

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة البليدة 1
Université Blida 1



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biotechnologie et Agro-Écologie



Laboratoire des Sciences Animales & Recherche en Biobanking
Laboratoire de Biotechnologie de Productions Végétales

Mémoire

En vue de l'obtention du Diplôme d'un Master Académique

Option

Biotechnologie et Pathologie Moléculaire

Thème

Étude des liens entre la schizophrénie et les pathologies chroniques
somatiques : revue systématique de la littérature

Présenté par :

- Ould-Rouis Amira
- Tadrict Khadidja

Le jeudi 10/07/2025

Devant le Jury :

Mme Zerouti K	MCB	SNV, Blida1	Présidente
Mme Benazouz F	MAA	SNV, Blida1	Examinatrice
Mme Gussaibia N	MCA	SNV, Blida1	Promotrice
Mme Bessedik K	Professeur	EHS, Blida	Co-Promotrice

Session 2024 – 2025

Remerciements

Avant d'entrer dans le vif de ce travail, nous adressons notre gratitude à Allah, Le Très-Haut, pour la force, la patience et la constance qu'Il nous a accordées.

اللهم لك الحمد كما ينبغي لجلال وجهك وعظيم سلطانك

*Nous tenons à exprimer nos plus sincères remerciements à **Dr GUESSAIBIA**, notre promotrice, pour son encadrement rigoureux, son accompagnement méthodique et sa disponibilité constante. Sa bienveillance, la justesse de ses remarques et la richesse de ses conseils ont largement contribué à la qualité de ce travail. C'est un privilège d'avoir été guidées par une enseignante aussi engagée et inspirante.*

*Nous exprimons notre gratitude à notre co-promotrice, **Professeure Bessedik**, pour son accueil au sein de son service.*

*Ainsi, on aimerait exprimer notre sincère gratitude à **Professeur Djazoli**, responsable de l'option Biotechnologie et pathologie moléculaire, pour son soutien et la motivation qu'elle nous a rapportés durant toutes ces années d'étude.*

*Nous adressons également notre profonde gratitude aux membres du jury, **Dr ZEROUTI** et **Dr BENAZOUZ**, pour avoir accepté d'évaluer ce travail. Leur lecture attentive, leurs observations constructives et leurs retours critiques ont été d'une grande valeur pour enrichir notre réflexion.*

Enfin, nous remercions l'ensemble des enseignantes et enseignants de l'Université SAAD DAHLEB - Blida 1, dont la qualité de l'enseignement a structuré notre parcours académique et stimulé notre intérêt pour la recherche scientifique.

Dédicaces

Je dédie ce mémoire à mes parents, pour leur amour infini, leur patience et leur soutien inébranlable. Rien de tout cela n'aurait été possible sans vous.

À mes frères et ma sœur, pour leur présence silencieuse mais rassurante, qui m'a portée plus que vous ne l'imaginez.

À mes grands-parents, pour leur tendresse et leurs prières, qui m'accompagnent même dans l'invisible.

À mes oncles et tantes, pour leur bienveillance constante et leurs encouragements.

À mes cousines Maria et Sarah, pour leur affection et leur complicité qui me font toujours sourire.

À mes chères amies – Marwa, Meli, Nari, Lilia, Leila, Melissa, Fadwa, Hadil et Louis – merci d'avoir été là, chacune à votre manière, dans les rires, les larmes, les doutes, les élans de courage et les silences partagés.

Et au ALKINDI-PHYSICS CLUB, pour tous les moments inoubliables, les projets passionnants, et cette belle sensation d'appartenir à quelque chose de grand.

À mon binôme, dont la compréhension, la patience et le soutien infaillible ont transformé chaque obstacle en une étape surmontable et chaque moment de réussite en un souvenir précieux tout au long de ce projet.

Ce mémoire est un morceau de moi, mais il est aussi un peu de vous tous.

Amira

Dédicaces

Je dédie ce travail

À mes parents pour leurs sacrifices sans limites, leur amour inconditionnel et leur soutien constant qui ont été le socle de ma persévérance.

À mon meilleur ami et cher frère Nabil pour sa présence précieuse et son soutien discret, à **mes sœurs jumelles Nour et Kaouthar** pour leur tendresse et leurs encouragements.

À ma grand-mère Ghania, qui a été pour moi une grand-mère, une mère, une amie et la personne la plus importante dans ma vie, que Dieu la préserve et la comble de Sa miséricorde.

À mon grand-père maternel et mes grands-parents paternels mes tantes et mes oncles pour leurs prières et leur bienveillance, à mes amies pour leur écoute, leur soutien et les moments partagés qui ont allégé ce parcours.

À ma binôme Amira, qui a été très compréhensive et une immense sauveuse, pour sa patience, son soutien et son esprit d'équipe qui ont rendu cette aventure possible.

Khadidja

Table des matières

Liste des figures.....	I
Liste des tableaux	II
Liste des abréviations.....	III
Glossaire.....	VI
Résumé.....	XVI
Introduction.....	1

CHAPITRE I : *Revue de la littérature*

I.1	La schizophrénie	3
I.1.1	Définition et épidémiologie.....	3
I.1.2	Symptomatologie	4
I.1.2.1	Symptômes positifs	4
I.1.2.2	Symptômes négatifs	4
I.1.2.3	Troubles Cognitifs	5
I.1.3	Diagnostic de la schizophrénie	5
I.1.4	Mécanismes étiopathogénies	6
I.1.4.1	Facteurs génétiques et épigénétique	6
I.1.4.2	Hypothèse neurodéveloppementale	8
I.1.4.3	Hypothèse neurobiologique	9
I.1.4.4	Hyperactivation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) et hypercortisolémie	10
I.1.4.5	Stress oxydatif et rôle du glutathion	11
I.1.4.6	L'étiopathogénie neuro-inflammatoire	12
I.1.4.7	Dysbiose intestinale, inflammation et axe intestin-cerveau	13
I.1.4.8	Fréquences observées des groupes sanguins ABO chez les patients schizophrènes	14
I.1.4.9	Facteurs environnementaux et psychosociaux	14
I.1.4.10	L'hypothèse des deux coups « the two-hits hypothesis »	15
I.2	Comorbidités somatiques chroniques dans la schizophrénie	16

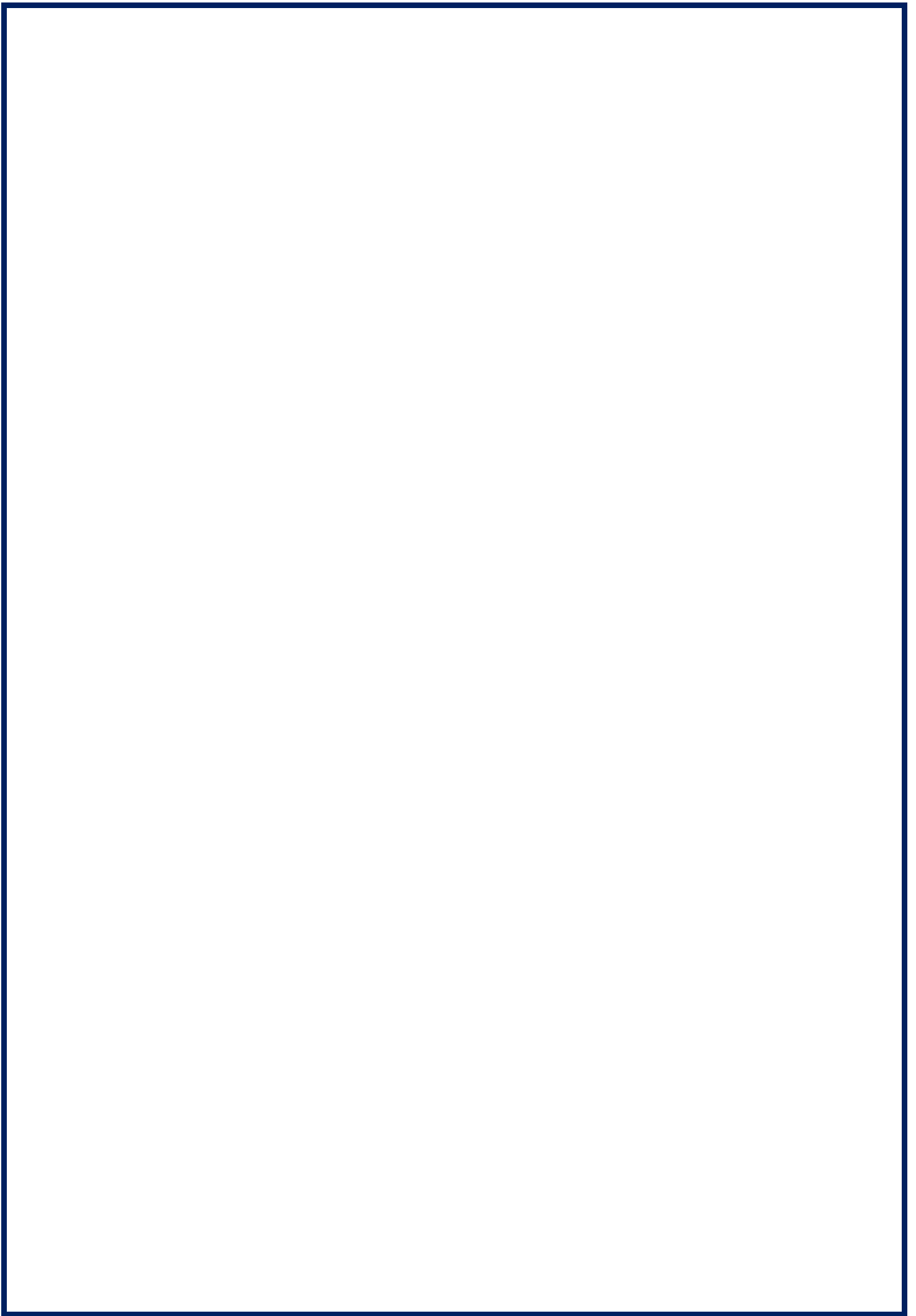
CHAPITRE II : *Matériel et méthodes*

II.1	Objectifs de la revue	19
II.2	Type d'étude	19
II.3	Question de recherche (modèle PICO)	19

II.4	Stratégie de recherche	20
II.4.1	Bases de données consultées	20
II.4.2	Mots clés et opérateurs booléens	21
II.4.3	Critères de sélection des études	21
II.4.4	Processus de sélection des études	21
II.4.5	Extraction et synthèse des données	24

CHAPITRE III : *Résultats et discussion*

III.1	Comorbidités somatiques chroniques chez les patients schizophrènes	25
III.1.1	Résultats	25
III.1.2	Discussion	28
III.2	Influence des antipsychotiques, du mode de vie et du sexe biologique sur les comorbidités chez les patients schizophrènes	30
III.2.1	Résultats	30
III.2.2	Discussion	36
III.3	Mécanismes biologiques : inflammation, stress oxydatif, cortisol, voies métaboliques	40
III.3.1	Résultats	40
III.3.2	Discussion	52
III.3.2.1	L'axe HHS et l'inflammation	52
III.3.2.2	Stress oxydatif et l'inflammation	54
III.3.2.3	Mécanismes des voies de signalisation impliqué dans la schizophrénie	56
Chapitre IV : <i>Conclusion</i>.....		64
Chapitre V : Références bibliographiques.....		66



Liste des figures

Figure 1: La prévalence mondiale de la schizophrénie selon les pays (Our World in Data, 2021, d'après les données du GBD 2019).....	4
Figure 2: Activation de l'axe HHS lors d'une exposition à un stimulus stressant, avec sécrétion des hormones corticolibérine (CRH) et corticotrope (ACTH) et des glucocorticoïdes (en vert). Rétrocontrôles négatifs des glucocorticoïdes sur les sécrétions de CRH et ACTH diminuant la sécrétion de glucocorticoïdes (en orange) (Juliette Rabdeau, 2019)	11
Figure 3: L'axe intestin-cerveau (Bernard, 2020)	14
Figure 4: Schéma du développement de la schizophrénie selon l'hypothèse des deux coups (Original)	16
Figure 5: Diagramme PRISMA illustrant le processus de sélection des études incluses dans la revue systématique (original).	23
Figure 6 : Interactions physiopathologiques entre schizophrénie et syndrome métabolique (original).....	28
Figure 7: voies métaboliques impliquant l'inflammation et le stress oxydant dans l'apparition des troubles schizophréniques (original).....	57
Figure 8: Interactions entre facteurs externes, mécanismes physiopathologiques et l'aggravation des symptômes dans la schizophrénie : rôle de la dopamine, du cortisol, de l'inflammation et du stress oxydatif (original).....	58

Liste des tableaux

Tableau I : Critères diagnostiques selon DSM-5-TR™ (2022)	5
Tableau II : L'acronyme PICO correspond à (McGraw Hill, 2008.)	20
Tableau III : Dans cette étude, la structure PICO est la suivante	20
Tableau IV: Résultats principaux des études sur la santé somatique chez les schizophrènes.	25
Tableau V: Résultats principaux des études sur Influence des antipsychotiques, du mode de vie et du sexe biologique sur les comorbidités chez les schizophrènes.....	30
Tableau VI: Perturbations biologiques dans la schizophrénie	40

Liste des abréviations

ACTH : Adrenocorticotropic Hormone

ADMA : Asymmetrical Dimethylarginine

AhR : Aryl hydrocarbon Receptor

ALT : Alanine Aminotransférase

AP1G : Antipsychotiques de première génération

AP2G : Antipsychotiques de deuxième génération

APA : L'association américaine de psychiatrie

BDNF : Brain-Derived Neurotrophic Factor

BHE : Barrière hémato-encéphalique

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

CAT : Catalase

CIM-11 : Classification Internationale des Maladies, 11e Révision

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CNV : Copy Number Variants

COX-2 : Cyclooxygénase-2

CRH : Corticotropin-Releasing Hormone

CRP : C-Reactive Protein (Protéine C-réactive)

CSP : Cavum Septum Pellucidum

DHEA-S : Déhydroépiandrostérone sulfate

DSM-5-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition, Text Revision

ECG : Électrocardiogramme

ECR : Essais Contrôlés Randomisés

FESCZ : First Episode Schizophrenia (Schizophrénie au premier épisode)

FGA: First Generation Antipsychotics

GABA: Acide gamma-aminobutyrique

GAD : Glutamate Decarboxylase

GPx: Glutathion peroxydase

GR : Récepteurs aux glucocorticoïdes

GSH: Glutathion réduit

GWAS: Genome-Wide Association Study

HbA1c: Hémoglobine glyquée

HDL: High-Density Lipoprotein

HHS: Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien

HO-1: Hème oxygénase-1

HTA : Hypertension artérielle

IC95% : Intervalle de confiance à 95 %

IDF : International Diabetes Federation

IFN- γ : Interféron gamma

IL : Interleukine

IL-1 β : Interleukine 1 beta

IL-6 : Interleukine 6

IMC : Indice de Masse Corporelle

IPA : Indole Propionic Acid

KP : Kynurenine Pathway

KYN : Kynurénine

KYNA : Acide kynurénique

LCR : Liquide céphalorachidien

LDL : Low-Density Lipoprotein

LPO : Peroxydation lipidique

MCP-1 : Monocyte Chemoattractant Protein-1

NAC: N-acétylcystéine

NAFLD: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

NMDA: N-Methyl-D-Aspartate

NO: Monoxyde d'azote

OR : Odds Ratio

P : Valeur p

PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale

PCP : Phencyclidine

PICO : Patient Intervention Comparison Outcome

PREST : Prévalence et Risque des Effets Secondaires des Traitements

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

QUIN : Acide quinolinique

R : Coefficient de corrélation de Pearson

RNS: Reactive Nitrogen Species

ROS: Reactive Oxygen Species

RR: Relative Risk

SAMe: S-adénosylméthionine

SCZ : Schizophrénie

SM : Syndrome métabolique

SMD : Standardized Mean Difference

SNS : Système nerveux sympathique

SOD : Superoxyde dismutase

TBARS: Thiobarbituric Acid Reactive Substances

TG: Triglycérides

TGF-β: Transforming Growth Factor beta

TNF-α: Tumor Necrosis Factor alpha

TRP: Tryptophane

TSCZ: Treated Schizophrenia (Schizophrénie traitée)

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

WHO: World Health Organization

XANA: Xanthurenic Acid

8-OHdG : 8-hydroxy-2'-désoxyguanosine

Glossaire

5-HT1A : Sous-type de récepteur de la sérotonine impliqué dans la modulation de l'anxiété et de l'humeur.

5-HT2A : Sous-type de récepteur de la sérotonine impliqué dans la perception sensorielle et les effets des hallucinogènes.

ADMA : Diméthylarginine asymétrique, inhibiteur endogène de la synthèse de NO.

Antipsychotiques : Médicaments utilisés pour traiter les symptômes psychotiques.

Avolition : Perte ou diminution de la motivation pour les activités quotidiennes.

BDNF : Facteur neurotrophique dérivé du cerveau, impliqué dans la survie et la plasticité neuronale.

Biomarqueurs : Indicateurs biologiques mesurables d'un processus pathologique.

C4A : Variante spécifique du gène C4 (composant 4 du système du complément), codant une protéine impliquée dans la régulation immunitaire et l'élimination des synapses (synaptic pruning) au cours du développement cérébral

Cavum septum pellucidum (CSP) : Cavité cérébrale pouvant refléter des anomalies neurodéveloppementales en particulier au niveau du système limbique.

CD14 : Protéine réceptrice impliquée dans la reconnaissance des pathogènes par le système immunitaire.

Chimiokines : Petites protéines de signalisation appartenant à la famille des cytokines, impliquées dans la migration dirigée (chimiotaxie) des cellules immunitaires vers les sites d'infection, de lésion ou d'inflammation. Elles jouent également un rôle dans la communication neuro-immune

Ciblage : Action de viser spécifiquement une molécule ou un mécanisme dans le traitement d'une maladie.

Comorbidités : Présence simultanée de plusieurs maladies chez le même patient.

Complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) : Ensemble de gènes impliqués dans la présentation des antigènes au système immunitaire.

Complications périnatales : Problèmes survenant immédiatement avant ou après la naissance.

Complications prénatales : Problèmes médicaux survenant avant la naissance.

Copy Number Variants (CNV) : Variations du nombre de copies de segments d'ADN dans le génome.

Corticotrope (ACTH) : Hormone stimulant la production de cortisol par les glandes surrénales.

Cortisol : Hormone de stress majeure, produite par les glandes surrénales en réponse à l'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS). Elle participe à la régulation du métabolisme, à la réponse immunitaire et à l'adaptation au stress aigu.

CRP (Protéine C-réactive) : Protéine de phase aiguë produite par le foie en réponse à l'inflammation systémique, sous l'influence de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-6. La CRP est un biomarqueur non spécifique de l'inflammation.

Cytokines : Petites protéines de signalisation sécrétées principalement par les cellules immunitaires (mais aussi par des cellules gliales, endothéliales ou épithéliales), jouant un rôle clé dans la communication cellulaire. Elles régulent l'inflammation, la prolifération cellulaire, la différenciation et la réponse immunitaire. Les cytokines peuvent être classées en plusieurs familles : interleukines (IL), interférons (IFN), facteurs de nécrose tumorale (TNF), chémokines.

Cytokines pro-inflammatoires : Sous-groupe de cytokines qui activent et amplifient la réponse inflammatoire. Parmi les plus étudiées figurent l'interleukine-1 β (IL-1 β), l'interleukine-6 (IL-6), le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) et l'interféron gamma (IFN- γ).

Délire de culpabilité : Conviction erronée d'être responsable de fautes graves.

Délire de grandeur : Surestimation de sa propre importance, puissance ou connaissances.

Délire de persécution : Croyance d'être suivi, espionné ou victime de complots.

Délire de référence : Conviction que des événements extérieurs ont un lien direct avec soi.

Délire mystique : Idées délirantes en lien avec des thèmes religieux ou spirituels.

Délire somatique : Croyances fausses concernant le corps ou les fonctions corporelles.

Désorganisation cognitive : Altération de la capacité à structurer la pensée et le comportement.

Discours digressif : Difficulté à maintenir le fil logique d'un discours, avec passages fréquents d'un sujet à un autre.

Dysbiose intestinale : Déséquilibre de la flore bactérienne intestinale.

Élagage synaptique : Processus d'élimination des synapses inutilisées durant le développement cérébral.

