

Profil lipidique dans la schizophrénie : étude cas-témoins

Lipid profile in schizophrenia: case control study

Ahmed Mhalla^{1,2}, Walid Bel Hadj Salah^{1,2}, Rim Mensi^{3,2}, Badii Amamou^{1,2}, Amal Messaoud^{3,2}, Leila Gassab^{1,2}, Wahiba Douki^{3,2}, Mohamed Fadhel Najjar^{3,2}, Gaha Lotfi^{1,2}

1 : Service de Psychiatrie, CHU Fattouma Bourguiba Monastir

2 : Faculté de Médecine de Monastir/ Université de Monastir

3 : Service de Biochimie et de toxicologie CHU Fattouma Bourguiba Monastir

R É S U M É

Objectifs : Les objectifs de cette étude étaient de comparer le profil lipidique de patients atteints de schizophrénie à des témoins sains et d'étudier les associations entre les paramètres lipidiques et les caractéristiques sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques des patients.

Méthodes : Il s'agit d'une étude cas témoin menée entre Avril 2013 et Mars 2014 et portant sur 78 patients atteints de schizophrénie et 68 sujets sains qui ont bénéficié du dosage des quatre paramètres lipidiques sériques : cholestérol total (CT), triglycérides (TG), High Density Lipoprotein Cholesterol (HDL-C) et Low Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C). Les caractéristiques des patients ont été relevées à l'aide d'une fiche préétablie et par la passation des échelles psychométriques : PANSS (Positive And Negative Syndrome Scale), EGF (Echelle Globale de Fonctionnement), CGI (Clinical Global Impressions) et Calgary pour la dépression.

Résultats : L'étude comparative a montré que les patients présentaient des concentrations de CT et de LDL-c significativement plus élevées que ceux des témoins avec respectivement ($t=2,83$; $p=0,008$) et ($t=9,35$; $p<0,001$). Les patients présentaient également un rapport CT/HDL-c significativement plus élevé ($t=2,23$; $p=0,033$) et avaient des prévalences significativement plus élevées d'hypercholestérolémie (OR=2,96) et d'hyperlipoprotéïnémie de faible densité (OR=18,79). L'étude analytique dans la population des patients a montré que l'âge ≥ 35 ans, le sexe masculin et la consommation d'alcool étaient associés à certaines perturbations des paramètres lipidiques. La consommation de cannabis était associée à des taux plasmatiques moins élevés de TG. Le type paranoïde de la schizophrénie était associé à moins de dyslipidémies contrairement à la dimension dépressive. Il y avait une corrélation négative entre les concentrations en TG plasmatiques et les doses d'antipsychotiques.

Conclusion : Les patients atteints de schizophrénie sont plus à risque de dyslipidémies. Un suivi clinique et biologique, avec un contrôle régulier du bilan lipidique et des recommandations d'hygiène de vie, ainsi que des choix thérapeutiques adaptés pourraient contribuer à réduire la morbi-mortalité chez ces patients.

M o t s - c l é s

Schizophrénie; bilan lipidique; étude clinique; psychométrie.

S U M M A R Y

Introduction: Cardiovascular diseases are common co morbidities of schizophrenia and constitute the main factors of high mortality in this pathology. Cardiovascular damages are favored by some risk factors, of which one of the most important is dyslipidemia. In this context, a study of lipid profile in schizophrenia is interesting. The aims of this study were to compare the lipid profile of patients with schizophrenia to healthy controls and to investigate the associations between lipid parameters and demographics, clinical and treatment characteristics of the patients.

Methods: We conducted a case-control study between April 2013 and March 2014 on 78 patients with schizophrenia and 68 healthy subjects who benefited from the dosage of four serum lipid parameters: total cholesterol (TC), triglycerides (TG), High-density lipoprotein Cholesterol (HDL-C) and Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C). For the socio-demographic and clinical assessments, we used an information sheet and the following psychometric scales: PANSS (Positive And Negative Syndrome Scale), CGI (Clinical Global Impressions), GAF (Global Assessment Functioning) and the Calgary scale for depression.

Results: The comparative study showed that serum concentrations of TC and LDL-C were significantly higher for patients compared to healthy controls respectively with ($t=2,83$; $p=0,008$) and ($t=9,35$; $p<0,001$), the cholesterol ratio (TC / HDL-C) was also significantly higher for patients ($t=2,23$; $p=0,033$). The patients had significantly higher prevalence of hypercholesterolemia (OR = 2.96) and low density hyperlipoproteinemia (OR = 18.79). The analytical study in the population of patients showed that the age ≥ 35 year-old, male gender and alcohol consumption were associated with disturbances in lipid parameters. Cannabis consumption was associated with significantly lower concentrations in TG. Concerning clinical features, paranoid schizophrenia was associated with less dyslipidemia unlike the depressive dimension assessed by the Calgary scale. There was a negative correlation between plasmatic TG concentrations and doses of antipsychotics.

Conclusion: The paranoid type of schizophrenia and positive symptoms seem to be associated with less dyslipidemia while depressive symptoms worsen lipid parameters. It then follows that, clinical and regular monitoring of lipid profile, lifestyle recommendations (smoking cessation, exercise and balanced diet) and appropriate therapeutic choices could help reduce morbidity and mortality among patients with schizophrenia. A special focus should be accorded to patients with high negative and depression symptoms.

Key - words

Schizophrenia; cholesterol; triglycerides; case control study.

