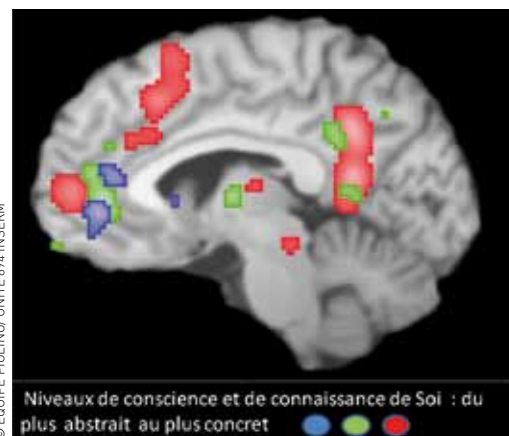


# SCHIZOPHRÉNIE

## Reconstruire l'état de conscience

Cette maladie mentale altère l'état de conscience, ou *insight*, des patients. Des programmes de rééducation des fonctions cognitives altérées qui peuvent aider à le renforcer influeraient sur la rémission.



Niveaux de conscience et de connaissance de soi : du plus abstrait au plus concret

### Fonctions exécutives

Ensemble de processus cognitifs (raisonnement, planification, résolution de problèmes...) qui nous permettent de nous adapter au contexte, aux situations nouvelles.

### Mémoire autobiographique

Partie de la mémoire composée de tous les événements de notre histoire personnelle

### Métacognition

Désigne la prise de conscience par un individu de ses propres activités mentales.

► Pascale Piolino : unité 894 Inserm - Université Paris-Descartes, Neuroendocrinologie de la croissance et du vieillissement

« **B**eaucoup de schizophrènes, même stabilisés pharmacologiquement, conservent des troubles de la conscience et donc des difficultés à accepter leur traitement. Améliorer leur conscience de la maladie, c'est améliorer leur adaptation à la vie quotidienne », affirme Pascale Piolino (☛), du Centre de psychiatrie et neurosciences, à l'hôpital Sainte-Anne à Paris. Le problème est là : comment soigner une personne qui n'a conscience ni de sa maladie, ni de ses conséquences ou de la nécessité d'un traitement ? La schizophrénie, par les dysfonctionnements cognitifs qu'elle engendre, affaiblit fortement cet état de conscience multidimensionnel, appelé *insight* en psychiatrie. Touchant près d'1 % de la population mondiale, cette maladie mentale, qui se déclare généralement au début de l'âge adulte, altère le fonctionnement du cerveau, perturbe les processus de pensée, et de perception de soi-même et d'autrui. D'où des patients très handicapés dans

● **Régions cérébrales impliquées dans la conscience de soi et la mémoire autobiographique**

cognitifs qu'elle engendre, affaiblit fortement cet état de conscience multidimensionnel, appelé *insight* en psychiatrie. Touchant près d'1 % de la population mondiale, cette maladie mentale, qui se déclare généralement au début de l'âge adulte, altère le fonctionnement du cerveau, perturbe les processus de pensée, et de perception de soi-même et d'autrui. D'où des patients très handicapés dans

● **Un environnement virtuel interactif pour, entre autres, réhabiliter les liens avec la conscience de soi**

leur quotidien. Bien que plusieurs facteurs, notamment génétiques ou environnementaux, soient évoqués, l'origine de la pathologie et ses mécanismes d'apparition demeurent encore mal connus. De plus, les traitements médicamenteux, à base de psychotropes, et les psychothérapies classiques n'ont qu'une action limitée. Mais, depuis peu, des techniques de remédiation cognitive viennent compléter cet arsenal. Composés d'exercices répétés sur papier ou assistés par ordinateur, de difficulté croissante, individuels ou en groupe, ces programmes rééducatifs agissent directement sur les fonctions cognitives déficitaires.

Pour démontrer leur efficacité, l'équipe de Pascale Piolino a récemment mené une étude chez 63 jeunes schizophrènes et testé trois de ces programmes de remédiation. Chacun d'entre eux ciblait un type de déficits cognitifs : ceux des fonctions exécutives (☛) - remédiation cognitive pour la schizophrénie ou trouble associé RECOs -, de la mémoire autobiographique (☛) - thérapie de réminiscence autobiographique REMAu -, et de la métacognition (☛) - thérapie cognitive de pleine conscience MBCT.