Enzymes TET : Enzymes impliquées dans la déméthylation active de l'ADN. Facilitant ainsi la réactivation transcriptionnelle de certains gènes.

Épigénétiques : Modifications de l'expression des gènes sans altération de la séquence d'ADN.

Étiopathogénie : Étude des causes et des mécanismes de développement d'une maladie.

Étude cas-témoins : Étude rétrospective comparant un groupe de cas (ayant une maladie) à un groupe témoin (non atteint) pour identifier des facteurs de risque potentiels.

Étude clinique interventionnelle : Étude dans laquelle les chercheurs introduisent une intervention (ex. : traitement) pour évaluer ses effets sur un groupe de participants.

Étude observationnelle : Étude dans laquelle le chercheur observe les phénomènes sans intervention, afin d'étudier les associations entre facteurs et issues de santé.

Étude prospective : Étude longitudinale suivant un groupe de participants dans le temps pour observer l'apparition d'événements futurs en lien avec des facteurs de départ.

Étude transversale : Étude descriptive mesurant simultanément l'exposition et l'issue au sein d'une population donnée, à un moment précis.

Études post-mortem : Analyses effectuées sur des tissus ou organes après le décès.

Exposition in utero : Contact du fœtus avec des substances ou infections pendant la grossesse.

Fonctions cognitives : Processus mentaux permettant la perception, la mémoire, l'attention, le langage et le raisonnement.

GABA : Principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central.

GAD1 : Gène codant la glutamate décarboxylase, enzyme de synthèse du GABA.

GAD2 : Gène codant une autre isoforme de la glutamate décarboxylase, également impliquée dans la synthèse de GABA.

GAD67 : Isoforme de la glutamate décarboxylase, enzyme clé dans la synthèse de GABA.

GADD45 : Famille de protéines impliquées dans la réponse au stress cellulaire et la déméthylation de l'ADN.

GCLC : Sous-unité catalytique de la glutamate-cystéine ligase, impliquée dans la synthèse du glutathion.

GCLM : Sous-unité modulaire de la glutamate-cystéine ligase.

Glucocorticoïdes (GR) : Hormones stéroïdiennes, principalement le cortisol chez l'humain, sécrétées par le cortex surrénalien. Ils participent à la régulation de la réponse au stress, du métabolisme énergétique et du système immunitaire.

Glutamate : Principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux central (SNC), impliqué dans la transmission synaptique rapide, la plasticité neuronale, la mémoire et l'apprentissage. Il agit principalement via les récepteurs ionotropes (NMDA, AMPA, kainate) et métabotropes (mGluR).

Glutathion : Antioxydant majeur des cellules, protégeant contre le stress oxydatif.

GRIA1 : Gène codant une sous-unité des récepteurs AMPA, jouant un rôle dans la transmission synaptique excitatrice.

GRIN2A : Gène codant une sous-unité des récepteurs NMDA, impliqué dans les fonctions neuronales.

GRM3 : Gène codant un récepteur métabotrope du glutamate, impliqué dans la régulation de la transmission synaptique.

Hallucinations tactiles : Sensations de contact ou de toucher sans stimulus externe.

Hormones corticolibérine (CRH) : Hormone peptidique sécrétée par l'hypothalamus en réponse à un stress. Elle stimule la libération de l'ACTH (hormone corticotrope) par

l'hypophyse antérieure, activant ainsi l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) et la sécrétion de cortisol par les glandes surrénales.

Hyperhomocystéinémie : État biologique caractérisé par une élévation anormale du taux d'homocystéine dans le sang, un acide aminé soufré issu du métabolisme de la méthionine. Elle est considérée comme un facteur de risque indépendant des maladies cardiovasculaires, en favorisant le stress oxydatif, l'inflammation vasculaire et la dysfonction endothéliale.

Hypoxie périnatale : Manque d'oxygène au moment de la naissance.

Jumeaux dizygotes : Jumeaux fraternels issus de deux ovules fécondés distincts.

Jumeaux monozygotes : Jumeaux identiques issus d'un même ovule fécondé.

Kynurénine : Métabolite du tryptophane impliqué dans les voies neuro-immunitaires.

L'amygdale : Structure du système limbique impliquée dans le traitement des émotions, en particulier la peur, la vigilance et la mémoire émotionnelle.

L'anhédonie-asocialité : Incapacité à ressentir du plaisir et retrait des interactions sociales.

L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) : Système neuroendocrinien central dans la régulation de la réponse au stress. Lors d'un stress, l'hypothalamus sécrète la CRH, qui stimule l'hypophyse à libérer l'ACTH, entraînant à son tour la production de glucocorticoïdes (notamment le cortisol) par les glandes surrénales.

L'émoussement affectif : Réduction de l'intensité et de l'expression des émotions.

L'hippocampe : Structure clé du système limbique, jouant un rôle central dans la formation de la mémoire épisodique et l'apprentissage spatial.

La barrière hémato-encéphalique (BHE) : Structure physiologique hautement sélective formée par les cellules endothéliales des capillaires cérébraux, associées à des astrocytes et des péricytes. Elle assure la protection du cerveau en régulant le passage des substances entre le sang et le tissu cérébral, empêchant l'entrée de molécules toxiques, pathogènes ou de certains médicaments tout en permettant le transport de nutriments essentiels.

La dopamine : Neurotransmetteur impliqué dans la motivation, le plaisir et les mouvements.

La kétamine : Antagoniste des récepteurs NMDA utilisé comme anesthésique et modèle expérimental de psychose.

La psychose : Trouble mental grave caractérisé par une perte de contact avec la réalité, avec hallucinations et idées délirantes.

Lactobacilles : Bactéries probiotiques contribuant à l'équilibre de la flore intestinale.

Le cortex préfrontal : Région située à l'avant du cerveau, impliquée dans les fonctions exécutives (prise de décision, planification, inhibition, mémoire de travail) et dans la régulation émotionnelle. Il est particulièrement vulnérable aux altérations neurodéveloppementales et neurochimiques.

Le microbiote intestinal : Ensemble des micro-organismes (bactéries, virus, champignons, protozoaires) vivant de manière symbiotique dans le tube digestif, principalement dans le côlon. Ce système microbien complexe joue un rôle essentiel dans la digestion, la synthèse de vitamines, la maturation du système immunitaire, la protection contre les agents pathogènes et la communication bidirectionnelle avec le système nerveux central via l'axe intestin-cerveau.

Le striatum : Structure cérébrale impliquée dans le contrôle moteur, la motivation, les récompenses et certaines fonctions cognitives.

Le système nerveux central : Composé du cerveau et de la moelle épinière, il constitue le centre de traitement et d'intégration de l'information de l'organisme. Le SNC contrôle les fonctions motrices, sensorielles, cognitives, émotionnelles et autonomes. Il est protégé par des structures anatomiques (boîte crânienne, vertèbres) et physiologiques (méninges, liquide cébrospinal, barrière hémato-encéphalique).

Les amphétamines : Stimulants du système nerveux central pouvant induire des symptômes psychotiques.

Les astrocytes : Cellules gliales en forme d'étoile, largement présentes dans le SNC. Elles assurent le soutien structurel et métabolique des neurones, régulent l'homéostasie ionique, la neurotransmission, le métabolisme énergétique et participent à la formation et au maintien de la barrière hémato-encéphalique.

Les espèces réactives à l'azote (RNS) : Molécules réactives contenant de l'azote pouvant induire des dommages cellulaires.

Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) : Molécules instables pouvant endommager les structures cellulaires.

Les hallucinations olfactives : Perception d'odeurs inexistantes dans l'environnement.

Les idées délirantes : Croyances fausses, fixes et inébranlables malgré les preuves du contraire.

Les maladies vasculaires périphériques : Maladies affectant les vaisseaux sanguins en dehors du cœur et du cerveau.

Les microglies : Principales **cellules immunitaires résidentes du système nerveux central**, appartenant à la lignée des macrophages. Elles assurent la **surveillance immunitaire**, la **phagocytose**, la **régulation synaptique** et la **réponse inflammatoire** cérébrale. En cas de stress, d'infection ou de pathologie, les microglies peuvent s'activer et produire des cytokines pro-inflammatoires.

Les troubles mentaux : Ensemble d'affections psychiatriques affectant la pensée, l'humeur ou le comportement, entraînant souffrance ou altération du fonctionnement.

Loci génétiques : **Localisations précises de gènes sur un chromosome.**

Méta-analyse : Méthode statistique utilisée pour combiner quantitativement les résultats de plusieurs études indépendantes portant sur une même question de recherche. Elle permet d'obtenir une estimation globale de l'effet étudié, en augmentant la puissance statistique et la précision des résultats. La méta-analyse est souvent intégrée à une revue systématique.

Méta-analyses : Analyses statistiques combinant les résultats de plusieurs études sur un même sujet.

Méthylation de l'ADN : Ajout de groupes méthyle sur l'ADN modulant l'expression des gènes.

Myélinisation : Processus neurodéveloppemental par lequel des cellules gliales spécialisées (oligodendrocytes dans le système nerveux central, cellules de Schwann dans le périphérique) forment une gaine de myéline autour des axones neuronaux. Cette gaine permet une conduction rapide et efficace de l'influx nerveux.

N-acétylcystéine (NAC) : Précurseur du glutathion utilisé comme antioxydant.

NR3C1 : Gène codant le récepteur des glucocorticoïdes, impliqué dans la réponse au stress.

Opérateurs booléens : Termes logiques utilisés pour combiner les mots-clés lors des recherches documentaires dans les bases de données (ex. : AND, OR, NOT).

Parvalbumine : Protéine calcique présente dans certains interneurons, impliquée dans la synchronisation neuronale.

Peroxydation : Oxydation des lipides membranaires par les radicaux libres.

Phencyclidine (PCP) : Substance psychotrope antagoniste des récepteurs NMDA, utilisée comme modèle expérimental de psychose.

Plasticité synaptique : Capacité des synapses à renforcer ou affaiblir leur efficacité selon l'activité.

Polygénique : Qualifie une maladie ou un trait influencé par plusieurs gènes.

Prédisposition génétique : Susceptibilité héréditaire accrue au développement d'une maladie.

Prévalence : Proportion de personnes atteintes d'une maladie dans une population à un moment donné.

Pronostic : Évaluation de l'évolution probable d'une maladie.

Quotient intellectuel : Indice mesurant les capacités cognitives globales d'un individu par rapport à la moyenne de la population.

Récepteurs NMDA : Récepteurs au glutamate jouant un rôle clé dans la plasticité synaptique et la mémoire.

Redox cellulaire : État d'équilibre entre oxydation et réduction dans les cellules.

RELN : Gène codant pour la rééline, une glycoprotéine extracellulaire essentielle au développement du cerveau, notamment à la migration neuronale, à l'organisation laminaire du cortex cérébral et à la plasticité synaptique.

Répression transcriptionnelle : Blocage de l'expression des gènes au niveau de la transcription.

Revue systématique de la littérature : Méthode de synthèse scientifique visant à identifier, sélectionner et analyser de manière rigoureuse l'ensemble des études disponibles répondant à une question de recherche précise.

Sédentarité : Absence ou insuffisance d'activité physique régulière.

Sérotonine : Neurotransmetteur impliqué dans la régulation de l'humeur, du sommeil et de l'appétit.

SRR : Gène codant la sérine racémase, impliquée dans le métabolisme de la D-sérine, co-agoniste des récepteurs NMDA.

Stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) : Pathologie métabolique caractérisée par une accumulation excessive de lipides (triglycérides) dans les hépatocytes, en l'absence de consommation excessive d'alcool. Elle représente la forme hépatique du syndrome métabolique et est fréquemment associée à l'obésité, à la résistance à l'insuline, au diabète de type 2 et à la dyslipidémie.

Stigmatisation : Discrimination ou rejet social des personnes atteintes de troubles mentaux.

Stress oxydatif : Déséquilibre entre la production de radicaux libres et les défenses antioxydantes.

Symptomatologie thymique : Ensemble des symptômes liés aux troubles de l'humeur, comme la tristesse ou l'euphorie.

Synapses : Jonctions permettant la transmission de signaux entre neurones.

Système endocannabinoïde : Système physiologique composé de récepteurs cannabinoïdes (principalement CB1 dans le système nerveux central et CB2 en périphérie), de ligands endogènes (comme l'anandamide et le 2-AG) et des enzymes de synthèse/dégradation. Il joue un rôle clé dans la régulation de l'humeur, de la douleur, de l'appétit, du sommeil, de la mémoire, ainsi que dans la réponse au stress.

Système limbique : Ensemble de structures cérébrales interconnectées, situé à la jonction du cortex et du diencephale, impliqué dans la régulation des émotions, de la mémoire, de la motivation et de certains aspects du comportement social. Il comprend notamment

l'amygdale, l'hippocampe, le gyrus cingulaire, l'hypothalamus et certaines parties du cortex préfrontal.

Système lymphatique cérébral : Réseau participant à l'élimination des déchets du cerveau.

Tissus périphériques : Ensemble des tissus situés en dehors du système nerveux central (cerveau et moelle épinière).

Une analyse GWAS : Étude d'association pangénomique permettant d'identifier des loci génétiques associés à des maladies.

Résumé

La schizophrénie est un trouble psychiatrique chronique et hétérogène. Cette pathologie psychiatrique complexe, caractérisée par des symptômes positifs, négatifs et cognitifs, est également associée à une morbidité somatique élevée, aggravant la mortalité prématurée des patients.

La revue vise à identifier les pathologies somatiques les plus fréquemment rencontrées chez les patients schizophrènes, à explorer les facteurs de risque sous-jacents, et à comprendre les mécanismes physiopathologiques proposés dans la littérature. À l'aide du modèle PICO et en suivant les lignes directrices PRISMA, 26 études ont été sélectionnées, incluant des revues systématiques, des études observationnelles, des essais contrôlés randomisés, et des analyses de biomarqueurs.

Les résultats révèlent une forte prévalence de comorbidités telles que le syndrome métabolique qui touche entre 32,5 % (international) et 37,3 % (en Algérie), le diabète de type 2 concerne 10 % des patients, les maladies hépatiques chroniques (7 % vs 6,1 % dans la population générale), les troubles cardiovasculaires, ainsi qu'une dysbiose intestinale marquée. Ces pathologies sont exacerbées par les antipsychotiques, notamment la clozapine et l'olanzapine, connus pour leurs effets métaboliques délétères. Des facteurs de mode de vie (sédentarité, tabagisme, alimentation déséquilibrée) et des déterminants systémiques (stigmatisation, accès inégal aux soins) contribuent également à cette surmorbidity. Sur le plan biologique, les mécanismes communs incluent l'inflammation chronique, le stress oxydatif, les dysfonctionnements de l'axe HHS, ainsi qu'une altération de la voie du tryptophane-kynurénine, impliquant des déséquilibres neuro-immuno-métaboliques. L'analyse met également en lumière l'importance de facteurs tels que le sexe biologique et le stade de la maladie dans la modulation du risque somatique.

Enfin, le mémoire souligne l'insuffisance de la prise en charge somatique en psychiatrie, avec un déficit de dépistage, de prévention et de coordination des soins. Il plaide pour une approche intégrée, centrée sur le patient, et tenant compte de la complexité biopsychosociale de la schizophrénie.

Mots clés : Schizophrénie, comorbidités somatiques, Antipsychotiques, Inflammation chroniques, Mode de vie.

Abstract

Schizophrenia is a chronic and heterogeneous psychiatric disorder. This complex psychiatric condition, characterized by positive, negative, and cognitive symptoms, is also associated with a high rate of somatic comorbidity, which contributes to the premature mortality of affected individuals.

This review aims to identify the most frequently encountered somatic diseases among patients with schizophrenia, to explore the underlying risk factors (behavioral, iatrogenic, biological), and to understand the pathophysiological mechanisms proposed in the literature. Using the PICO framework and following PRISMA guidelines, 26 studies were selected, including systematic reviews, observational studies, randomized controlled trials, and biomarker analyses.

The results reveal a high prevalence of comorbidities, including metabolic syndrome, affecting between 32.5% (internationally) and 37.3% (in Algeria); type 2 diabetes, present in 10% of patients; chronic liver diseases (7% vs. 6.1% in the general population); cardiovascular disorders; and pronounced intestinal dysbiosis. These conditions are worsened by antipsychotics, particularly clozapine and olanzapine, known for their deleterious metabolic effects. Lifestyle factors (sedentary behavior, smoking and unbalanced diet) and systemic determinants (stigma, unequal access to healthcare) also contribute to this excess morbidity. At the biological level, common mechanisms include chronic inflammation, oxidative stress, dysfunction of the HPA axis, and disruption of the tryptophan–kynurenine pathway, indicating neuro-immune-metabolic imbalances. The analysis also highlights the role of factors such as biological sex and disease stage in modulating somatic risk.

Finally, the dissertation emphasizes the inadequate management of somatic health in psychiatry, with gaps in screening, prevention, and care coordination. It advocates for an integrated, patient-centered approach that accounts for the biopsychosocial complexity of schizophrenia.

Keywords: Schizophrenia, somatic comorbidities, antipsychotics, chronic inflammation, lifestyle.

الملخص

الفصام هو اضطراب نفسي مزمن ومتعدد الأعراض. يتميز هذا الاضطراب المعقد بأعراض إيجابية وسلبية وإدراكية، ويرتبط كذلك بارتفاع معدل الإصابة بأمراض جسدية مصاحبة، مما يفاقم من معدل الوفيات المبكرة لدى المرضى.

تهدف هذه المراجعة إلى تحديد الأمراض الجسدية الأكثر شيوعاً لدى مرضى الفصام، واستكشاف عوامل الخطر الكامنة (السلوكية، الناتجة عن العلاج، والبيولوجية)، وفهم الآليات الفيزيولوجية المرضية المطروحة في الأدبيات. تم اختيار 26 دراسة باستخدام نموذج PICO واتباع إرشادات PRISMA ، شملت مراجعات منهجية، ودراسات ملاحظة، وتجارب سريرية عشوائية، وتحليلات للمؤشرات البيولوجية.

تكشف النتائج عن انتشار مرتفع للأمراض المصاحبة مثل متلازمة الأيض التي تصيب ما بين 32.5% (على المستوى الدولي) و 37.3% (في الجزائر)، داء السكري من النوع الثاني الذي يصيب 10% من المرضى، أمراض الكبد المزمنة (7% مقابل 6.1% في عموم السكان) ، الاضطرابات القلبية الوعائية، بالإضافة إلى اختلال التوازن الميكروبي المعوي. تتفاقم هذه الأمراض نتيجة استخدام مضادات الذهان، خاصة الكلوزابين والأولانزابين، المعروفتين بتأثيراتهما الأيضية الضارة. كما تسهم أنماط الحياة (قلة النشاط البدني، التدخين، النظام الغذائي غير المتوازن) والعوامل المنهجية (الوصمة، وعدم المساواة في الحصول على الرعاية الصحية) في تفاقم هذه الأمراض. على المستوى البيولوجي، تشمل الآليات المشتركة الالتهاب المزمن، والإجهاد التأكسدي، واختلال محور تحت المهاد-الغدة النخامية-الغدة الكظرية، واضطراب مسار التريبتوفان-كينورينين، مما يشير إلى اختلالات في التوازن العصبي-المناعي-الأيضي. كما تسلط التحليلات الضوء على أهمية عوامل مثل نوع الجنس البيولوجي ومرحلة المرض في تعديل خطر الإصابة الجسدية.

أخيراً، يشير البحث إلى القصور في الرعاية الجسدية داخل الطب النفسي، مع ضعف في الفحص الوقائي والتنسيق بين الخدمات. ويدعو إلى نهج تكاملي يتمحور حول المريض، ويأخذ في الاعتبار التعقيد البيولوجي-النفسي-الاجتماعي للفصام.

الكلمات المفتاحية: الفصام، الأمراض الجسدية المصاحبة، مضادات الذهان، الالتهاب المزمن، نمط الحياة .

Introduction

Les troubles mentaux se caractérisent par des altérations significatives des fonctions cognitives, du contrôle émotionnel et du comportement, entravant fréquemment le fonctionnement quotidien des personnes concernées. Leur origine est multifactorielle, résultant de l'interaction complexe entre des facteurs personnels, familiaux, communautaires et sociétaux. Bien que certaines personnes disposent de ressources de résilience, une exposition prolongée à des conditions de vie défavorables telles que la précarité, les violences, le handicap ou les inégalités sociales augmente considérablement le risque de vulnérabilité psychique (**OMS,2019.**).