La schizophrénie est une maladie mentale grave qui touche 1 à 1,7 % de la population générale selon des études américaines [1]. En 2004, 30 000 décès dans le monde ont été attribués à cette maladie [2] avec un taux de mortalité absolu de 18,57% [3]. Cette mortalité élevée s'explique par un taux élevé de suicide (Le taux de mortalité absolu par suicide est de 6,98 % [3]), mais aussi par une haute prévalence des comorbidités somatiques qui ont un impact majeur sur la qualité et la durée de vie des patients, notamment par le risque cardiovasculaire qu'elles engendrent [4], principalement coronarien [5]. En effet, la mortalité due aux maladies cardiovasculaires chez les patients atteints de schizophrénie est deux fois plus élevée que dans la population générale [6], il en va de même pour un nombre de facteurs de risque cardiovasculaire qui sont l'obésité, le diabète de type 2 et l'hypertension artérielle qui ont des prévalences doubles chez les patients atteints de schizophrénie par rapport à celles de la population générale [7]. La comorbidité schizophrénie dyslipidémies est fréquente et majeure de façon notable le risque cardiovasculaire [8], d'où l'importance de dépister les troubles lipidiques, de les surveiller et les corriger en cas d'anomalie pour permettre de diminuer la mortalité et améliorer la qualité de vie des patients.

Dans la littérature, plusieurs hypothèses étiopathogéniques ont été évoquées pour expliquer les dyslipidémies plus fréquentes chez les patients atteints de schizophrénie. Plusieurs études récentes, ayant conclu à une fréquence plus élevée de dyslipidémies chez des patients avec un premier épisode psychotique et naïfs de tout traitement antipsychotique, évoquent des facteurs de risque intrinsèquement liés à la schizophrénie (le mode de vie sédentaire, la mauvaise hygiène de vie et une vulnérabilité biologique commune) [9, 10, 11, 12]. D'autres études soulignent le rôle majeur des antipsychotiques dans le développement de ces dyslipidémies [13, 14, 15, 16].

Dans ce cadre, nous avons étudié le profil lipidique chez des patients atteints de schizophrénie afin de le comparer à des témoins sains et d'étudier les associations entre le bilan lipidique et les caractéristiques sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques de ces patients.

MÉTHODES

Population d'étude

Il s'agit d'une étude cas-témoins ayant concerné 78 patients atteints de schizophrénie (dont 73% hommes et 27% femmes) âgés en moyenne de $41,67 \pm 9,86$ ans (Tableau 1), admis dans le service ou suivis à la consultation externe de psychiatrie du CHU Fattouma Bourguiba de Monastir et qui répondaient aux critères diagnostiques de schizophrénie selon le DSM IV TR [17]. Nous avons exclu de l'étude tous les patients ayant des

antécédents de dyslipidémie connue et sous traitement, d'hypertension artérielle, de diabète et/ou de dysthyroïdie.

Ces patients ont été comparés à 68 sujets témoins recrutés à la banque du sang (dont 64,7% hommes et 35,3 % femmes) âgés de $39,12 \pm 14,67$ ans (Tableau 1) sans antécédent connu de diabète, dyslipidémie sous traitement, cardiovasculaire, de maladie mentale sur l'axe I du manuel statistique et diagnostique dans sa version IV texte révisé (DSM-IV-TR) [9] ou de retard mental, l'exclusion des pathologies mentales a été faite en s'aidant d'un questionnaire traduit et validé en dialecte tunisien : Le «Composite International Diagnostic Interview » (CIDI).

Tableau 1 : Caractéristiques sociodémographiques de la population d'étude.

	Patients (n=78)	Témoins (n=68)
Hommes/Femmes (Ratio)	1,83	2,70
0,275		
Age (ans)	$41,67 \pm 9,86$ ans	$39,12 \pm 14,67$ ans
0,215		
Niveau scolaire		
Non scolarisé	10%	
Primaire	37%	
Secondaire	37%	
Supérieur	16%	
Niveau économique		
Bas	54%	
Moyen	46%	
Statut professionnel		
Chômage	63%	
Actifs	32%	
Congé longue durée	1%	
Retraités	4%	
Statut marital		
Célibataires	58%	
Mariés	28%	
divorcés	14%	
IMC (Kg/m ²) ≥ 25	57,7%	39,9%
0,338		
Fumeurs	57,7%	64,7%
0,387		
Consommateur d'alcool	33,3%	29,4%
0,611		
Consommation de cannabis	21,8%	
Consommation autres substances	14,1%	

Méthodes

Les données ont été recueillies par le biais d'une fiche comportant divers renseignements (caractéristiques sociodémographiques, habitudes de vie, antécédents personnels et familiaux psychiatriques, données cliniques et thérapeutiques). L'évaluation psychométrique a été faite par les échelles psychométriques suivantes : PANSS (Positive And Negative Syndrome Scale), CGI (Clinical

Global Impressions), EGF (Echelle Globale de Fonctionnement) et l'échelle Calgary pour la dépression. L'entretien s'est déroulé après le consentement verbal et éclairé du sujet ainsi que l'assurance de la confidentialité du contenu de cet entretien et le diagnostic a été confirmé par deux psychiatres. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique local du CHU Fattouma Bourguiba de Monastir.

Pour chaque sujet, 5 mL de sang ont été prélevés sur héparinate de lithium. Tous les spécimens ont fait l'objet d'un étiquetage avant leur acheminement au laboratoire où ils ont été centrifugés et séparés en aliquotes de 1 mL puis conservés à -20 °C. Nous avons dosé le cholestérol total (CT) par une méthode enzymatique colorimétrique utilisant la cholestérol-estérase, la cholestérol-oxydase et la 4-aminoantipyrine, les triglycérides (TG) par une méthode enzymatique colorimétrique utilisant la glycérol-phosphateoxydase et la 4-aminophénazone, et les lipoprotéines de haute densité (HDL-c) et les lipoprotéines de faible densité (LDL-c) par une méthode enzymatique colorimétrique sans prétraitement des échantillons, sur Cobas 6000TM (Roche diagnostics).

