

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة أبي بكر بلقايد - تلمسان

Université Aboubakr Belkaïd – Tlemcen –

كلية علوم الطبيعة والحياة وعلوم الارض والكون

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie,

et des Sciences de la Terre et de l'Univers

Département de Biologie



Mémoire

Présenté Par : **MENDLI Fatima**

En vue de l'obtention du diplôme de **MASTER**

Domaine : SNV

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie

Thème

**Evaluation du cholestérol non-HDL comme facteur
prédictif des maladies neuropsychiatriques**

Soutenu le 23 /06/2024 devant le jury :

Président : Mme SARI L.

Professeur

UABT

Examineur : Mme BELKACEM N.

Maître de conférences A

UABT

Encadrant : Mme BENMANSOUR M.

Maître de conférences A

UABT

Année Universitaire 2023 ~2024

Remerciements

Avec l'aide de Dieu tout puissant, j'ai pu accomplir ce modeste travail

Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde gratitude envers mon encadrante **Mme BENMANSOUR Meriem** pour son soutien constant, son expertise et ses conseils précieux tout au long de cette recherche. Sa patience, sa disponibilité et son encouragement ont été des moteurs essentiels dans l'accomplissement de ce travail.

Mes remerciements vont également aux membres du jury **Mme SARI Lamia** et **Mme BELKACEM Nacéra** qui me font l'honneur d'évaluer ce mémoire.

J'exprime par ailleurs ma gratitude à toute l'équipe de recherche du Laboratoire de Chimie Analytique et Électrochimie.

Je tiens également à exprimer ma gratitude envers tous mes enseignants du département de Biologie de la faculté des sciences de la Nature et de la Vie, des sciences de la Terre et de l'Univers, Université « Abou Bakr Belkaid Tlemcen »

Dédicace

À mes chers parents, mon père et ma mère, pour votre amour inconditionnel, vos sacrifices et votre soutien constant. Vous êtes la source de ma force et de ma motivation.

À mes frères et ma sœur, Compagnons de vie, pour votre complicité et vos encouragements.

À mes cousins, Hayat, Imane et Amina pour les moments de joie partagés et votre présence dans ma vie. Votre soutien a été précieux tout au long de ce parcours.

À mes chers amis, Lyna, Sabiha, Ikhlas, Rajae et Chaima dont l'amitié sincère et soutien indéfectible ont été un baume apaisant dans les moments d'incertitude.

A toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de ce travail.

Résumé

La schizophrénie est un trouble neuropsychiatrique souvent associé à des perturbation du métabolisme lipidique, contribuant à la pathogenèse de cette maladie psychiatrique.

Cette étude avait pour objectif d'évaluer le risque potentiel de dyslipidémie associé à la schizophrénie en comparant les paramètres lipidiques et glucidiques d'un groupe de 38 patients schizophrènes à ceux de 61 témoins sains.

Les résultats ont montré que les patients schizophrènes présentaient un indice de masse corporelle significativement plus élevé, ainsi que des niveaux plus élevés de glycémie, de cholestérol total et de cholestérol non-HDL par rapport aux témoins. Chez les patients diabétiques, la glycémie, le cholestérol total et les triglycérides étaient encore plus augmentés.

L'analyse de ANOVA a également révélé que les patients traités par une combinaison d'antipsychotiques comme l'Apazine, le Neuleptil et/ou l'olanzapine (ZYPREXA), avaient des taux de cholestérol non-HDL plus élevés que ceux sous monothérapie antipsychotique de première génération.

L'analyse de régression logistique a identifié l'hyperglycémie (OR = 4,72 ; 95% IC=1,64 ;13,54 ; p=0,004) et les niveaux élevés de cholestérol non-HDL (OR = 3,57 ; 95% IC=1,14 ;11,16 ; p=0,028) comme facteurs de risque indépendants du développement de la schizophrénie.

Ces résultats peuvent être expliqués par un faible niveau d'éducation, certains modes de vie, une prédisposition génétique commune au diabète de type 2 et à la schizophrénie, ainsi que les effets métaboliques indésirables des antipsychotiques, en particulier ceux de seconde génération.

Mots clés : Schizophrénie, Dyslipidémie, Cholestérol non-HDL, Hyperglycémie, analyse statistique

Abstract

Schizophrenia is a neuropsychiatric disorder often associated with abnormalities in lipid metabolism, contributing to the pathogenesis of this psychiatric disease.

The objective of this study was to assess the potential risk of dyslipidemia associated with schizophrenia by comparing the lipid and carbohydrate parameters of a group of 38 schizophrenic patients with those of 61 healthy controls.

The results showed that schizophrenic patients had a significantly higher body mass index, as well as higher levels of blood glucose, total cholesterol, and non-HDL cholesterol compared to controls. In diabetic patients, blood glucose, total cholesterol and triglycerides were increased even more.

ANOVA's analysis also found that patients treated with a combination of antipsychotics such as Apazine, Neuleptil and/or olanzapine (ZYPREXA), had higher non-HDL cholesterol levels than those on first-generation antipsychotic monotherapy.

Logistic regression analysis identified hyperglycemia (OR = 4.72; 95% CI=1.64; 13,54 ; p=0.004) and high levels of non-HDL cholesterol (OR = 3.57; 95% CI=1.14; 11,16 ; p=0.028) as independent risk factors for the development of schizophrenia.

These findings may be explained by low levels of education, certain lifestyles, a common genetic predisposition to type 2 diabetes and schizophrenia, and the adverse metabolic effects of antipsychotics, especially second-generation ones.

Keywords: Schizophrenia, Dyslipidemia, Non-HDL cholesterol, Hyperglycemia, statistical analysis

المخلص

الفصام هو اضطراب عصبي نفسي غالباً ما يرتبط باضطرابات استقلاب الدهون، مما يساهم في التسبب في الإصابة بهذا المرض النفسي.

كان الهدف من هذه الدراسة هو تقييم المخاطر المحتملة لاضطراب شحوم الدم المرتبطة بالفصام من خلال مقارنة معايير الدهون والكربوهيدرات لمجموعة من 38 مريضاً بالفصام مع 61 ضابطاً صحياً.

أظهرت النتائج أن مؤشر كتلة الجسم لدى مرضى الفصام أعلى بكثير، بالإضافة إلى مستويات أعلى من الجلوكوز في الدم والكوليسترول الكلي والكوليسترول غير HDL مقارنة بالشواهد. عند مرضى السكري، كان مستوى الجلوكوز في الدم والكوليسترول الكلي والدهون الثلاثية مرتفعاً.

كشفت تحليل ANOVA أيضاً أن المرضى الذين عولجوا بمزيج من مضادات الذهان مثل Apazine و Neuleptil أو Solanzapine (ZYPREXA) كانت مستويات الكوليسترول غير HDL أعلى من أولئك الذين يتناولون علاجاً أحادياً من الجيل الأول من مضادات الأمراض النفسية.

حدد تحليل الانحدار اللوجستي فرط سكر الدم ($p=0.004$ ؛ $95\% \text{ CI} = 1.64$ ؛ $\text{OR} = 4.72$) والكوليسترول غير HDL ($p=0.028$ ؛ $95\% \text{ CI} = 1.14$ ؛ $\text{OR} = 3.57$) كعوامل خطر مستقلة لتطور الفصام.

يمكن تفسير هذه النتائج بانخفاض مستوى التعليم، وبعض أنماط الحياة، والقابلية الوراثية المشترك لداء السكري من النوع 2 و الفصام، بالإضافة إلى الآثار الأيضية غير المرغوب فيها لمضادات الأمراض النفسية، وخاصة تلك من الجيل الثاني

الكلمات المفتاحية: الفصام، اضطراب شحوم الدم، الكوليسترول غير HDL، فرط سكر الدم، التحليل الإحصائي

Liste des abréviations

24S-OHC : 24S-hydroxycholestérol

7 OHC : 7-hydroxycholestérol

ACAT 1 : acetyl-CoA acetyltransferase 1

Acétyl-CoA : Acétyl-coenzyme A

Acyl-CoA : Acyl-coenzyme A

AG : acide gras

Apo A : Apolipoprotéine A

Apo B : Apolipoprotéine B

CATIE : Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness

CE : cholestérol estérifié

CM : chylomicron

CT : cholestérol total

CYP11A1 : Cytochrome P450 Family 11 Subfamily A Member 1

CYP46A1 : Cytochrome P450 Family 46 Subfamily A Member 1

CYP7A1 : Cytochrome P450 Family 7 Subfamily A Member 1

CYP7B1 : Cytochrome P450 Family 7 Subfamily B Member 1

DMAPP : pyrophosphate de diméthylallyle

DT2 : diabète de type 2

FGA : antipsychotique de première génération

GSK 3 : glycogen synthase kinase 3

HDL : lipoprotéines de haute densité

HL : lipase hépatique

HMG-CoA : 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A reductase

IDL : lipoprotéines de densité intermédiaire

IMC : indice de masse corporelle

IPP : pyrophosphate d'isopentényle

LDL : lipoprotéines de basse densité

LP a : lipoprotéines a

LPL : Lipoprotéines lipase

LPR1 : Lipophorin receptor 1

MetS : syndrome métabolique

MVA : mévalonate

Non HDL-C : Cholestérol non lipoprotéines de haute densité

PL : phospholipides

SCZ : schizophrénie

sdLDL : Small dense low-density lipoprotein-cholesterol

SGA : antipsychotique de seconde génération

SREBP : Sterol regulatory element binding proteins

TCF7L2 : Transcription Factor 7-Like 2

TG : triglycérides

VLDL : lipoprotéines de très basse densité

Liste des figures

| | |
|---|----|
| Figure 01 : Structure 2D (a) et 3D (b) du cholestérol | 2 |
| Figure 02 : Schéma simplifié du métabolisme du cholestérol dans les cellules | 4 |
| Figure 03 : Composition et principales propriétés physico-chimiques des principales classes de lipoprotéines | 6 |
| Figure 04 : Effet de la combinaison de médicaments antipsychotiques sur les niveaux de cholestérol non-HDL chez les patients schizophrènes | 19 |

Liste des tableaux

| | |
|---|----|
| Tableau 01 : Données descriptives de la population échantillonnée | 13 |
| Tableau 02 : Caractéristiques glucidiques, lipidiques et rénales de la population étudiée | 14 |
| Tableau 03 : Les paramètres biochimiques des patients atteints de schizophrènes avec et sans diabète | 16 |
| Tableau 04 : Niveaux de cholestérol non-HDL chez les patients schizophrènes traités par 2 ou 3 antipsychotiques incluant l'Apazine, le Neuleptil et/ou le ZYPREXA..... | 18 |
| Tableau 05 : Résultat de l'étude de régression logistique binaire..... | 19 |

SOMMAIRE

Introduction générale..... 1

Partie 01 : Synthèse bibliographique

1. Le cholestérol2

2. Origine du cholestérol.....3

3. La biosynthèse du cholestérol.....3

4. Dégradation du cholestérol.....4

5. Métabolisme de lipoprotéines5

6. Métabolisme lipidique et les dysfonctions métaboliques7

7. Les lipides et leur rôle dans les troubles neuropsychiatriques.....8

Partie 02 : Matériel et méthodes

1. Population étudiée.....11

2. Support des données.....11

3. Analyse statistique des données.....11

Résultats

1. Les caractéristiques anthropométriques de la population étudiée.....13

2. Les paramètres biologiques chez la population étudiée.....14

3. Paramètres biologiques chez la population atteinte de schizophrène selon la pathologie associée (diabète).....16

4. Traitement antipsychotiques et le Non-HDL Cholestérol.....18

5. Régression logistique binaire.....19

Discussion.....21

Conclusion.....26

Introduction

La schizophrénie est un trouble psychiatrique sévère qui se manifeste par une variété de symptômes. Ces derniers comprennent des signes positifs, comme des hallucinations et des délires, et des signes négatifs, comme l'apathie et l'amotivation, ainsi que des troubles cognitifs (**Owen et al., 2016**). Ces dernières années, les avancées technologiques ont permis de découvrir de nombreux biomarqueurs des maladies mentales, notamment des marqueurs génomiques, épigénomiques, métaboliques et protéomiques. Toutefois, les marqueurs lipidiques ont reçu beaucoup moins d'attention (**Zorkina et al., 2024**)

Les dyslipidémies, caractérisées par des taux anormaux de lipides sanguins tels qu'une augmentation du cholestérol total, des lipoprotéines de basse densité (LDL), de faibles concentrations de lipoprotéines de haute densité (HDL) et des niveaux élevés de triglycérides, sont responsables d'environ un tiers des cardiopathies ischémiques et d'un cinquième des accidents vasculaires cérébraux dans le monde selon l'organisation mondiale de la santé. Les patients atteints de schizophrénie présentent un risque accru de développer des maladies cardiovasculaires, en partie dû à la maladie elle-même (**Correll et al., 2014 ; Petruzzelli et al., 2022**), ainsi qu'une prévalence plus élevée de facteurs de risque liés au mode de vie, tels qu'une sédentarité, une mauvaise alimentation et le tabagisme (**Brown et al., 1999, Strassnig et al., 2005**). Les antipsychotiques, pierre angulaire du traitement de la schizophrénie et largement prescrits dans d'autres troubles psychiatriques (**Carton et al., 2015**), sont cependant associés à de graves effets métaboliques indésirables, notamment une prise de poids, des dyslipidémies, une résistance à l'insuline et un risque accru de diabète de type 2, dans une population déjà confrontée à une mortalité cardiovasculaire prématurée (**Kanagasundaram et al., 2021**)

Les particules athérogènes, telles que les LDL-C, les lipoprotéines riches en triglycérides (VLDL), les restes de ces dernières et la lipoprotéine a (Lp a), à l'exception des lipoprotéines de haute densité bénéfiques (HDL), sont regroupées sous le terme de lipoprotéines non-HDL. Ces lipoprotéines non-HDL sont associées à la dyslipidémie athérogène, la résistance à l'insuline et au syndrome métabolique (**Sniderman et al., 2003 ; Levinson et al., 2007**)

Cette étude vise à évaluer le profil lipidique d'une population de patients schizophrènes en comparaison à des témoins sains, et à examiner les associations entre les paramètres lipidiques, y compris le cholestérol non-HDL, et les caractéristiques socio-démographiques, cliniques et thérapeutiques de ces patients.