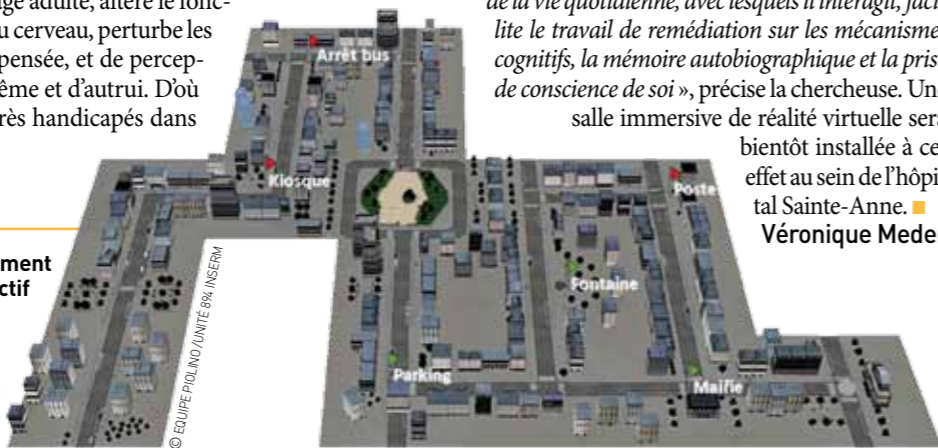
● **« Immerger le patient dans un environnement proche du quotidien facilite le travail de remédiation »**

la mémoire autobiographique ou la métacognition, chacun des trois programmes pris séparément a réussi à augmenter certaines dimensions de l'*insight* mais aucun n'a été capable de les conforter toutes à lui seul.

Prochaine étape pour l'équipe de Pascale Piolino : démontrer l'efficacité de cette combinaison sur le long terme. Des projets de recherche sont actuellement en attente de validation. Autre technique à l'étude : la réalité virtuelle.

« **Immerger le patient dans des environnements proches de la vie quotidienne, avec lesquels il interagit, facilite le travail de remédiation sur les mécanismes cognitifs, la mémoire autobiographique et la prise de conscience de soi** », précise la chercheuse. Une

salle immersive de réalité virtuelle sera bientôt installée à cet effet au sein de l'hôpital Sainte-Anne. ■  
Véronique Meder



Départ

Arrivée

## Troubles bipolaires

### Un parasite désigné

L'étude réalisée par Nora Hamdani (☛) et ses collègues le confirme : il y aurait une association entre les troubles bipolaires et le parasite intracellulaire *Toxoplasma gondii*, agent infectieux de la toxoplasmose qui présentait une prévalence (☛) de 44 % en France en 2003. *T. gondii* accroît le métabolisme du neurotransmetteur dopamine dans les régions limbiques, connues pour être altérées chez les

### Prévalence

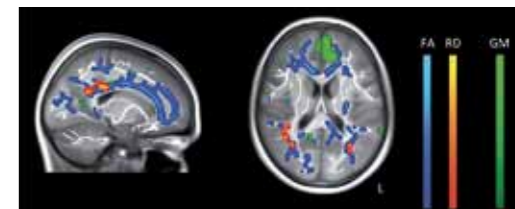
Nombre de cas enregistrés à un temps T

malades souffrant de troubles bipolaires. On avait déjà mis en évidence cette association chez des populations éthiopienne et nord-américaine. Cette nouvelle étude, qui porte sur des patients français, pourrait avoir un impact sur le traitement de ces troubles en ciblant les parasites. Toutefois, selon les chercheurs, aucun essai clinique sur des anti-*Toxoplasma gondii* ne serait actuellement en cours. **P. N.**

► Nora Hamdani : unité 955 Inserm - Université Paris-Est Créteil-Val-de-Marne, Institut Mondor de recherche biomédicale, équipe Psychiatrie génétique  
► N. Hamdani et al. *Journal of Affective Disorder*, juin 2013 ; 148 (2-3) : 444-8

### La myéline peut-être en cause

Chez des adolescents atteints de troubles bipolaires ou à risque familial de bipolarité, l'imagerie cérébrale a démontré des anomalies de la microstructure de la substance blanche et des réductions de volumes de substance grise dans certaines régions du cerveau. La substance blanche est constituée des faisceaux de fibres nerveuses assurant les connexions cérébrales qui se développent beaucoup durant l'adolescence. La pédopsychiatre de la Maison de Solenn, à Paris, Marie-Laure Paillère-Martinot, et l'équipe de l'unité Inserm 1000 (☛) ont cherché à savoir si l'IRM révélerait de telles altérations chez des adolescents en bonne santé, présentant toutefois une bipolarité subsyndromique (SBP) caractérisée par des symptômes d'excitation