Les valeurs considérées pathologiques dans le bilan lipidiques étaient prises en références à celles établies par le «National Cholesterol Education Program » (NCEP) [18] : Hypercholestérolémie à partir d'un taux de 5 mmol/L. Hypertriglycéridémie à partir d'un taux de 1,7 mmol/L. Hyper-LDL-émie à partir d'un taux de 3 mmol/L. Hypo-HDL-émie à partir d'un taux de 1 mmol/L. Un indice de risque coronarien élevé (Cholestérol/HDL) à partir d'une valeur supérieure ou égale à 4.

L'analyse des données a été effectuée à l'aide du logiciel SPSS® version 11.0 (Statistical Package for Social Sciences). Les résultats ont été exprimés en moyenne $\pm$ 1 écart-type. La comparaison des variables quantitatives a été faite à l'aide du test de Student, du test de corrélation de Pearson. La comparaison des variables qualitatives a été faite à l'aide du χ^2 . Le seuil de signification a été fixé à $p < 0,05$.

RÉSULTATS

Caractéristiques démographiques, des habitudes de vie, cliniques et thérapeutique :

La majorité des patients était de niveau primaire ou secondaire (74%), célibataire (58%), au chômage (63%) avec des revenus faibles (54%). Tous consommaient au moins une substance psychoactive (Tableau 1).

Concernant les caractéristiques cliniques, les patients étaient répartis en trois groupes selon le sous-type clinique de la schizophrénie: indifférenciée (40%), paranoïde (37%) et désorganisée (23%) (Tableau 2). L'évaluation à l'échelle PANSS a montré que le score moyen des signes positifs était de $18,35 \pm 8,64$ et celui des signes négatifs était de $21 \pm 9,34$ (Tableau 2), ceci correspond à une intensité globalement légère dans les

deux cas. L'évaluation de la gravité de la maladie par l'échelle CGI- Gravité a montré que 27,3% des patients étaient de « manifestement malades » à « parmi les patients les plus malades », le reste était en rémission complète à modérément malades (Tableau 2). Le score moyen de l'EGF était de $55,77 \pm 19,16$ (Tableau 2) ce qui dénote de l'existence de symptômes d'intensité moyenne ou difficultés d'intensité moyenne dans le fonctionnement social, professionnel ou scolaire. L'évaluation à l'échelle de Calgary a montré que 46,8% des patients présentaient un épisode dépressif majeur (Tableau 2). Quarante cinq pour cent des patients avaient des antécédents de tentative de suicide (Tableau 2).

S'agissant des caractéristiques thérapeutiques, la majorité des patients (84 %) inclus dans l'étude suivait un traitement à base d'antipsychotiques classiques. La dose moyenne d'antipsychotique était de $929,81 \pm 566,59$ mg en équivalent chlorpromazine (Tableau 2).

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques des patients.

Type de la schizophrénie	
Désorganisée	23%
Indifférenciée	40%
Paranoïde	37%
PANSS	
Score moyen symptômes positifs	$18,35 \pm 8,64$
Score moyen symptômes négatifs	$21 \pm 9,34$
Gravité de la maladie	
Normal, pas du tout malade	13%
A la limite	20,8%
Légèrement malade	24,7%
Modérément malade	14,3%
Manifestement malade	15,6%
Gravement malade	9,1%
Parmi les patients les plus malades	
EGF	$55,77 \pm 19,16$
Dépression (score Calgary > 7)	46,8%
Antécédent de tentative de suicide	
Oui	45%
Non	55%
Antipsychotiques	
Classiques	84%
Atypiques	5%
Classiques+Atypiques	11%
Dose moyenne d'antipsychotique (équivalent chlorpromazine)	$929,81 \pm 566,59$ mg

PANSS : Positive AND Negative Syndrome Scale ; EGF : échelle globale du fonctionnement ; CGI : Clinical Global Impressions.

Etude comparative des paramètres lipidiques des patients et des témoins.

Les patients présentaient des concentrations de CT et de LDL-C significativement plus élevés que ceux des témoins avec respectivement ($t=2,83$; $p=0,008$) et ($t=9,35$; $p<0,001$). Les patients présentaient également un rapport CT/HDL-C significativement plus élevé ($t=2,23$; $p=0,033$) (Tableau 3).

Tableau 3- Concentrations plasmatiques des paramètres lipidiques et fréquence des perturbations des paramètres lipidiques.

	Patients	témoins	p
Valeurs moyennes			
CT (mmol/L)	4,78±2,84	3,79±1,14	0,008
TG (mmol/L)	1,64±0,98	1,85±0,93	0,191
HDL-C (mmol/L)	1,05±0,35	1,01±0,31	0,479
LDL-C (mmol/L)	2,65±0,91	1,4±0,68 9,35	< 0,001
CT/HDL-C	5,01±3,74	3,97±1,48	0,033
Fréquence des perturbations lipidiques			
Hypercholestérolémie	34,61%	11,76%	0,002
Hypertriglycéridémie	63,64%	54,42%	0,259
Hypo HDL-C	50%	48,68%	0,87
Hyper-lipoprotéïnémie de faible densité	55,26%	2,94%	< 0,001
CT/HDL-C > 4	52,63%	38,23%	0,72

CT : Cholestérol total ; TG : Triglycérides ; HDL-C: High Density Lipoprotein Cholestérol ; LDL-C: Low Density Lipoprotein Cholestérol ; Hypercholestérolémie : CT> 5mmol/l ; Hypertriglycéridémie : TG > 1,7 mmol/l ; Hypo HDLc : HDLc < 1 mmol/l ; HyperLDLc : LDL>3 mmol/l.