Partie 01 :
Synthèse bibliographique

1. Le cholestérol

Le cholestérol est un lipide essentiel de la famille des stérols, présent dans les cellules de l'organisme. Ce dernier a un rôle important dans la construction des membranes cellulaires, la production de la vitamine D et la synthèse des hormones stéroïdiennes (Prabhu *et al.*, 2016 ; Miller et Auchus, 2022). Il est transporté dans la circulation sanguine sous forme de lipoprotéines ; les LDL (lipoprotéines de basse densité) qui transportent le cholestérol du foie vers les tissus périphériques, les HDL (lipoprotéines de haute densité) qui assurent le transport inverse du cholestérol des tissus vers le foie pour son élimination, et les VLDL (lipoprotéines de très basse densité) qui transportent les triglycérides et une partie du cholestérol depuis le foie (Feingold *et al.*, 2000).

La molécule de cholestérol est constituée d'un noyau stéroïde à 4 cycles fusionnés (3 cycles cyclohexane et 1 cycle cyclopentane) auquel sont attachés une chaîne hydrocarbonée hydrophobe sur le carbone 17 et un groupe OH polaire hydrophile sur le carbone 03, ce qui le rend amphiphile (figure 01). La formule brute de ce produit est C₂₇H₄₆O. (Vance et Vance, 2008).

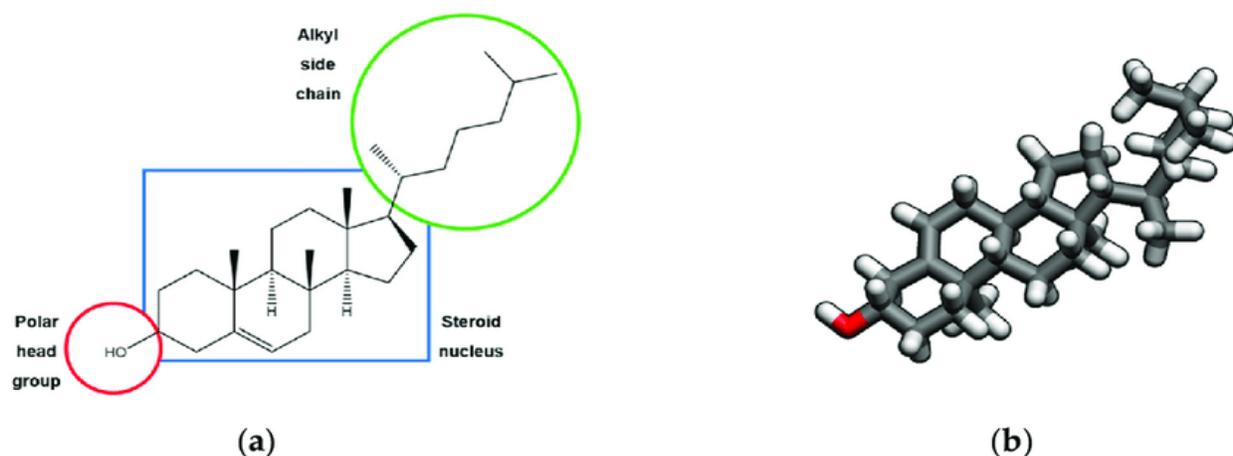


Figure 01 : Structure 2D (a) et 3D (b) du cholestérol (Gesto *et al.*, 2020)

Le cholestérol joue un rôle structural clé dans les membranes cellulaires en modulant leur fluidité et organisation. Sa présence est indispensable pour préserver l'intégrité et les fonctions des membranes (Voet *et al.*, 2016). La biosynthèse des acides biliaires constitue la principale voie métabolique impliquée dans la dégradation du cholestérol dans le corps humain (Hofmann et Hagey, 2014).

Le cholestérol est le précurseur de toutes les hormones stéroïdiennes, il est transporté vers la mitochondrie où il est converti en prégnénolone par l'enzyme clé CYP11A1. La prégnénolone est ensuite métabolisée par diverses enzymes pour donner naissance aux glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes, androgènes et aux œstrogènes, qui sont cruciales pour réguler le métabolisme, l'équilibre hydrominéral, la fonction sexuelle et la reproduction. **(Miller et Auchus, 2022)**.

De plus, Le cholestérol est essentiel pour préserver l'intégrité structurelle de la membrane plasmique et la transmission des signaux transmembranaires. Environ 23 mg/g de tissu cérébral contient du cholestérol dans le cerveau humain **(Dietschy et Turley, 2004)**. Il est abondant dans la membrane synaptique et joue un rôle dans la transmission des signaux électroneurographiques **(Vance, 2012)**. Il est aussi impliqué dans la formation de la membrane plasmique et de la gaine de myéline de l'axone. Cette dernière, agit comme un isolant pour accélérer la transmission des signaux nerveux **(Vance, 2012)**. Ainsi, la quantité de cholestérol dans les membranes des neurones est probablement un facteur déterminant de la régulation de la transmission nerveuse **(Korade et Kenworthy, 2008)**.

2. Origine de cholestérol

La majeure partie du cholestérol (70 à 80%) est synthétisée de manière endogène, principalement par le foie. La biosynthèse du cholestérol est un processus complexe qui commence par l'acétyl-CoA. L'enzyme limitante de cette voie de biosynthèse est la HMG-CoA réductase **(Lecerf et Lorgeril, 2011)**.

Environ 20 à 25% du cholestérol sanguin provient de l'alimentation, principalement des aliments d'origine animale **(Fernandez, 2006)**.

3. Biosynthèse du cholestérol

Toutes les cellules nucléées peuvent produire du cholestérol, la majorité étant des hépatocytes, ce qui suggère que le foie est le principal site de biosynthèse du cholestérol *in vivo*. La biosynthèse du cholestérol via la voie du mévalonate, qui comprend près de 30 étapes enzymatiques, utilise l'acétyl-CoA comme précurseur (Figure 2). Quatre étapes composent la biosynthèse du cholestérol : La première est la production de mévalonate (MVA), suivie de la production de pyrophosphate d'isopentényle (IPP) et de pyrophosphate de diméthylallyle (DMAPP) ; la deuxième est la synthèse

SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

de squalène, qui se cyclise ensuite pour former du lanostérol et ensuite synthétiser du cholestérol (Goldstein et Brown,1990). Un mécanisme de rétroaction négative avec les produits en aval régule le processus. La synthèse de novo du cholestérol est régulée par deux principaux mécanismes de régulation par rétroaction négative : la voie de dégradation du HMG-CoA et la voie SREBP (DeBose-Boyd,2008).

4.Degradation du Cholestérol

La synthèse et l'élimination des acides biliaires constituent la principale voie de catabolisme du cholestérol chez les mammifères. Le cholestérol est converti en 7-hydroxycholestérol (7 OHC) par le cholestérol 7-hydroxylase, une enzyme microsomale du cytochrome P450 (CYP7A1) exprimée uniquement dans le foie (Russell ,2003). La conversion du 25-hydroxycholestérol et du 27-hydroxycholestérol en acides biliaires est catalysée par la CYP7B1 oxysterol 7-hydroxylase (Russell ,2003). La dégradation du cholestérol par CYP46A1 est un processus important dans le cerveau humain, il catalyse la conversion du cholestérol en 24S-hydroxycholestérol (24S-OHC) dans le cerveau. Ce processus se déroule dans le réticulum endoplasmique des neurones (Alexey et Irina, 2019).

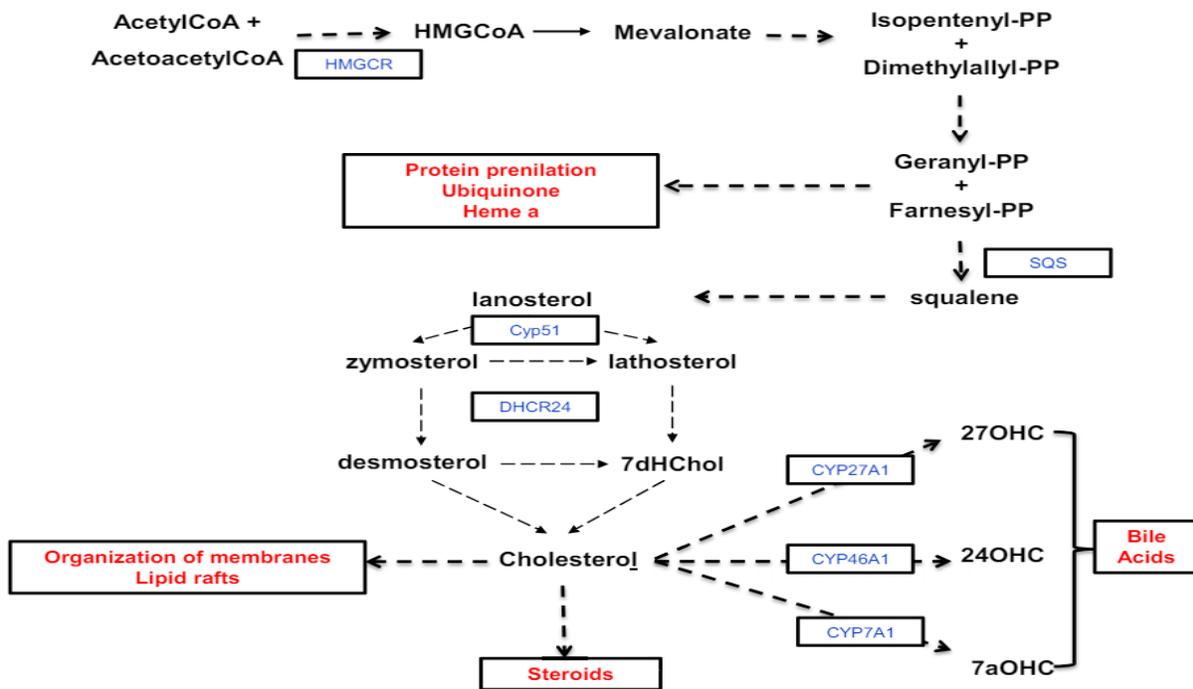


Figure 02 : Schéma simplifié du métabolisme du cholestérol dans les cellules (Leoni et Caccia,2013)

5.Métabolisme des lipoprotéines

Une lipoprotéine est constituée d'une couche externe de phospholipides, de cholestérol libre et d'apolipoprotéines (Apo), tandis que son noyau renferme du cholestérol estérifié et des triglycérides (Figure 03) (Craig *et al.*, 2023 ; Huff *et al.*, 2023). Diverses lipoprotéines circulent dans le sang, telles que les chylomicrons CM, les lipoprotéines de très basse densité (VLDL), les lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL), les LDL (regroupées sous le terme de lipoprotéines non-HDL) et les lipoprotéines de haute densité (HDL). Elles se distinguent par leur taille, leur densité et leur contenu (Hegele, 2009) (figure 03). Les chylomicrons, VLDL, IDL et LDL contiennent principalement l'ApoB comme élément structural, tandis que les HDL se caractérisent par la présence de l'ApoA-I et l'absence d'ApoB (Hegele, 2009).

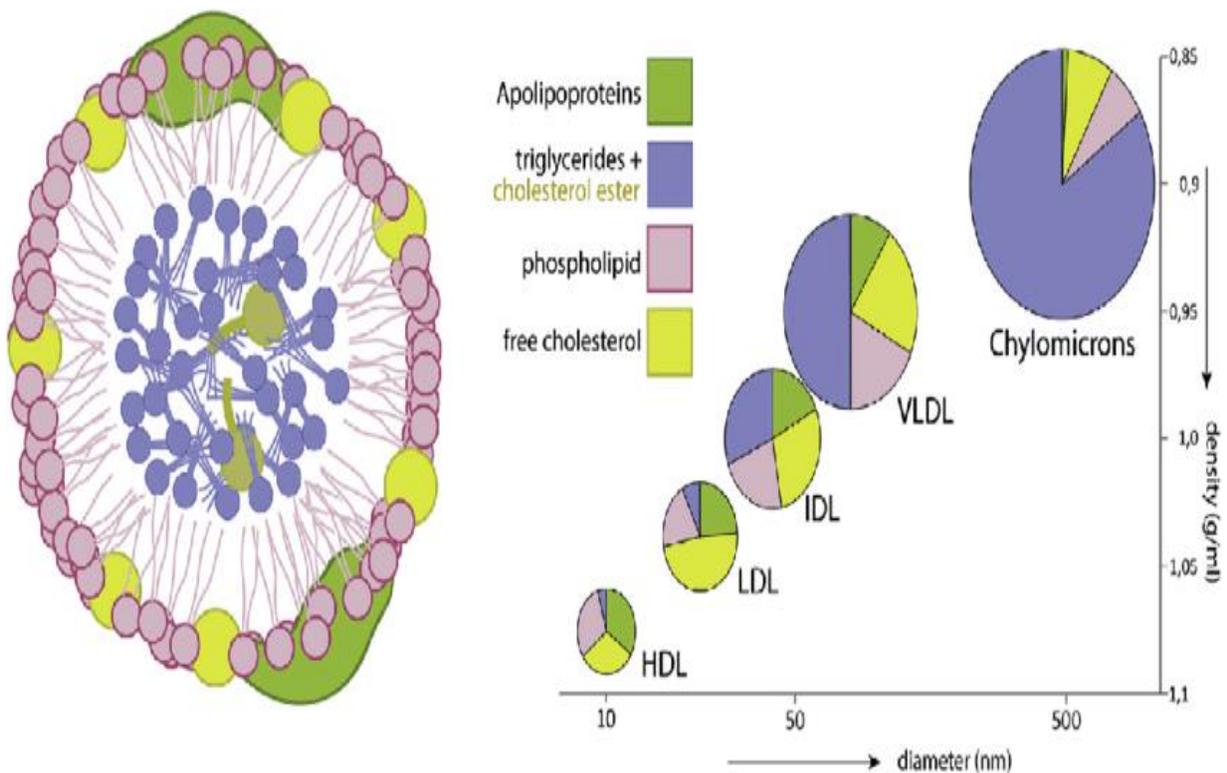


Figure 03 : Composition et principales propriétés physico-chimiques des principales classes de lipoprotéines (Van Leeuwen *et al.*, 2018)

SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

Les chylomicrons (CM) sont les plus grandes et les moins denses des lipoprotéines. Ils sont principalement composés de triglycérides et d'une petite quantité de protéines. Ils sont formés dans l'intestin grêle après l'absorption des graisses alimentaires. Leur rôle principal est de transporter les triglycérides et les vitamines liposolubles de l'intestin vers les différents tissus du corps. Une fois dans la circulation sanguine, les chylomicrons sont hydrolysés par la lipoprotéine lipase (LPL), libérant des acides gras libres utilisés par les tissus pour l'énergie ou stockés sous forme de graisse (**Giammanco et al., 2015 ; Jennifer, 2024**).

