefois, en dépit d'une part de l'importance du déficit en cognition sociale dans la schizophrénie et d'autre part de l'impact du gène *OXTR* dans la variabilité des capacités sociales, l'impact d'*OXTR* sur des phénotypes en lien avec la schizophrénie reste mal connu. A notre connaissance, trois études seulement se sont intéressées aux liens entre *OXTR* et schizophrénie, avec des résultats divergents portant sur des SNPs différents (Montag et al., 2013, Montag et al, 2012).

Question posée

L'objectif de mon travail de recherche de Master 2 porte sur l'impact du gène *OXTR* sur 3 paradigmes de cognition sociale, et ce à la fois dans une population de sujets souffrant de schizophrénie et chez des sujets contrôles. Nous proposons de mettre en évidence une interaction entre le polymorphisme rs 53576 du gène *OXTR* et le statut malade sur les compétences en cognition sociale mesurée.

L'hypothèse principale de cette étude est que le gène *OXTR* a un impact sur les cognitions sociales des patients schizophrènes. L'hypothèse secondaire est que cet impact est différent, et plus marqué, chez les patients schizophrènes.

Approches expérimentales

Les patients et les sujets contrôles sont recrutés au sein du service du Pr Dubertret (Hôpital Louis Mourier, Colombes). Le recrutement des patients se fait en hospitalisation, en consultation, et au sein du centre expert.

Les patients inclus sont ceux ayant été diagnostiqués schizophrènes ou présentant un trouble schizo-affectif selon les critères du DSM-V, acceptant de participer à un protocole de recherche. Les critères d'exclusion sont : les patients ne parlant pas le français, mal ou non-voyants, incapables de donner leur consentement ou ne bénéficiant pas d'affiliation à un régime d'assurance maladie et non caucasiens. Les contrôles n'ont pas d'apparenté au premier ou second degré souffrant de schizophrénie.

Je reçois chaque patient et contrôle inclus, un consentement écrit et éclairé est demandé à chaque début d'entretien, et un prélèvement sanguin veineux (ou salivaire) est réalisé.

Evaluation phénotypique

La première partie de mon travail est basée sur les évaluations de la cognition sociale de ces patients et des sujets contrôles à travers trois paradigmes différents :

1) D'une part, le **Reading the Mind in the Eyes Test** (RMET), une mesure de théorie de l'esprit évaluant la capacité d'attribuer à autrui des émotions sur la base d'une photographie de son regard (le participant doit choisir entre 4 qualificatifs proposés, et répéter l'opération pour 36 regards différents). Ce test a été largement utilisé dans l'évaluation de déficit en théorie de l'esprit dans la schizophrénie (Hirao K et al. 2008). Plusieurs validations françaises confirment ses bonnes qualités métrologiques (Prevost et al. 2013, Cohen et al., 2012).

2) Ensuite un auto-questionnaire de 28 items, évaluant les relations interpersonnelles et l'empathie, **Interpersonal Reactivity Index** (Davis 1983), ayant une validation française avec de bonnes qualités métrologiques.

3) Enfin, les participants contrôles et schizophrènes seront évalués par une tâche de délai d'actualisation (**Delay Discounting**) appliquée aux cognitions sociales. La mesure classique de délai d'actualisation consiste à évaluer la préférence d'un individu entre une gratification importante mais reportée dans le temps et une gratification plus modeste mais immédiate. Un variant de ce modèle fait intervenir le choix selon la perspective d'un autre, en faisant un modèle de mesure de cognition sociale. Plusieurs travaux en population générale ont montré que la distance sociale est associée à une altération du délai d'actualisation. L'impact de variants génétiques du gène *OXTR* sur ce paradigme n'a jamais été étudié à notre connaissance.

Mon travail tient également compte de variables potentiellement confondantes : sexe, capacités attentionnelles, consommation de tabac et autres toxiques...

Je réalise une évaluation phénotypique de la schizophrénie à l'aide du Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS), un entretien semi-structuré portant sur l'ensemble des troubles mentaux présentés au moment de l'évaluation et au cours de la vie. L'intensité des symptômes rencontrés dans la schizophrénie est mesurée à l'aide de la PANSS.

Approche génétique

Les prélèvements sanguins ou salivaires sont stockés dans le service de biochimie de l'hôpital Louis Mourier, puis transportés à l'unité Inserm U894, équipe 1 (Pr Gorwood). L'ADN est extrait dans les 5 jours suivant le recueil en utilisant une machine semi-automatique. Le polymorphisme rs535765 (deux variantes alléliques « Adénine » ou « Guanine ») est analysé par la technique de PCR en temps réel (Opticon II).