Le pourcentage des patients ayant une hypercholestérolémie était significativement plus élevé que celui des témoins sains (p=0,002), de même pour celui des patients ayant une hyper-lipoprotéïnémie de faible densité (p< 0,001) (Tableau 3).

Associations entre bilan lipidique et caractéristique des patients.

Pour ce qui est des associations avec les caractéristiques

démographiques, les concentrations des LDL-C étaient significativement plus élevées pour les patients âgés de 35 ans et plus (t= 2,28 ; p= 0,027), la valeur moyenne du rapport CT/HDL-C était supérieure à 4 pour les hommes contrairement aux femmes, cette valeur étant celle fixée pour parler de risque coronarien accru. Les patients qui avaient des revenus faibles présentaient des concentrations moyennes en LDL-C plus faibles que ceux dont les revenus étaient moyens (t= 1,95 ; p= 0,05) (Tableau 4).

Il n'y avait pas d'association entre les paramètres lipidiques et le niveau d'étude des patients.

S'agissant des habitudes de vie, nous n'avons pas trouvé de différence significative dans le bilan lipidique entre les fumeurs et les non fumeurs; par contre, les patients qui consommaient de l'alcool avaient des concentrations plasmatiques en CT et une valeur moyenne du rapport CT/HDL-C significativement plus élevés en comparaison avec les patients non consommateurs avec respectivement (t= 1,6 ; p= 0,04) et (t=1,9 ; p= 0,01), ils avaient aussi des concentrations en LDL-C et HDL-C significativement plus élevées avec respectivement (t= 2,9 ; p= 0,002) et (t= 2,4 ; p= 0,04) . Les patients consommateurs de cannabis avaient des taux plasmatiques en TG significativement plus basses que les non consommateurs (t= -2 ; p= 0,05) (Tableau 4).

Concernant les caractéristiques cliniques, il n'y avait pas de corrélation entre l'âge de début des troubles et les taux des paramètres lipidiques. Il n'y avait également pas d'association entre les scores de la PANSS et les différentes caractéristiques du bilan lipidique des patients

Tableau 4 - Associations des paramètres lipidiques avec les caractéristiques sociodémographiques et les habitudes de vie des patients.

	CT	TG	HDL-C	LDL-C	CT/HDL-C
Age					
<35 ans	4,25± 2,04	1,58± 0,94	1,05± 0,35	2,31± 0,33	2,92± 2,92
≥35 ans	4,98± 3,07	1,66± 1,1	1,05± 0,35	2,77± 0,97	5,22± 3,98
p	0,316	0,742	0,955	0,027	0,418
Sexe					
Masculin	5,04± 3,14	1,75± 1,03	1,03± 0,33	2,9± 1,13	5,4± 4,14
Féminin	4,1± 1,65	1,87± 1,04	1,1± 0,38	2,56± 0,81	4± 2,18
p	0,93	0,81	0,419	0,218	0,065
Revenus					
Faibles	5,01± 3,62	1,46± 0,9	1,03± 0,321	2,48± 0,91	5,41± 4,69
Moyens	4,51± 1,38	1,87± 1,04	1,07± 0,382	2,88± 0,87	4,53± 2,01
p	0,443	0,074	0,703	0,051	0,321
Fumeurs					
Oui	4,4± 2,54	1,7± 0,97	4,77± 1,44	1,96± 0,85	4,77± 3,36
Non	4,16± 1,58	1,79± 1	1± 0,34	2,93± 5,45	4± 2,1
p	0,46	0,62	0,31	0,19	0,11
Consommation alcool					
Oui	5,72± 4,36	1,67± 0,97	1,1± 0,38	2,86± 0,93	6,49± 5,43
Non	4,31± 1,48	1,63± 0,99	0,93± 0,21	2,24± 0,72	4,29± 2,29
p	0,038	0,86	0,044	0,002	0,015
Consommation cannabis					
Oui	4,59± 1,53	1,33± 0,6	1,04± 0,35	2,73± 0,71	4,67± 2,46
Non	4,59± 3,11	1,73± 1,05	1,12± 0,64	2,45± 0,78	5,11± 4,03
p	0,29	0,049	0,98	0,44	0,24

CT: Cholestérol total; TG: Triglycérides; HDL-C: High Density Lipoprotein Cholestérol; LDL-C: Low Density Lipoprotein Cholestérol.

(tableau 5) mais le type paranoïde de la schizophrénie était associé à un rapport CT/HDL-C moins élevé par rapport aux autres types de schizophrénie ($5,5 \pm 4,4$ vs $4 \pm 1,9$; $t = 2,2$; $p = 0,03$). Une corrélation positive entre la dimension dépressive mesurée par le score de Calgary et les concentrations plasmatiques des triglycérides a été trouvée ($r = 0,39$; $p < 0,001$) (tableau 5) mais il n'y avait pas d'association entre antécédent de tentative de suicide et les paramètres lipidiques des patients. Les caractéristiques du bilan lipidique n'étaient également pas associées à la gravité de la maladie mesurée par l'échelle CGI-Gravité, de même pour le fonctionnement global mesuré par l'échelle EGF (tableau 5). Pour ce qui est des caractéristiques thérapeutiques, nous n'avons pas trouvé de différence significative entre les différents paramètres lipidiques selon le type de l'antipsychotique (première ou seconde génération) reçu par les patients. Il n'y avait pas de corrélation entre les taux des différents paramètres lipidiques et l'équivalent en chlorpromazine des doses d'antipsychotiques (tableau 5).