Parmi les troubles mentaux sévères on distingue La schizophrénie, forme emblématique du trouble psychotique chronique, est définie comme un trouble psychiatrique complexe et hétérogène (**Tandon et al., 2009**). L'étiopathogénie de la schizophrénie est elle aussi multifactorielle, impliquant des interactions complexes entre facteurs environnementaux, vulnérabilités génétiques et dysfonctionnements des circuits cérébraux notamment ceux liés aux neurotransmetteurs (**Faden & Citrome, 2023**). Cette hétérogénéité symptomatique reflète une diversité biologique sous-jacente, dont la compréhension progressive permet d'orienter le développement de traitements plus ciblés et potentiellement plus efficaces (**Sapienza et al., 2025**).

Par ailleurs, les personnes atteintes de troubles mentaux sévères présentent un risque accru de développer des pathologies physiques chroniques, souvent négligées dans la prise en charge. Ces comorbidités sont liées à des facteurs modifiables (sédentarité, alimentation déséquilibrée, tabagisme, on effets indésirables des psychotropes), mais également à des déterminants systémiques, tels que la stigmatisation, la mauvaise coordination des soins et l'accès limité aux services médicaux (**Vancampfort et al., 2015**).

Cette situation est particulièrement préoccupante dans le cas de la schizophrénie. Les patients souffrant de ce trouble présentent une prévalence élevée de pathologies somatiques (diabète, maladies cardiovasculaires, hépatopathies, etc.) et une espérance de vie réduite par rapport à la population générale. Ce fardeau s'explique par une combinaison de facteurs intrinsèques (tels que le stress oxydatif ou les symptômes négatifs), extrinsèques (mode de vie

délétère, effets iatrogènes des antipsychotiques) et systémiques (inégalités de soins, manque de prise en charge intégrée). Une étude identifie quatre grandes catégories de facteurs contribuant à cette surmorbidity : la pathologie elle-même, les traitements associés, les défaillances du système de santé et les pratiques médicales inadaptées (**Oud & Meyboom-de Jong, 2009**).

Dans ce contexte, notre revue systématique de la littérature apparaît nécessaire pour faire le point sur les connaissances actuelles et proposer une vision intégrée des liens entre schizophrénie et pathologies somatiques chroniques. Cette synthèse vise à :

- Identifier les comorbidités somatiques les plus fréquemment rapportées chez les patients atteints de schizophrénie, et comparer leur prévalence à celle observée dans la population générale.
- Examiner les facteurs de risque associés (médicamenteux, comportementaux, biologiques, etc.).
- Explorer les mécanismes physiopathologiques proposés dans la littérature scientifique.

Ainsi, la question centrale qui guide ce travail est la suivante :

Dans quelle mesure la schizophrénie est-elle associée à un risque accru de pathologies chroniques somatiques, et quels sont les facteurs explicatifs qu'ils soient biologiques, comportementaux ou thérapeutiques pouvant éclairer cette association ?

CHAPITRE I :

Revue de la littérature

I.1 La schizophrénie

I.1.1 Définition et épidémiologie

La schizophrénie (scz) est un trouble mental sévère qui affectent profondément les fonctions cognitives, émotionnelles et comportementales (**National Institute of Mental Health, 2024**). Elle est classée parmi les psychoses et se caractérise par une altération significative du contact avec la réalité, engendrant un handicap majeur susceptible d'impacter l'ensemble des sphères de la vie, qu'elles soient personnelles, familiales, sociales, éducatives ou professionnelles (**L'Organisation mondiale de la Santé, 2022**).

D'après le La 5^e édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5-TR™) cette pathologie débute généralement entre la fin de l'adolescence et le milieu de la trentaine, avec une apparition typiquement plus précoce chez les hommes (début de la vingtaine) que chez les femmes (fin de la vingtaine). L'apparition avant la puberté reste rare. La distribution selon le sexe varie selon les critères diagnostiques utilisés, les formes cliniques marquées par des symptômes négatifs et une évolution prolongée, généralement associées à un mauvais pronostic, sont plus fréquentes chez les hommes. À l'inverse, les formes présentant une symptomatologie thymique (troubles de l'humeur) et une évolution plus courte, souvent associées à un meilleur pronostic, concernent les deux sexes de manière équivalente.

La prévalence à vie de la schizophrénie est estimée entre 0,3 % et 0,7 %, avec une variation pouvant aller jusqu'à un facteur cinq selon les méta-analyses d'enquêtes représentatives nationales. Cette hétérogénéité s'explique par divers facteurs, tels que le niveau d'urbanisation, le statut migratoire ou de réfugié, les conditions socio-économiques et la latitude géographique du pays étudié.

Chez les schizophrènes le risque suicidaire quant à lui constitue un enjeu majeur : environ 5 à 6 % décèdent par suicide et près de 20 % effectuent au moins une tentative au cours de leur vie Ce risque persiste tout au long de l'évolution de la maladie, en particulier chez les jeunes hommes présentant des troubles liés à la consommation de substances. Les principaux facteurs de risque incluent les symptômes dépressifs, le désespoir, le chômage, les hospitalisations fréquentes, les antécédents familiaux de dépression ou de suicide, une

mauvaise observance du traitement, le jeune âge, le sexe masculin et un quotient intellectuel élevé , (**American Psychiatric Association, 2022b**).

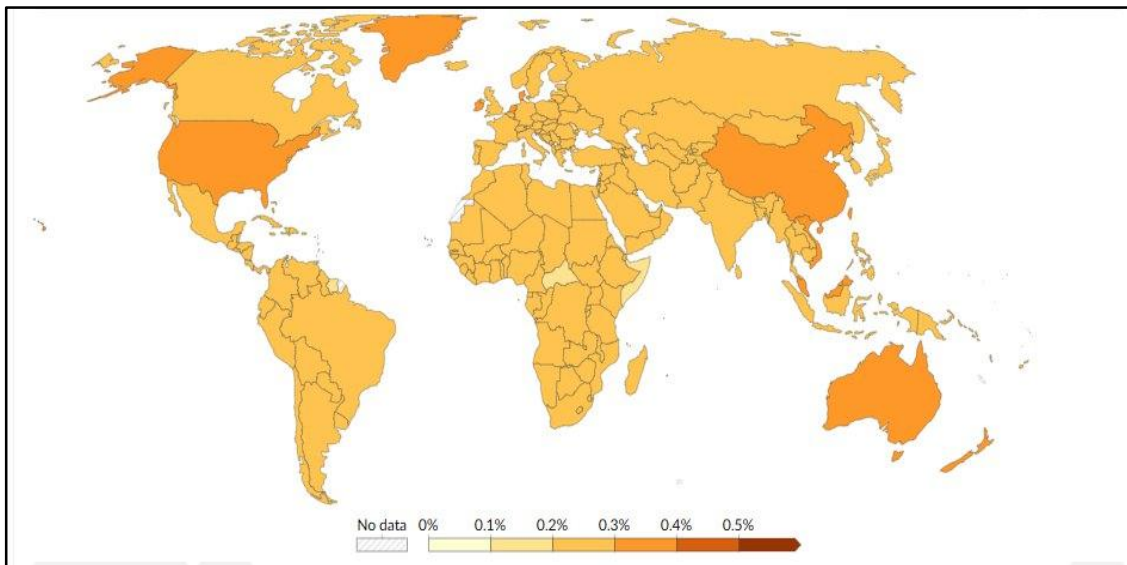


Figure 1: La prévalence mondiale de la schizophrénie selon les pays (Our World in Data, 2021, d'après les données du GBD 2019).

I.1.2 Symptomatologie :

I.1.2.1 Symptômes positifs :

Les symptômes positifs de la schizophrénie correspondent à des manifestations psychiques anormales qui s'ajoutent au fonctionnement mental habituel. Ils sont généralement visibles et caractéristiques des épisodes psychotiques aigus. On distingue notamment : les hallucinations (auditives, visuelles, olfactives, tactiles ou somatiques), Les idées délirantes (délire de persécution, de grandeur, de culpabilité, mystique, somatique, de référence, ou encore des troubles du contrôle de la pensée), les troubles de comportements (des attitudes inadaptées comme un habillement étrange, des gestes stéréotypés, des conduites agressives ou des comportements sociaux et sexuels inappropriés), et les troubles formels de la pensée (discours désorganisé, incohérent, illogique, digressif ou précipité, traduisant une désorganisation cognitive importante). (**Boland et al., 2022**).

I.1.2.2 Symptômes négatifs :

Les symptômes négatifs de la schizophrénie, souvent durables et liés à l'évolution chronique de la maladie, se traduisent par une diminution des fonctions psychiques normales. Ils incluent l'émoussement affectif (expressions figées, absence de réactivité émotionnelle),

l'alogie (pauvreté et ralentissement du discours), l'avolition (perte de motivation, négligence de l'hygiène), l'anhédonie-asocialité (désintérêt pour les loisirs, isolement social) et des troubles de l'attention. Moins visibles que les symptômes positifs, ils impactent fortement la vie quotidienne des patients **(Boland et al., 2022)**.

I.1.2.3 Troubles Cognitifs :

Les troubles cognitifs observés dans la schizophrénie sont divers et affectent principalement trois domaines : la neurocognition (attention, mémoire et fonctions exécutives), la cognition sociale (la compréhension des émotions et des interactions sociales) et la métacognition (relative à la réflexion et au contrôle des propres processus de pensée). Ces dysfonctionnements contribuent à des difficultés fonctionnelles significatives et à l'émergence de biais cognitifs récurrents **(Péneau & Franck, 2015)**.

I.1.3 Diagnostic de la schizophrénie :

Les deux principaux systèmes de classification internationale utilisés sont :

- La 11^e révision de la Classification internationale des maladies (CIM-11), publiée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2019 et entrée en vigueur le 1er janvier 2022. Elle couvre l'ensemble des maladies, tant physiques que mentales **(Publication de la CIM-11 , 2022)**
- La 5^e édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5-TR), publiée en 2022 par l'Association américaine de psychiatrie (APA). Ce manuel est spécifiquement consacré aux troubles mentaux **(American Psychiatric Association, 2022a)**.

Tableau I : Critères diagnostiques selon DSM-5-TR™ (2022)

Critère	Description
A. Symptômes caractéristiques	Deux (ou plus) des symptômes suivants doivent être présents pendant au moins un mois : 1. Idées délirantes 2. Hallucinations 3. Discours désorganisé

	4. Comportement désorganisé ou catatonique 5. Symptômes négatifs
B. Altération du fonctionnement	Depuis l'apparition du trouble, le niveau de fonctionnement dans un ou plusieurs domaines majeurs, tels que le travail, les relations interpersonnelles ou les soins personnels, est nettement inférieur au niveau atteint auparavant.
C. Durée	Des signes continus du trouble persistent pendant au moins 6 mois. Cette période doit inclure au moins 1 mois de symptômes correspondant au critère A (ou moins si traités efficacement), correspondant à la phase active. Elle peut inclure des périodes prodromiques ou résiduelles.
D. Exclusion des troubles de l'humeur	Les diagnostics de trouble schizoaffectif, de trouble dépressif majeur ou de trouble bipolaire avec caractéristiques psychotiques ont été exclus, car aucun épisode dépressif majeur ou maniaque n'a été observé en même temps que les symptômes de la phase active, ou Si des épisodes thymiques ont eu lieu, ils sont restés présents pendant une courte partie de la durée totale des phases actives et résiduelles.
E. Exclusion d'une cause organique ou toxique	Le trouble n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance (p. ex. une drogue donnant lieu à abus, ou un médicament) ou à une autre pathologie médicale.
F. Précision dans le cas de trouble du spectre de l'autisme (TSA)	Si l'histoire du patient comprend un TSA ou un trouble de la communication débutant dans l'enfance, un diagnostic supplémentaire de schizophrénie ne peut être posé que si des idées délirantes ou des hallucinations marquées, en plus des autres critères requis, sont présentes pendant au moins un mois (ou moins si traitées efficacement).

I.1.4 Mécanismes étiopathogénies :

I.1.4.1 Facteurs génétiques et épigénétique :

La schizophrénie est une maladie psychiatrique complexe et hautement héritable. Elle est polygénique et multifactorielle, impliquant l'interaction de nombreuses variations

génétiques avec des facteurs environnementaux, ces derniers influençant l'expression des gènes via des modifications épigénétiques. Une analyse Genome-Wide Association Study (GWAS) majeure menée par le Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium sur 36 989 patients et 113 075 témoins a permis d'identifier 108 loci génétiques impliqués dans des processus biologiques clés, notamment la neurotransmission. Parmi les gènes les plus significatifs :

- DRD2, codant pour le récepteur D2 de la dopamine, soutient l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie et justifie le ciblage de ce récepteur par les antipsychotiques.
- Des anomalies ont été identifiées dans des gènes du système glutamatergique (GRIN2A, GRM3, SRR, GRIA1), suggérant un déficit de la transmission via les récepteurs NMDA, potentiellement responsable des troubles cognitifs et des symptômes négatifs.
- Les gènes GAD1 et GAD2, du système GABAergique, présentent aussi des dysfonctions affectant l'équilibre excitation/inhibition (**Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014**).

Outre ces altérations ponctuelles, des variations structurelles du génome, notamment les Copy Number Variants (CNV), ont été identifiées. Ces anomalies incluent des délétions chromosomiques récurrentes affectant des gènes impliqués dans les réseaux synaptiques et les fonctions cognitives (NRGN : impliqué dans la plasticité synaptique et la mémoire et TCF4 : jouant un rôle crucial dans le développement neuronal) (**Genetic Risk and Outcome in Psychosis (GROUP) et al., 2009**).

Le système immunitaire est également mis en cause : des variantes du gène C4 du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) influencent l'expression de la protéine C4A, impliquée dans l'élagage synaptique. Une activité excessive de ce processus pourrait expliquer la perte de synapses observée dans les cerveaux des patients (**Sekar et al., 2016**).

En complément de ces facteurs génétiques, les modifications épigénétiques jouent également un rôle crucial dans la pathogenèse de la schizophrénie. Ces mécanismes, incluant la méthylation de l'ADN, les modifications des histones et l'action des ARN non codants, influencent l'expression de nombreux gènes liés à la neurotransmission et au développement cérébral. Des anomalies spécifiques ont été identifiées dans les tissus cérébraux de patients :

Hyperméthylation de BDNF, RELN, NR3C1, GAD1, entraînant une répression transcriptionnelle. Ainsi Hypométhylation globale paradoxale dans certaines régions, accompagnée d'une augmentation des enzymes Ten-eleven translocation (TET), et Altération du rôle de GADD45, impliqué dans la déméthylation active et la régulation génique. **(Shorter & Miller, 2015)**

Les études sur les antécédents familiaux confirment cette forte composante génétique. Le risque de développer la maladie est estimé à 10 % chez les apparentés au premier degré, et jusqu'à 40 % lorsque les deux parents sont atteints. Les études sur les jumeaux rapportent un taux de concordance de 40 à 50 % chez les monozygotes, contre seulement 10 % chez les dizygotes, mettant en lumière l'importance de l'interaction entre prédisposition génétique et environnement **(Ayano, 2016)**.

I.1.4.2 Hypothèse neurodéveloppementale :

I.1.4.2.1 Complications pré- et périnatales :

Une méta-analyse a révélé que les patients atteints de schizophrénie présentent un risque accru de complications obstétricales, telles qu'une naissance prématurée, un poids de naissance insuffisant et une hypoxie périnatale. Ces événements précoces influenceraient de manière discrète mais significative le développement cérébral, favorisant ainsi une plus grande vulnérabilité à la maladie **(Owen & O'Donovan, 2017; Picchioni & Murray, 2007)**.

De plus, les infections prénatales ont été identifiées comme un facteur de risque potentiel pourrait induire une réponse inflammatoire excessive, entraînant des altérations du développement du cerveau fœtal **(Owen & O'Donovan, 2017)**. Une étude a révélé un lien entre l'exposition in utero à certaines infections maternelles (grippe au premier et deuxième trimestre, toxoplasmose, infections respiratoires maternelles et génitales) et une augmentation de la longueur du cavum septum pellucidum (CSP) chez les patients atteints de schizophrénie. Le CSP est une structure cérébrale impliquée dans la connectivité neuronale, et sa modification suggère une altération du développement cérébral prénatal **(Brown et al., 2009)**.

À l'âge adulte, divers facteurs environnementaux interagissent toujours avec ces vulnérabilités neurodéveloppementales. L'isolement social, le statut de migrant et la vie en milieu urbain augmentent de manière significative le risque de schizophrénie. Ces influences

persistent même après avoir pris en compte les événements de vie directement impliqués dans l'apparition des symptômes psychotiques (**Picchioni & Murray, 2007**).

I.1.4.3 Hypothèse neurobiologique :

I.1.4.3.1 Hypothèse dopaminergique et déséquilibre des neurotransmetteurs :

L'hypothèse dopaminergique a été l'un des premiers modèles expliquant la schizophrénie. Elle repose sur des observations montrant qu'un excès d'activité dopaminergique, en particulier au niveau des récepteurs D2 dans le striatum, est associé aux symptômes positifs de la maladie. À l'inverse, un déficit de dopamine dans le cortex préfrontal pourrait être lié aux symptômes négatifs et aux déficits cognitifs.

Des recherches récentes ont mis en évidence le rôle du glutamate et du l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) dans cette pathologie. L'hypothèse glutamatergique suggère qu'une hypofonction des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) du glutamate, notamment sur les interneurons GABAergiques, entraîne une désinhibition des neurones dopaminergiques du mésencéphale, provoquant ainsi une hyperactivité dopaminergique. Cette interaction entre les systèmes glutamatergique et dopaminergique expliquerait pourquoi des substances comme la kétamine ou la phencyclidine (PCP), qui bloquent les récepteurs NMDA, induisent des symptômes similaires à ceux de la schizophrénie (**Howes et al., 2015**).

Par ailleurs, l'hypothèse GABAergique met en avant une diminution de la production de GABA dans le cortex préfrontal due à une réduction de l'expression de GAD67, une enzyme essentielle à la synthèse du GABA. Cette diminution du tonus inhibiteur GABAergique entraîne une hyperactivité des circuits glutamatergiques et une dérégulation de la dopamine.

Ainsi, la schizophrénie ne semble pas être causée par un simple excès de dopamine, mais plutôt par un déséquilibre complexe impliquant les systèmes dopaminergique, glutamatergique et GABAergique. Ces découvertes ouvrent la voie à de nouvelles approches thérapeutiques ciblant les récepteurs NMDA ou le GABA pour restaurer un équilibre neurochimique optimal (**De Jonge et al., 2017**).

I.1.4.3.2 Hypothèse sérotoninergique :

Le système sérotoninergique joue un rôle central dans la régulation de l'humeur, de la cognition et du comportement, et son dysfonctionnement a été impliqué dans la physiopathologie de la schizophrénie. Des études post-mortem et d'imagerie moléculaire ont

révélé des altérations de ses récepteurs, notamment une augmentation des récepteurs 5-HT1A dans le cortex préfrontal, associée aux troubles cognitifs et affectifs. À l'inverse, une diminution des récepteurs 5-HT2A dans le cortex et le striatum pourrait être corrélée aux anomalies de la perception et aux symptômes psychotiques. Ces récepteurs sont également des cibles des antipsychotiques atypiques, qui modulent le système sérotoninergique afin d'atténuer les symptômes négatifs et d'améliorer la cognition (Selvaraj *et al.*, 2014).

I.1.4.4 Hyperactivation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) et hypercortisolémie :

L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS), régulateur majeur de la réponse au stress, est dysfonctionnel dans la schizophrénie. Une hypercortisolémie chronique est fréquemment observée chez les patients schizophrènes, ce qui pourrait contribuer aux altérations cognitives et aux symptômes négatifs.

Les études sur la suppression à la dexaméthasone montrent qu'environ 50 % des patients schizophrènes présentent une réponse anormale, indiquant une dérégulation du rétrocontrôle négatif de l'axe HHS. Cette anomalie pourrait être due à une diminution des récepteurs aux glucocorticoïdes (GR) dans l'amygdale et le cortex préfrontal, entraînant une activation excessive de la réponse au stress. De plus, l'exposition prénatale au stress maternel et aux glucocorticoïdes est associée à un risque accru de schizophrénie. Des études suggèrent que ce stress prénatal entraîne une sensibilisation excessive de l'axe HHS, réduisant ainsi le volume de l'hippocampe et augmentant la vulnérabilité aux troubles psychiatriques. Par ailleurs, certaines substances, comme le cannabis et les amphétamines, augmentent les niveaux de cortisol et peuvent déclencher ou aggraver les symptômes schizophréniques chez les individus prédisposés (Walker *et al.*, 2008).