Les lipoprotéines de très basse densité (VLDL) sont produites dans le foie à partir des triglycérides synthétisés de novo, principalement à partir de l'excès de glucose converti en acides gras. Ils transportent les triglycérides d'origine hépatique, contenant l'apoB100 produite exclusivement par le foie (**Cohn et al., 1993 ; Karpe et al., 1995 ; Duan et al., 2022**). Leur métabolisme est relativement constant comparé aux chylomicrons. Le VLDL1 et VLDL2 font partie, avec les chylomicrons, des lipoprotéines riches en triglycérides (TG) (**Bjornson et al., 2019**). Les VLDL peuvent aussi former des remnants contribuant au risque cardiovasculaire (**Chan et al., 2018**).

Les lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL) sont les particules résultantes de l'hydrolyse des VLDL. Elles ont une taille intermédiaire de 27 à 30 nm et une densité comprise entre 1,008 et 1,019. Leur composition est d'environ 23% de TG, 29% de cholestérol estérifié CE, 9% de cholestérol total CT, 19% de phospholipides PL et 19% de protéines (**Meyer-Rogge et Meyer-Rogge, 2012**).

Les HDL (lipoprotéines de haute densité) sont des particules complexes circulant dans le sang, composées principalement d'apolipoprotéine AI, de cholestérol et de phospholipides. Elles jouent un rôle essentiel dans le transport inverse du cholestérol, c'est-à-dire l'acheminement du cholestérol en excès des tissus périphériques vers le foie pour son élimination de l'organisme. (**Sirtori et al., 2022**), les HDL exercent de multiples effets bénéfiques grâce à leurs propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes, antidiabétiques, antithrombotiques et leur capacité à promouvoir le transport inverse du cholestérol des tissus vers le foie (**Sirtori et al., 2019**).

Les LDL (lipoprotéines de basse densité) comprennent différentes particules variant en taille, densité, charge électrique et composition en lipides et apolipoprotéines. Deux phénotypes LDL distincts ont été décrits (**Krauss, 1991 ; krauss et Blanche, 1992**): le phénotype A avec prédominance de grandes particules LDL légères, et le phénotype B avec prédominance de petites

particules LDL denses (sdLDL). Le phénotype B est associé à des taux élevés de triglycérides plasmatiques, de faibles niveaux de HDL, une activité élevée de la lipase hépatique et un risque accru de maladie coronarienne (CHD) par rapport au phénotype A (**Tan et al., 1995 ; Brunzell et al., 2012**). L'hétérogénéité des LDL, avec une prédominance de sdLDL dans le phénotype B, est fréquemment observée dans les troubles métaboliques comme l'obésité, le diabète de type 2, et le syndrome métabolique (**Magkos et al., 2008 ; Nikolic et al., 2013 ; Goldberg et al., 2013**). Les LDL sont endocytosées dans les macrophages et hydrolysées par la lipase pour produire du cholestérol libre. L'excès de cholestérol libre est estérifié par ACAT1 et stocké sous forme de gouttelettes lipidiques, son accumulation excessive dans les macrophages peut contribuer à la formation de cellules spumeuses (**Duan et al., 2022**).

6. Métabolisme lipidique et les dysfonctions métaboliques

Le foie est un organe central dans la régulation du métabolisme lipidique, impliqué dans la lipogénèse et le catabolisme de *novo*. Des perturbations de ce métabolisme peuvent conduire à une stéatose hépatique, étroitement liée à l'hyperlipidémie caractéristique du syndrome métabolique (MetS). La protéine LRP1 (protéine 1 liée aux récepteurs LDL), protéine transmembranaire hépatocytaire, joue un rôle clé dans l'homéostasie lipidique en liant et internalisant des ligands comme l'apolipoprotéine E, dégradés par les lysosomes (**Actis Dato et Chiabrando, 2018**). Les souris knock-out hépatique de LRP1 présentent une stéatose et une hyperlipidémie accrues, soulignant son rôle essentiel (**Ding et al., 2016**). La lipase hépatique (HL) est également un régulateur majeur en hydrolysant les triglycérides et phospholipides des lipoprotéines plasmatiques, favorisant leur captation par les récepteurs membranaires et protéoglycanes (**Shimizu et al., 2022**). Ainsi, HL impacte l'athérogénèse et les maladies cardiovasculaires en modulant le métabolisme des lipoprotéines. Les acides gras libres issus de leur dégradation hépatique sont activés en acyl-CoA, puis dégradés en acétyl-CoA par oxydation dans les mitochondries et peroxyosomes (**Shimizu et al., 2022**). La lipoprotéine lipase (LPL) réalise l'hydrolyse des triglycérides des chylomicrons et VLDL en glycérol et acides gras circulants (**Moon et al., 2022**). La LPL hépatique prévient l'accumulation lipidique hépatique, son activité et expression étant induites par l'insuline qui promeut la captation des acides gras par les tissus périphériques pour le stockage et la production d'énergie (**Wu et al., 2023**).

7. Les lipides et leur rôle dans les troubles neuropsychiatriques

De nombreuses études scientifiques ont mis en évidence que les lipides (graisses) jouent un rôle important dans diverses voies physiologiques et pathologiques liées au développement de troubles psychiatriques (**Schneider et al., 2017**). Parmi ces troubles, les effets les plus significatifs des lipides ont été démontrés pour le trouble dépressif majeur et la schizophrénie (SCZ) (**Zorkina et al., 2024**).

La schizophrénie, un trouble cérébral chronique touchant environ 1% de la population mondiale (**Mackenzie et al., 2018**), est caractérisée par des symptômes mentaux persistants pouvant altérer le fonctionnement social pendant 30 à 50% de la vie des patients (**Schmitt et al., 2018**). Comparés à la population générale, ces patients présentent un risque de mortalité 12 fois plus élevé, notamment dû à des comorbidités somatiques, modes de vie malsains et taux de suicide accrus (**Schmitt et al., 2018**). Avant même un traitement antipsychotique, ils ont un risque accru de maladie cardiovasculaire (1,80), de maladie coronarienne (1,54) et d'anomalies du profil lipidique par rapport à la population générale (**Verma et al., 2009 ; Mackenzie et al., 2018**). Outre le taux de suicide élevé, une des principales causes de leur morbi-mortalité élevées est le profil lipidique sanguin anormal associé aux maladies cardiovasculaires concomitantes, avec un risque 2 à 3 fois supérieur conduisant à une mortalité cardiaque accrue (**Khasanova et al., 2002**). Les facteurs de risque identifiés comprennent l'obésité, la sédentarité, un régime riche en calories, le tabagisme, l'hypertension, l'hyperglycémie et l'hyperlipidémie. Ce risque cardiovasculaire est moindre au premier épisode que dans la schizophrénie chronique à épisodes multiples, nécessitant une prise en charge adaptée (**Schmitt et al., 2018**).

De nombreuses études lipidomiques ont mis en évidence l'influence majeure du métabolisme des lipides dans les mécanismes sous-jacents à la bipolarité et à la schizophrénie (SCZ) (**Tessier et al., 2016 ; Ghosh et al., 2017 ; Tasic et al., 2017 ; Brunkhorst-Kanaan et al., 2019 ; Guo et al., 2022 ; Wang et al., 2022**). À titre d'exemple, certaines anomalies du métabolisme des phospholipides sont fortement associées à la SCZ (**Skinner, 2002 ; Adibhatla et Hatcher, 2007**). De plus, les concentrations d'acides gras polyinsaturés oméga-3 sont plus faibles chez les individus atteints de SCZ, suggérant des pistes thérapeutiques potentielles (**Adibhatla et Hatcher, 2007 ; Balanzá-Martínez et al., 2011 ; McEvoy et al., 2013**). Il est crucial de souligner qu'à l'heure

actuelle, aucun biomarqueur n'a été approuvé pour le diagnostic des troubles mentaux (**Quintero et al., 2019 ; Teixeira et al., 2019 ; Yuan et al., 2019**). Étant donné que les sciences omiques emploient une approche globale d'analyse des biomolécules présentes dans un échantillon biologique, la réalisation d'études omiques sur ces maladies psychiatriques revêt une grande importance, notamment pour la découverte de biomarqueurs potentiels en vue du développement de nouveaux outils diagnostiques (**Brand et al., 2015 ; Sethi et al., 2015**).

Les antipsychotiques, utilisés dans le traitement de la schizophrénie et d'autres troubles psychotiques, peuvent être classés en deux catégories principales : les antipsychotiques typiques ou de première génération (comme l'halopéridol), qui sont des antagonistes puissants des récepteurs dopaminergiques D₂, sont efficaces pour traiter les hallucinations et les délires, mais entraînent de graves effets secondaires extra-pyramidaux (**Miyamoto et al. 2005**). La deuxième catégorie sont les antipsychotiques atypiques ou de seconde génération (tels que l'olanzapine, la clozapine, la risperidone, la quétiapine, etc.), (**Kaddurah-Daouk et al., 2007 ; Skrede et al., 2013 ; Pillinger et al., 2020**). Bien que ces médicaments soient efficaces pour traiter les symptômes psychotiques, ils sont associés à des effets secondaires métaboliques importants, affectant l'homéostasie des lipides. Plus précisément, les antipsychotiques entraînent une augmentation des niveaux de cholestérol total, de triglycérides et de LDL cholestérol (**Chaggar et al., 2011 ; Skrede et al., 2013 ; Pillinger et al., 2020 ; Huang et al., 2022**). Parmi les antipsychotiques atypiques, l'olanzapine et la clozapine tendent à produire les effets indésirables métaboliques les plus prononcés, tandis que l'aripiprazole, la brexiprazole, la cariprazine, la lurasidone et la ziprasidone présentent des profils plus favorables (**Pillinger et al., 2020**).

Ces médicaments perturbent la biosynthèse des lipides à plusieurs niveaux. Ils inhibent la biosynthèse du cholestérol en réduisant l'activité des enzymes impliquées, ce qui conduit à l'accumulation d'intermédiaires stérols (**Canfrán-Duque et al., 2013, Sánchez-Wandelmer et al., 2010**). En revanche, ils stimulent la biosynthèse des acides gras, des triglycérides et des phospholipides (**Cai et al., 2015 ; Canfrán-Duque et al., 2021**). De plus, les antipsychotiques altèrent le trafic intracellulaire du cholestérol en bloquant son efflux des endolysosomes (**Alves et al., 2011 ; Canfrán-Duque et al., 2021**).

Partie 02 :

Matériel et méthodes

Afin d'évaluer un risque potentiel de dyslipidémie associé à la schizophrénie, nous avons réalisé une étude cas-témoins incluant des individus atteints de schizophrénie à une population témoin saine en fonction de leurs paramètres lipidiques

1. Population étudiée

Deux populations ont été sélectionnées et incluses dans cette étude : 61 témoins en bonne santé, ne présentant aucune pathologie, et 38 patients souffrant de schizophrénie (hommes et femmes) âgés de 19 à 67 ans. Parmi ces 38 individus, 16 patients étaient également diabétiques.

L'échantillon a été constitué de manière aléatoire à partir de patients recrutés au service de psychiatrie du CHU Dr Tidjani Damerdji de Tlemcen provenant de différentes régions de la wilaya pendant une période de Mars à Avril.

2. Support des données

Les données ont été collectées à l'aide d'un questionnaire (en annexe) comprenant les détails sur les caractères anthropométriques des patients (âge, sexe, taille, poids, consanguinité, niveau d'instruction, type d'habitat, hérédité de diabète, ancienneté diabète, ancienneté psychose et le traitement). De plus, tous les résultats du bilan lipidique ont été recueillis ; cholestérol total (CT), LDL-C, HDL-C, triglycérides (TG), ainsi que des paramètres biochimiques telle que la glycémie à jeun, l'urée et la créatinine.

Toutes les données ont été recueillies dans le strict respect de la confidentialité des informations personnelles des patients, conformément aux réglementations en vigueur sur la protection des données de santé.

La mesure du C-non-HDL ne nécessite pas de tests supplémentaires, autres qu'un profil lipidique effectué en routine conformément à la pratique clinique. Il englobe tout le cholestérol circulant dans le sang qui ne provient pas des HDL. Il peut être estimé à partir de la formule suivante (Nordestgaard *et al.*, 2020) :

Cholestérol non-HDL=Cholestérol total - cholestérol-HDL

3. Analyse statistique des données

L'analyse statistique a été réalisée avec GraphPad Prism 8.0. La distribution des données continues a été évaluée à l'aide de Test de normalité *kolmogorov-Smirnov*. Les résultats paramétriques sont

MATÉRIEL ET MÉTHODES

présentés sous forme de moyenne \pm écart-type ($M \pm ET$), et non paramétriques sous forme Médiane (Quartile 1 ; Quartile 3). La comparaison des variables qualitatives a été analysée à l'aide du test de khi-deux et sont présentées en pourcentage (%).

La comparaison des moyennes des données quantitatives à distribution normale a été analysée par le t-test de student (test paramétrique), tandis que la comparaison des variables à distribution non normale a été analysée à l'aide du test de *Mann-Whitney*. Une analyse à un facteur (ANOVA) a été utilisée pour la comparaison entre l'effet des différents médicaments antipsychotiques. La régression logistique binaire a été réalisée par Minitab 16, afin de construire un modèle prédictif de schizophrène en utilisant les variables collectées et tester si le cholestérol non-HDL est un facteur de risque. La variable réponse Y distinguait les patients et les témoins.