DISCUSSION

Notre étude s'est intéressée à la comparaison d'une population de patients atteints de schizophrénie à une population de témoins sains selon leurs différents paramètres lipidiques afin d'établir un éventuel risque de dyslipidémie lié à la schizophrénie. Elle s'est intéressée également aux associations entre perturbations des paramètres lipidiques et caractéristiques sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques des patients. Les résultats ont montré que les patients souffrant de schizophrénie avaient plus de dyslipidémies que les témoins sains. Certains facteurs comme l'âge, le niveau socio économique, la consommation d'alcool et de cannabis, le type de la schizophrénie et la dimension dépressive étaient associés à des modifications significatives de paramètres du bilan lipidique

Etude comparative des paramètres lipidiques des patients et des témoins.

Les résultats de cette étude ont établi que les patients présentaient des concentrations de CT, de LDL-C et un rapport CT/HDL-C significativement plus élevés que ceux des témoins ; ces résultats concordent avec ceux de plusieurs travaux qui se sont intéressés au sujet [4, 19, 20, 21, 22].

Associations entre bilan lipidique et caractéristique des patients.

En ce qui concerne les caractéristiques démographiques, les concentrations des LDL-c étaient significativement plus élevées pour les patients de notre étude âgés de 35 ans et plus. Ferrières et al. [23] ont rapporté une augmentation significative de 7,8 % des triglycérides pour les patients atteints de schizophrénie âgés de plus de 35 ans, une baisse significative de 5,7 % des HDL-C et une augmentation des LDL-C chez les sujets âgés de 35 à 64 ans. Dans la population générale, les concentrations en CT diminuent entre l'âge de 10 et 20 ans. Ces concentrations augmentent ensuite progressivement avec l'âge. Les concentrations en LDL-C augmentent avec l'âge depuis la puberté et les concentrations en HDL-C restent constantes avec l'âge [24, 25]. Les prévalences des hypertriglycérémie, hypercholestérolémies totales, de l'hyperlipoprotéinémies à faible densité et du ratio CT/HDL-C augmentent avec l'âge avec un maximum de prévalence entre 60 et 69 ans [26].

Nous avons trouvé que la valeur moyenne du rapport CT/HDL-C était supérieure à 4 chez les hommes contrairement aux femmes, cette valeur étant celle fixée pour parler de risque coronarien accru. Nous n'avons pas trouvé de différence significative entre les deux sexes concernant les différents paramètres lipidiques. De même, Huang et al. [27] ont trouvés que les concentrations plasmatiques moyennes du CT et des HDL-C ne présentaient pas de variation significative selon le sexe dans la pathologie schizophrénique mais les

Tableau 5 - Associations des paramètres lipidiques avec les caractéristiques cliniques des patients.

	CT (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	CT/HDL-C
Scores moyens PANSS total	$r = 0,15$; $p = 0,17$	$r = 0,05$; $p = 0,67$	$r = -0,10$; $p = 0,36$	$r = -0,02$; $p = 0,83$	$r = -0,09$; $p = 0,43$
Scores moyens PANSS positif	$r = -0,48$; $p = 0,66$	$r = -0,08$; $p = 0,45$	$r = -0,09$; $p = 0,39$	$r = 0,04$; $p = 0,71$	$r = -0,006$; $p = 0,95$
Scores moyens PANSS négatif	$r = -0,12$; $p = 0,26$	$r = -0,004$; $p = 0,97$	$r = -0,003$; $p = 0,98$	$r = 0,05$; $p = 0,68$	$r = -0,12$; $p = 0,29$
Scores moyens CGI-Gravité	$r = -0,04$; $p = 0,73$	$r = -0,08$; $p = 0,48$	$r = -0,04$; $p = 0,71$	$r = -0,04$; $p = 0,70$	$r = -0,007$; $p = 0,95$
Scores moyens EGF	$r = 0,04$; $p = 0,7$	$r = -0,05$; $p = 0,64$	$r = 0,05$; $p = 0,67$	$r = 0,19$; $p = 0,09$	$r = -0,01$; $p = 0,89$
Scores moyens Calgary	$r = -0,07$; $p = 0,54$	$r = 0,33$; $p = 0,002$	$r = -0,19$; $p = 0,09$	$r = -0,11$; $p = 0,32$	$r = 0,02$; $p = 0,88$
Equivalents Chlorpromazine (moyenne)	$r = -0,10$; $p = 0,32$	$r = -0,22$; $p = 0,45$	$r = 0,34$; $p = 0,53$	$r = -0,02$; $p = 0,86$	$r = -0,15$; $p = 0,17$

PANSS : Positive AND Negative Syndrome Scale ; CGI : Clinical Global Impressions ; EGF : échelle globale du fonctionnement ; CT: Cholestérol total ; TG: Triglycérides ; HDL-C: High Density Lipoprotein Cholestérol ; LDL-C: Low Density Lipoprotein Cholestérol.

autres paramètres lipidiques n'ont pas été étudiés. Dans la population générale la différence entre les hommes et les femmes de point de vue paramètres lipidiques réside dans le fait que les concentrations moyennes en CT atteignent leurs maximums à un âge plus jeune chez les hommes par rapport aux femmes étant donné que ces concentrations atteignent un plateau chez les hommes entre 50 et 60 ans et un pic chez les femmes entre 60 et 70 ans [24].

Nous n'avons pas trouvé de différence significative dans le bilan lipidique selon le niveau scolaire. Par contre, Winkleby et al. [28] et Erem et al. [26], dans des études faites en population générale, ont trouvé des taux plasmatiques de cholestérol total négativement corrélés au niveau d'instruction. Cette corrélation demeurerait significative après ajustement à deux variables confondantes : le niveau de revenu et l'occupation professionnelle.

Les patients de notre étude qui avaient des revenus faibles présentaient des concentrations moyennes en LDL-C plus faibles que ceux dont les revenus étaient moyens. Gupta et al. [29] ont trouvé que les patients atteints de schizophrénie avaient de mauvaises habitudes diététiques, habitudes de vie et des perturbations lipidiques sans différences significatives selon les niveaux de revenus. Erem et al. [26] ont trouvé dans la population générale une association négative entre la fréquence des dyslipidémies et les niveaux de revenus. Dans la société tunisienne, les patients à faibles revenus ont tendance à consommer moins de viande et par conséquent moins de matières grasses ce qui pourrait expliquer nos résultats.