Conclusion

Les résultats obtenus permettront d'apporter un éclairage complémentaire dans l'éthiopathogénie de la schizophrénie afin d'améliorer encore notre connaissance de cette pathologie et l'influence des facteurs génétiques sur les différentes variantes cliniques de la maladie.

Les retombées attendues pour les thérapeutiques des patients sont importantes, puisque des travaux évaluent déjà l'impact de l'administration intranasale d'ocytocine chez des patients schizophrènes. La compréhension des mécanismes physiopathologiques par lesquelles l'ocytocine, son récepteur ou les facteurs génétiques qui les sous-tendent sont impliqués dans le développement du trouble constituent ainsi un des enjeux majeurs de cette maladie.

Bibliographie

1. Cohen et al. Validation en français du « reading the mind in the eyes test ». Poster pour fondation fondamentale 2012.
2. Davis MC, Lee J, Horan WP, Clarke AD, McGee MR, Green MF, Marder SR. Effects of single dose intranasal oxytocin on social cognition in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2013 Jul;147(2-3):393-7. doi: 10.1016/j.schres.2013.04.023. Epub 2013 May 12. PubMed PMID: 23676253.
3. De Berardis D, Marini S, Iasevoli F, Tomasetti C, de Bartolomeis A, Mazza M, Valchera A, Fornaro M, Cavuto M, Srinivasan V, Sepede G, Martinotti G, Di Giannantonio M. The role of intranasal oxytocin in the treatment of patients with schizophrenia: a systematic review. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2013 Mar;12(2):252-64. Review. PubMed PMID: 23469841.
4. Fischer-Shofty M, Shamay-Tsoory SG, Levkovitz Y. Characterization of the effects of oxytocin on fear recognition in patients with schizophrenia and in healthy controls. *Front Neurosci.* 2013 Jul 18;7:127. doi: 10.3389/fnins.2013.00127. eCollection 2013. PubMed PMID: 23882178; PubMed Central PMCID: PMC3714571.
5. Hirao K, Miyata J, Fujiwara H, Yamada M, Namiki C, Shimizu M, Sawamoto N, Fukuyama H, Hayashi T, Murai T. Theory of mind and frontal lobe pathology in schizophrenia: a voxel-based morphometry study. *Schizophr Res.* 2008 Oct;105(1-3):165-74. doi: 10.1016/j.schres.2008.07.021. Epub 2008 Sep 5. PubMed PMID: 18774263.
6. Meyer-Lindenberg A, Domes G, Kirsch P, Heinrichs M. Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. *Nat Rev Neurosci.* 2011 Aug 19;12(9):524-38. doi: 10.1038/nrn3044. Review. PubMed PMID: 21852800.
7. Montag C, Brockmann EM, Lehmann A, Müller DJ, Rujescu D, Gallinat J. Association between oxytocin receptor gene polymorphisms and self-rated 'empathic concern' in schizophrenia. *PLoS One.* 2012;7(12):e51882. doi: 10.1371/journal.pone.0051882. Epub 2012 Dec 20. PubMed PMID: 23284802; PubMed Central PMCID: PMC3527477.
8. Montag C, Brockmann EM, Bayerl M, Rujescu D, Müller DJ, Gallinat J. Oxytocin and oxytocin receptor gene polymorphisms and risk for schizophrenia: a case-control study. *World J Biol Psychiatry.* 2013 Sep;14(7):500-8. doi: 10.3109/15622975.2012.677547. Epub 2012 May 31. PubMed PMID: 22651577.
9. Prevost M, Carrier ME, Chowne G, Zekowitz P, Joseph L, Gold I. The Reading the Mind in the Eyes test: validation of a French version and exploration of cultural variations in a multi-ethnic city. *Cogn Neuropsychiatry.* 2013 Aug 13. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23937473.
10. Rodrigues SM, Saslow LR, Garcia N, John OP, Keltner D. Oxytocin receptor genetic variation relates to empathy and stress reactivity in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 Dec 15;106(50):21437-41. doi:

10.1073/pnas.0909579106. Epub 2009 Nov 23. PubMed PMID: 19934046; PubMed Central PMCID: PMC2795557.

11. Wu N, Li Z, Su Y. The association between oxytocin receptor gene polymorphism (OXTR) and trait empathy. *J Affect Disord.* 2012 May;138(3):468-72. doi: 10.1016/j.jad.2012.01.009. Epub 2012 Feb 20. PubMed PMID:22357335.