La valeur p inférieure à 0,05 ($p < 0,05$) a été considérée comme statistiquement significative pour tous les tests statistiques utilisés.

Résultats

RÉSULTATS

1. Caractéristiques anthropométriques de la population étudiée

Les caractéristiques démographiques et anthropométriques de la population échantillonnée (patients et témoins) sont rapportées dans **le tableau 01**

Tableau 01 : Données descriptives de la population échantillonnée

| Paramètre | Patients (n=38) | Témoins (n= 61) | P value |
|---------------------------------|------------------|---------------------|---------|
| Age (ans) | 41,63± 12,05 | 40,08± 15,37 | 0,5985 |
| Sexe (%) | | | |
| Hommes | 47,37 | 49,18 | 0,8607 |
| Femmes | 52,63 | 50,82 | |
| IMC (kg/m ²) | 25,50(25 ; 26) * | 24.03(20,46;27,35)* | 0,0344 |
| [18.50-25] (%) | 50 | 63,93 | 0,0353 |
| [25-30] (%) | 47,36 | 24,59 | |
| >30(%) | 2,63 | 11,47 | |
| Consanguinité (%) | 42,11 | 40,98 | 0,9123 |
| Niveau d'instruction (%) | | | |
| Analphabète | 23,68 | 13,11 | 0,0746 |
| Moyen | 63,15 | 86,88 | |
| Universitaire | 13,15 | 0,049 | |
| Type d'habitat (%) | | | |
| Individuelle | 84,21 | 19,67 | 0,0001 |
| Collective | 15,79 | 80,33 | |
| Hérédité de diabète (%) | 55,26 | 37,70 | 0,0873 |

RÉSULTATS

| Ancienneté diabète (%) | |
|------------------------|-------|
| 0 ans | 44,73 |
| [1-7] ans | 44,73 |
| [8-14] ans | 10,52 |

| Ancienneté psychose (%) | |
|-------------------------|-------|
| 0-10 ans | 55,26 |
| [11-20] ans | 23,68 |
| [>20] ans | 21,05 |

* Moyen (Quartil 1 ; Quartil 2) Moyen \pm écarte type

La population étudiée comprenait 38 patients atteints de schizophrénie et 61 témoins sains. L'âge moyen était similaire entre les deux groupes, avec environ 41 ans pour les patients et 40 ans pour les témoins. La répartition entre les hommes et les femmes était également comparable. Cependant, les résultats du tableau ci-dessus montrent que la médiane de l'indice de masse corporelle (IMC) est significativement plus élevée chez les patients atteints de psychose (25,50 kg/m²) comparé aux témoins (24,03 kg/m²), avec $p=0,0344$. En ce qui concerne le niveau d'instruction, aucune différence significative est observée entre les deux groupes patients et témoins ($p=0,0746$), bien que les patients semblent avoir un niveau légèrement inférieur à ceux des témoins. Il est à noter que le mode d'habitat diffère significativement entre les cas et les témoins puisque 84,21% des patients atteints de psychose optent pour un mode de vie individuel contre seulement 19,67% des témoins ($p=0,0001$).

2. Les paramètres biologiques chez la population générale étudiée

Le tableau ci-dessous résume les paramètres biologiques liés au métabolisme glucidique, lipidique et rénal chez les patients atteints de schizophrène et les témoins (**tableau 02**).

RÉSULTATS

Tableau 02 : Bilans glucidiques, lipidiques et rénales de la population étudiée

| Paramètre | Patients (n= 38) | Témoins (n= 61) | P value |
|--------------------------------|---------------------|----------------------|---------|
| Glycémie (g/L) | 1,08(0,89 ; 2,1)* | 0,84(0,76 ; 1) * | 0,0001 |
| [0,7 ; 1,26] (%) | 65,79 | 96,72 | 0,0001 |
| > 1,26 (%) | 34,21 | 3,28 | |
| Cholestérol total (g/L) | 1,64(1,50 ; 1,94) * | 1,60(1,16 ;1,83) * | 0,0246 |
| < 2 (%) | 76,32 | 91,80 | 0,0315 |
| > 2 (%) | 23,38 | 9,20 | |
| Triglycérides (g/L) | 0,89(0,73 ; 1,7) * | 0,95(0,70 ; 1,35) * | 0,3730 |
| < 1,5(%) | 68,42 | 83,61 | 0,0772 |
| > 1,5(%) | 31,58 | 16,39 | |
| HDL-C (g/L) | 0,40(0,35 ;0,60) * | 0,42(0,36 ;0,48) * | 0,9929 |
| > 0,4(%) | 60,53 | 62,30 | 0,8603 |
| < 0,4(%) | 39,47 | 37,70 | |
| LDL-C (g/L) | 0,95(0,70 ; 1,22) * | 1,10(0,98 ; 1,26)* | 0,0532 |
| < 1,1(%) | 84,21 | 62,30 | 0,4871 |
| >1,1(%) | 15,79 | 37,7 | |
| Non HDL-C (g/L) | 1,28 ± 0,46 | 1.04 ± 0,40 | 0,0083 |
| < 1,3 (%) | 60,53 | 78,69 | 0,0510 |
| > 1,3 (%) | 39,47 | 21,31 | |
| Urée (g/L) | 0,22(0,17 ; 0,34) * | 0,28(0,21 ; 0,39)* | 0,0917 |
| [0,1 ; 0,5] (%) | 94,74 | 96,72% | |
| > 0,5 (%) | 5,26 | 3,28 | 0,6258 |
| Créatinine (mg/L) | 9(8 ; 10) * | 8,90(7,59 ; 11,60) * | 0,5965 |
| [5 ; 13] (%) | 100 | 85,25 | 0,0130 |
| > 13 (%) | 00 | 14,75 | |

* Moyen (Quartil 1 ; Quartil 2)

Moyen ±écarte type

RÉSULTATS

Nos résultats montrent une glycémie significativement plus élevée chez les patients (1,08g/L) par rapport aux témoins (0,84 g/L), avec $p=0,0001$. Une proportion significativement plus élevée de patients (34,21%) présent une glycémie supérieure à 1,26 g/L, contre seulement 3,28% de témoins ($p=0,0001$).

Les taux de cholestérol total sont significativement plus élevés chez les patients que chez les témoins (1,64 g/L vs 1,60 g/L ; $p=0,0246$). Il est observé que 23,38% des patients présentent une cholestérolémie significativement supérieure à 2 g/L, contre seulement 9,20% des témoins ($p=0,03$). De même, le taux moyen de cholestérol non HDL est significativement plus élevé chez les patients (1,28 g/L) que chez les témoins (1,04 g/L), avec $p=0,0083$. La proportion de patients (39,47%) avec un non-HDL-C supérieur à 1,3 g/L était significativement plus élevée à celle du groupe témoins (21.31%), avec $p=0,05$.

De plus, les niveaux de triglycérides, de HDL-cholestérol de créatinine et d'urée n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes (respectivement $p=0,3730$, $p=0,9929$, $p=0,5965$ et $p=0,09$)

3. Les paramètres biologiques chez la population atteinte de schizophrène selon la pathologie associée (diabète)

Le groupe de cas atteints de psychose (38) a été séparé en deux sous-groupes, avec ou sans diabète. Les paramètres biologiques selon le statut diabétique sont résumés dans le tableau 03.

Tableau 03 : Les paramètres biochimiques des patients atteints de schizophrènes avec et sans diabète

| Paramètre | Patients Diabétiques(n=22) | Patients non diabétique(n=16) | P value |
|--------------------------------|----------------------------|-------------------------------|---------|
| Glycémie (g/L) | 1,80(0,97 ; 2,84)* | 0,98(0,87 ; 1,03)* | 0,0032 |
| [0,7 ; 1,26] (%) | 40,91 | 100 | |
| >1,26 (%) | 59,09 | 00 | |
| Cholestérol total (g/L) | 1,77(1,56 ; 2,35)* | 1,59(1,45 ; 1,65)* | 0,0150 |
| < 2 (%) | 63,64 | 93,75 | |
| > 2 (%) | 36,36 | 6,25 | |

RÉSULTATS

| | | | |
|----------------------------|--------------------|-------------------|--------|
| Triglycérides (g/L) | 1,29(0,85 ;2,38)* | 0,75(0,60 ;1,30)* | |
| < 1,5 (%) | 54,55 | 87,50 | 0,0032 |
| > 1,5 (%) | 45,45 | 12,50 | 0,0309 |
| HDL-C (g/L) | 0,44(0,37 ;0,70)* | 0,40(0,31 ;0,48)* | |
| > 0,4 (%) | 63,64 | 56,25 | 0,1675 |
| < 0,4 (%) | 36,36 | 43,75 | 0,6456 |
| LDL-C (g/L) | 0,93±0,33 | 1,06±0,38 | 0,2679 |
| < 1,1 (%) | 95,45 | 68,75 | 0,0258 |
| > 1,1 (%) | 4,55 | 31,25 | |
| Non-HDL-C (g/L) | 1,38± 0,53 | 1,15± 0,33 | 0,1461 |
| < 1,3 (%) | 45,45 | 81,25 | 0,0258 |
| > 1,3 (%) | 54,55 | 18,75 | |
| Urée (g/L) | 0,24(0,17 ; 0,33)* | 0,20(0,18 ;0,37)* | 0,8091 |
| Créatinine (mg/L) | 8,78±1,57 | 9,25±1,65 | 0,8091 |

* Moyen (Quartil 1 ; Quartil 2) Moyen ±écarte type

RÉSULTATS

Le tableau 3 compare les paramètres biochimiques entre les patients schizophrènes diabétiques et non diabétiques. Les résultats révèlent des différences significatives pour la glycémie, le cholestérol total et les triglycérides entre les deux groupes. En effet, les patients diabétiques présentaient une glycémie médiane nettement plus élevée (1,80 g/L) que les non-diabétiques (0,98 g/L), avec $p=0,0032$. Le cholestérol total était également significativement plus élevé chez les diabétiques (1,77 g/L vs 1,59 g/L, $p=0,0150$), tout comme les triglycérides (1,29 g/L vs 0,75 g/L, $p=0,0032$). Cependant, aucune différence significative n'a été observée pour le HDL-cholestérol ($p=0,1675$), le LDL-cholestérol ($p=0,2679$), le non-HDL cholestérol ($p=0,1461$), l'urée ($p=0,8091$) et la créatinine ($p=0,8091$) entre les deux groupes.

4. Traitement antipsychotiques et le Non-HDL Cholestérol

Le tableau 04, ci-dessous compare les niveaux de cholestérol non-HDL entre 3 groupes de patients schizophrènes recevant différentes combinaisons de médicaments antipsychotiques.

Tableau 04 : Niveaux de cholestérol non-HDL chez les patients schizophrènes traités par 2 ou 3 antipsychotiques incluant l'Apazine, le Neuleptil et/ou le ZYPREXA

| | Groupe 01 | Groupe 02 | Groupe 3 | P value |
|-----------------------|------------------|------------------|------------------|---------|
| Non HDL-C(g/L) | 0,80(0,66 ;1,41) | 1,25(1,17 ;1,60) | 1,24(1,05 ;1,47) | 0,0414 |

Groupe 01 : patients traités avec un seul médicament antipsychotique (Apazine ou Neuleptil), **Groupe 02** : patients traités avec deux médicaments antipsychotiques (Apazine et Neuleptil ou ZYPREXA), **Groupe 3** : patients traités par trois médicaments antipsychotiques (Apazine, Neuleptil et ZYPREXA).

D'après le Tableau 04, les patients atteints de schizophrénie traités avec deux ou trois médicaments antipsychotiques combinant l'Apazine, le Neuleptil et/ou le ZYPREXA présentaient des niveaux médians de cholestérol non-HDL plus élevés, (1,25 g/L et 1,24 g/L), par rapport au groupe traité avec un seul de ces antipsychotiques (0,80g/L) avec un p value significative de 0,04.

La figure 04 présente les résultats de tableau précédent :

RÉSULTATS

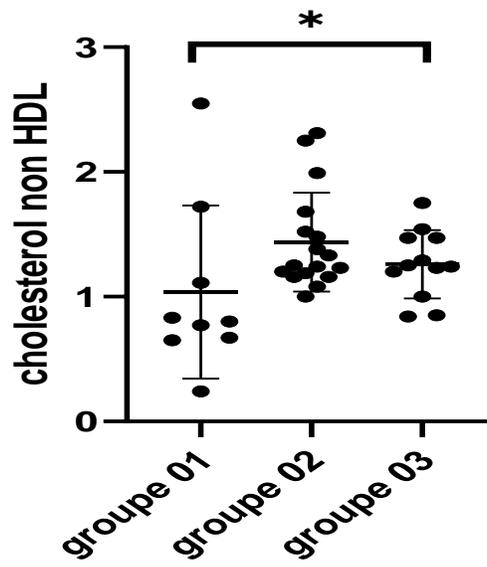


Figure 04 : Effet de la combinaison de médicaments antipsychotiques sur les niveaux de cholestérol non-HDL chez les patients schizophrènes

5. Régression logistique binaire

La régression logistique binaire est une méthode statistique utilisée pour examiner la relation entre une variable dépendante binaire et une ou plusieurs variables indépendantes (prédicteurs). Les résultats de cette analyse permettront de mieux comprendre le rôle du non-HDL cholestérol et d'autres paramètres comme facteurs de risque chez les patients schizophrènes (tableau 05).

Tableau 05 : Résultat de l'étude de régression logistique binaire

| Prédicteur | Coefficients | Z(Wald) | P-value | OR | IC à 95% |
|------------------|--------------|---------|---------|------|---------------|
| Non HDL- C (g/L) | 1,27 | 2,19 | 0,028 | 3,57 | (1,14 ;11,16) |
| Glycémie (g/L) | 1,55 | 2,89 | 0,004 | 4,72 | (1,64 ;13,54) |

L'analyse de régression logistique identifie l'hyperglycémie comme facteur de risque indépendant de la schizophrène (OR=4,72, p=0,004).