● **Différences moyennes observées en IRM chez des ados SBP en comparaison de sujets témoins**  
Bleu et rouge : altération structurelle de la substance blanche. Vert : diminution de volume de la substance grise

ou d'instabilité émotionnelle, mais en nombre insuffisant pour être classés « bipolaires ». Ces jeunes, âgés de 14 ans, ont un risque important d'évoluer vers la maladie (dans 40 % des cas). Les images du cerveau de ce groupe ont été comparées à celles d'un autre, composé d'adolescents témoins, tous issus de la cohorte IMAGEN qui a rassemblé des données de plus de 2000 jeunes européens : l'analyse des images a mis en évidence, chez les

sujets à bipolarité subsyndromique, des altérations de la microstructure de la substance blanche et un moindre volume de substance grise dans des régions du cerveau qui contribuent à la régulation émotionnelle. Ces résultats suggèrent, chez ces derniers, un retard de développement de la myéline. **P. N.**

► Unité 1000 Inserm/Université Paris-Descartes/CEA - Université Paris-Sud 11, Neuroimagerie et psychiatrie  
► M.-L. Paillère-Martinot et al. *Molecular Psychiatry*, 30 avril 2013 (en ligne) doi : 10.1038/mp.2013.44

## Cancer de la bouche

### Le thé et le café protègent

Boire du café ou du thé réduit les risques de cancers de la cavité buccale. Pour parvenir à cette conclusion, Loredana Radoï et ses collègues de l'unité Inserm 1018 (☛) se sont appuyés sur les données et les interviews de 689 malades et de 3555 personnes « contrôles », tous suivis de 2001 à 2007 en France à travers le programme

Icare (Investigations sur les cancers respiratoires et l'environnement professionnel). La consommation de 2 à 3,9 tasses de café par jour, entre 21 et 40 ans, réduit de manière significative les risques de contracter un cancer de la cavité buccale. Mieux, les consommateurs d'au moins 2 tasses de thé par jour divisent ce risque par 3,3. Ce bénéfice serait dû

aux composés antioxydants de ces boissons. Reste à le vérifier par des études complémentaires et à en étudier les mécanismes. **P. N.**

► Unité 1018 Inserm / Université Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines - Université Paris-Sud 11, Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations, équipes Epidémiologie des déterminants professionnels et sociaux de la santé et Epidémiologie environnementale des cancers  
► L. Radoï et al. *Cancer Epidemiology*, juin 2013 ; 37 (3) : 284-9



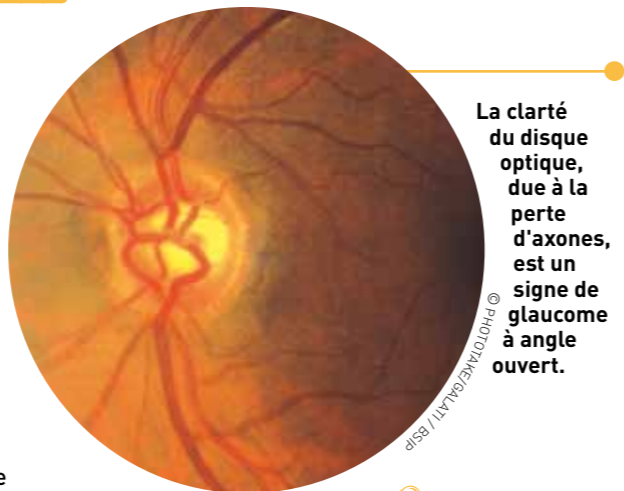
## Démence

### Un lien avec un glaucome ?

Glaucome et démence, ces deux maladies neurologiques auraient des facteurs de risques et des mécanismes communs. Catherine Helmer (☛) et ses collaborateurs ont recherché un éventuel lien entre les deux pathologies parmi les 812 participants de la cohorte 3C-Bordeaux-Alienor. Pendant les trois ans

de suivi, 41 d'entre eux ont développé un état de démence. Et la prévalence de glaucome à angle ouvert (GAO) (☛) chez ces participants était plus élevée. Souffrir d'un GAO augmenterait ainsi d'un facteur 4 le risque de développer une démence. Si ce lien était confirmé par de nouvelles

recherches, les biomarqueurs de la GAO mesurables de façon non invasive permettrait de prévenir plus aisément la démence, évaluée actuellement par des tests neuro-psychologiques et des échelles fonctionnelles. **P. N.**



La clarté du disque optique, due à la perte d'axones, est un signe de glaucome à angle ouvert.