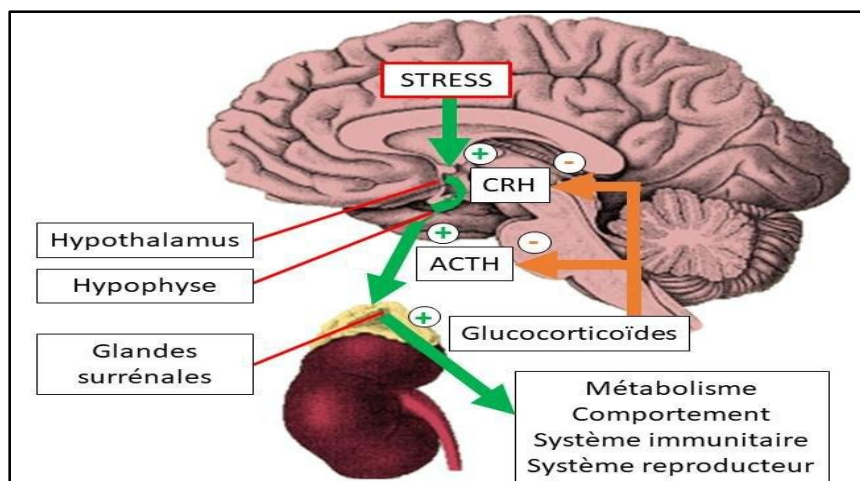


Figure 2: Activation de l'axe HHS lors d'une exposition à un stimulus stressant, avec sécrétion des hormones corticolibérine (CRH) et corticotrope (ACTH) et des glucocorticoïdes (en vert). Rétrocontrôles négatifs des glucocorticoïdes sur les sécrétions de CRH et ACTH diminuant la sécrétion de glucocorticoïdes (en orange)(**Juliette Rabdeau, 2019**)

I.1.4.5 Stress oxydatif et rôle du glutathion :

Le glutathion (GSH), principal antioxydant intracellulaire, est essentiel à la protection contre les dommages cellulaires induits par les espèces réactives de l'oxygène et de l'azote (ROS et RNS). Il joue également un rôle clé dans la régulation du statut redox cellulaire, influençant des processus critiques tels que la différenciation cellulaire, l'activation des récepteurs (notamment NMDA) et la signalisation intracellulaire. Une carence en GSH entraîne un stress oxydatif pouvant altérer la fonction mitochondriale, provoquer la peroxydation des lipides et des protéines, et compromettre la transmission synaptique.

La dérégulation du système redox et du glutathion constitue un facteur de vulnérabilité majeur dans la schizophrénie. Des preuves croissantes suggèrent qu'un déséquilibre du système redox, associé à un déficit en GSH, pourrait jouer un rôle central dans la physiopathologie de la maladie. Cette anomalie, issue d'une interaction complexe entre facteurs génétiques et environnementaux, affecte l'intégrité neuronale et la connectivité cérébrale, déclenchant une cascade d'événements délétères dès le développement du cerveau et persistant à l'âge adulte.

Les patients schizophrènes présentent des niveaux réduits de GSH dans le cerveau et des anomalies dans les enzymes responsables de sa synthèse (GCLC et GCLM). Ce déficit entraîne plusieurs dysfonctionnements majeurs : Altération des interneurons GABAergiques à parvalbumine, affectant la synchronisation neuronale, Hypofonction des récepteurs NMDA, perturbant les fonctions cognitives et sensorielles, et Anomalies de la myélinisation, compromettant la transmission des signaux cérébraux.

Ces anomalies font du stress oxydatif un facteur central de vulnérabilité dans la schizophrénie. Des approches thérapeutiques basées sur la N-acétylcystéine (NAC), un

précurseur du GSH, ont montré des effets bénéfiques en réduisant les symptômes négatifs et en renforçant les défenses antioxydantes (**Do et al., 2010**).

I.1.4.6 L'étiopathogénie neuro-inflammatoire :

Les interactions complexes entre le système immunitaire et le cerveau ouvrent de nouvelles perspectives dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques des troubles psychiatriques, notamment la schizophrénie, et pourraient représenter des cibles prometteuses pour de futures approches thérapeutiques (**Khandaker et al., 2017**). Parmi ces interactions, l'inflammation joue un rôle central. Elle constitue un mécanisme biologique fondamental de défense, visant à éliminer les agents pathogènes et à restaurer les tissus endommagés. Cette réponse, bien qu'utile, peut devenir délétère lorsqu'elle est excessive ou prolongée, contribuant ainsi au développement de pathologies chroniques, y compris psychiatriques (**Leza et al., 2015**).

Dans ce contexte, le cerveau, longtemps considéré comme immunologiquement isolé, apparaît aujourd'hui comme une cible vulnérable à l'inflammation. Cette vulnérabilité est notamment liée à l'altération de la barrière hémato-encéphalique (BHE), dont la perméabilité accrue permet aux médiateurs inflammatoires périphériques de pénétrer dans le système nerveux central. Inversement, les cytokines produites localement peuvent diffuser vers la circulation systémique dans certains contextes neuro-pathologiques. Cette dynamique inflammatoire cérébrale implique divers types cellulaires. Les microglies, cellules immunitaires résidentes du système nerveux central, s'activent rapidement en réponse à un stress ou à une agression. Elles sont soutenues par les astrocytes, impliqués à la fois dans le maintien des neurones et de l'intégrité de la BHE, qui réagissent également aux signaux de danger. Même les neurones, souvent perçus comme de simples cibles passives, participent activement à la réponse inflammatoire en sécrétant des cytokines et autres médiateurs. Parmi ces médiateurs, les cytokines telles que l'IL-6, l'IL-1 β , le TNF- α ou encore diverses chimiokines jouent un rôle central dans la communication cellulaire et la modulation de l'inflammation, aussi bien dans le système nerveux central que périphérique (**Leza et al., 2015**). L'élévation de certaines cytokines pro-inflammatoires, notamment l'IL-6 et le TNF- α , chez les patients atteints de schizophrénie a été bien documentée, notamment par la méta-analyse de Miller et al (2013), suggérant un rôle potentiel de ces molécules comme biomarqueurs d'état. Bien que leur diminution après traitement ait pu laisser penser à un effet pharmacologique direct, des

travaux in vitro Himmerich *et al* indiquent que les antipsychotiques n'agissent pas directement sur ces cytokines, renforçant l'hypothèse selon laquelle leur modulation reflète plutôt une amélioration clinique globale que l'action propre des médicaments (**Girgis *et al.*, 2014**). Une méta-analyse plus récente Miller *et al.*, 2014 confirme ces données : l'IL-1 β , l'IL-6 et le TGF- β sont identifiés comme marqueurs d'état de la psychose aiguë, avec des taux élevés observés lors de rechutes ou au premier épisode, et une normalisation après traitement antipsychotique, illustrant une fois de plus le lien étroit entre inflammation et phase active de la maladie (**Miller *et al.*, 2014**).

Au-delà des cytokines, d'autres biomarqueurs systémiques méritent attention, notamment la protéine C-réactive (CRP). Produite par le foie en réponse à l'IL-6 (et dans une moindre mesure à l'IL-1 β), la CRP est un marqueur non spécifique mais fiable de l'inflammation aiguë ou chronique. En pratique clinique, elle est largement utilisée pour évaluer le risque cardiovasculaire, les AVC ou les maladies vasculaires périphériques. Plusieurs études récentes ont mis en évidence des niveaux de CRP significativement plus élevés chez des schizophrènes en état d'agitation aiguë, comparés à ceux sans agitation. De plus, une diminution significative de la CRP a été observée après 21 jours de traitement antipsychotique, en parallèle avec une amélioration de l'état clinique. Ces données suggèrent que la CRP pourrait représenter un biomarqueur stable et utile du niveau d'agitation chez les patients schizophrènes (**Kachouchi *et al.*, 2020**).

I.1.4.7 Dysbiose intestinale, inflammation et axe intestin-cerveau :

Le microbiote intestinal joue un rôle crucial dans le développement et le fonctionnement du système nerveux, via l'axe intestin-cerveau. Sa perturbation entraîne une hyperperméabilité intestinale, facilitant le passage d'antigènes microbiens dans le sang. Ce phénomène est exacerbé par des infections comme *Toxoplasma gondii*, fréquemment impliqué dans la schizophrénie, cette perméabilité accrue est attestée par des taux élevés de CD14 soluble, signe de translocation bactérienne. La présence d'antigènes microbiens dans la circulation peut alors induire une perte de tolérance immunitaire et la production d'auto-anticorps, susceptibles de contribuer à la pathogénie de la schizophrénie.

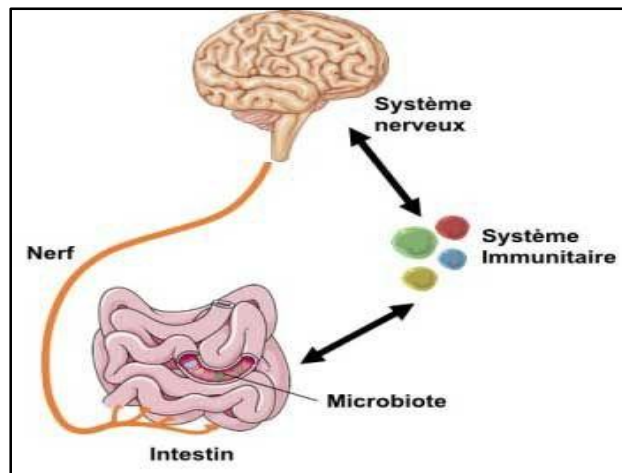


Figure 3: L'axe intestin-cerveau (Bernard, 2020)

Des études post-mortem ont mis en évidence une forte prévalence d'inflammations gastro-intestinales chez les patients schizophrènes : gastrite (50 %), entérite (88 %) et colite (92 %). Des taux élevés d'anticorps anti-Saccharomyces cerevisiae, marqueurs d'inflammation intestinale, ont également été observés. Ces anomalies pourraient être liées à une dysbiose, notamment une augmentation des Lactobacilles, qui modulent l'immunité. (Ellul & Fond, 2016).

I.1.4.8 Fréquences observées des groupes sanguins ABO chez les patients schizophrènes :

Chez les personnes atteintes de schizophrénie, certains groupes sanguins notamment le « groupe A » semblent être plus fréquemment représentés, tandis que d'autres comme le « groupe O » apparaissent moins souvent. Cette répartition inégale, observée dans plusieurs études descriptives, ne permet pas d'établir un lien causal, mais suggère une différence possible de fréquence entre les groupes sanguins ABO chez les schizophrènes et la population générale (Czechowicz & Pamnany, 1972; Mendlewicz *et al.*, 1974) .

I.1.4.9 Facteurs environnementaux et psychosociaux : (Vilain *et al.*, 2013)

- **Urbanicité** : La plupart des travaux épidémiologiques ont identifié un taux plus important de personnes atteintes de schizophrénie en milieu urbain, approximativement le double par rapport aux régions rurales. Corrélation positive avec le niveau d'urbanisation : centre-ville, périphérie, ville provinciale, région rurale.
- **Migration et densité ethnique** : On peut envisager la situation de migrant comme un indicateur de risque. Plusieurs théories ont été proposées pour expliquer le lien

entre migration et schizophrénie : conditions socio-économiques difficiles, complications à l'accouchement plus fréquentes, usage accru de cannabis, déficit en vitamine D, faiblesse du système immunitaire face aux infections dans le pays d'accueil.

- **Traumatismes infantiles** : Plusieurs méta-analyses indiquent une association solide entre les traumatismes de l'enfance (abus sexuels, violences physiques, négligence émotionnelle) et le développement de la schizophrénie.
- **Consommation de substances toxiques** : L'usage de cannabis est un facteur de risque direct pour la schizophrénie grâce à son effet neurobiologique, qui affecte le système endocannabinoïde. L'activation de ce système par le 9-tétrahydrocannabinol pourrait favoriser l'émergence de symptômes psychotiques positifs. Diverses recherches étayent un lien causal, soulignant des aspects tels que la consommation qui précède le développement de la maladie, le lien constant entre l'usage à l'adolescence et la psychose à l'âge adulte après prise en compte des facteurs environnementaux, ainsi qu'un rapport dose-réponse entre cannabis et psychose. Cependant, le fonctionnement exact nécessite encore d'être précisé.

I.1.4.10 L'hypothèse des deux coups « the two-hits hypothesis » :

Premier hit : Il désigne une vulnérabilité initiale, principalement d'origine génétique, pouvant être aggravée par des expositions environnementales précoces telles que les complications obstétricales, les infections intra-utérines, la malnutrition maternelle, le stress prénatal, les traumatismes précoces de l'enfance, ainsi que le fait de grandir dans un environnement urbain. Ces facteurs perturbent le neurodéveloppement et instaurent une susceptibilité latente au développement ultérieur de la schizophrénie.

Deuxième hit : Ce second facteur intervient plus tard dans la vie, généralement à l'adolescence, sous forme de stressseurs psychosociaux, notamment le harcèlement, la consommation de substances psychoactives, l'isolement social ou les conditions socio-économiques défavorables. Agissant sur un terrain neurobiologique fragilisé, ces éléments peuvent induire des déséquilibres neurofonctionnels majeurs, favorisant ainsi l'émergence des manifestations cliniques de la schizophrénie. **(Guerrin, 2023)**

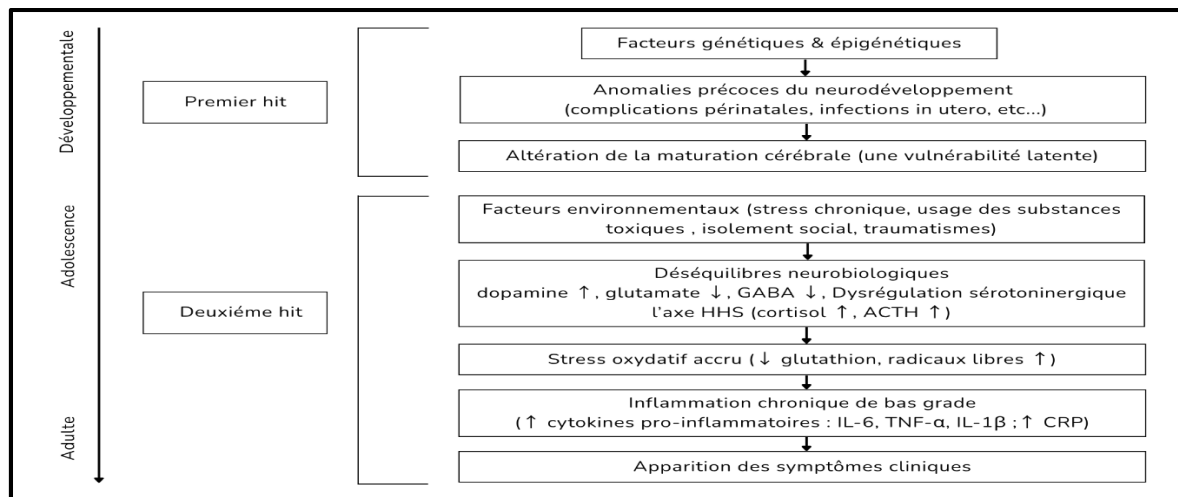


Figure 4: Schéma du développement de la schizophrénie selon l'hypothèse des deux coups (Original)

I.2 Comorbidités somatiques chroniques dans la schizophrénie :

La comorbidité entre maladies psychotiques et pathologies somatiques est mutuelle, certaines études montrant un risque accru de troubles psychiatriques chez les personnes atteintes de certaines maladies somatiques. Inversement, les personnes souffrant de troubles mentaux sévères ont environ deux fois plus de risque de développer une pathologie somatique que les personnes sans trouble psychiatrique (Y. Zhang *et al.*, 2024).

Les patients schizophrènes subissent une surmortalité importante, avec une espérance de vie réduite de 12 à 29 ans par rapport à la population générale. Cette surmortalité s'explique par un ensemble de facteurs intriqués, notamment un mode de vie défavorable (tabagisme, alimentation déséquilibrée, sédentarité), la précarité socio-économique, des comorbidités somatiques fréquentes, les effets secondaires des traitements psychotropes, un accès limité aux soins somatiques, ainsi qu'un taux élevé de suicide. (Bitter *et al.*, 2017) .

Parmi ces comorbidités, le syndrome métabolique (SM) est particulièrement fréquent. Il est défini, selon la Fédération Internationale du Diabète (IDF), par la présence d'au moins trois des critères suivants : obésité abdominale, triglycérides ≥ 150 mg/dl, HDL cholestérol < 40 mg/dl, pression artérielle $\geq 130/85$ mmHg et glycémie à jeun ≥ 100 mg/dl (Papanastasiou, 2013). Ce syndrome est un prédicteur majeur de maladies cardiovasculaires, notamment chez les personnes schizophrènes (Mitchell *et al.*, 2013).

La prévalence du SM dans la schizophrénie varie selon l'âge, le sexe, l'origine ethnique, le traitement, la durée de la maladie, le tabagisme ou encore le pays (Papanastasiou, 2013).

Ce risque est particulièrement élevé chez les sujets âgés ou multi-épisodes, mais il est également présent dès les premiers épisodes, en particulier sous traitement antipsychotique. La clozapine et l'olanzapine sont les molécules les plus associées au SM, contrairement à d'autres molécules au profil plus neutre (**Vancampfort et al., 2015**).

Toutefois, le développement du SM chez les patients schizophrènes ne peut être uniquement attribué au mode de vie. Des mécanismes biologiques intrinsèques à la maladie sont également impliqués : altération de l'axe HHS, stress oxydatif, neuroinflammation, dysfonction mitochondriale, et vulnérabilités génétiques ou épigénétiques (**Papanastasiou, 2013; Vancampfort et al., 2015**).

L'élévation des triglycérides à jeun constitue une manifestation directe de la résistance à l'insuline, qui stimule la lipolyse et libère des acides gras libres transformés en triglycérides (TG) par le foie. Le ratio TG/HDL $\geq 3,0$ est considéré comme un indicateur plus fiable de la résistance à l'insuline que la glycémie à jeun. Cette élévation des TG interfère avec la régulation de l'apolipoprotéine B100, favorisant une surproduction de lipoprotéines athérogènes, une hypertriglycéridémie et une baisse du HDL. De plus, les taux de TG postprandiaux pourraient être encore plus prédictifs du risque cardiovasculaire, puisque les lésions artérielles surviennent principalement après les repas, lorsque les particules riches en TG pénètrent l'intima artérielle (**Meyer & Stahl, 2009**).

Le rôle des antipsychotiques et leur impact potentiel sur la mortalité prématurée suscitent encore d'importants débats. Ces traitements permettent, dans la majorité des cas, de diminuer la sévérité des symptômes psychotiques et de réduire la fréquence des rechutes (**Vermeulen et al., 2017**). Leurs effets métaboliques sont bien documentés : la prise de poids est particulièrement marquée avec la clozapine et l'olanzapine, modérée avec la rispéridone, la quétiapine ou l'amisulpride, et faible avec l'aripiprazole et la ziprasidone. Certains antipsychotiques de deuxième génération (AP2G) aggravent également la régulation glycémique, surtout chez les patients présentant déjà des facteurs de risque de diabète de type 2. Concernant les lipides, les antipsychotiques typiques à haute puissance (ex. halopéridol) et certains AP2G (ziprasidone, aripiprazole) présentent un risque plus faible de dyslipidémie, à l'inverse des Antipsychotiques de première génération (AP1G) à faible puissance (chlorpromazine) et des AP2G comme la quétiapine, l'olanzapine ou la clozapine (**Vancampfort et al., 2015**).

La stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) est également fréquente chez les patients schizophrènes, même en l'absence d'obésité. Cette pathologie est fortement liée aux effets métaboliques des antipsychotiques atypiques (résistance à l'insuline, hypertriglycémie, élévation des enzymes hépatiques) et constitue un facteur de risque cardiovasculaire indépendant. Sa prévalence atteint 25 % chez les patients non obèses et jusqu'à 64,6 % chez les obèses, avec des liens significatifs avec l'âge, indice de masse corporel (IMC), l'Alanine Aminotransferase (ALT), les triglycides et le diabète, tandis qu'un HDL élevé semble protecteur. Des études animales ont confirmé l'induction de la NAFLD par la rispéridone et l'olanzapine, suggérant un rôle de la dérégulation autonome dans sa physiopathologie. Cette comorbidité mérite donc une attention particulière, indépendamment du poids corporel, pour prévenir ses complications métaboliques et cardiovasculaire (**Rostama et al., 2020; Yi et al., 2024**).

De plus, le SM pourrait moduler l'expression des symptômes schizophréniques à travers des mécanismes impliquant le système glutamatergique. Des anomalies telles que des taux élevés d'ADMA (inhibiteur de la synthèse du NO) et l'hyperhomocystéinémie perturbent cette voie. L'insulinorésistance et l'hypercortisolémie favorisent la conversion du tryptophane en kynurénine, un antagoniste NMDA, tandis que la diminution de S-Adenosylmethionine (SAME) fréquente dans la NAFLD, compromet la synthèse des polyamines cérébrales, exacerbant les troubles cognitifs et perceptifs (**Mendelson, 2008**).

Des études cliniques ont par ailleurs montré que même des patients jeunes et non exposés aux antipsychotiques présentent un risque cardiovasculaire accru, avec une élévation du cholestérol et une résistance à l'insuline. Ces anomalies semblent découler de la maladie elle-même. Elles incluent une activation inflammatoire systémique (CRP, IL-6, TNF- α), des déséquilibres hormonaux, une dysfonction endothéliale et une altération de l'axe HPA. Deux hypothèses ont été proposées : un excès de cytokines cérébrales drainées vers la périphérie par le système lymphatique cérébral, et une perméabilité accrue de la barrière hémato-encéphalique, facilitant les échanges pathologiques entre le cerveau et l'organisme. Par ailleurs, une altération du système de récompense, notamment au niveau du striatum, pourrait relier dysfonction dopaminergique, obésité et schizophrénie, suggérant des mécanismes moléculaires communs entre maladies mentales sévères et pathologies cardiovasculaires (**Dieset et al., 2016**).

CHAPITRE II :

Matériel et méthodes

II.1 Objectifs de la revue :

Cette revue vise à :

- Identifier les pathologies somatiques chroniques les plus fréquemment associées à la schizophrénie, et comparer leur prévalence à celle observée dans la population générale.
- Recenser les principaux facteurs de risque (comportementaux, biologiques, iatrogènes) contribuant à ces comorbidités.
- Évaluer le rôle du sexe biologique, des traitements antipsychotiques et du mode de vie.
- Explorer les mécanismes physiopathologiques proposés dans la littérature pour expliquer cette association.

II.2 Type d'étude :

La présente étude consiste en une revue systématique de la littérature ayant pour objectif d'étudier les liens entre la schizophrénie et les pathologies chroniques somatiques. Ce travail s'appuie sur une méthodologie rigoureuse et transparente, conformément aux recommandations de la déclaration PRISMA. Les résultats sont synthétisés de manière descriptive et narrative.

II.3 Question de recherche (modèle PICO) :

Dans le cadre de cette revue systématique, la question de recherche a été formulée selon le modèle PICO. Ce modèle est couramment utilisé comme outil d'organisation des questions de recherche clinique lors de la réalisation de synthèses de preuves, notamment les revues systématiques. Le Manuel Cochrane des revues systématiques d'interventions recommande l'utilisation du modèle PICO pour formuler une question de revue, afin de garantir l'identification précise des éléments pertinents de la question.

C'est sans conteste le modèle le plus couramment employé pour élaborer des questions cliniques. Son utilisation vise trois buts principaux :

1. Il force l'individu qui pose la question à se focaliser sur ce que le patient ou le client perçoit comme étant le souci et l'issue les plus cruciaux.

2. Il simplifie la prochaine phase du processus, qui consiste à effectuer une recherche sur ordinateur, en encourageant l'individu à choisir le langage ou les mots-clés qui seront employés lors de la recherche.
3. Il conduit l'individu à définir précisément le problème, l'intervention et les résultats associés aux soins spécifiques fournis à un patient. **(Eriksen & Frandsen, 2018)**

Tableau II : L'acronyme PICO correspond à (McGraw Hill, 2008.)

P	I	C	O
Patient / Problème	Intervention ou Exposition	Comparaison	Résultat (Outcome)
Qui sont les patients ? Quel est le problème ?	Quelle est l'intervention principale étudiée ? À quoi sont-ils exposés ?	Avec quoi comparons-nous l'intervention ?	Que se passe-t-il ? Quel est le résultat observé ?

Après avoir structuré la question de recherche à l'aide du modèle PICO, il est pertinent d'identifier le type de question posé, afin de mieux orienter les critères d'inclusion et d'analyse. Dans cette étude, la question de recherche relève principalement du type étiologique.

Tableau III : Dans cette étude, la structure PICO est la suivante :

Élément	Description
Population (P)	Patients atteints de schizophrénie
Exposition (I)	Présence de pathologies somatiques chroniques
Comparaison (C)	Population générale sans schizophrénie
Outcomes (O)	Types de comorbidités, facteurs de risque, influence des traitements, mécanismes physiopathologiques

II.4 Stratégie de recherche :

II.4.1 Bases de données consultées :

La recherche bibliographique a été menée dans les bases de données scientifiques suivantes, choisies pour leur couverture étendue en sciences médicales, psychologiques et sociales :

- PubMed
- ScienceDirect
- ResearchGate
- open Alex

La période de publication ciblée s'étend de 2010 à 2025, pour intégrer des données récentes et représentatives de l'évolution des connaissances dans le domaine. Seuls les articles en anglais ou en français ont été inclus.

II.4.2 Mots clés et opérateurs booléens :

Une combinaison de mots-clés a été utilisée à l'aide de l'opérateur booléen « AND » pour croiser des concepts distincts. Les termes ont été sélectionnés en lien avec la question de recherche, formulée selon le modèle PICO : schizophrenia, chronic disease, somatic comorbidities, diabetes mellitus, obesity, cardiovascular disease, metabolic syndrome, inflammation, antipsychotics, risk factors, mortality, gender differences, lifestyle, cortisol, oxidative stress, kynurenine pathway.

II.4.3 Critères de sélection des études :

Critères d'inclusion :

- Études originales (transversales, cas-témoins, cohortes)
- Population : adultes atteints de schizophrénie diagnostiquée
- Articles publiés en anglais ou français
- Études en texte intégral

Critères d'exclusion :

- Études portant uniquement sur des populations pédiatriques ou non humaines.
- Articles non accessibles en texte intégral.
- Études ne fournissant pas de données exploitables.

II.4.4 Processus de sélection des études :

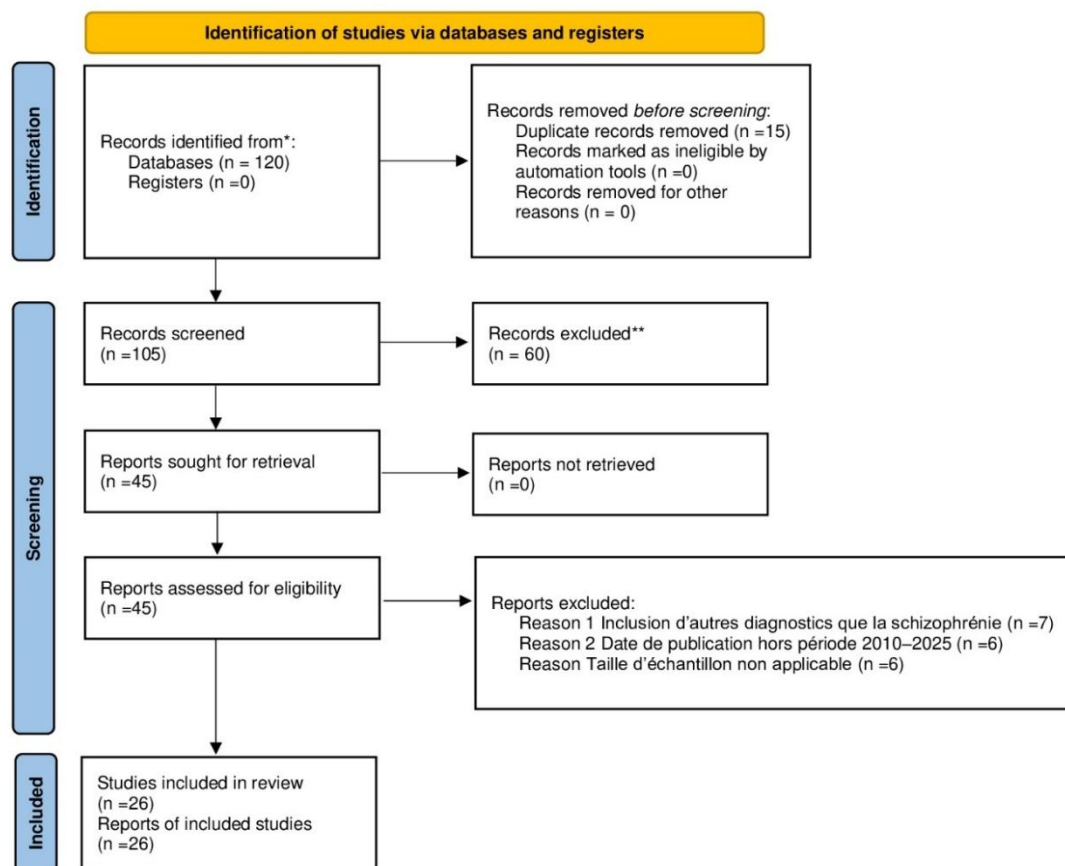
Le processus de sélection s'est déroulé en plusieurs étapes :

- **Identification** : recherche initiale dans les bases de données.
- **Dédoublonnage** : suppression des doublons.

- **Criblage** : lecture des titres et résumés pour exclure les études non pertinentes.
- **Éligibilité** : lecture intégrale des textes retenus.
- **Inclusion** : les études répondant à tous les critères ont été intégrées dans l'analyse.

Ce processus a été résumé dans un organigramme PRISMA : Les directives PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) a été développées par un groupe international d'experts afin d'améliorer la transparence, la précision et l'exhaustivité dans la documentation des protocoles et rapports de revues systématiques et de méta-analyses (**Moher et al., 2009**).

PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases and registers only



*Consider, if feasible to do so, reporting the number of records identified from each database or register searched (rather than the total number across all databases/registers).

**If automation tools were used, indicate how many records were excluded by a human and how many were excluded by automation tools.

Source: Page MJ, et al. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

This work is licensed under CC BY 4.0. To view a copy of this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Figure 5: Diagramme PRISMA illustrant le processus de sélection des études incluses dans la revue systématique (original).

II.4.5 Extraction et synthèse des données :

L'extraction des données dans une revue systématique est le processus consistant à identifier, collecter et enregistrer de manière systématique les informations pertinentes provenant des études incluses, selon des critères préétablis, afin de permettre l'analyse qualitative ou quantitative (méta-analyse) des résultats. Elle permet de garantir la cohérence, la transparence et la reproductibilité des synthèses, tout en minimisant les erreurs et les biais.

Elle comprend généralement :

- les caractéristiques des études (auteurs, année, pays).
- les caractéristiques des participants.
- les interventions et comparateurs.
- les résultats mesurés. (**John Wiley & Sons, 2019.**)

Les données ont été extraites à l'aide de tableaux standardisés, construits spécifiquement pour répondre aux objectifs de la revue systématique. Ces tableaux ont permis de recueillir, pour chaque étude incluse, les informations pertinentes relatives aux variables suivantes :

- Auteurs, année de publication, pays d'origine.
- Type d'étude et population étudiée.
- Objectif d'étude.
- Principaux résultats qui incluent les points suivants :
 - Comorbidités somatiques étudiées.
 - Facteurs biologiques évalués : inflammation (CRP, cytokines), stress oxydatif, voie du tryptophane/kynurénine, autres biomarqueurs métaboliques.
 - Traitements antipsychotiques : type (typique ou atypique), effets métaboliques rapportés.
 - Facteurs comportementaux : alimentation, activité physique, tabac ...
 - Influence du sexe, du traitement ou du mode de vie sur les pathologies somatiques.
 - Hypothèses physiopathologiques proposées.

Dans le cadre de la réalisation de ce mémoire, l'intelligence artificielle générative, en particulier ChatGPT, a été mobilisée comme un outil d'assistance organisationnelle.

CHAPITRE III :

Résultats et discussion

III.1 Comorbidités somatiques chroniques chez les patients schizophrènes :

III.1.1 Résultats :

Tableau IV: Résultats principaux des études sur la santé somatique chez les schizophrènes.

Étude	Type d'étude et nombre d'échantillons	Objectifs de l'étude	Résultats principaux
(Li <i>et al.</i> , 2024), Chine	Revue systématique, 2001 patients scz, 1694 témoins	Étudier les altérations du microbiote intestinal chez les schizophrènes	Présence d'une dysbiose spécifique caractérisée par une diminution des bactéries anti-inflammatoires (productrices de butyrate) et une augmentation de bactéries opportunistes et probiotiques
(Belalta <i>et al.</i> , 2022), Algérie	Étude transversale, 373 patients scz	Déterminer la prévalence du syndrome métabolique (SM) chez les schizophrènes	Prévalence élevée (37,3%) du syndrome métabolique chez les patients schizophrènes, avec une aggravation progressive liée à l'ancienneté de la maladie et aux effets des antipsychotiques
(Benharrats & Bencharif, 2019), Algérie	Étude descriptive transversale et analytique, 200 patients scz	Étudier les facteurs de risque de diabète type 2 chez les schizophrènes	Prévalence du diabète : 10 %. Facteurs de risque majeurs : âge ≥ 40 ans, surpoids/obésité, dyslipidémie, antécédents familiaux, antipsychotiques typiques, ancienneté de la maladie.
(Hsu <i>et al.</i> , 2014), Taïwan	Étude de cohorte rétrospective populationnelle, 661 266 Patients scz	Évaluer la prévalence et l'incidence des maladies hépatiques chroniques chez les patients	Prévalence plus élevée de maladie hépatique chronique chez les patients schizophrènes (7 % vs 6,1 %, RR = 1,27). Incidence annuelle également plus élevée (2,9 % vs 2,5 %, RR = 1,15 ; IC95 % : 1,07–1,24), particulièrement chez les patients

		atteints de schizophrénie, en comparaison avec la population générale	jeunes. Les principaux facteurs de risque identifiés sont : diabète, hyperlipidémie, sexe masculin et utilisation d'antipsychotiques, en particulier ceux de seconde génération
(Mitchell et al., 2013), international de 27pays	Méta-analyse, 25 692 patients scz	Évaluer la prévalence mondiale du syndrome métabolique chez les schizophrènes	Prévalence du syndrome métabolique : 32,5 % chez les patients schizophrènes. Principaux facteurs associés : la durée de la maladie, l'âge > 38 ans, le tour de taille et (HTA, hypertriglycémie, hyperglycémie, faible HDL) Le risque est particulièrement élevé sous clozapine (51,9 %) et plus faible chez les patients non traités (20,2 %).
(Danel et al., 2011), France	Étude observationnelle descriptive transversale, 465 patients scz	Évaluer la prise en charge somatique en psychiatrie	Bilan clinique dans 72,7 %, biologique dans 63,3 %. IMC absent dans 54 %, périmètre abdominal dans 72 %. Dépistage cancer ignoré dans >70 %. ECG absent dans 44 %. Faible usage d'outils pour addictions

Ce tableau synthétise les résultats de six études publiées entre 2011 et 2024, menées dans divers contextes géographiques incluant l'Algérie, la Chine, Taïwan, la France et 27 pays au niveau international. Utilisant des approches méthodologiques complémentaires (revues systématiques, études transversales, descriptives, de cohorte ou méta-analyses), ces recherches s'attachent à documenter la prévalence de comorbidités somatiques fréquentes chez les patients atteints de schizophrénie, notamment les troubles métaboliques, hépatiques et la dysbiose intestinale, tout en explorant les principaux facteurs de risque associés.

Les données révèlent une forte prévalence du syndrome métabolique (SM) chez les patients schizophrènes, avec des taux variants entre 32,5 % à l'échelle mondiale (**Mitchell et**

al., 2013b) et 37,3 % dans la population algérienne Belalta *et al.*, 2022. Cette surreprésentation s'explique en grande partie par la chronicité de la maladie, les effets secondaires des antipsychotiques (notamment les atypiques comme la clozapine) ainsi que des facteurs démographiques tels que l'âge ou le sexe. Le diabète de type 2 constitue également une comorbidité fréquente (prévalence de 10 % en Algérie selon Benharrats & Bencharif, 2019, en lien avec des facteurs de risque métaboliques classiques (obésité, antécédents familiaux, dyslipidémie) et l'exposition prolongée aux antipsychotiques.

L'étude de Hsu *et al.* (2014) menée à l'échelle nationale à Taïwan montre que les maladies hépatiques chroniques sont également significativement plus fréquentes chez les patients atteints de schizophrénie comparativement à la population générale, en particulier chez les jeunes adultes. Là encore, l'utilisation d'antipsychotiques de seconde génération, le diabète et l'hyperlipidémie sont identifiés comme des facteurs de risque majeurs, renforçant l'idée d'un continuum pathologique cardio-métabolique dans cette population.

En parallèle, des recherches récentes s'intéressent à des dimensions biologiques émergentes comme la dysbiose intestinale. La revue systématique de Li *et al.* (2024) confirme une altération profonde du microbiote intestinal chez les patients schizophrènes, marquée par une réduction des bactéries anti-inflammatoires (productrices de butyrate) et une prolifération de bactéries opportunistes. Cette signature microbienne pourrait jouer un rôle médiateur entre l'inflammation chronique, les perturbations métaboliques et les troubles neurocognitifs.

Enfin, la prise en charge somatique des patients schizophrènes reste largement insuffisante en pratique clinique. L'étude française de Danel *et al.* (2011) met en évidence de nombreuses lacunes dans les bilans somatiques systématiques : l'IMC (indice de masse corporelle), le périmètre abdominal ou encore le dépistage des cancers sont fréquemment omis, et l'usage d'outils de dépistage des addictions est faible. Ces résultats soulignent les défaillances structurelles dans l'intégration des soins somatiques en psychiatrie, malgré une vulnérabilité avérée des patients.

En résumé, ces études convergent vers une réalité clinique préoccupante : les patients schizophrènes sont exposés à un fardeau somatique élevé, mal pris en charge, qui aggrave leur morbidité globale et contribue à une mortalité prématurée. Ces données renforcent la

nécessité d'une approche intégrée en santé mentale, incluant systématiquement le dépistage, la prévention et le suivi des pathologies somatiques.

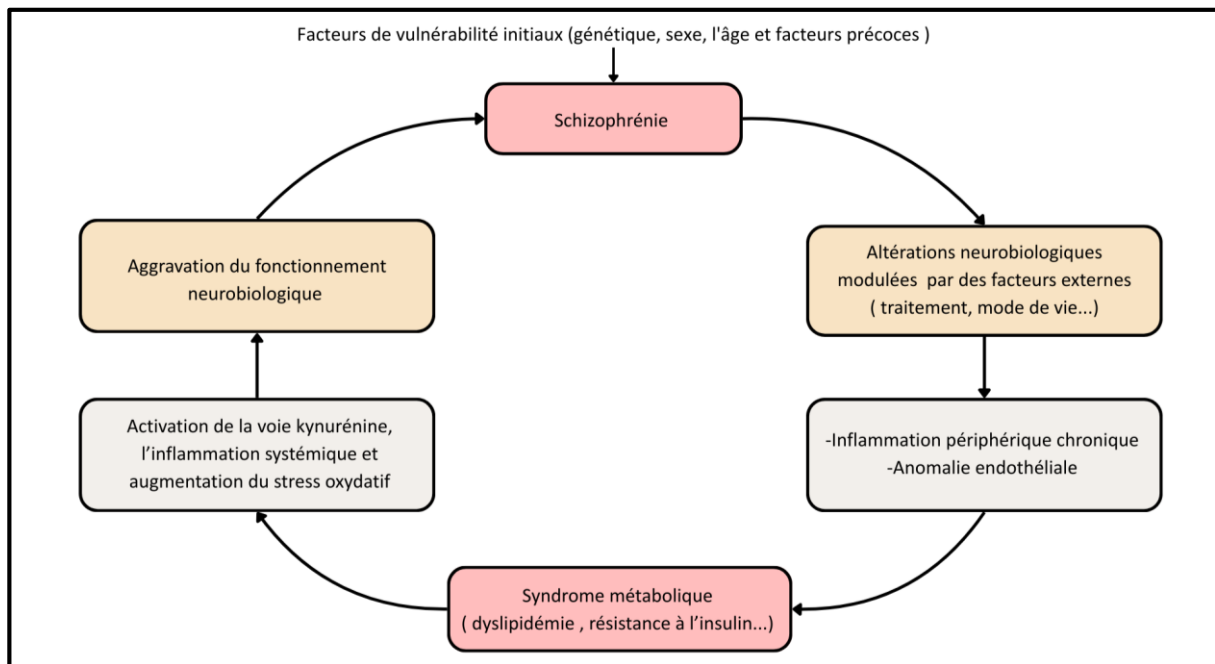


Figure 6 : Interactions physiopathologiques entre schizophrénie et syndrome métabolique
(original)

III.1.2 Discussion :

Les comorbidités somatiques chroniques chez les patients schizophrènes représentent un enjeu majeur de santé publique, contribuant de manière significative à leur morbidité et à leur mortalité prématurée. Les articles analysés mettent en évidence à la fois l'ampleur du phénomène, ses déterminants multiples (facteurs biologiques, iatrogènes, comportementaux) et les lacunes persistantes dans la prise en charge.