RÉSULTATS

Le coefficient pour le non-HDL cholestérol est de 1,27, ce qui signifie que chaque augmentation d'une unité de non-HDL cholestérol est associée à une augmentation des odds de 3,57 de l'occurrence de schizophrène. Le p-value associé est 0,028, indiquant que cette relation est statistiquement significative.

Discussion

DISCUSSION

L'objectif de notre étude était de comparer un groupe d'individu atteints de schizophrénie à une population témoin saine en fonction de leurs paramètres lipidiques, dans le but de déterminer un risque potentiel de dyslipidémie associé à la schizophrénie. Les résultats ont montré que les patients souffrant de schizophrénie présentaient un caractère de dyslipidémies comparé aux témoins sains.

Certains éléments tels que l'indice de masse corporelle (IMC), le niveau d'éducation et le mode de vie ont été liés à importants troubles des paramètres lipidiques. En ce qui concerne l'IMC, une proportion plus élevée de patients (47,36%) présentent un surpoids par rapport aux témoins (24,59%). Effectivement, les troubles psychiatriques graves et chroniques sont souvent associés à un surpoids et à une obésité. Il a été prouvé que 50 % des patients atteints de schizophrénie ou de troubles bipolaires sont obèses (**Guillaume et Ritz, 2023**). De plus, le traitement de la schizophrénie et du trouble bipolaire avec des antipsychotiques est efficace pour atténuer les symptômes, cependant nombreux d'entre eux sont associés à une prise de poids et à des effets secondaires cardiométaboliques (**De Hert et al., 2011 ; Leucht et al., 2013 ; Kishimoto et al., 2019 ; Pillinger et al., 2020**).

Nos résultats indiquent qu'un faible niveau d'instruction est associé à un risque accru de développer la schizophrénie. En effet, les sujets analphabètes et ayant un niveau d'instruction moyen étaient plus exposés à la survenue de la maladie que ceux ayant un niveau universitaire ou supérieur. Cela corrobore avec les observations faites chez la population tunisienne, où un faible niveau d'éducation était lié à la schizophrénie ; 24,2% des patients avaient fréquenté l'école primaire, 37,4% le collège ou le lycée, et seulement 13,2% détenaient un diplôme universitaire (**Bouhleb et al., 2013**).

Par ailleurs, les résultats indiquent que les patients atteints de schizophrénie présentent un risque accru de diabète de type 2 (DT2) comparé à la population générale. En effet, 34,21% d'entre eux avaient une glycémie supérieure à 1,26 g/L, suggérant fortement une prévalence élevée du diabète ou d'une intolérance au glucose dans cette population. Ces observations sont cohérentes avec l'étude CATIE qui a montré une prévalence de 12% de diabète chez les patients schizophrènes avant même l'initiation du traitement (**Lieberman et al., 2005**). Des multiples études confirment ainsi la prévalence très élevée du diabète de type 2 chez les patients souffrant de schizophrénie (**Reist et al., 2007 ; Olfson et al., 2015 ; Vancampfort et al., 2016 ; Annamalai et al., 2017**).

DISCUSSION

Nos résultats révèlent également une prévalence élevée d'hypercholestérolémie chez les patients schizophrènes, avec 23,38% d'entre eux ayant un taux de cholestérol total supérieur à 2 g/L. Cette prévalence est presque comparable à celle rapportée dans une étude menée à Hong Kong (22%) (**Bressington et al., 2013**). Cependant, elle diffère des taux observés dans d'autres études, comme celle menée en Inde (36,7%) (**John et al., 2014**) et à Singapour (14,8%) (**Seow et al., 2013**). Ces variations pourraient s'expliquer par plusieurs facteurs tels que les types d'antipsychotiques prescrits, le niveau d'activité physique/sédentarité et la variabilité génétique au sein des populations étudiées. En effet, les médicaments antipsychotiques, un mode de vie peu actif et les facteurs génétiques influencent probablement le profil lipidique des patients schizophrènes, conduisant à des prévalences d'hypercholestérolémie variables selon les études (**Hirigo et al., 2021**).

Chez les patients, le taux moyen de cholestérol non HDL est nettement supérieur (1,28 g/L) que chez les témoins (1,04 g/L), avec une $p=0,0083$. L'étude menée en 2013 par Mitchell et ses collaborateurs, montre que les patients schizophrènes présentaient une prévalence et une incidence d'hyperlipidémie supérieures à la population générale (**Mitchell et al., 2013**). Le facteur du stress oxydatif a également été proposé, pour influencer le métabolisme lipidique (**Grima et al., 2003 ; Anderson et al., 2013**).

Bien que la population schizophrène étudiée comprenne à la fois des patients diabétiques et non diabétiques, la comparaison des taux moyens de cholestérol non-HDL entre ces deux groupes n'a pas révélé de différence statistiquement significative (1,38 g/L chez les diabétiques contre 1,15 g/L chez les non-diabétiques, $p = 0,1461$). L'absence de différence significative suggère que ces niveaux élevés seraient plutôt liés à la schizophrénie, sans dépendre du statut diabétique des patients (**Liu et Lijuan, 2022**).

Les résultats de ANOVA montrent que les niveaux médians de cholestérol non-HDL sont plus élevés chez les patients traités avec deux ou trois antipsychotiques (groupes 2 et 3) (1,25g/L et 1,24 g/L respectivement) par rapport à groupe 01 qui sont traités avec un seul antipsychotique de première génération (Apazine ou Neuleptil) (0,80g/L) Avec une p value de 0,04. Ces résultats suggèrent que l'utilisation concomitante de plusieurs antipsychotiques, comme l'Apazine, le Neuleptil et/ou le ZYPREXA (deuxième génération), peut être associée à des niveaux plus élevés de cholestérol non-HDL chez les patients schizophrènes, par rapport à l'utilisation d'un seul de ces

DISCUSSION

médicaments. Une étude a estimé une prévalence élevée du syndrome métabolique chez les patients sous antipsychotiques (AP), allant de 15 à 69 % (**Milhotra et al., 2013**).

Cependant, les antipsychotiques de seconde génération (SGA) étaient associés à un risque métabolique plus élevé que les antipsychotiques de première génération (FGA), ce qui suggère une responsabilité métabolique différentielle (olanzapine \approx clozapine > rispéridone > quétiapine > amisulpride > ziprasidone \approx lurasidone \approx aripiprazole) (**MacKenzie et al., 2018**). **Li et al. (2020)** ont réalisé une méta-analyse de 21 essais cliniques pour évaluer l'impact de l'olanzapine sur les profils lipidiques des patients schizophrènes. Après un mois de traitement, ils ont observé une augmentation des taux de triglycérides (TG), de cholestérol total (TC) et de lipoprotéines de basse densité (LDL-C), mais aucun changement notable dans les taux de lipoprotéines de haute densité (HDL-C). Les antipsychotiques de seconde génération (SGA) possédant une forte affinité pour les récepteurs de la sérotonine 5-HT_{2C}, tels que la clozapine et l'olanzapine (ZYPREXA), présentent un risque important d'effets secondaires métaboliques (**Ijaz et al., 2020**). Le changement d'antipsychotique et l'ajout d'aripiprazole qui possédant une faible affinité pour les récepteurs de la sérotonine 5-HT_{2C}, ont également été évalués comme stratégies visant à améliorer les résultats lipidiques chez les patients atteints de schizophrénie (**Chen et al., 2012 ; Zhao et al., 2015**).

Les effets indésirables des antipsychotiques diffèrent selon les principes actifs. Cependant, la prise de poids et le syndrome métabolique restent des effets indésirables importants (**Lieb et al., 2019**).

L'analyse par régression logistique binaire a permis d'identifier deux facteurs de risque majeurs et indépendants pour le développement de la schizophrénie : l'hyperglycémie et les niveaux élevés de cholestérol non-HDL. L'odds ratio (OR) rapporté pour la glycémie est de 4,72, cela signifie que les individus avec hyperglycémie avaient près de 5 fois plus de risque de développer la schizophrénie, comparé à ceux sans hyperglycémie. De nombreuses données suggèrent une augmentation du risque de diabète de type 2 (DT2) directement associée à la schizophrénie elle-même, indépendamment des traitements. La principale hypothèse est l'existence de causes génétiques communes au DT2 et à ce trouble psychotique (**Dinan, 2004**). En effet, il a été rapporté que les patients schizophrènes présentent un risque de DT2 multiplié par deux à quatre en association avec des antécédents familiaux positifs de diabète (**Foley et al., 2014 ; Chung et Miller, 2020**), ce qui concorde avec nos résultats montrant une hérédité diabétique de 55,26% chez des patients schizophrènes vs 37,70% des témoins. Parmi les nombreux gènes impliqués à la fois

DISCUSSION

dans le DT2 et la schizophrénie, au moins 37 gènes communs augmentant le risque des deux pathologies ont été identifiés (**Lin et Shuldiner ,2010**). Certains gènes comme GSK3, régulant à la fois le métabolisme glucidique et les fonctions cognitives, pourraient ainsi majorer le risque combiné de DT2 et de schizophrénie (**Lovestone,2007 ; Jurczyk et al., 2016**). Le gène TCF7L2, impliqué dans le fonctionnement des cellules bêta pancréatiques et le développement cérébral, établirait également un lien entre ces deux pathologies (**Liu et al., 2013 ; Hackinger et al., 2018**).

De plus, l'analyse de régression logistique a identifié les taux élevés de cholestérol non HDL comme facteur de risque indépendant de schizophrène, multipliant le risque par trois (OR= 3,57). Il n'existe pas d'études similaires ciblant spécifiquement le cholestérol non-HDL chez les schizophrènes, mais certains travaux ont examiné les composants individuels du non-HDL-C. Le cholestérol non HDL englobe un large éventail de lipoprotéines plasmatiques athérogènes, telles que les LDL, les lipoprotéines riches en triglycérides, les restes de ces dernières et la lipoprotéine a (Lp a), à l'exception des lipoprotéines de haute densité bénéfiques (HDL) (**Vikrama et al.,2023**). Une étude en Afrique du Sud a révélé une association significative entre la dyslipidémie LDL-C (50 %) et le problème mental schizophrénique (**Maaroganye et al.,2013**). De plus, une méta-analyse a rapporté que chaque baisse de 38,7 mg/dL (1 mmol/L) du LDL-C réduisait le risque de maladie cardiovasculaire de 23 % (**Li et al., 2020**). Il a été constaté que des taux élevés de cholestérol VLDL et de triacylglycérols étaient significativement associés à des déficits dans divers domaines de la fonction cognitive (**Nandeesha et al.,2020**).

Selon une étude réalisée à Monastir, une prévalence 2 à 20 fois supérieure a été observée chez les patients schizophrènes pour diverses anomalies lipidiques, notamment une augmentation du cholestérol total, des taux élevés de triglycérides, une élévation des niveaux d'apolipoprotéine B, ainsi qu'une augmentation de la lipoprotéine(a) (**Mabrouk et al.,2012**). L'hyperlipidémie chez ces patients a été principalement analysée dans une étude longitudinale comme un effet secondaire du traitement par antipsychotiques (AP) (**Mukundan et al., 2010**). La prise de poids a ensuite été liée aux AP, ce qui peut entraîner des anomalies des lipides sanguins (**Crawford et Go, 2022**).

D'autre part, le récepteur LRP1 joue un rôle clé dans l'homéostasie lipidique en facilitant l'importation des lipides alimentaires dans les hépatocytes via son interaction avec ApoE, la lipase hépatique (HL) et la lipoprotéine lipase (LPL) (**Actis Dato et Chiabrando ,2018**). Un dysfonctionnement de LRP1 peut mener au syndrome métabolique et aux maladies

DISCUSSION

cardiovasculaires, comme l'illustre le modèle murin LRP1^{-/-} développant une hyperlipidémie (Lillis *et al.*, 2015). Cela suggère un intérêt thérapeutique potentiel pour induire l'expression de LRP1 dans le syndrome métabolique (Sakamoto *et al.*, 2017 ; Actis Dato et Chiabrando ,2018). Cependant, les antipsychotiques de première génération ont la capacité d'induire excessivement l'expression de HL et LPL comparé aux antipsychotiques de seconde génération. En effet, une activité diminuée de l'enzyme HL et une expression génique réduite du gène HL sont associée à un risque accru de maladies cardiovasculaires (Zambon *et al.*,2003), et une surexpression de LPL réduit le stockage des lipides dans le foie, hydrolyse les TG pour produire des AG et stimule l'oxydation des AG (Wu *et al.*, 2019 ; Kumari *et al.*, 2021 ; Shimizu *et al.*, 2022).

Conclusion

CONCLUSION

Cette étude a comparé les paramètres lipidiques et glucidiques entre des patients schizophrènes et des témoins sains. Les résultats ont mis en évidence des niveaux significativement plus élevés de glycémie, de cholestérol total et de cholestérol non-HDL chez les patients schizophrènes, suggérant une prévalence accrue de diabète de type 2 et de dyslipidémie dans cette population.

Les patients traités avec une combinaison de plusieurs antipsychotiques présentaient des niveaux plus élevés de cholestérol non-HDL. Les antipsychotiques de seconde génération étaient associés à un risque métabolique plus élevé que ceux de première génération, probablement en raison de leur forte affinité pour les récepteurs de la sérotonine 5-HT_{2C}.

De plus, l'analyse de régression logistique a identifié l'hyperglycémie et les taux élevés de cholestérol non-HDL comme facteurs de risque indépendants pour le développement de la schizophrénie. Des facteurs génétiques, le stress oxydatif, la dérégulation des systèmes impliqués dans le métabolisme lipidique/glucidique, ainsi que les effets secondaires métaboliques des traitements antipsychotiques pourraient expliquer les liens observés entre l'hyperglycémie, la dyslipidémie et le risque de schizophrénie.

En perspective, bien que des progrès significatifs aient été accomplis dans l'identification des biomarqueurs des maladies neuropsychiatriques, il est encore nécessaire de poursuivre les recherches sur les marqueurs lipidiques. Une meilleure compréhension du rôle des lipides dans la physiopathologie des maladies mentales pourrait mener au développement de nouveaux outils diagnostiques et de nouvelles approches thérapeutiques.