Concernant les habitudes de vie, nous n'avons pas trouvé de différences significatives des paramètres étudiés entre les fumeurs et les non-fumeurs. Par contre Haj Mohamed et al. [30] ont rapporté une perturbation des paramètres du bilan lipidique pour les patients atteints de schizophrénie et fumeurs avec une diminution des HDL-C, une augmentation du rapport Apolipoprotéine B / Apolipoprotéine A1 et une fréquence plus élevée des hypertriglycéridémie.

Dans notre étude, les patients qui consommaient de l'alcool avaient des concentrations plasmatiques en CT et une valeur moyenne de l'indice du risque coronarien significativement plus élevés que ceux des patients non consommateurs, ils avaient aussi des concentrations en LDL-C et HDL-C significativement plus élevées. L'abus ou la dépendance à l'alcool concerne un tiers environ des patients atteints de schizophrénie au cours de leur vie. La prévalence ponctuelle concerne un patient sur cinq. Leur consommation d'alcool est supérieure à celle constatée dans la population générale [31, 32]. Mabrouk et al. [11] ont trouvé que les concentrations plasmatiques moyennes des HDL-C étaient significativement plus basses et le rapport CT/HDL-C était significativement plus élevée pour les patients atteints de schizophrénie consommateurs d'alcool.

Dans notre étude, 21,8% des patients étaient consommateurs de cannabis. Les patients consommateurs de cannabis avaient une concentration moyenne en TG plasmatiques significativement plus basse que celle des non consommateurs ($p=0,049$). Dans la littérature, l'utilisation de cannabis chez les patients atteints de schizophrénie variait entre 32 et 41% [33,34]. Plusieurs études ont montré que les cannabinoïdes augmentaient l'appétit surtout pour les sucreries et causent une résistance adipeuse à l'insuline [35,36].

Pour les caractéristiques cliniques, la comparaison des différents groupes de patients selon le type de la schizophrénie a trouvé que le type paranoïde était associé à une valeur moyenne de l'indice de risque coronarien (CT/HDL-C) significativement moins élevée par rapport aux autres patients. De même Mabrouk et al. [11] ont trouvé une diminution des LDL-C pour les patients atteints du type paranoïde de la schizophrénie comparativement aux patients atteints des autres types. Huang et al. [27] n'ont pas trouvé de différence significative de la cholestérolémie en comparant des patients atteints de schizophrénie paranoïde à des patients atteints d'autres types de schizophrénie.

Dans notre échantillon de patients, il n'y avait pas de corrélation entre les scores de la PANSS et les concentrations des différents paramètres lipidiques. Wen et Tan [37] ont montré que les patients qui avaient des scores sur l'échelle positive de la PANSS supérieurs aux scores sur l'échelle négative avaient des HDL-C plus élevés que ceux qui avaient des scores sur l'échelle des symptômes négatifs plus élevés. Xiaoli et al. [38] ont trouvé une corrélation positive entre les concentrations en HDL-C et les scores sur l'échelle des symptômes positifs de la PANSS.

Dans notre travail, il y avait une corrélation positive entre les scores à l'échelle de Calgary et les concentrations plasmatiques des TG. Contrairement à nos résultats, Meyer et al. [39] ont constaté que les patients atteints de schizophrénie ayant des dyslipidémies et des syndromes métaboliques ne présentaient pas de différence en ce qui concerne leurs scores sur l'échelle de dépression de Calgary par rapport à un autre groupe de patients sans syndrome métabolique. Les patients présentant cette comorbidité avaient une mauvaise auto-évaluation concernant leurs états de santé physique et des préoccupations somatiques plus importantes. Van Reedt et al. [40] ont trouvé une diminution des HDL-C avec augmentation des TG plasmatiques pour les personnes qui étaient en épisode dépressif majeur (selon les critères du DSM-IV) par rapport à des personnes en rémission ou complètement saines. Ces associations ont diminué après ajustement des facteurs liés à l'hygiène de vie suggérant que les dyslipidémies constatées chez les personnes en dépression étaient dues à des mauvaises habitudes de vie. Dans le cas de la dépression mélancolique, les auteurs ont remarqué une diminution des HDL-C. Allison et al. [41] ont trouvé que le gain de

poids était corrélé à une moins bonne qualité de vie, un bien-être et une vitalité réduits sources souvent de symptomatologie dépressive. Il existerait donc une causalité réciproque entre dyslipidémie et dépression, la première à cause du gain de poids favoriserait la deuxième et la dépression en causant un style de vie marqué par une moindre activité physique donnerait des perturbations lipidiques. Nous n'avons pas trouvé de différence dans les concentrations plasmatiques des différents paramètres lipidiques selon l'existence ou non d'antécédent de tentative de suicide. Dans la population générale, plusieurs études suggèrent une diminution du cholestérol circulant chez les patients suicidaires [41-43]. Ceci dit, dans la schizophrénie, ce marqueur n'était pas valable comme indice de risque suicidaire [44].