L'étude réalisée par Gabilondo *et al* dans la région du Pays basque montre que 55,6 % des patients schizophrènes présentent au moins une comorbidité chronique et que 29,3 % en présentent deux ou plus. Les pathologies les plus fréquentes identifiées sont l'hypertension (16,8 %), la maladie de Parkinson (15,2 %) et le diabète (11,5 %). Ces résultats soulignent une importante charge de morbidité chronique, bien que certaines pathologies comme les maladies cardiovasculaires et le cancer semblent sous-diagnostiquées dans cette population, probablement en raison d'une prise en charge somatique insuffisante ou de biais de détection. Par ailleurs, cette étude met en lumière des profils de comorbidités spécifiques selon le sexe, avec notamment un cluster respiratoire (BPCO, asthme) identifié uniquement chez les femmes

schizophrènes, ce qui plaide en faveur d'une approche de soins sensible au genre. **(Gabilondo et al., 2017)**

L'aspect systémique de la schizophrénie est renforcé par la revue narrative de Dieset *et al.* (2016), qui expose les mécanismes biologiques sous-jacents aux comorbidités somatiques chez les patients schizophrènes. Ces mécanismes incluent une susceptibilité génétique partagée avec des pathologies somatiques telles que le diabète ou les maladies cardiovasculaires, des facteurs prénataux (infections, hypoxie), et des altérations biologiques précoces telles que l'inflammation chronique, la résistance à l'insuline et les anomalies endothéliales, présentes même chez les patients non traités. Ces éléments renforcent l'idée que la schizophrénie est un trouble systémique impliquant des interactions complexes entre le cerveau et le corps, ce qui rend la prévention et la prise en charge des comorbidités somatiques d'autant plus cruciales **(Dieset et al., 2016)**.

Les maladies cardiovasculaires représentent une cause majeure de décès prématuré dans cette population, comme le souligne Hennekens *et al.* (2005). Contrairement aux idées reçues, le suicide n'est pas la principale cause de décès, ce rôle étant occupé par les maladies cardiovasculaires, en particulier la cardiopathie ischémique, représentant 50 à 75 % des décès. Les patients schizophrènes présentent des taux plus élevés de facteurs de risque cardiovasculaire, notamment le tabagisme, l'obésité, la dyslipidémie, le diabète et l'hypertension. De plus, certains antipsychotiques atypiques tels que l'olanzapine et la clozapine peuvent aggraver ces facteurs via des effets secondaires métaboliques (prise de poids, augmentation de la résistance à l'insuline, élévation du cholestérol). Ces données soulignent l'importance d'adopter des stratégies thérapeutiques intégrant la dimension somatique dans le choix des antipsychotiques, tout en assurant un suivi cardiovasculaire régulier **(Hennekens et al., 2005)**.

Concernant la comorbidité entre schizophrénie et diabète de type 2, l'étude de Benharrats et Bencharif (2019, Algérie) rapporte une prévalence de 10 % de diabète dans cette population, avec des facteurs de risque tels que l'âge avancé, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, le surpoids/obésité, les antécédents familiaux de diabète et l'utilisation d'antipsychotiques de première génération. Ces résultats confirment que la schizophrénie constitue un facteur de risque indépendant pour le diabète, justifiant la mise en place d'une

prise en charge précoce, pluridisciplinaire et personnalisée pour prévenir cette comorbidité. **(Benharrats & Bencharif, 2019)**

Enfin, la revue de Green et al. (2003) synthétise l'ensemble des problématiques liées aux comorbidités somatiques dans la schizophrénie, rappelant que 50 % des patients présentent au moins une comorbidité somatique ou psychiatrique, avec des taux élevés d'abus de substances et des risques suicidaires non négligeables (jusqu'à 10 %). La prise d'antipsychotiques atypiques est fortement associée à des comorbidités métaboliques, soulignant la nécessité de détecter et traiter activement ces comorbidités, souvent négligées, dans le cadre d'un suivi médical intégré impliquant psychiatres et médecins généralistes **(Green et al., 2003)**.

III.2 Influence des antipsychotiques, du mode de vie et du sexe biologique sur les comorbidités chez les patients schizophrènes :

III.2.1 Résultats :

Tableau V: Résultats principaux des études sur l'influence des antipsychotiques, du mode de vie et du sexe biologique sur les comorbidités chez les schizophrènes.

Étude	Type d'étude et nombre d'échantillons	Objectifs de l'étude	Résultats principaux
(Pillinger <i>et al.</i> , 2020), Royaume-Uni	Méta-analyse d'essais cliniques randomisés (RCTs), 25 952 patients scz	Comparer 18 antipsychotiques sur le plan métabolique et relation avec la psychopathologie chez les scz	Clozapine (+3,01 kg ; +0,56 mmol/L cholestérol total ; +0,98 mmol/L triglycérides ; +1,05 mmol/L glucose) et olanzapine présentent les profils métaboliques les plus délétères. Les effets les plus bénins sont observés avec cariprazine, lurasidone, ziprasidone, brexpiprazole et aripiprazole. Les hommes, les

			sujets ayant un poids élevé au départ et les personnes non caucasiennes présentent une sensibilité accrue aux effets métaboliques. Une amélioration des symptômes psychotiques est significativement corrélée à une prise de poids, une augmentation du cholestérol total et LDL, et une baisse du HDL.
(Tourjman <i>et al.</i>, 2012), Canada	Revue systématique, 39 études, 10 à 789 patients par étude	Explorer les effets immunomodulateurs des antipsychotiques sur l'inflammation dans la schizophrénie	Les antipsychotiques ont des effets pro- et anti-inflammatoires, influençant réponse clinique et tolérance. La clozapine diminue IL-2, augmente sIL-2R et sTNF-R, avec corrélation aux symptômes positifs. Diminution de l'IFN-γ, du TGF-β et augmentation IL-4 observées. Modifications de l'IL-6, TNF-α et CRP associées à des effets secondaires métaboliques.
(Wang <i>et al.</i>, 2018),Taiwan	Étude cas-témoins emboîtée, 13 644 patients schizophrènes	Examiner le lien entre Les antipsychotiques de seconde génération et risque de maladie rénale	Les antipsychotiques de seconde génération sont associés à une augmentation significative du risque de maladie rénale chronique

		chronique (MRC) dans la schizophrénie	(OR ajusté = 1,42 pour 90–180 jours ; OR = 1,30 pour >1000 jours d'exposition). Résultats ajustés sur les principaux facteurs de risque cardiovasculaires et métaboliques.
(X. Ma <i>et al.</i> , 2020), Chine	Étude transversale comparative, 40 patients scz en premier épisode, non traités (FSCZ), 85 patients scz traités chroniques (TSCZ), 69 témoins sains	Comparer la composition du microbiote intestinal entre patients schizophrènes (non traités vs traités) et témoins, et analyser les corrélations entre altérations microbiennes et volumes cérébraux régionaux.	La diversité bactérienne alpha est significativement diminuée chez les patients chroniques, mais pas chez ceux en premier épisode. Cependant, la composition microbienne est altérée dans les deux groupes de patients, avec une augmentation de familles telles que Enterobacteriaceae, Christensenellaceae, Pasteurellaceae, Turicibacteraceae et du genre Escherichia. Certaines altérations spécifiques ont été observées selon le stade de la maladie : Enterococcaceae était plus élevée dans le groupe FSCZ, tandis que Lactobacillaceae était modifiée uniquement dans le groupe TSCZ. Enfin, plusieurs de ces altérations

			bactériennes étaient significativement corrélées à la réduction du volume du gyrus frontal moyen droit, une région impliquée dans la cognition et les symptômes négatifs de la schizophrénie.
(Kalinowska <i>et al.</i> , 2021), Pologne	Étude observationnelle transversale, 106 patients schizophrènes	Évaluer les associations entre habitudes de vie (alimentation, activité physique, tabagisme) et la sévérité des symptômes de schizophrénie	Certaines habitudes de vie défavorables, telles que la consommation excessive de sucre, le tabagisme et l'inactivité physique, étaient significativement associées à une sévérité accrue des symptômes psychotiques et à des anomalies métaboliques (glycémie, cholestérol, triglycérides) chez les patients atteints de schizophrénie.
(B. H. Zhang <i>et al.</i> , 2015), Chine	Étude transversale descriptive portant sur 263 patients schizophrènes, répartis en deux groupes selon la présence ou non d'un diabète de type 2	Examiner les différences de sexe dans les déficits cognitifs chez les patients schizophrènes avec et sans diabète et le rôle potentiel de l'HbA1c comme médiateur	Chez les patients atteints de schizophrénie, les hommes présentent des déficits cognitifs plus marqués que les femmes, particulièrement en cas de diabète, notamment dans le domaine de l'attention. Le taux d'HbA1c est significativement plus élevé chez les hommes, et corrélé négativement aux

			performances cognitives ($r = -0,31$; $p < 0,05$). Une analyse de médiation indique que l'HbA1c pourrait expliquer en partie l'effet du sexe sur l'attention chez les hommes schizophrènes diabétiques.
(Esposito <i>et al.</i> , 2024), Italie	Étude rétrospective transversale, 555 patients scz	Les différences selon le sexe dans les paramètres cliniques et biologiques chez des patients atteints de schizophrénie	Les hommes présentaient un début plus précoce de la schizophrénie, davantage de comorbidités psychiatriques, une consommation plus fréquente de substances et un profil biochimique différent (albumine et bilirubine augmente, cholestérol total diminue). En revanche, les femmes étaient plus vulnérables aux altérations métaboliques, notamment à l'hypercholestérolémie et à l'hypothyroïdie

Ce tableau rassemble sept études publiées entre 2012 et 2024, issues de différents contextes géographiques (Royaume-Uni, Canada, Taïwan, Chine, Pologne, Italie), et utilisant des méthodologies variées : méta-analyses, revues systématiques, études observationnelles transversales, comparatives ou cas-témoins. Ces travaux se concentrent sur les effets somatiques et cognitifs associés à la schizophrénie, en mettant en lumière trois axes principaux : les conséquences métaboliques des antipsychotiques, l'impact du mode de vie sur la sévérité clinique, et les différences liées au sexe.

Les données confirment que les antipsychotiques, en particulier les molécules de seconde génération telles que la clozapine et l'olanzapine, induisent des effets métaboliques délétères (prise de poids, dyslipidémie, hyperglycémie) dont l'intensité varie selon les individus. Certaines populations — notamment les hommes, les patients obèses au départ ou issus de minorités ethniques — apparaissent plus vulnérables à ces effets, posant la question d'une personnalisation du traitement. Une méta-analyse de grande envergure Pillinger *et al.*, 2020 révèle par ailleurs une corrélation paradoxale entre l'amélioration des symptômes psychotiques et l'aggravation des paramètres métaboliques, ce qui souligne les tensions entre efficacité thérapeutique et tolérance somatique.

Sur le plan immunologique, les antipsychotiques exercent également des effets modulateurs complexes sur l'inflammation, avec des profils pro- ou anti-inflammatoires selon la molécule utilisée, l'état clinique et le stade de la maladie. Ces effets peuvent contribuer à la réponse clinique mais aussi à l'émergence de complications métaboliques, illustrant l'imbrication entre systèmes nerveux, immunitaire et endocrinien dans la schizophrénie.

L'étude de Wang *et al.* (2018) souligne une morbidité rénale accrue chez les patients exposés aux antipsychotiques atypiques, même après ajustement sur les facteurs de risque classiques, suggérant que ces traitements pourraient également affecter d'autres organes cibles au-delà du métabolisme.

Le mode de vie joue un rôle central dans la sévérité clinique de la maladie. La sédentarité, le tabagisme et une alimentation riche en sucre sont associés à une intensité accrue des symptômes psychotiques et à une détérioration du profil métabolique, soulignant l'importance d'une prise en charge globale et multidisciplinaire chez ces patients Kalinowska *et al.*, 2021. Par ailleurs, les travaux de X. Ma *et al.* (2020) révèlent des altérations spécifiques du microbiote intestinal chez les patients schizophrènes, corrélées à la structure cérébrale et influencées par le traitement antipsychotique, ce qui suggère que le microbiote pourrait représenter un maillon biologique entre environnement, traitement et cognition.

Enfin, plusieurs études mettent en évidence des différences liées au sexe dans l'expression clinique, les profils cognitifs et les comorbidités. Les hommes schizophrènes présentent un début plus précoce, des déficits cognitifs plus marqués, et une plus grande consommation de substances. Les femmes, en revanche, sont davantage exposées aux

altérations métaboliques et endocriniennes (hypercholestérolémie, hypothyroïdie), renforçant l'idée que le genre constitue un déterminant biologique majeur dans l'évolution de la schizophrénie. Une étude B. H. Zhang *et al.*, 2015 va plus loin en suggérant que le taux d'HbA1c pourrait médier l'effet du sexe sur les performances cognitives, en particulier dans un contexte de diabète.

En résumé, ce tableau illustre clairement la nature systémique et multifactorielle de la schizophrénie, à la croisée des dimensions métaboliques, immuno-inflammatoires, neurocognitives et psychosociales. Il plaide en faveur d'approches thérapeutiques intégrées, personnalisées selon le profil biologique, le genre et le mode de vie du patient.

III.2.2 Discussion :

Antipsychotiques, santé physique et comorbidités somatiques chez les patients schizophrènes :

Les antipsychotiques constituent le traitement de référence dans la schizophrénie, permettant de réduire les symptômes psychotiques et de prévenir les rechutes, tout en améliorant le fonctionnement global des patients (**Patel *et al.*, 2014**). Cependant, leur utilisation s'accompagne d'effets indésirables notables sur la santé physique, contribuant à une morbidité et une mortalité accrue dans cette population déjà vulnérable (**Pringsheim *et al.*, 2017**).

Les AP1G, utilisés depuis plusieurs décennies, sont associés à des effets secondaires extrapyramidaux marqués et à des risques cardiovasculaires, notamment l'allongement de l'intervalle QTc, les arythmies et la mort subite d'origine cardiaque. L'arrivée des AP2G a permis de réduire la fréquence des effets extrapyramidaux, mais ces molécules présentent un impact métabolique plus important, en particulier l'olanzapine et la clozapine, avec des risques élevés de prise de poids, d'hyperglycémie, de dyslipidémie et de diabète de type 2 (**Rotella *et al.*, 2020**). Ces effets indésirables métaboliques participent à la réduction de l'espérance de vie des patients schizophrènes, inférieure de 15 à 20 ans à celle de la population générale (**Patel *et al.*, 2014**).

Malgré l'importance de ces complications, la majorité des essais contrôlés randomisés (ECR) sur les antipsychotiques se concentrent principalement sur l'efficacité symptomatique, avec des critères de suivi de sécurité limités dans le temps (souvent < 12-16 semaines), ne

permettant pas de détecter pleinement les effets métaboliques et cardiovasculaires à long terme. Cela crée un déficit de données concernant l'impact réel des antipsychotiques sur le métabolisme et le risque cardiovasculaire, nécessitant des études de longue durée pour guider les choix thérapeutiques **(Rotella et al., 2020)**.

Face à ces enjeux, les recommandations proposées par Pringsheim *et al.* (2017) insistent sur la nécessité d'utiliser la dose efficace la plus faible, d'éviter la polymédication systématique et d'instaurer un dépistage régulier des paramètres métaboliques et cardiovasculaires (IMC, tour de taille, glycémie, lipides, tension artérielle, ECG). Ces recommandations incluent également des interventions sur le mode de vie pour limiter la prise de poids induite par les antipsychotiques, tout en soulignant le faible taux de dépistage des troubles métaboliques dans cette population malgré les lignes directrices disponibles **(Pringsheim et al., 2017)**.

Par ailleurs, les maladies physiques chroniques telles que le diabète, les maladies cardiovasculaires et respiratoires modulent significativement les résultats thérapeutiques chez les patients schizophrènes, influençant les taux de réhospitalisation, la rémission symptomatique et la sévérité des symptômes. Ces maladies chroniques peuvent aggraver les symptômes négatifs et les troubles cognitifs, freiner la réhabilitation et augmenter le risque de rechute, en lien avec des mécanismes tels que la neuroinflammation, le stress chronique, la mauvaise observance thérapeutique et la polypharmacie. La présence de comorbidités physiques et internes entraîne également une confusion entre symptômes somatiques et effets secondaires des traitements, compliquant la prise en charge **(Šimunović Filipčić et al., 2019)**.

Ces données renforcent la nécessité d'une approche intégrée des soins psychiatriques et somatiques pour réduire la morbidité et la mortalité dans cette population, en incluant une collaboration étroite entre psychiatres, médecins généralistes et spécialistes pour une surveillance et une prise en charge optimales des comorbidités physiques **(Pringsheim et al., 2017; Šimunović Filipčić et al., 2019)**

Effets du mode de vie sur les comorbidités chez les schizophrènes :

Les comorbidités somatiques chez les patients atteints de schizophrénie apparaissent précocement et sont fortement influencées par les facteurs liés au mode de vie, participant significativement à la surmortalité prématurée observée dans cette population.

L'étude de Samele et al. a montré que les comportements à risque (alimentation riche en fast-food, tabagisme) et les problèmes de santé somatiques (troubles respiratoires, surpoids, facteurs cardiovasculaires) sont déjà présents dès le premier épisode psychotique, avec une prévalence significativement plus élevée par rapport aux témoins (OR 2.85, IC95% 1.2–6.7 pour les problèmes de santé ; OR 1.82, IC95% 1.0–3.3 pour les comportements à risque)(**Samele et al., 2007**). Ces associations sont partiellement atténuées après ajustement pour le chômage, suggérant le rôle déterminant des facteurs socio-économiques sur les comportements de santé et l'état de santé somatique des patients psychotiques. Ces résultats mettent en évidence l'importance de dépister précocement les comorbidités somatiques et d'intégrer des interventions ciblant l'hygiène de vie dès le premier contact avec le système de soins, afin de limiter l'aggravation des comorbidités au fil de l'évolution de la maladie.

Par ailleurs, l'activité physique représente une stratégie non pharmacologique efficace pour la prévention et la prise en charge des comorbidités somatiques dans la schizophrénie. Tréhout et Dollfus (2018) soulignent que l'activité physique améliore significativement la condition cardiorespiratoire, réduit l'obésité, le diabète de type 2, le syndrome métabolique, et diminue les symptômes négatifs et cognitifs chez les patients schizophrènes, tout en stimulant la plasticité cérébrale par des mécanismes neurobiologiques et inflammatoires (BDNF, VEGF, modulation immunitaire) (L'activité physique chez les patients atteints de schizophrénie : de la neurobiologie aux bénéfices cliniques). Les protocoles analysés (endurance, résistance, yoga, Taï-chi) démontrent des bénéfices après des programmes de 6 à 24 semaines, malgré des obstacles tels que la fatigue, l'anxiété sociale et les effets secondaires des antipsychotiques. Les auteurs insistent sur la nécessité de promouvoir l'activité physique comme outil de prévention somatique et de réhabilitation fonctionnelle dans la schizophrénie, recommandant le développement de programmes adaptés et encadrés pour favoriser l'adhésion des patients et améliorer leur qualité de vie (**Tréhout & Dollfus, 2018**).