Références bibliographiques

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Actis Dato, V., & Chiabrando, G. A. (2018). The role of low-density lipoprotein receptor-related protein 1 in lipid metabolism, glucose homeostasis and inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(6), 1780. <https://doi.org/10.3390/ijms19061780>
- Adibhatla, R. M., & Hatcher, J. F. (2007). Role of lipids in brain injury and diseases. *Future Lipidology*, 2(4), 403–422.
- Alves, I., Staneva, G., Tessier, C., Salgado, G. F., & Nuss, P. (2011). The Interaction of Antipsychotic Drugs with Lipids and Subsequent Lipid Reorganization Investigated Using Biophysical Methods. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, 1808(8), 2009–2018.
- Anderson, G., Maes, M., & Berk, M. (2013). Schizophrenia is primed for an increased expression of depression through activation of immuno-inflammatory, oxidative and nitrosative stress, and tryptophan catabolite pathways. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 42, 101–114. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.07.016>
- Annamalai, A., Kosir, U., & Tek, C. (2017). Prevalence of obesity and diabetes in patients with schizophrenia. *World Journal of Diabetes*, 8(8), 390-396.
- Balanzá-Martínez, V., Fries, G. R., Colpo, G. D., Silveira, P. P., Portella, A. K., Tabarés-Seisdedos, R., & Kapczinski, F. (2011). Therapeutic Use of Omega-3 Fatty Acids in Bipolar Disorder. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 11(7), 1029–1047. <https://doi.org/10.1586/ern.11.42>
- Bjornson, E., Packard, C. J., Adiels, M., Andersson, L., Matikainen, N., Söderlund, S., Kahri, J., Sihlbom, C., Thorsell, A., Zhou, H., Taskinen, M. R., & Borén, J. (2019). Investigation of human apoB48 metabolism using a new, integrated nonsteady-state model of apoB48 and apoB100 kinetics. *Journal of Internal Medicine*, 285(5), 562–577.
- Bouhlef, S., Ben Haouala, S., Klibi, A., Ghaouar, M., Chennoufi, L., Melki, W., & El-Hechmi, Z. (2013). Assessing beliefs and attitudes of relatives of patients with schizophrenia: A study in a Tunisian sample. *L'Encéphale*, 39(3), 165-173. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2012.06.012>
- Brand, S. J., Moller, M., & Harvey, B. H. (2015). A review of biomarkers in mood and psychotic disorders: A dissection of clinical vs. Preclinical correlates. *Current Neuropharmacology*, 13(3), 324–368.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Bressington, D. T., Mui, J., Cheung, E. F., Petch, J., Clark, A. B., & Gray, R. (2013). The prevalence of metabolic syndrome amongst patients with severe mental illness in the community in Hong Kong - a cross sectional study. *BMC Psychiatry*, 13, 87.
- Brown, S., Birtwistle, J., Roe, L., & Thompson, C. (1999). The unhealthy lifestyle of people with schizophrenia. *Psychological Medicine*, 29(3), 697–701. <https://doi.org/10.1017/S0033291798008186>
- Brunkhorst-Kanaan, N., Klatt-Schreiner, K., Hackel, J., Schröter, K., Trautmann, S., Hahnefeld, L., Wicker, S., Reif, A., Thomas, D., Geisslinger, G., Kittel-Schneider, S., & Tegeder, I. (2019). Targeted lipidomics reveal derangement of ceramides in major depression and bipolar disorder. *Metabolism*, 95, 65–76. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.04.002>
- Brunzell, J. D., Zambon, A., & Deeb, S. S. (2012). The effect of hepatic lipase on coronary artery disease in humans is influenced by the underlying lipoprotein phenotype. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1821(3), 365–372.
- Cai, H. L., Tan, Q. Y., Jiang, P., Dang, R. L., Xue, Y., Tang, M. M., Xu, P., Deng, Y., Li, H. D., & Yao, J. K. (2015). A potential mechanism underlying atypical antipsychotics-induced lipid disturbances. *Translational Psychiatry*, 5(10), e661.
- Canfrán-Duque, A., Casado, M. E., Pastor, Ó., Sánchez-Wandelmer, J., De La Penã, G., Lerma, M., Mariscal, P., Bracher, F., Lasunción, M. A., & Busto, R. (2013). Atypical antipsychotics alter cholesterol and fatty acid metabolism in vitro. *Journal of Lipid Research*, 54(2), 310–324.
- Canfrán-Duque, A., Pastor, Ó., García-Seisdedos, D., Molina, Y. L., Babiy, B., Lerma, M., Sánchez-Castellano, C., Martínez-Botas, J., Gómez-Coronado, D., Lasunción, M. A., & Busto, R. (2021). The Antipsychotic Risperidone Alters Dihydroceramide and Ceramide Composition and Plasma Membrane Function in Leukocytes In Vitro and In Vivo. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(8), 3919.
- Carton, L., Cottencin, O., Lapeyre-Mestre, M., Geoffroy, P., Favre, J., Simon, N., Bordet, R., & Rolland, B. (2015). Off-Label prescribing of antipsychotics in adults, children and elderly individuals: a systematic review of recent prescription trends. *Current Pharmaceutical Design*, 21(23), 3280–3297. <https://doi.org/10.2174/1381612821666150619092903>
- Chaggar, P. S., Shaw, S. M., & Williams, S. G. (2011). Effect of Antipsychotic Medications on Glucose and Lipid Levels. *Journal of Clinical Pharmacology*, 51(5), 631–638.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Chan, D. C., Watts, G. F., Somaratne, R., Wasserman, S. M., Scott, R., & Barrett, P. H. R. (2018). Comparative effects of PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) inhibition and statins on postprandial triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 38(7), 1644–1655.
- Chen, Y., Bobo, W. V., Watts, K., Jayathilake, K., Tang, T., & Meltzer, H. Y. (2012). Comparative effectiveness of switching antipsychotic drug treatment to aripiprazole or ziprasidone for improving metabolic profile and atherogenic dyslipidemia: a 12-month, prospective, open-label study. *Journal of Psychopharmacology*, 26(9), 1201–1210. <https://doi.org/10.1177/0269881111430748>
- Chung, J., & Miller, B. J. (2020). Meta-analysis of comorbid diabetes and family history of diabetes in non-affective psychosis. *Schizophrenia Research*, 216, 41-47.
- Cohn, J. S., Johnson, E. J., Millar, J. S., Cohn, S. D., Milne, R. W., Marcel, Y. L., Russell, R. M., & Schaefer, E. J. (1993). Contribution of apoB-48 and apoB-100 triglyceride-rich lipoproteins (TRL) to postprandial increases in the plasma concentration of TRL triglycerides and retinyl esters. *Journal of Lipid Research*, 34(12), 2033–2040.
- Correll, C. U., Robinson, D. G., Schooler, N. R., Brunette, M. F., Mueser, K. T., Rosenheck, R. A., Marcy, P., Addington, J., Estroff, S. E., Robinson, J., Penn, D. L., Azrin, S., Goldstein, A., Severe, J., Heinssen, R., & Kane, J. M. (2014). Cardiometabolic risk in patients with first-episode schizophrenia spectrum disorders: Baseline results from the RAISE-ETP study. *JAMA Psychiatry*, 71(12), 1350-1363. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.1314
- Craig, M., Yarrarapu, S., & Dimri, M. (2023). Biochemistry, Cholesterol. In StatPearls. StatPearls Publishing.
- Crawford, P., & Go, K. V. (2022). Schizophrenia. *American Family Physician*, 106(4), 388–396.
- Daneman, R., & Prat, A. (2015). The blood-brain barrier. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 7(1), a020412. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a020412>
- De Hert, M., Correll, C. U., Bobes, J., Cetkovich-Bakmas, M., Cohen, D., Asai, I., Detraux, J., Gautam, S., Möller, H. J., Ndeti, D. M., Newcomer, J. W., Uwakwe, R., & Leucht, S. (2011). Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry*, 10(1), 52–77.
- DeBose-Boyd, R. A. (2008). Feedback regulation of cholesterol synthesis: sterol-accelerated ubiquitination and degradation of HMG CoA reductase. *Cell Research*, 18(6), 609-621.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Dietschy, J. M., & Turley, S. D. (2004). Thematic review series: brain lipids. Cholesterol metabolism in the central nervous system during early development and in the mature animal. *Journal of Lipid Research*, 45(8), 1375–1397. <https://doi.org/10.1194/jlr.R400004-JLR200>
- Dinan, T. G. (2004). Stress and the genesis of diabetes mellitus in schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 184(S47), s72-s75.
- Ding, Y., Xian, X., Holland, W. L., Tsai, S., & Herz, J. (2016). Low-density lipoprotein receptor-related protein-1 protects against hepatic insulin resistance and hepatic steatosis. *EBioMedicine*, 7, 135–145. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.04.002>
- Duan, Y., Gong, K., Xu, S., Zhang, F., Meng, X., & Han, J. (2022). Regulation of cholesterol homeostasis in health and diseases: from mechanisms to targeted therapeutics. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1), 265. Doi:<https://doi.org/10.1038/s41392-022-01125-5>
- Feingold, K. R., Anawalt, B., Blackman, M. R., Boyce, A., Chrousos, G., Corpas, E., de Herder, W. W., Dhatariya, K., Dungan, K., Hofland, J., Kalra, S., Kaltsas, G., Koch, C., Kopp, P., Korbonits, M., Kovacs, C. S., Kuohung, W., Laferrère, B., McGee, E. A., ... Wilson, D. P. (2000). Introduction to Lipids and Lipoproteins. In *Endotext*. MDText.com, Inc.
- Fernandez, M. L. (2006). Dietary cholesterol provided by eggs and plasma lipoproteins in healthy populations. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 9(1), 8-12. <https://doi.org/10.1097/01.mco.0000171152.51034.bf>
- Foley, D. L., Mackinnon, A., Morgan, V. A., Watts, G. F., McGrath, J. J., Castle, D. J., Waterreus, A., & Galletly, C. A. (2014). Predictors of type 2 diabetes in a nationally representative sample of adults with psychosis. *World Psychiatry*, 13(2), 176-183.
- Gesto, D., Pereira, C. M. S., Cerqueira, N. M. F. S., & Sousa, S. F. (2020). An Atomic-Level Perspective of HMG-CoA-Reductase: The Target Enzyme to Treat Hypercholesterolemia. *Molecules*, 25(17), 3891. <https://doi.org/10.3390/molecules25173891>
- Ghosh, S., Dyer, R. A., & Beasley, C. L. (2017). Evidence for altered cell membrane lipid composition in postmortem prefrontal white matter in bipolar disorder and schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 95, 135-142. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.08.009>

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Giammanco, A., Cefalù, A. B., Noto, D., & Averna, M. R. (2015). The pathophysiology of intestinal lipoprotein production. *Frontiers in Physiology*, 6, 61. <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00061>
- Goldberg, R. B., Temprosa, M., Otvos, J., Brunzell, J., Marcovina, S., Mather, K. J., Arakaki, R., Watson, K., Horton, E., & Barrett-Connor, E. (2013). Lifestyle and metformin treatment favorably influence lipoprotein subfraction distribution in the Diabetes Prevention Program. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(10), 3989-3998.
- Goldstein, J. L., & Brown, M. S. (1990). Regulation of the mevalonate pathway. *Nature*, 343(6257), 425-430.
- Grima, G., Benz, B., Parpura, V., Cuénod, M., & Do, K. Q. (2003). Dopamine-induced oxidative stress in neurons with glutathione deficit: implication for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 62(3), 213-224. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(02\)00405-X](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(02)00405-X)
- Guillaume, S., & Ritz, P. (2023). The challenge of obesity in psychiatric illness. *Annales Médico-Psychologiques, Revue Psychiatrique*. [https://doi.org/10.1016/S0985-0562\(24\)00016-5](https://doi.org/10.1016/S0985-0562(24)00016-5)
- Guo, L., Zhang, T., Li, R., Cui, Z.-Q., Du, J., Yang, J.-B., Xue, F., Chen, Y. H., Tan, Q. R., & Peng, Z. W. (2022). Alterations in the plasma lipidome of adult women with bipolar disorder: A mass spectrometry-based lipidomics research. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 802710. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.802710>
- Hackinger, S., Prins, B., Mamakou, V., Zengini, E., Marouli, E., Brčić, L., Serafetinidis, I., Lamnissou, K., Kontaxakis, V., Dedoussis, G., Gonidakis, F., Thanopoulou, A., Tentolouris, N., Tsezou, A., & Zeggini, E. (2018). Evidence for genetic contribution to the increased risk of type 2 diabetes in schizophrenia. *Translational Psychiatry*, 8(1), 252.
- Hegele, R. A. (2009). Plasma lipoproteins: genetic influences and clinical implications. *Nature Reviews Genetics*, 10(2), 109-121. <https://doi.org/10.1038/nrg2481>
- Hirigo, A. T., Teshome, T., Gitore, W. A., & Worku, E. (2021). Prevalence and Associated Factors of Dyslipidemia Among Psychiatric Patients on Antipsychotic Treatment at Hawassa University Comprehensive Specialized Hospital. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 17, 1583-1592. <https://doi.org/10.1177/11786388211016842>
- Hofmann, A. F., & Hagey, L. R. (2014). Key discoveries in bile acid chemistry and biology and their clinical applications: history of the last eight decades. *Journal of Lipid Research*, 55(8), 1553-1595. <https://doi.org/10.1194/jlr.R049437>