Nous n'avons pas trouvé de différence significative en ce qui concerne les différents paramètres lipidiques selon le type de l'antipsychotique reçu par les patients. Il était difficile d'interpréter les résultats en ce qui concerne l'association dyslipidémie type d'antipsychotique vu que seulement 12 patients étaient sous antipsychotiques atypiques. L'administration des antipsychotiques atypiques peut entraîner une dyslipidémie avec une concentration basse d'HDL-C et des concentrations élevées du cholestérol, des triglycérides et du LDL-C [45]. Selon Lefebvre et al. [4], les antipsychotiques sont mis en cause dans l'apparition d'un diabète de type 2. Les molécules incriminées sont, par ordre décroissant: la clozapine, l'olanzapine puis la rispéridone ; les neuroleptiques classiques seraient, quant à eux, moins délétères. En outre, la forte potentialité de certains antipsychotiques de seconde génération à provoquer des prises de poids (en comparaison aux neuroleptiques classiques), associée à leur utilisation de plus en plus

fréquente, pourrait à l'avenir majorer l'incidence et la sévérité de l'obésité et de dyslipidémie chez les patients atteints de schizophrénie.

Limite de l'étude

Les résultats de cette étude sont à interpréter en tenant compte de certaines limites méthodologiques parmi lesquels le nombre relativement faible des deux populations étudiées, la différence dans leurs effectifs, le faible nombre de patients sous antipsychotiques de seconde génération, l'absence d'évaluation de la nutrition et de l'activité physique et l'absence de la quantification du tabac, alcool et cannabis consommés. Il faut également noter que le dosage d'autres types de lipoprotéines comme l'Apolipoprotéine A1 et l'apolipoprotéine B pour les deux populations aurait pu permettre une comparaison plus large des profils lipidiques.

CONCLUSION

Chez les patients atteints de schizophrénie, les perturbations du bilan lipidique sont plus fréquentes que ceux constatés chez la population générale, avec un risque élevé multiplié par deux à 20 fois, selon l'étude et le paramètre en question [19]. Un suivi clinique et biologique des patients atteints de schizophrénie, avec un contrôle régulier du bilan lipidique et des recommandations relatives à l'hygiène de vie (sevrage tabagique, exercice physique et régime alimentaire équilibré) pourraient contribuer à réduire la morbidité et la mortalité. A ces recommandations, on ajoute qu'une attention particulière doit être portée aux patients présentant une symptomatologie sévère des dimensions négative ou dépressive de la maladie schizophrénique.

Références

1. Liao CH, Chang CS, Wei WC, Chang SN, Liao CC, Lane HY, et al. Schizophrenia patients at higher risk of diabetes, hypertension and hyperlipidemia: a population-based study. *Schizophr Res.* 2011;126(1-3):110-6.
2. WHO. The global burden of disease: 2004 update. www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/index.html, consultés le 8 octobre 2015.
3. Loas G, Azi A, Noisette C, Yon V. Mortalité et causes de décès dans la schizophrénie: étude prospective entre dix et 14 ans d'une cohorte de 150 sujets. *Encephale.* 2008;34(1):54-60.
4. Lefebvre N, Chéreau I, Schmitt A, Llorca PM. Comorbidités somatiques chez les patients souffrant de schizophrénie traitée. *Recommandations actuelles. Ann Medico Psychol.* 2006 ; 164(2):159-64.
5. Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J.* 2005;150(6):1115-21.
6. Parks. Morbidity and Mortality in People with Serious Mental Illness. National Association of State Mental Health Program Directors;2006.
7. Foldemo A, Wardig R, Bachrach-Lindstrom M, Edman G, Holmberg T, Lindstrom T, et al. Health-related quality of life and metabolic risk in patients with psychosis. *Schizophr Res.* 2014;152(1):295-9.
8. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol.* 1998;81(4A):7B-12B.
9. Chen DC, Du XD, Yin GZ, Yang K B, Nie Y, Wang N, et al. Impaired glucose tolerance in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia: relationships with clinical phenotypes and cognitive deficits. *Psychological medicine.* 2016; 46(15): 3219-30.
10. Misiak B, Stańczykiewicz B, Łaczmański Ł, & Frydecka D. Lipid profile disturbances in antipsychotic-naïve patients with first-episode non-affective psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research.* 2017.
11. Petrikis P, Tigas S, Tzallas AT, Papadopoulos I, Skapinakis P, & Mavreas V. Parameters of glucose and lipid metabolism at the fasted state in drug-naïve first-episode patients with psychosis: evidence for insulin resistance. *Psychiatry research.* 2015; 229(3) : 901-4.