☛ Catherine Helmer : unité 897 Inserm - Université de Bordeaux, Centre de recherche épidémiologie et biostatistique  
☛ C. Helmer et al. *Annals of Neurology*, 18 mai 2013 (en ligne) doi : 10.1002/ana.23926

☛ GAO  
Pathologie touchant les deux yeux caractérisée par une augmentation de la pression intraoculaire

## Maladie de Crohn

### Les anti-TNF $\alpha$ multi-action



Maladie inflammatoire chronique intestinale, la maladie de Crohn touche essentiellement le côlon. Elle évolue sous forme de poussées, avec des périodes de rémission. Pendant les moments d'activité de la maladie, les patients les plus atteints peuvent bénéficier d'un traitement anti-inflammatoire à base d'anti-TNF $\alpha$  (☛). Chez les malades, on note des désordres vasculaires dans d'autres régions que celle du tube digestif, la rétine par exemple. Afin d'établir l'impact de l'anti-TNF $\alpha$  sur les autres circulations locales, Philippe Bonnin (☛) et ses collègues ont évalué les effets de la première prise

La maladie de Crohn donne un aspect déchiqueté et irrégulier aux parois intestinales.

d'anti-TNF $\alpha$  sur une cohorte de 15 personnes âgées de 26 à 44 ans, en poussée aiguë. Les examens par imagerie ultrasons ont été pratiqués juste avant, puis deux semaines après le début du traitement. La circulation sanguine s'est ainsi normalisée au niveau des intestins, mais aussi dans les artères de l'œil, illustratives des territoires cérébraux. Les anti-TNF $\alpha$  se révèlent donc bénéfiques à plus d'un titre. **P. N.**

☛ TNF $\alpha$   
Facteur de nécrose tumorale, molécule présente dans l'organisme qui intervient dans l'inflammation et la défense immunitaire.

☛ Philippe Bonnin : unité 965 Inserm - Université Paris Diderot-Paris 7, Angiogenèse et recherche translationnelle

☛ P. Bonnin et al. *Journal of Crohn's and Colitis*, 1<sup>er</sup> juillet 2013 ; 7 (6) : 451-9

## Traitement de la douleur

### Paracétamol : les inconnues de son action

Aussi surprenant que cela puisse paraître, les mécanismes d'action du paracétamol ne sont pas connus. Pour lever une part du mystère, Gisèle Pickering (☛) et son équipe ont mené des tests sur 10 hommes volontaires et en bonne santé. Une fois par semaine pendant quatre semaines, on leur a administré soit 1 gramme de paracétamol par voie intraveineuse, soit un placebo. Une heure quarante plus tard, ils recevaient 8 mg de naloxone, un antagoniste des opioïdes, ou le placebo. Durant les deux heures et demie du protocole, des stimuli thermiques douloureux leur étaient appliqués sur les bras. L'intégration de la douleur au niveau du système nerveux central était mesurée par l'amplitude des potentiels cérébraux. Résultat : bloquer le système opioïde (☛), via la naloxone, ne contredit pas l'effet inhibiteur de la douleur du paracétamol. Une conclusion que la chercheuse invite à valider sur une plus grande cohorte et avec d'autres modalités de stimuli de la douleur. **P. N.**

☛ Gisèle Pickering : unité 1107 Inserm - Université d'Auvergne, Neuro-Dol, CICS01, Neurosciences, oncologie adulte et pédiatrique, vaccinologie, ophtalmologie, Clermont-Ferrand

☛ G. Pickering et al. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 9 mai 2013 (en ligne) doi : 10.1111/f.1472-8206.2011.01010.x

☛ Système opioïde  
Système des récepteurs des opioïdes qui inhibent la transmission de l'information douloureuse.

## ÉPIDÉMIOLOGIE

### Cohortes connexion

Capitales pour mieux connaître les maladies et leurs facteurs de risque, les grandes études de cohorte font leur révolution... numérique ! Internet, applications smartphone, réseaux sociaux, un cocktail 2.0 qui pourrait bouleverser les pratiques, comme en témoigne un récent colloque\* organisé par l'équipe Nutrition, hormones, santé des femmes, au sein de l'Institut Gustave-Roussy à Villejuif. Éclairage avec l'un de ses membres, Guy Fagherazzi (☛).