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Huang, J., Xiao, J., Peng, Z., Shao, P., Sun, M., Long, Y., Wang, X., Shen, M., Kang, D., Yang, Y., Tan, Q., & Chen, Y. (2022). PCSK9 Mediates Dyslipidemia Induced by Olanzapine Treatment in Schizophrenia Patients. *Psychopharmacology*, 239(1), 83–91.
- Huff, T., Boyd, B., & Jialal, I. (2023). Physiology, Cholesterol. In StatPearls. StatPearls Publishing.
- Husain, M. A., Laurent, B., & Plourde, M. (2021). APOE and Alzheimer's Disease: From Lipid Transport to Physiopathology and Therapeutics. *Frontiers in Neuroscience*, 15, 630502. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.630502>
- Ijaz, S., Blanca, B., Davies, S., Savović, J., Richards, A., Sullivan, S., Moran, P., Roy, D., & Fazel, S. (2020). Antipsychotic polypharmacy and metabolic syndrome in schizophrenia: a review of systematic reviews. *Focus*, 18(4), 482-492. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.18307>
- Jennifer, M. (2024). The Function of Lipoproteins in the Body.
- John, S., Dharwadkar, K., & Motagi, M. V. (2014). Study on association between lipid profile values and psychiatric disorders. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 8(9), WC04-WC06.
- Jurczyk, A., Nowosielska, A., Przewozniak, N., Aryee, K. E., DiIorio, P., Blodgett, D., Yang, C., Campbell-Thompson, M., Atkinson, M., Shultz, L., Rittenhouse, A., Harlan, D., Greiner, D., & Bortell, R. (2016). Beyond the brain: disrupted in schizophrenia 1 regulates pancreatic β -cell function via glycogen synthase kinase-3 β . *FASEB Journal*, 30(2), 983-993.
- Kaddurah-Daouk, R., McEvoy, J., Baillie, R. A., Lee, D., Yao, J. K., Doraiswamy, P. M., & Krishnan, K. R. R. (2007). Metabolomic Mapping of Atypical Antipsychotic Effects in Schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 12(10), 934–945.
- Kanagasundaram, P., Lee, J., Prasad, F., Costa-Dookhan, K., Hamel, L., Gordon, M., Remington, G., Hahn, M., & Agarwal, S. (2021). Pharmacological Interventions to Treat Antipsychotic-Induced Dyslipidemia in Schizophrenia Patients: A Systematic Review and Meta Analysis. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 642403. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.642403>
- Karpe, F., Bell, M., Bjorkegren, J., & Hamsten, A. (1995). Quantification of postprandial triglyceride-rich lipoproteins in healthy men by retinyl ester labeling and simultaneous

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- measurement of apolipoproteins B-48 and B-100. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 15(2), 199–207.
- Khasanova, A. K., Dobrodeeva, V. S., Shnayder, N. A., Petrova, M. M., Pronina, E. A., Bochanova, E. N., Nasyrova, R. F., & Zobova, S. N. (2022). Blood and urinary biomarkers of antipsychotic-induced metabolic syndrome. *Metabolites*, 12(8), 726. <https://doi.org/10.3390/metabo12080726>
- Kishimoto, T., Hagi, K., Nitta, M., Kane, J. M., & Correll, C. U. (2019). Long-term effectiveness of oral second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and related disorders: a systematic review and meta-analysis of direct head-to-head comparisons. *World Psychiatry*, 18(2), 208–224.
- Korade, Z., & Kenworthy, A. K. (2008). Lipid rafts, cholesterol, and the brain. *Neuropharmacology*, 55(8), 1265-1273.
- Krauss, R. M. (1991). Low-density lipoprotein subclasses and risk of coronary artery disease. *Current Opinion in Lipidology*, 2(4), 248–252.
- Krauss, R. M., & Blanche, P. J. (1992). Detection and quantitation of LDL subfractions. *Current Opinion in Lipidology*, 3(6), 377–383.
- Kumari, A., Kristensen, K. K., Ploug, M., & Winther, A. L. (2021). The importance of lipoprotein lipase regulation in atherosclerosis. *Biomedicines*, 9(7), 782. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9070782>
- Lecerf, J. M., & de Lorgeril, M. (2011). Dietary cholesterol: from physiology to cardiovascular risk. *British Journal of Nutrition*, 106(1), 6-14. <https://doi.org/10.1017/S0007114511000237>
- Leoni, V., & Caccia, C. (2013). 24S-hydroxycholesterol in plasma: A marker of cholesterol turnover in neurodegenerative diseases. *Biochimie*, 95(3), 595-612. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2012.09.025>
- Leucht, S., Cipriani, A., Spineli, L., Mavridis, D., Orey, D., Richter, F., Samara, M., Barbui, C., Engel, R. R., Geddes, J. R., Kissling, W., Stapf, M. P., Lässig, B., Salanti, G., & Davis, J. M. (2013). Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*, 382(9896), 951–962.
- Levinson, S. S. (2007). Comparison of apolipoprotein B and non-high-density lipoprotein cholesterol for identifying coronary artery disease risk based on receiver operating curve

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- analysis. *American Journal of Clinical Pathology*, 127(3), 449–455. <https://doi.org/10.1309/22M22RF48PX9UT9T>
- Li, R., Zhang, Y., Zhu, W., Ding, C., Dai, W., Su, X., Xia, F., Zhao, J., & He, J. (2020). Effects of olanzapine treatment on lipid profiles in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 10(1), 17028. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73983-4>
- Lieb, K., Frauenknecht, S., & Brunnhuber, S. (2019). *Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie* (9th ed.). Elsevier GmbH.
- Lieberman, J. A., Stroup, T. S., McEvoy, J. P., Swartz, M. S., Rosenheck, R. A., Perkins, D. O., Keefe, R. S., Davis, S. M., Davis, C. E., Lebowitz, B. D., Severe, J., & Hsiao, J. K. (2005). Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *New England Journal of Medicine*, 353(12), 1209-1223.
- Lillis, A. P., Muratoglu, S. C., Au, D. T., Migliorini, M., Lee, M. J., Fried, S. K., Mikhailenko, I., & Strickland, D. K. (2015). LDL receptor-related protein-1 (LRP1) regulates cholesterol accumulation in macrophages. *PLOS ONE*, 10(6), e0128903. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128903>
- Lin, P. I., & Shuldiner, A. R. (2010). Rethinking the genetic basis for comorbidity of schizophrenia and type 2 diabetes. *Schizophrenia Research*, 123(2-3), 234–243.
- Liu, J., & Fu, L. (2022). Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Medicine*, 101(32), e29775. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029775>
- Liu, Y., Li, Z., Zhang, M., Deng, Y., Yi, Z., & Shi, T. (2013). Exploring the pathogenetic association between schizophrenia and type 2 diabetes mellitus diseases based on pathway analysis. *BMC Medical Genomics*, 6(Suppl 1), S17.
- Lovestone, S., Killick, R., Di Forti, M., & Murray, R. (2007). Schizophrenia as a GSK-3 dysregulation disorder. *Trends in Neurosciences*, 30(4), 142-149.
- Maaroganye, K., Mohapi, M., Krüger, C., & Rheeder, P. (2013). The prevalence of metabolic syndrome and its associated factors in long-term patients in a specialist psychiatric hospital in South Africa. *African Journal of Psychiatry*, 16(6), 414-423.
- MacKenzie, N. E., Kowalchuk, C., Agarwal, S. M., Costa-Dookhan, K. A., Caravaggio, F., Gerretsen, P., Chintoh, A., Remington, G. J., Taylor, V. H., Müller, D. J., Graff-Guerrero, A., & Hahn, M. K. (2018). Antipsychotics, metabolic adverse effects, and cognitive

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- function in schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 622.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00622>
- Magkos, F., Mohammed, B. S., & Mittendorfer, B. (2008). Effect of obesity on the plasma lipoprotein subclass profile in normoglycemic and normolipidemic men and women. *International Journal of Obesity*, 32(11), 1655-1664.
- Malhotra, N., Grover, S., Chakrabarti, S., & Kulhara, P. (2013). Metabolic syndrome in schizophrenia. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 35(3), 227-240.
<https://doi.org/10.4103/0253-7176.119471>
- McEvoy, J., Baillie, R. A., Zhu, H., Buckley, P., Keshavan, M. S., Nasrallah, H. A., Dougherty, G. G., Yao, J. K., & Kaddurah-Daouk, R. (2013). Lipidomics reveals early metabolic changes in subjects with schizophrenia: Effects of atypical antipsychotics. *PLOS ONE*, 8(7), e68717. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068717>
- Meyer-Rogge, S., & Meyer-Rogge, K. (2012). *Biochimie métabolique*. De Boeck.
- Miller, W. L., & Auchus, R. J. (2022). The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocrine Reviews*, 43(1), 154-229.
- Mitchell, A. J., Vancampfort, D., Sweers, K., van Winkel, R., Yu, W., & De Hert, M. (2013). Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders—a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 39(2), 306-318. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr148>
- Miyamoto, S., Duncan, G. E., Marx, C. E., & Lieberman, J. A. (2005). Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Molecular Psychiatry*, 10(1), 79-104.
<https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001556>
- Moon, J. H., Kim, K., & Choi, S. H. (2022). Lipoprotein lipase: is it a magic target for the treatment of hypertriglyceridemia. *Endocrinology and Metabolism*, 37(4), 575-586.
<https://doi.org/10.3803/EnM.2022.402>
- Mukundan, A., Faulkner, G., Cohn, T., & Remington, G. (2010). Antipsychotic switching for people with schizophrenia who have neuroleptic-induced weight or metabolic problems. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (8), CD006629.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD006629.pub2>

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Nandeesh, H., Keshri, N., Rajappa, M., & Menon, V. (2020). Association of hyperglycaemia and hyperlipidaemia with cognitive dysfunction in schizophrenia spectrum disorder. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 1-8. <https://doi.org/10.1080/13813455.2020.1839500>
- Nikolic, D., Katsiki, N., Montalto, G., Isenovic, E. R., Mikhailidis, D. P., & Rizzo, M. (2013). Lipoprotein subfractions in metabolic syndrome and obesity: clinical significance and therapeutic approaches. *Nutrients*, 5(3), 928-948.
- Nordestgaard, B. G., Langlois, M. R., Langsted, A., Chapman, M. J., Aakre, K. M., Baum, H., Borén, J., Bruckert, E., Catapano, A., Cobbaert, C., Collinson, P., Descamps, O. S., Duff, C. J., von Eckardstein, A., Hammerer-Lercher, A., Kamstrup, P. R., Kolovou, G., Kronenberg, F., Mora, S., ... Stavropoulos, K. (2020). Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Atherosclerosis*, 294, 46-61.
- Olfson, M., Gerhard, T., Huang, C., Crystal, S., & Stroup, T. S. (2015). Premature mortality among adults with schizophrenia in the United States. *JAMA Psychiatry*, 72(12), 1172-1181.
- Olivecrona, G. (2016). Role of lipoprotein lipase in lipid metabolism. *Current Opinion in Lipidology*, 27(3), 233-241. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000297>
- Petrov, A. M., & Pikuleva, I. A. (2019). Cholesterol 24-Hydroxylation by CYP46A1: Benefits of Modulation for Brain Diseases. *Neurotherapeutics*, 16(3), 635-648. <https://doi.org/10.1007/s13311-019-00731-6>
- Petruzzelli, M., Marzulli, L., Giannico, O., Furente, F., Margari, M., Matera, E., Margari, F., & Margari, L. (2020). Glucose metabolism, thyroid function, and prolactin level in adolescent patients with first episode of schizophrenia and affective disorders. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 775. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00775>
- Pillinger, T., McCutcheon, R. A., Vano, L., Mizuno, Y., Arumham, A., Hindley, G., Beck, K., Natesan, S., Efthimiou, O., Cipriani, A., & Howes, O. D. (2020). Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 7(1), 64-77.
- Prabhu, A. V., Luu, W., Sharpe, L. J., & Brown, A. J. (2016). Cholesterol-mediated Degradation of 7-Dehydrocholesterol Reductase Switches the Balance from Cholesterol to Vitamin D Synthesis. *The Journal of Biological Chemistry*, 291(16), 8363-8373.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Quintero, M., Stanisic, D., Cruz, G., Pontes, J. G. M., Costa, T. B. B. C., & Tasic, L. (2019). Metabolomic biomarkers in mental disorders: Bipolar disorder and schizophrenia. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1118, 271-293.
- Reist, C., Mintz, J., Albers, L. J., Jamal, M. M., Szabo, S., & Ozdemir, V. (2007). Second-generation antipsychotic exposure and metabolic-related disorders in patients with schizophrenia: an observational pharmacoepidemiology study from 1988 to 2002. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 27(1), 46-51.
- Russell, D. W. (2003). The enzymes, regulation, and genetics of bile acid synthesis. *Annual Review of Biochemistry*, 72, 137-174. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.72.121801.161712>
- Sakamoto, K., Shinohara, T., Adachi, Y., Asami, T., & Ohtaki, T. (2017). A novel LRP1-binding peptide L57 that crosses the blood brain barrier. *Biochemistry and Biophysics Reports*, 12, 135-139. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2017.07.003>
- Sánchez-Wandelmer, J., Dávalos, A., de la Peña, G., Cano, S., Giera, M., Canfrán-Duque, A., Bracher, F., Martín-Hidalgo, A., Fernández-Hernando, C., Lasunción, M. A., & Busto, R. (2010). Haloperidol Disrupts Lipid Rafts and Impairs Insulin Signaling in SH-SY5Y Cells. *Neuroscience*, 167(1), 143-153.
- Schmitt, A., Maurus, I., Rossner, M. J., Röh, A., Lembeck, M., von Wilmsdorff, M., Takahashi, S., Rauchmann, B., Keeser, D., Hasan, A., Malchow, B., & Falkai, P. (2018). Effects of aerobic exercise on metabolic syndrome, cardiorespiratory fitness, and symptoms in schizophrenia include decreased mortality. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 690. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00690>
- Schneider M., Levant B., Reichel M., Gulbins E., Kornhuber J., Müller C.P. Lipids in Psychiatric Disorders and Preventive Medicine. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017;76:336-362. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.06.002.
- Seow, L. S., Chong, S. A., Wang, P., Shafie, S., Ong, H. L., & Subramaniam, M. (2017). Metabolic syndrome and cardiovascular risk among institutionalized patients with schizophrenia receiving long term tertiary care. *Comprehensive Psychiatry*, 74, 196-203.
- Sethi, S., & Brietzke, E. (2015). Omics-Based Biomarkers: Application of Metabolomics in Neuropsychiatric Disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 19(1), yv096.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Shimizu, K., Nishimuta, S., Fukumura, Y., Michinaga, S., Egusa, Y., Hase, T., Fujimori, K., & Yamashita, T. (2022). Liver-specific overexpression of lipoprotein lipase improves glucose metabolism in high-fat diet-fed mice. *PLOS ONE*, 17(8), e0274297. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274297>
- Sirtori, C. R., Corsini, A., & Ruscica, M. (2022). The Role of High-Density Lipoprotein Cholesterol in 2022. *Current Atherosclerosis Reports*, 24(6), 365-377.
- Sirtori, C., Ruscica, M., Calabresi, L., Chiesa, G., Giovannoni, R., & Badimon, J. (2019). HDL therapy today: From atherosclerosis, to stent compatibility to heart failure. *Annals of Medicine*, 51(3-4), 345-359.
- Skinner, E. R. (Ed.). (2002). *Brain Lipids and Disorders in Biological Psychiatry* (Vol. 35). Elsevier Science.
- Skrede, S., Steen, V. M., & Fernø, J. (2013). Antipsychotic-Induced Increase in Lipid Biosynthesis: Activation through Inhibition? *Journal of Lipid Research*, 54(2), 307-309.
- Sniderman, A., St-Pierre, A., Cantin, B., Dagenais, G., Després, J., & Lamarche, B. (2003). Concordance/discordance between plasma apolipoprotein B levels and the cholesterol indexes of atherosclerotic risk. *American Journal of Cardiology*, 91(10), 1173-1177. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(03\)00262-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(03)00262-5)
- Strassnig, M., Brar, J., & Ganguli, R. (2005). Self-reported body weight perception and dieting practices in community-dwelling patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 75(2-3), 425-432. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.04.007>
- Tan, C. E., Forster, L., Caslake, M. J., Bedford, D., Watson, T. D., McConnell, M., Packard, C. J., & Shepherd, J. (1995). Relations between plasma lipids and postheparin plasma lipases and VLDL and LDL subfractions in normolipemic men and women. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 15(11), 1839-1848.
- Tasic, L., Pontes, J. G. M., Carvalho, M. S., Cruz, G., Dal Mas, C., Sethi, S., Pedrini, M., Rizzo, L. B., Zeni-Graiff, M., Asevedo, E., Belangero, S. I., Bressan, R. A., & Brietzke, E. (2017). Metabolomics and lipidomics analyses by 1H nuclear magnetic resonance of schizophrenia patient serum reveal potential peripheral biomarkers for diagnosis. *Schizophrenia Research*, 185, 182-189. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.12.024>