12. Heald A, Pendlebury J, Anderson S, Narayan V, Guy M, Gibson M, et al. Lifestyle factors and the metabolic syndrome in Schizophrenia: a cross-sectional study. *Annals of General Psychiatry*. 2017; 16(1): 12.
13. Szmulewicz AG, Angriman F, Pedroso F E, Vazquez C, & Martino D J. Long-Term Antipsychotic Use and Major Cardiovascular Events: A Retrospective Cohort Study. *The Journal of clinical psychiatry*. 2017.
14. Citrome L, Holt RI, Walker DJ, & Hoffmann VP. Weight gain and changes in metabolic variables following olanzapine treatment in schizophrenia and bipolar disorder. *Clinical drug investigation*. 2011; 31(7): 455-82.
15. Laursen TM, Munk-Olsen T, & Vestergaard M. Life expectancy and cardiovascular mortality in persons with schizophrenia. *Current opinion in psychiatry*. 2012; 25(2): 83-88.
16. Freyberg, Z., Aslanoglou, D., Shah, R., & Ballon, J. S. Intrinsic and Antipsychotic Drug-Induced Metabolic Dysfunction in Schizophrenia. *Frontiers in neuroscience*. 2017 ; 11.
17. American Psychiatric Association. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 4ème éd. Paris : Masson; 1996.
18. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-421.
19. Mabrouk H, Mechria H, Hellara I, Ben Omrane C, Neffati F, Mechri A, et al. Profil lipidique et risque cardiovasculaire chez 121 patients schizophrènes. *Immunoanal Biol Spec*. 2012;27(4):159-67.
20. Bernardo M, Canas F, Banegas JR, Casademont J, Riesgo Y, Varela C, et al. Prevalence and awareness of cardiovascular risk factors in patients with schizophrenia: a cross-sectional study in a low cardiovascular disease risk geographical area. *Eur Psychiatry*. 2009;24(7):431-41.
21. Huang TL, Chen JF. Serum lipid profiles and schizophrenia: effects of conventional or atypical antipsychotic drugs in Taiwan. *Schizophr Res*. 2005;80(1):55-9.
22. Wu X, Huang Z, Han H, Zhong Z, Gan Z, Guo X, et al. The comparison of glucose and lipid metabolism parameters in drug-naïve, antipsychotic-treated, and antipsychotic discontinuation patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:1361-8.
23. Ferrieres J, Bongard V, Dallongeville J, Arveiler D, Cottel D, Haas B, et al. Trends in plasma lipids, lipoproteins and dyslipidaemias in French adults, 1996-2007. *Arch Cardiovasc Dis*. 2009;102(4):293-301.
24. Kreisberg RA, Kasim S. Cholesterol metabolism and aging. *Am J Med*. 1987;82(1B):54-60.
25. Matsumoto M, Tatsumi H, Murai A. Lipid metabolism and aging. *Rinsho Byori*. 1990;38(5):530-3.
26. Erem C, Hacıhasanoglu A, Deger O, Topbas M, Hosver I, Ersoz HO, et al. Prevalence of metabolic syndrome and associated risk factors among Turkish adults: Trabzon MetS study. *Endocrine*. 2008;33(1):9-20.
27. Huang T, Wu S. Serum cholesterol levels in paranoid and non-paranoid schizophrenia associated with physical violence or suicide attempts in Taiwanese. *Psychiatry Res*. 2000;96(2):175-8.
28. Winkleby MA, Fortmann SP, Barrett DC. Social class disparities in risk factors for disease: eight-year prevalence patterns by level of education. *Prev Med*. 1990;19(1):1-12.
29. Gupta A, Craig TK. Diet, smoking and cardiovascular risk in schizophrenia in high and low care supported housing. *Epidemiol Psychiatr Soc*. 2009;18(3):200-7.
30. Haj Mouhamed D, Ezzaher A, Araoud M, Neffati F, Douki W, Najjar MF. Etude de l'activité de la paraoxonase 1 (PON1) et du profil lipidique dans une population de fumeurs tunisiens. *Ann Biol clin*. 2010;68(2):143-7.
31. Schwan R, Malet L. Impact des consommations et abus d'alcool chez les sujets psychotiques. *Encephale*. 2007; 33(Supplement 5):192-6.
32. Petrakis IL, Nich C, Ralevski E. Psychotic spectrum disorders and alcohol abuse: a review of pharmacotherapeutic strategies and a report on the effectiveness of naltrexone and disulfiram. *Schizophr Bull*. 2006;32(4):644-54.
33. Arndt S, Tyrrell G, Flaum M, Andreasen NC. Comorbidity of substance abuse and schizophrenia: the role of pre-morbid adjustment. *Psychol Med*. 1992;22(2):379-88.
34. Warner R, Taylor D, Wright J, Sloat A, Springett G, Arnold S, et al. Substance use among the mentally ill: prevalence, reasons for use, and effects on illness. *Am J Orthopsychiatry*. 1994;64(1):30-9.
35. Abel EL. Effects of marihuana on the solution of anagrams, memory and appetite. *Nature*. 1971;231(5300):260-1.
36. Foltin RW, Fischman MW, Byrne MF. Effects of smoked marijuana on food intake and body weight of humans living in a residential laboratory. *Appetite*. 1988;11(1):1-14.
37. Wen F, Tan J. Effects of phenothiazine drugs on serum levels of apolipoproteins and lipoproteins in schizophrenic subjects. *Acta Pharmacol Sin*. 2003;24(10):1001-5.
38. Wu X, Huang Z, Wu R, Zhong Z, Wei Q, Wang H, et al. The comparison of glycometabolism parameters and lipid profiles between drug-naïve, first-episode schizophrenia patients and healthy controls. *Schizophr Research*. 2013;150(1):157-62.
39. Meyer JM, Nasrallah HA, McEvoy JP, Goff DC, Davis SM, Chakos M, et al. The Clinical Antipsychotic Trials Of Intervention Effectiveness (CATIE) Schizophrenia Trial: clinical comparison of subgroups with and without the metabolic syndrome. *Schizophr Res*. 2005;80(1):9-18.
40. van Reedt Dortland AK, Giltay EJ, van Veen T, van Pelt J, Zitman FG, Penninx BW. Associations between serum lipids and major depressive disorder: results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J Clin psychiatry*. 2010;71(6):729-36.
41. Allison DB, Mackell JA, McDonnell DD. The impact of weight gain on quality of life among persons with schizophrenia. *Psychiatr Serv*. 2003;54(4):565-7.
42. Bocchetta A, Chillotti C, Carboni G, Oi A, Ponti M, Del Zompo M. Association of personal and familial suicide risk with low serum cholesterol concentration in male lithium patients. *Acta Psychiatr Scand*. 2001;104(1):37-41.
43. Ellison LF, Morrison HI. Low serum cholesterol concentration and risk of suicide. *Epidemiology*. 2001;12(2):168-72.
44. Park S, Yi KK, Na R, Lim A, Hong JP. No association between serum cholesterol and death by suicide in patients with schizophrenia, bipolar affective disorder, or major depressive disorder. *Behav Brain Funct*. 2013;9:45.
45. Busner J, Targum SD. The Clinical Global Impressions Scale: Applying a Research Tool in Clinical Practice. *Psychiatry (Edgmont)* 2007;4(7):28-37.