Ces données mettent en lumière le rôle central des déterminants comportementaux et environnementaux dans l'apparition et l'aggravation des comorbidités somatiques chez les patients schizophrènes, ainsi que dans la modulation de leur trajectoire clinique. La précocité des interventions sur le mode de vie, associée à des stratégies de dépistage et de prise en charge des comorbidités somatiques, est cruciale pour réduire la morbidité et améliorer le pronostic à long terme de ces patients.

Effet du genre sur les comorbidités et la schizophrénie :

L'analyse de l'influence du genre sur l'évolution de la schizophrénie révèle des dynamiques complexes et évolutives, contribuant à mieux comprendre les trajectoires différentielles selon le sexe dans ce trouble chronique. Selon Mary V. Seeman (2018), les femmes présentent initialement un certain avantage dans l'évolution de la schizophrénie, notamment un âge de début plus tardif, une meilleure réponse symptomatique aux traitements antipsychotiques et des hospitalisations plus courtes, ce qui se traduit par de meilleurs taux de rémission et une intégration sociale plus précoce. Ces constats sont essentiels, car ils soulignent l'impact du genre sur les résultats cliniques précoces, notamment en termes de rétablissement fonctionnel et social, illustré par des taux plus élevés de mariage, de parentalité et de maintien dans l'emploi chez les patientes.

Cependant, cet avantage féminin semble s'atténuer avec le temps, reflétant l'effet cumulatif de la chronicité de la maladie, des comorbidités somatiques et des facteurs socioculturels qui modulent l'évolution du trouble. Seeman (2018) précise que les différences de genre dans le pronostic de la schizophrénie ne sont pas universelles, étant fortement influencées par le contexte culturel et socio-économique, ainsi que par l'accès aux soins, le soutien social et les rôles genrés dans la société. Ainsi, l'impact positif initial du genre féminin sur le pronostic pourrait se réduire dans des contextes marqués par des inégalités sociales, le manque de ressources ou la stigmatisation, affectant la qualité de vie et le rétablissement des femmes atteintes de schizophrénie.

Par ailleurs, bien que les patientes présentent une meilleure réponse symptomatique aux traitements, elles sont également exposées à une fréquence plus élevée d'effets indésirables liés aux antipsychotiques, notamment des troubles métaboliques et endocriniens, en raison de facteurs hormonaux spécifiques. Cette observation souligne l'importance d'adopter une approche personnalisée dans la prise en charge, tenant compte des particularités biologiques et hormonales féminines, tout en intégrant la prévention, le dépistage et le traitement des comorbidités somatiques fréquentes dans cette population.

Enfin, l'auteure met en lumière la nécessité de replacer le vécu subjectif du patient au cœur de l'évaluation du pronostic, en privilégiant une approche de rétablissement centrée sur l'autonomie, l'intégration sociale et le bien-être perçu plutôt que sur les seuls critères

symptomatiques. L'étude des différences de genre apparaît ainsi comme un levier précieux pour développer des interventions personnalisées, visant à optimiser les trajectoires des hommes et des femmes schizophrènes tout au long de leur parcours de soins.

En conclusion, les données présentées par Seeman (2019) suggèrent que le genre constitue un facteur modulateur important dans l'évolution de la schizophrénie, influençant les trajectoires symptomatiques, fonctionnelles et sociales des patients. Ces éléments appellent à renforcer les pratiques cliniques vers une prise en charge individualisée, intégrant les spécificités de genre et les déterminants sociaux afin d'améliorer le pronostic global et la qualité de vie des patients atteints de schizophrénie dans une perspective de rétablissement (Seeman, 2019).

III.3 Mécanismes biologiques : inflammation, stress oxydatif, cortisol, voies métaboliques :

III.3.1 Résultats :

Tableau VI: Perturbations biologiques dans la schizophrénie :

Étude	Type d'étude et nombre d'échantillons	Objectifs de l'étude	Résultats principaux
(Frydecka <i>et al.</i> , 2018), Pologne et en Espagne	Étude transversale et méta-analyse, 78 patients atteints de schizophrénie multi-épisode (MES) et 78 témoins sains	Identifier un profil inflammatoire spécifique à la schizophrénie en mesurant simultanément plusieurs cytokines et chimiokines, afin de distinguer les biomarqueurs liés à la maladie	Une élévation significative de plusieurs marqueurs inflammatoires (notamment IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1, MIP-1 β , VEGF) chez les patients atteints de schizophrénie multi-épisode, comparés aux témoins. MCP-1 était également élevé dès le premier épisode psychotique, suggérant son rôle comme biomarqueur

		elle-même de ceux associés à sa progression ou au traitement.	de trait. En revanche, d'autres marqueurs n'étaient altérés qu'à un stade avancé, ce qui pourrait refléter une progression de la maladie ou des effets du traitement.
(Miller <i>et al.</i> , 2014), USA	Méta-analyse, 767 scz et 745 témoins	Évaluer les niveaux sanguins de CRP (protéine C-réactive) chez les patients atteints de schizophrénie	Une élévation significative de la CRP chez les patients atteints de schizophrénie (ES = 0,45), avec une prévalence de 28 % de niveaux élevés. L'augmentation de la CRP semble liée à l'état psychotique aigu et au syndrome métabolique, notamment l'obésité. La CRP est aussi corrélée à des symptômes négatifs, cognitifs et des marqueurs inflammatoires (IL-6).
(Zhou <i>et al.</i> , 2021), Chine	Revue systématique et méta-analyse, 961 patients scz et 729 témoins	Évaluer la variation des niveaux sériques d'IL-6 chez les patients atteints de schizophrénie, en comparant les phases médicament naïf	Les patients scz présentent des niveaux sériques d'interleukine-6 (IL-6) significativement plus élevés que les témoins sains, avec un effet global modéré (SMD = 0,44 ; IC95 % : 0,34–0,55). Cette élévation est plus marquée

		et après traitement	chez les patients traités par antipsychotiques (SMD = 1,55), tandis qu'elle reste modérée chez les patients non traités. Par ailleurs, les concentrations d'IL-6 diminuent significativement après traitement (SMD = 0,33).
(Schwieler <i>et al.</i> , 2015), Suède	Étude observationnelle comparative transversale avec expérimentation in vitro, 23 patients atteints de schizophrénie, tous traités par olanzapine 37 témoins sains	Comparer les niveaux de cytokines dans le LCR de patients schizophrènes et de témoins sains, et explorer leur lien avec les métabolites de la voie du tryptophane	Chez des patients scz traités par olanzapine, les niveaux d'IL-6 dans le liquide céphalorachidien étaient significativement plus élevés que chez les témoins sains. L'IL-6 était positivement corrélée au ratio tryptophane/KYNA, suggérant une activation de la voie des kynurénines. Cette hypothèse a été confirmée in vitro, où l'IL-6 augmentait la production de KYNA par des astrocytes humains.
(Cao <i>et al.</i> , 2021), Canada, Chine	Revue systématique et méta-analyse, 42 études, 4217 participants (2119	Comparer les niveaux de six métabolites clés (tryptophane, kynurénine	Les patients SCZ présentaient des niveaux significativement réduits de tryptophane par rapport aux témoins (SMD = -0,21 ;

	patients SCZ, 2098 témoins)	(KYN), kynurénie acide, quinolinique acide, kynurénic acid, etc.) chez les patients atteints de schizophrénie vs témoins et Examiner ces changements dynamiques en réponse au traitement antipsychotique	$p = 0,020$). Le KYN était élevé dans le LCR (SMD = 1,66 ; $p < 0,001$), mais diminué dans le plasma (SMD = -0.26 ; $p = 0.039$). Chez les patients traités, le KYN augmentait (SMD = 0,70 ; $p = 0,002$), tandis qu'il était réduit chez les sujets non traités. Seul le KYNA mesuré dans le LCR était significativement élevé (SMD = 0,54 ; $p < 0,0001$). Après traitement antipsychotique, le KYN diminuait (SMD = -0,41 ; $p < 0,0001$), sans changement pour le TRP ou le KYNA. La méta-régression a montré que les variations dépendaient du type d'échantillon (sérum, plasma, LCR) et du statut de traitement (naïf ou traité)
(Babinkostova <i>et al.</i> , 2022), Macédoine du Nord	Étude clinique prospective, 60 patients scz et 40 témoins	Examine les niveaux sériques de cortisol et de DHEA-S, ainsi que leur ratio cortisol/DHEA-S, chez des patients	L'étude montre que les patients atteints de schizophrénie présentent des taux sériques plus élevés de cortisol et de DHEA-S que les témoins, sans différence de cortisol

		atteints de schizophrénie, en comparaison avec des témoins sains, et d'évaluer l'évolution de ces marqueurs au cours d'un traitement antipsychotique de 6 semaines	entre les sexes, mais avec un DHEA-S significativement plus bas chez les femmes. Le ratio cortisol/DHEA-S est également plus élevé chez les femmes, indiquant un déséquilibre de la réponse au stress. Les taux de DHEA-S diminuent avec l'âge, la durée de la maladie et le nombre de rechutes, tandis que le ratio cortisol/DHEA-S augmente. Après 6 semaines de traitement antipsychotique (typique ou atypique), une réduction significative du cortisol, du DHEA-S et de leur ratio est observée, sans différence selon le type de traitement.
(Nedic Erjavec et al., 2017), Croatie	196 patients schizophrènes hospitalisés répartis en 123 fumeurs et 73 non-fumeurs	Examiner l'association entre le tabagisme et les niveaux de cortisol salivaire chez les patients atteints de schizophrénie	Les résultats montrent l'absence d'association significative entre le tabagisme, l'intensité de la dépendance à la nicotine, les symptômes cliniques (PANSS), les doses d'antipsychotiques et les taux de cortisol salivaire.

			Contrairement à la population générale, chez les patients schizophrènes, le cortisol ne semble pas réagir au tabac. Ces résultats suggèrent une altération de la régulation de l'axe HPA (hypothalamo-hypophyso-surrénalien), possiblement liée à la maladie, à son traitement prolongé, ou à d'autres facteurs comme le stress chronique
(Boiko <i>et al.</i>, 2020), Russie	Étude clinique transversale (comparative), 110 patients (42 patients scz avec SM et 68 patients scz sans SM 51 témoins sains	Explorer les liens entre le SM et les niveaux hormonaux de cortisol et DHEAS chez des patients atteints de schizophrénie	Les taux sériques de cortisol étaient significativement plus élevés chez les patients sans SM comparés aux témoins sains ($p = 0,012$), tandis que les taux de DHEAS étaient significativement plus faibles chez les patients avec SM par rapport aux témoins ($p = 0,014$). Chez les femmes schizophrènes, le cortisol était plus élevé en l'absence de SM ($p = 0,003$), et le DHEAS plus faible en présence de SM ($p = 0,001$ vs témoins ; $p =$

			0,017 vs patientes sans SM). L'analyse ajustée a révélé une influence significative de l'âge sur les taux de DHEAS ($F = 9,512$; $p = 0,003$) et sur le ratio cortisol/DHEAS. Ces résultats suggèrent une implication hormonale spécifique au genre, notamment chez les femmes, dans la relation entre schizophrénie et syndrome métabolique.
(Havelka <i>et al.</i>, 2016), République tchèque	Étude prospective, transversale longitudinale, 23 hommes scz hospitalisés au premier épisode, traitement antipsychotique débutant (naïfs ou <1 mois de médication)	Étudier la relation entre les niveaux de cortisol (après-midi et post-dexaméthasone) et les déficits cognitifs dans les domaines de la mémoire, l'attention, la fluence verbale et les fonctions exécutives, chez des patients en premier épisode de schizophrénie.	L'étude a montré qu'un taux élevé de cortisol en après-midi avant traitement était significativement associé à des troubles de la mémoire de travail. Après traitement antipsychotique, les symptômes psychotiques (échelle PANSS) ainsi que les niveaux de cortisol (après-midi et post-dexaméthasone) ont significativement diminué. En revanche, aucune association n'a été retrouvée entre le cortisol post-dexaméthasone et les

			fonctions cognitives, ni avec d'autres domaines tels que la fluence verbale ou les fonctions exécutives
(M. Zhang <i>et al.</i> , 2010), Chine, USA	Méta-analyse TBARS (701 patients scz / 428 témoins) NO (518 patients / 391 témoins) SOD (683 patients / 450 témoins) GP (544 patients / 380 témoins) CAT (338 patients / 256 témoins)	Évaluer l'implication du stress oxydatif dans la schizophrénie à travers une méta-analyse portant sur cinq biomarqueurs : TBARS, NO, CAT, GPx et SOD.	Les patients atteints de schizophrénie présentent une augmentation significative de deux marqueurs du stress oxydatif : les TBARS (effect size = 0,79 ; IC95% = [0,28–1,30] ; $p = 0,002$) et le monoxyde d'azote (NO) (effect size = 1,38 ; IC95% = [0,17–2,60] ; $p = 0,03$), en comparaison aux témoins sains. aucune modification significative n'a été observée pour les enzymes antioxydantes telles que la glutathion peroxydase (GPx), la catalase (CAT) et la superoxyde dismutase (SOD). L'analyse de la variabilité entre les études (hétérogénéité) a montré qu'elle était influencée par plusieurs facteurs : l'origine ethnique (par exemple, les TBARS étaient significativement

			augmentés chez les patients asiatiques, africains, turcs et américains, mais pas européens), la taille de l'échantillon (les grandes études montraient des effets plus marqués), le traitement (les TBARS étaient plus élevés chez les patients non traités que chez ceux sous antipsychotiques), et le type d'échantillon biologique (les TBARS et le NO étaient élevés dans le sérum/plasma, tandis que l'activité de la SOD diminuait dans le plasma et les globules blancs).
(Chien <i>et al.</i> , 2020), Taiwan	Étude observationnelle mixte : transversale (patients chroniques vs Témoins) et longitudinale (patients en rechute aiguë avant/après traitement), 43 patients scz en phase chronique stable, 48 témoins	Évaluer les niveaux de stress oxydatif et d'activités antioxydantes plaquettaires dans différentes phases de la schizophrénie, et leurs relations avec la symptomatologie	Chez les patients chroniques stables (n = 43), une baisse significative de l'activité de la superoxyde dismutase (SOD) par rapport aux témoins (n = 48) a été observée. Le monoxyde d'azote (NO) était corrélé positivement aux symptômes positifs et désorganisés, tandis que l'activité de la glutathion

	non psychiatriques, 19 patients scz en phase de rechute aiguë	et la réponse au traitement.	peroxydase (GPx) était négativement liée à l'excitation. Chez les patients en phase aiguë de rechute (n = 19), les niveaux de stress oxydatif ne changeaient pas après 4 semaines de traitement, mais la peroxydation lipidique (LPO) avant traitement était inversement liée aux symptômes désorganisés et prédisaient l'évolution des symptômes négatifs.
(Tsai <i>et al.</i> , 2013), Taiwan	Étude clinique interventionnelle (pré-post), 41 patients en phase aiguë de schizophrénie ont été inclus, dont 27 ont été suivis après traitement	Cette étude visait à évaluer les marqueurs sériques du stress oxydatif chez des patients atteints de schizophrénie en phase aiguë, et à analyser leur évolution après 4 semaines de traitement antipsychotique.	Les résultats montrent que des niveaux plus faibles de GPx et de GSH, ainsi qu'une activité plus élevée de SOD, sont associés à une symptomatologie plus sévère. Une corrélation négative a également été observée entre l'activité de SOD et les niveaux de TBARS. Après 4 semaines de traitement antipsychotique, seule l'activité de GPx a augmenté significativement,

			uniquement chez les femmes.
(J. Ma <i>et al.</i> , 2020), Chine	Étude cas-témoins, 44 Patients scz, 45 Témoins sains	Caractériser les déséquilibres biologiques liés à l'inflammation et au stress oxydatif chez les patients atteints de schizophrénie, en s'appuyant sur l'analyse des concentrations sériques de quatre biomarqueurs spécifiques : MCP-1, HO-1, IL-8 et 8-OHdG	Une élévation significative des concentrations sériques de MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1) et d'IL-8 (interleukine-8) chez les patients atteints de schizophrénie, par rapport aux sujets témoins. En revanche, les niveaux de HO-1 (hème oxygénase-1) et de 8-OHdG (8-hydroxy-2'-désoxyguanosine), un marqueur de l'atteinte oxydative de l'ADN, ne différaient pas significativement entre les deux groupes. De plus, les taux de MCP-1 et d'IL-8 étaient positivement corrélés à la sévérité des symptômes positifs, suggérant que ces cytokines pro-inflammatoires pourraient être impliquées dans l'expression symptomatique de la maladie

Ce tableau offre une vue d'ensemble approfondie des altérations biologiques observées dans la schizophrénie à partir de quatorze études récentes et méthodologiquement solides.

Réalisées entre 2010 et 2022 sur plusieurs continents, ces recherches mobilisent des approches complémentaires (méta-analyses, études cliniques longitudinales, observations en phase aiguë ou chronique) et intègrent des marqueurs issus de trois grands systèmes physiopathologiques : immuno-inflammatoire, endocrinien (axe HPA), et oxydatif.

Les données convergent vers l'existence d'un profil inflammatoire distinct et stable chez les patients atteints de schizophrénie, caractérisé par une élévation de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-8, MCP-1, CRP) et, dans certains cas, anti-inflammatoires (IL-10), qui semble évoluer avec le stade de la maladie. Des biomarqueurs tels que MCP-1 apparaissent précocement, dès le premier épisode, suggérant leur utilité comme biomarqueurs de vulnérabilité ou de trait, tandis que d'autres ne s'élèvent qu'à des stades plus avancés, possiblement influencés par le traitement antipsychotique ou la chronicisation de la maladie.

Une des contributions majeures de ces travaux réside dans l'identification d'un lien mécanistique direct entre l'inflammation et la voie des kynurénines, notamment via l'IL-6 qui stimule la production de KYNA, un métabolite neuroactif connu pour perturber la transmission glutamatergique et les fonctions cognitives. Ces résultats confirment le rôle central du métabolisme du tryptophane dans la physiopathologie de la schizophrénie, renforçant le concept d'un sous-type inflammatoire ou neurotoxique de la maladie.

Sur le plan endocrinien, les altérations de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) sont récurrentes. Plusieurs études montrent des taux élevés de cortisol et des déséquilibres du rapport cortisol/DHEA-S, reflétant une dérégulation chronique de la réponse au stress. Ces déséquilibres sont non seulement corrélés à la durée de la maladie et au nombre de rechutes, mais semblent également modulés par le sexe, avec une vulnérabilité métabolique et hormonale plus marquée chez les femmes, notamment en lien avec le syndrome métabolique. Cela suggère l'intérêt de stratégies de prise en charge différenciées selon le genre.

Enfin, les altérations du système oxydatif sont mises en évidence par l'élévation de marqueurs de peroxydation lipidique (TBARS, NO) et la perturbation des enzymes antioxydantes (SOD, GPx, CAT). Ces anomalies sont particulièrement marquées en phase aiguë ou chez les patients non traités, et montrent parfois une réversibilité partielle après traitement antipsychotique. Cela conforte l'idée d'un état de stress oxydatif persistant chez les patients

schizophrènes, contribuant à la neurotoxicité, à la progression des troubles cognitifs, et à l'émergence de comorbidités somatiques.

En somme, ces études soutiennent une vision intégrative de la schizophrénie comme pathologie neuropsychiatrique systémique, impliquant une interaction dynamique entre inflammation, dérégulation hormonale et stress oxydatif. L'identification de biomarqueurs stables et reproductibles ouvre la voie à une stratification biologique des patients, à la mise en œuvre d'approches thérapeutiques personnalisées (anti-inflammatoires, antioxydants, modulation de l'axe HPA), et à une meilleure prévention des comorbidités somatiques associées.

III.3.2 Discussion :

III.3.2.1 L'axe HHS et l'inflammation :

Un nombre croissant d'études montrent que l'inflammation excessive joue un rôle clé dans l'apparition et/ou la progression des maladies liées au stress (Orlando & Mainous, 2024). Bien que les relations entre stress et inflammation, ou entre inflammation et maladie, aient été largement étudiées, très peu de travaux abordent simultanément ces trois facteurs : le stress, l'inflammation et la maladie (Stress, inflammation et maladies chroniques).