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Teixeira, A. L., Colpo, G. D., Fries, G. R., Bauer, I. E., & Selvaraj, S. (2019). Biomarkers for bipolar disorder: Current status and challenges ahead. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 19(1), 67-81.
- Tessier, C., Sweers, K., Frajerman, A., Bergaoui, H., Ferreri, F., Delva, C., Lapidus, N., Lamaziere, A., Roiser, J. P., De Hert, M., Nuss, P., & Mallet, L. (2016). Membrane lipidomics in schizophrenia patients: A correlational study with clinical and cognitive manifestations. *Translational Psychiatry*, 6(10), e906. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.142>
- van Leeuwen, E. M., Emri, E., Merle, B. M. J., & Lengyel, I. (2018). A new perspective on lipid research in age-related macular degeneration. *Progress in Retinal and Eye Research*, 67, 56-86. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2018.04.006>
- Vancampfort, D., Correll, C. U., Galling, B., Probst, M., De Hert, M., Ward, P. B., Rosenbaum, S., Gaughran, F., Lally, J., & Stubbs, B. (2016). Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: A systematic review and large scale meta-analysis. *World Psychiatry*, 15(2), 166-174.
- Vance, D. E., & Vance, J. E. (2008). *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes*. Elsevier.
- Vance, J. E. (2012). Dysregulation of cholesterol balance in the brain: Contribution to neurodegenerative diseases. *Disease Models & Mechanisms*, 5(6), 746-755. <https://doi.org/10.1242/dmm.010124>
- Verma, S. K., Subramaniam, M., Liew, A., & Poon, L. Y. (2009). Metabolic risk factors in drug-naïve patients with first-episode psychosis. *Journal of Clinical Psychiatry*, 70(7), 997-1000. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04508>
- Vikrama Raja, R., Palagani, R., Pal, R., & Banerjee, S. (2023). Non-HDL-cholesterol in dyslipidemia: Review of the state-of-the-art literature and outlook. *Atherosclerosis*, 383, Article 117312. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.117312>
- Voet, D., Voet, J. G., & Pratt, C. W. (2016). *Fundamentals of Biochemistry: Life at the Molecular Level* (5th ed.). Wiley.
- Wang, F., Guo, L., Zhang, T., Cui, Z., Wang, J., Zhang, C., Xue, F., Zhou, C., Li, B., Tan, Q., Ding, S., & Wu, R. (2022). Alterations in plasma lipidomic profiles in adult patients with schizophrenia and major depressive disorder. *Medicina*, 58(11), 1509. <https://doi.org/10.3390/medicina58111509>

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Wu, K. M., Hsu, Y. M., Ying, M. C., Tsai, F. J., Tsai, C. H., Chung, J. G., Yang, J. S., Tang, C. H., Cheng, L. Y., Su, P. H., Lin, H. Y., & Chen, Y. H. (2019). High-density lipoprotein ameliorates palmitic acid-induced lipotoxicity and oxidative dysfunction in H9c2 cardiomyoblast cells via ROS suppression. *Nutrition & Metabolism*, 16, Article 36. <https://doi.org/10.1186/s12986-019-0356-5>
- Wu, T.-Y., Tien, N., Lin, C.-L., Cheah, Y.-C., Hsu, C. Y., Tsai, F.-J., Fang, Y.-J., & Lim, Y.-P. (2023). Influence of antipsychotic medications on hyperlipidemia risk in patients with schizophrenia: Evidence from a population-based cohort study and in vitro hepatic lipid homeostasis gene expression. *Frontiers in Medicine*, 10, Article 1137977. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1137977>
- Yuan, N., Chen, Y., Xia, Y., Dai, J., & Liu, C. (2019). Inflammation-related biomarkers in major psychiatric disorders: A cross-disorder assessment of reproducibility and specificity in 43 meta-analyses. *Translational Psychiatry*, 9, Article 233.
- Zambon, A., Deeb, S. S., Pauletto, P., Crepaldi, G., & Brunzell, J. D. (2003). Hepatic lipase: a marker for cardiovascular disease risk and response to therapy. *Current Opinion in Lipidology*, 14(2), 179-189. <https://doi.org/10.1097/00041433-200304000-00010>
- Zhao, J., Song, X., Ai, X., Gu, X., Huang, G., Li, X., Pang, L., Ding, M., & Ding, S. (2015). Adjunctive aripiprazole treatment for risperidone-induced hyperprolactinemia: An 8-week randomized, open-label, comparative clinical trial. *PLOS ONE*, 10(10), e0139717. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139717>
- Zorkina, Y., Ouchakova, V., Ochneva, A., Tsurina, A., Abramova, O., Savenkova, V., Gontcharova, A., Alekseenko, I., Morozova, I., Riabinina, D., Kostiuk, G., & Morozova, A. (2024). Les lipides dans les troubles psychiatriques : rôle fonctionnel et diagnostique potentiel en tant que biomarqueurs sanguins. *Metabolites*, 14(2), Article 80. <https://doi.org/10.3390/metabo14020080>

Annexes

Questionnaire

Date :

Code :

Nom et Prénom :

Age : ans

Sexe : Fille Garçon

Localité :

Mode d'habitation : rural urbaine autre

Groupe sanguin :

Poids :Kg

Taille :Cm

Pathologie :

Facteurs de risque :Consanguinité : oui non Degré de Consanguinité : 1^{er} 2eme 3eme Antécédant familiaux de la pathologie concernée : oui non D'autre Maladie : oui non

.....

Habitudes alimentaires :Régime alimentaire : pauvre en sel anticholesterol antidiabétique maigrissant
végétarien viandes ; rîés Boisson : alcool jus industrielle soda Eau de boisson : minérale du robinet du puit , volume :L/ jour.Tabagisme : oui non **Evaluation du niveau d'activité physique :** Oui Non Si oui : régulièrement occasionnellement

Traitements :

.....
.....

Les marqueurs Biologiques et Biochimiques :

✓ **Bilan Glucidique :**

- HbA1c :.....%
- Glycémie à jeun :.....(g/l)
- Hyperglycémie provoqué :.....(g/l)

✓ **Bilan Lipidique (g /l) :**

- Cholestérol :.....(g/l)
- Triglycéride:(g/l)
- HDL :.....
- LDL :.....
-

✓ **Bilan rénale (g /l) :**

- L'acide urique.....(g/l)
- Créatinine.....(g/l)
-

✓ **Bilan Hématologique :**

- FNS.....

✓ **Autre:.....**

Résumé

La schizophrénie est un trouble neuropsychiatrique souvent associé à des perturbations du métabolisme lipidique, contribuant à la pathogenèse de cette maladie psychiatrique. Cette étude avait pour objectif d'évaluer le risque potentiel de dyslipidémie associé à la schizophrénie en comparant les paramètres lipidiques et glucidiques d'un groupe de 38 patients schizophrènes à ceux de 61 témoins sains.

Les résultats ont montré que les patients schizophrènes présentaient un indice de masse corporelle significativement plus élevé, ainsi que des niveaux plus élevés de glycémie, de cholestérol total et de cholestérol non-HDL par rapport aux témoins. Chez les patients diabétiques, la glycémie, le cholestérol total et les triglycérides étaient encore plus augmentés.

L'analyse de ANOVA a également révélé que les patients traités par une combinaison d'antipsychotiques comme l'Apazine, le Neuleptil et/ou l'olanzapine (ZYPREXA), avaient des taux de cholestérol non-HDL plus élevés que ceux sous monothérapie antipsychotique de première génération.

L'analyse de régression logistique a identifié l'hyperglycémie (OR = 4,72 ; 95% IC=1,64 ;13,54 ; p=0,004) et les niveaux élevés de cholestérol non-HDL (OR = 3,57 ; 95% IC=1,14 ;11,16 ; p=0,028) comme facteurs de risque indépendants du développement de la schizophrénie.

Ces résultats peuvent être expliqués par un faible niveau d'éducation, certains modes de vie, une prédisposition génétique commune au diabète de type 2 et à la schizophrénie, ainsi que les effets métaboliques indésirables des antipsychotiques, en particulier ceux de seconde génération.

Mots clés : Schizophrénie, Dyslipidémie, Cholestérol non-HDL, Hyperglycémie, analyse statistique

Abstract

Schizophrenia is a neuropsychiatric disorder often associated with abnormalities in lipid metabolism, contributing to the pathogenesis of this psychiatric disease.

The objective of this study was to assess the potential risk of dyslipidemia associated with schizophrenia by comparing the lipid and carbohydrate parameters of a group of 38 schizophrenic patients with those of 61 healthy controls.

The results showed that schizophrenic patients had a significantly higher body mass index, as well as higher levels of blood glucose, total cholesterol, and non-HDL cholesterol compared to controls. In diabetic patients, blood glucose, total cholesterol and triglycerides were increased even more.

ANOVA's analysis also found that patients treated with a combination of antipsychotics such as Apazine, Neuleptil and/or olanzapine (ZYPREXA), had higher non-HDL cholesterol levels than those on first-generation antipsychotic monotherapy.

Logistic regression analysis identified hyperglycemia (OR = 4.72; 95% CI=1.64; 13.54 ; p=0.004) and high levels of non-HDL cholesterol (OR = 3.57; 95% CI=1.14; 11.16 ; p=0.028) as independent risk factors for the development of schizophrenia.

These findings may be explained by low levels of education, certain lifestyles, a common genetic predisposition to type 2 diabetes and schizophrenia, and the adverse metabolic effects of antipsychotics, especially second-generation ones.

Keywords: Schizophrenia, Dyslipidemia, Non-HDL cholesterol, Hyperglycemia, statistical analysis

المخلص

الفصام هو اضطراب عصبي نفسي غالباً ما يرتبط باضطرابات استقلاب الدهون، مما يساهم في التسبب في الإصابة بهذا المرض النفسي. كان الهدف من هذه الدراسة هو تقييم المخاطر المحتملة لاضطراب شحوم الدم المرتبطة بالفصام من خلال مقارنة معايير الدهون والكربوهيدرات لمجموعة من 38 مريضاً بالفصام مع 61 ضابطاً صحياً.

أظهرت النتائج أن مؤشر كتلة الجسم لدى مرضى الفصام أعلى بكثير، بالإضافة إلى مستويات أعلى من الجلوكوز في الدم والكوليسترول الكلي مقارنة بالشواهد. عند مرضى السكري، كان مستوى الجلوكوز في الدم والكوليسترول الكلي والدهون الثلاثية مرتفعاً HDL والكوليسترول غير olanzapine و/أو Apazine أيضاً أن المرضى الذين عولجوا بمزيج من مضادات الدهون مثل ANOVA كشف تحليل أعلى من أولئك الذين يتناولون علاجاً أحادياً من الجيل الأول من مضادات الأمراض HDL كانت مستويات الكوليسترول غير (ZYPREXA) النفسية.

OR وارتفاع مستويات الكوليسترول غير (p=0.004) ؛ CI = 1.6495؛13.54 ؛ (OR = 4.72) حدد تحليل الانحدار اللوجستي فرط سكر الدم كعوامل خطر مستقلة لتطور الفصام (p=0.028) ؛ CI = 1.1495؛11.16 ؛ HDL (p=3.57) ؛

يمكن تفسير هذه النتائج بانخفاض مستوى التعليم، وبعض أنماط الحياة، والقابلية الوراثية المشترك لداء السكري من النوع 2 و الفصام، بالإضافة إلى الآثار الأيضية غير المرغوب فيها لمضادات الأمراض النفسية، وخاصة تلك من الجيل الثاني ، فرط سكر الدم، التحليل الإحصائي HDL الكلمات المفتاحية: الفصام، اضطراب شحوم الدم، الكوليسترول غير