© FRANÇOIS GUÉNÉT/INSERM

☛ Cohorte

Ensemble d'individus ayant vécu un même événement au cours d'une même période, et engagés dans une même étude épidémiologique.

☛ E3N

100 000 femmes adhérentes à la mutuelle MGEN suivies depuis vingt-trois ans. Elles ont aujourd'hui entre 60 et 80 ans. Les données collectées ont fait l'objet de nombreuses études, notamment dans le domaine des cancers féminins et leurs facteurs de risque.

☛ [www.E4N.fr](http://www.E4N.fr)

☛ Guy Fagherazzi : unité 1018 Inserm - Université Paris-Sud 11, Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations

Science&Santé : Selon vous, que vont apporter les outils numériques aux études de cohorte (☛) ?

Guy Fagherazzi : Trois choses. D'abord, ils vont permettre de mieux recruter et fidéliser les participants, ensuite d'améliorer la qualité des informations recueillies, enfin de gagner du temps lors de l'exploitation des données. Pour trouver des volontaires jeunes, il est important de pouvoir utiliser Internet et les réseaux sociaux. Par le buzz, les appels à volontaires se propagent plus vite et « parlent » davantage à la génération Y. Il s'agit de s'adapter à son temps ! Par exemple, la récente cohorte I-Share, sur la santé des étudiants en France, qui vise 30 000 participants, organise depuis peu une campagne de recrutement via Facebook. C'est une première ! Pour la cohorte E4N, prolongement de E3N (☛), nous allons notamment rechercher les enfants et petits-enfants des milliers de femmes qui ont participé à cette dernière. Deux nouvelles générations familiarisées ou imprégnées de communication numérique. Nous espérons mobiliser 70 000 personnes pour étudier les grandes maladies et les facteurs impliqués, qu'ils soient d'ordre générationnel, liés au mode de vie, ou génétiques.

S&S : Ces applications digitales n'ont-elles pas un côté un peu « gadget » tout de même ?

G. F. : Dans les cohortes, améliorer le recueil systématique des données relatives à la santé est primordial. Les méthodes traditionnelles, comme les questionnaires-papier, sont très contraignantes pour le participant. Il faut plusieurs heures pour répondre. De plus, la qualité des informations obtenues est parfois controversée. Par exemple, sur l'aspect nutritionnel, lorsqu'on doit se souvenir des aliments ingérés, la mémoire peut parfois jouer des tours ! Aussi, nous envisageons d'utiliser une application prototype pour smartphone qui permettrait, en un clic, de photographier les assiettes d'abord pleines, puis vides !

« Améliorer le recueil systématique des données est primordial »

Les algorithmes du programme feraient le reste du travail : détection des textures, des volumes... pour reconstituer la composition et les apports nutritionnels ingérés. Outre le gain de temps

et leur fiabilité potentiellement identique, voire accrue, ces moyens présentent un côté ludique et interactif. Et des données comme l'indice de masse corporelle, la glycémie, le score d'activité physique captés électroniquement pourront être indiqués aux participants. Des résultats immédiats qui leur donneront envie de poursuivre l'aventure.

S&S : Alors, en pratique, quand les outils numériques de recueil de données seront-ils opérationnels ?

G. F. : Pour le moment, ils sont en cours de validation. Avec E4N, nous allons en tester certains sur des sous-groupes d'environ 200 personnes pour les comparer aux méthodes standards. Nous sommes dans une période de transition, avec un principe : rester au plus près des attentes des participants. Pour fidéliser les milliers de volontaires sur plusieurs années, nous devons prendre en considération leur manque de disponibilité et leur utilisation croissante du numérique. En France aujourd'hui, 90 % de la population possède un accès Internet et la moitié un smartphone. Et ces pourcentages iront en augmentant. Remplir directement les questionnaires sur un site Web dédié semble donc une évidence. Tout le monde y gagne en temps et en argent ! Et c'en est fini des longues heures perdues par les équipes de recherche à saisir des dossiers-papier ! Pour nous, innover rime aussi avec efficacité. ■ Propos recueillis par Nathalie Christophe

\* E-tools and social networks for epidemiology, Cité internationale universitaire, Paris, mai 2013