En perturbant l'équilibre du système immunitaire, le stress induit une inflammation périphérique et centrale (dans le cerveau), ce qui conduit à l'apparition de nombreuses maladies liées au stress, avec une convergence de facteurs déclencheurs vers l'inflammation (Orlando & Mainous, 2024). Le stress active le système nerveux sympathique (SNS) et l'axe HHS, modulant l'activité des microglies, des astrocytes, des vaisseaux sanguins, du système immunitaire et du système immunitaire du foie. Sous l'effet du stress, l'hypothalamus sécrète la CRH, stimulant l'axe HHS et induisant la libération des GC par les glandes surrénales (Corcoran *et al.*, 2003).

Normalement, les GC exercent des effets immunosuppresseurs et anti-inflammatoires. Toutefois, selon le contexte, ils peuvent également avoir des effets pro-inflammatoires, notamment via la sécrétion d'IL-1 β), renforçant l'idée qu'une inflammation excessive contribue directement à la physiopathologie des maladies liées au stress. Les mécanismes pro- et anti-inflammatoires dépendent du type et de l'intensité du stress : le stress aigu tend à

renforcer la fonction immunitaire, tandis que le stress chronique entraîne une suractivation et un déséquilibre immunitaires .

Au-delà de l'inflammation périphérique, une neuroinflammation est également observée lors d'états de stress, caractérisée par l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires, l'activation des microglies et l'infiltration de monocytes et de macrophages dans le cerveau après un stress (**Liu et al., 2017**).

Cette relation entre stress, inflammation et maladie se retrouve de manière marquée dans la schizophrénie, où des niveaux élevés de cytokines pro-inflammatoires ont été décrits dans le sang et le LCR des patients. Les données épidémiologiques confirment que les infections sévères et les maladies auto-immunes augmentent le risque de schizophrénie, soutenant l'implication de facteurs inflammatoires dans sa pathogenèse. D'autres preuves montrent que le stress chronique est associé à une activation immunitaire, renforçant le modèle de vulnérabilité-stress-inflammation de la schizophrénie, selon lequel le stress, sur fond de vulnérabilité génétique, induit une augmentation des cytokines pro-inflammatoires et contribue à un état inflammatoire persistant.

Ce processus inflammatoire influence la neurotransmission dopaminergique, sérotoninergique, noradrénergique et glutamatergique, notamment via l'activation de l'enzyme IDO, qui modifie le métabolisme tryptophane/kynurénine, augmentant la production de métabolites neuroactifs tels que l'acide kynurénique, impliqué dans la dysfonction glutamatergique et sérotoninergique observée dans la schizophrénie. De plus, la perte de volume cérébral et l'activation microgliale observées en neuroimagerie chez les patients schizophrènes appuient l'hypothèse d'un processus neurotoxique inflammatoire de bas grade.

Les effets anti-inflammatoires connus des antipsychotiques ainsi que les bénéfices des médicaments anti-inflammatoires, notamment les inhibiteurs de la COX-2 aux stades précoces de la schizophrénie, renforcent le rôle central de l'inflammation dans cette pathologie (**Liu et al., 2017**).

Parallèlement, le stress psychosocial est intégré dans les modèles étiologiques de la schizophrénie en tant que facteur précipitant, agissant via l'axe HHS, qui régule la libération du cortisol, hormone dont les augmentations sont associées à l'émergence et à l'exacerbation des symptômes psychotiques. Plusieurs études longitudinales ont montré que des fluctuations du

cortisol précédaient et accompagnaient les épisodes psychotiques, le traitement de la psychose entraînant une diminution des niveaux de cortisol. Des études sur des jumeaux monozygotes discordants pour la psychose ont révélé que l'expression clinique des symptômes psychotiques s'accompagnait de modifications fonctionnelles de l'axe HHS et des systèmes noradrénergiques **(Corcoran et al., 2003)**.

Ainsi, l'inflammation, en interaction étroite avec le stress via l'axe HHS, apparaît comme un élément central dans la pathogenèse de la schizophrénie, en contribuant sa progression et en influençant les neurotransmissions impliquées dans ses symptômes **(Corcoran et al., 2003; Müller et al., 2015; Orlando & Mainous, 2024)**. Malgré les avancées, un manque de recommandations claires pour prévenir et traiter l'inflammation chronique persiste, soulignant la nécessité d'une meilleure compréhension des interactions complexes entre stress, inflammation et maladies chroniques afin d'améliorer les stratégies de prévention et de traitement **(Orlando & Mainous, 2024)**.

III.3.2.2 Stress oxydatif et l'inflammation :

Le stress oxydatif se définit comme un déséquilibre entre la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et de l'azote (RNS) et les défenses antioxydantes enzymatiques et non enzymatiques, entraînant des peroxydations délétères des lipides, protéines et ADN **(Do et al., 2009)**.

Le cerveau est particulièrement vulnérable à ce déséquilibre en raison de sa consommation élevée d'oxygène, de sa richesse en acides gras polyinsaturés oxydables et de la présence de métaux redox-actifs. Les principaux systèmes antioxydants incluent la superoxyde dismutase (SOD), la glutathion peroxydase (GPx), la catalase (CAT) et le glutathion (GSH), qui piègent ou neutralisent les radicaux libres. Un déficit en GSH est particulièrement impliqué dans la schizophrénie, conduisant à une dysrégulation redox développementale qui, en période critique, altère le développement cérébral et la connectivité neuronale.

Plusieurs méta-analyses et études récentes ont démontré une augmentation significative des marqueurs de stress oxydatif (TBARS, NO) et des cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-6, TNF- α) chez les patients atteints de schizophrénie, en particulier lors d'un premier épisode psychotique, traduisant un état pro-inflammatoire et pro-oxydatif accru **(Fraguas et al., 2019)**. Cette relation entre stress oxydatif et inflammation s'inscrit dans un rétrocontrôle

positif, où l'inflammation augmente le stress oxydatif et inversement, favorisant un cercle vicieux qui pourrait participer à la physiopathologie de la schizophrénie (M. Zhang et al., 2010).

Dans ce contexte, la dopamine (DA) joue un rôle crucial, puisque son métabolisme génère des ROS lors de son catabolisme, contribuant ainsi au stress oxydatif dans les régions cérébrales dopaminergiques. De plus, il a été démontré que dans des conditions de synthèse altérée du GSH, la modulation dopaminergique des réponses calciques médiées par les récepteurs NMDA est inversée, passant d'une augmentation à une diminution de l'activité calcique. Cette inversion est liée à une altération des canaux calciques de type L dépendant des récepteurs à ryanodine sensibles au redox, et le blocage des récepteurs D2 empêche cette altération, indiquant une interaction étroite entre stress oxydatif, dopamine et dysfonctionnement des circuits NMDA contribuant aux anomalies fonctionnelles observées dans la schizophrénie (**Do et al., 2009**).

Les données suggèrent que le stress oxydatif pourrait constituer un biomarqueur de risque et de progression de la schizophrénie, ainsi qu'un indicateur de la réponse aux traitements antioxydants adjuvants. Des essais cliniques ont montré que des antioxydants tels que la N-acétylcystéine (NAC), précurseur du GSH, améliorent les symptômes négatifs et cognitifs chez les patients schizophrènes, soutenant l'hypothèse selon laquelle le ciblage de la dysrégulation redox pourrait améliorer l'évolution de la maladie (**Do et al., 2009; Flatow et al., 2013**).

En résumé, la dysrégulation redox développementale, le stress oxydatif et les interactions complexes avec la dopamine et l'inflammation constituent un "hub" pathophysiologique central dans la schizophrénie. Leur survenue durant des périodes critiques du neurodéveloppement pourrait jouer un rôle déterminant dans l'apparition des déficits de connectivité neuronale, des anomalies de synchronisation des réseaux corticaux et des symptômes de la maladie. Ces mécanismes offrent des perspectives prometteuses pour l'identification de biomarqueurs précoces, le développement de stratégies préventives et l'amélioration des approches thérapeutiques, notamment via des interventions ciblant l'équilibre redox, en complément des traitements antipsychotiques classiques.

III.3.2.3 Mécanismes des voies de signalisation impliqué dans la schizophrénie :

a) Physiologie de la voie des kynurénines : un carrefour métabolique et immunitaire

Le tryptophane (Trp), acide aminé essentiel d'origine exclusivement alimentaire, est au centre de trois voies métaboliques majeures : la voie de la sérotonine, celle des indoles, et surtout, la voie des kynurénines (KP), qui en dégrade environ 95 %. Cette dernière est activée dans un contexte inflammatoire par les enzymes IDO1 (extra-hépatique) ou TDO (hépatique), produisant une série de métabolites neuroactifs, dont l'acide kynurénique (KYNA), neuroprotecteur, et l'acide quinolinique (QUIN), neurotoxique et précurseur du NAD⁺. Le KYN est capable de traverser la barrière hémato-encéphalique, devenant un substrat essentiel pour la synthèse cérébrale de KYNA et QUIN (Laurans & Taleb, 2024).

b) Synthèse des informations impliquant l'inflammation et le stress oxydant dans la genèse des troubles schizophréniques, d'après (Laurans & Taleb, 2024b; Pedraz-Petrozzi *et al.*, 2020a; Sapienza *et al.*, 2025b; Sathyaikumar *et al.*, 2011a; Schwieler *et al.*, 2015b; Zhang *et al.*, 2021a) :

Présente les mécanismes de catabolisme du tryptophane selon trois grandes voies métaboliques. La voie des indoles est activée par l'action du microbiote intestinal, qui transforme le tryptophane en dérivés comme l'indole, l'acide indole-3-propionique et la tryptamine. Ces métabolites renforcent la barrière intestinale et régulent l'immunité via des récepteurs spécifiques. La voie de la sérotonine convertit le tryptophane en sérotonine sous l'effet de l'enzyme tryptophane hydroxylase, jouant un rôle dans la régulation de l'humeur et des fonctions digestives. Enfin, la voie des kynurénines, prédominante, est déclenchée sous l'effet de l'inflammation, par des enzymes exprimées dans le foie ou les tissus périphériques. Cette voie commence par la transformation du tryptophane en kynurénine, qui peut ensuite suivre plusieurs branches enzymatiques. Une branche conduit à la production d'acide kynurénique par les cellules gliales appelées astrocytes, qui agit comme modulateur de la neurotransmission. Une autre branche mène à la production d'acide quinolinique par les cellules immunitaires du cerveau, comme les microglies, qui peut devenir neurotoxique en excès. Ce métabolisme conduit également à la formation de nicotinamide adénine dinucléotide, un coenzyme fondamental du métabolisme énergétique cellulaire. L'équilibre

entre ces différentes voies et métabolites conditionne la réponse neuro-inflammatoire et l'état fonctionnel du système nerveux central.

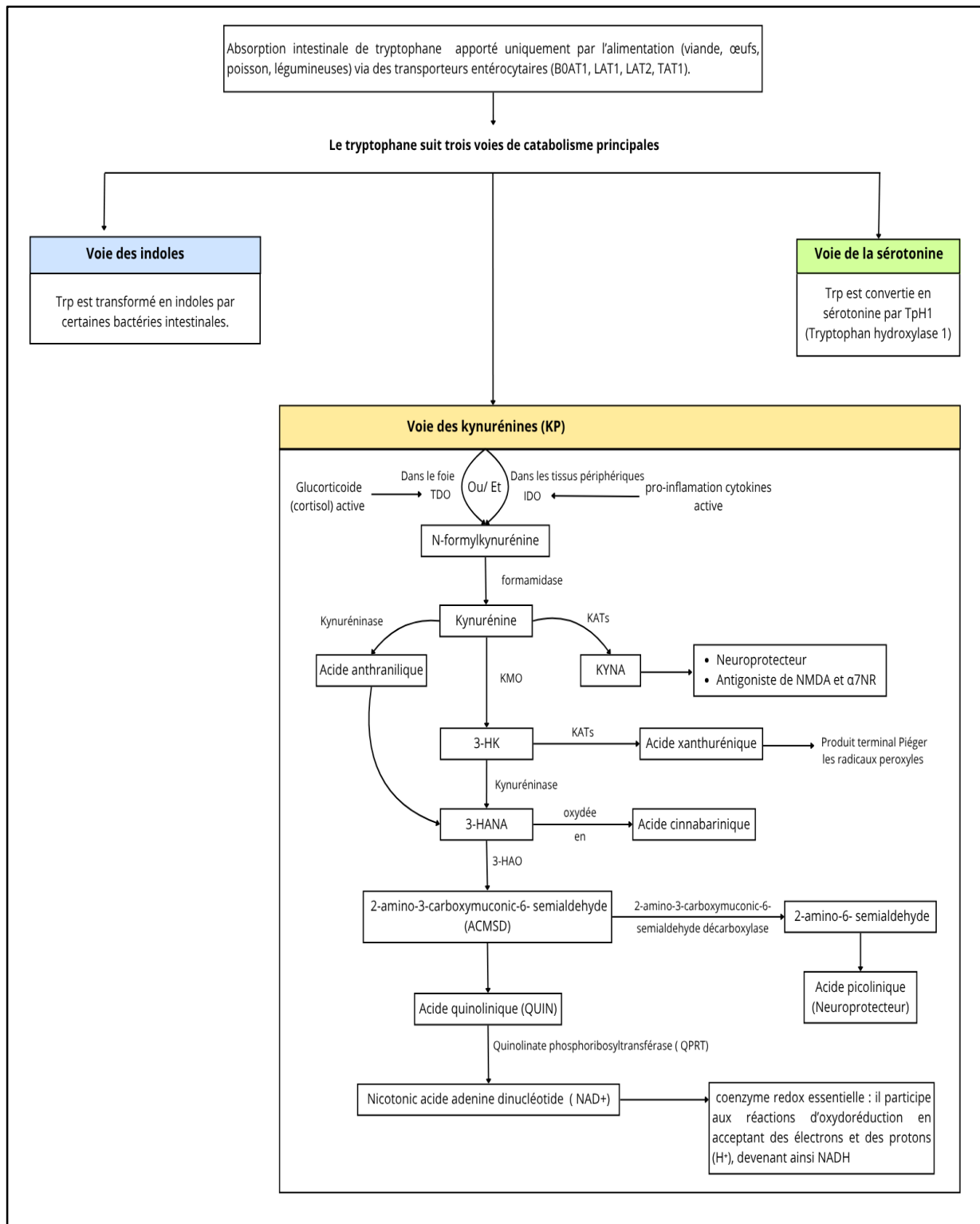


Figure 7: voies métaboliques impliquant l'inflammation et le stress oxydant dans l'apparition des troubles schizophréniques (original)

c) Perturbations de la voie des kynurénines dans la schizophrénie :

Chez les patients atteints de schizophrénie, plusieurs études ont rapporté une élévation significative des concentrations de KYNA dans le cortex préfrontal et le LCR. Cette accumulation est liée à un déséquilibre enzymatique entre les branches microgliale et astrocytaire de la KP : la réduction de l'activité des enzymes KMO et 3-HAO oriente le métabolisme vers la production astrocytaire de KYNA, tandis que la KAT II reste active, le KYNA est un antagoniste des récepteurs NMDA et $\alpha 7$ -nicotiniques, ce qui induit une hypofonction glutamatergique et cholinergique, associée aux troubles cognitifs et négatifs de la schizophrénie (**Sathyaikumar et al., 2011**).

En parallèle, l'activation des microglies promeut la synthèse de QUIN, agoniste NMDA aux effets excitotoxiques, notamment en situation d'inflammation chronique. Ce déséquilibre KYNA/QUIN affecte la plasticité synaptique, la neurotransmission, et pourrait contribuer à la pharmacorésistance observée chez certains patients schizophrènes (**Pedraz-Petrozzi et al., 2020**).

d) Inflammation, cytokines et modulation enzymatique de la KP :

L'interface entre inflammation et voie des kynurénines constitue un axe pathogénique central. De nombreuses cytokines pro-inflammatoires, dont l'IL-6, le TNF- α , l'IFN- γ ou encore l'IL-8, ont été associées à une modulation des enzymes de la KP, favorisant une surproduction de KYNA ou de QUIN selon le type cellulaire activé. L'IL-6 stimule directement la production de KYNA dans les astrocytes, tandis que l'IFN- γ et le TNF- α renforcent la synthèse de QUIN dans les microglies. En retour, ces métabolites agissent sur le système immunitaire : le KYNA exerce un effet immunosuppresseur via l'activation d'Ahr, tandis que le QUIN induit l'expression de cytokines pro-inflammatoires, créant une boucle de rétroactivation délétère.

La diminution d'IL-4, cytokine anti-inflammatoire inhibant la production de KYNA, a également été observée chez les patients schizophrènes, renforçant l'hypothèse d'un déséquilibre Th1/Th2 dans cette population. Par ailleurs, les réponses IgA, en particulier au niveau intestinal, sont corrélées aux niveaux de KYNA et QUIN, suggérant un lien étroit entre

inflammation muqueuse, dérèglement de la KP et symptômes psychiatriques (**Pedraz-Petrozzi et al., 2020c; Zhang et al., 2021b**).

e) Microbiote intestinal, tryptophane et voie des indoles : vers un axe intestin-cerveau kynurénine :

Le microbiote intestinal intervient dans la régulation du catabolisme du Trp via la production d'indoles (IPA, IAA, IAld), métabolites dotés d'effets anti-inflammatoires et protecteurs de la barrière intestinale. En cas de dysbiose, la perméabilité intestinale s'accroît, stimulant l'activation d'IDO1 et réorientant le Trp vers la KP au détriment des indoles bénéfiques. Ainsi, un déséquilibre entre indoles, KYNA et QUIN pourrait participer au lien entre inflammation intestinale, activation de la KP et expression des symptômes psychiatriques (**Laurans & Taleb, 2024**).

f) Syndrome métabolique et activation périphérique de la KP :

Le syndrome métabolique (SM), fortement prévalent chez les patients schizophrènes (jusqu'à 30 %), constitue un puissant inducteur de l'inflammation chronique de bas grade (**Pedraz-Petrozzi et al., 2020**). L'adiposité viscérale, en particulier, favorise l'activation périphérique de l'IDO1, conduisant à une production accrue de KYN qui, une fois dans le cerveau, alimente la production de KYNA et de QUIN. Certaines études ont révélé une accumulation de QUNA (QUIN + NAD⁺), associée à l'obésité abdominale et à une inhibition de la gluconéogenèse, créant une dérégulation métabolique favorable au SM. Ces observations suggèrent que le SM pourrait aggraver la neuroinflammation via la voie kynurénine (**Laurans & Taleb, 2024**).

g) Antipsychotiques et voie des kynurénines : double impact métabolique et neurochimique

Les traitements antipsychotiques influencent différemment la voie des kynurénines. La clozapine, par exemple, est associée à une augmentation du KYNA, tandis que l'aripiprazole présente un effet métabolique plus modéré. Certains effets indésirables métaboliques, notamment liés au syndrome métabolique, pourraient être en partie expliqués par une modulation de la KP sous traitement, ce qui justifie l'exploration de stratégies thérapeutiques ciblant cette voie dans les formes résistantes ou métaboliquement vulnérables de la schizophrénie. (**Zhang et al., 2021b**)

h) Perspectives thérapeutiques : cibler la voie kynurénine pour une psychiatrie de précision

Des études expérimentales suggèrent que l'inhibition de la KAT II permettrait de limiter la production excessive de kynurénine acide (KYNA) au niveau du cortex préfrontal. Cette modulation pourrait contribuer à rétablir l'homéostasie du système glutamatergique, notamment par une meilleure activation des récepteurs NMDA, et ainsi atténuer les déficits cognitifs fréquemment observés dans la schizophrénie (**Pedraz-Petrozzi *et al.*, 2020**).

i) Récapitulatif des mécanismes physiopathologiques impliqués :

Un nombre croissant d'études montrent que l'inflammation excessive joue un rôle clé dans l'apparition et la progression des maladies liées au stress (**Orlando & Mainous, 2024**). Bien que les relations entre stress et inflammation ou entre inflammation et maladie aient été largement étudiées, très peu de travaux abordent simultanément ces trois facteurs : le stress, l'inflammation et la maladie (Stress, inflammation et maladies chroniques). En perturbant l'équilibre du système immunitaire, le stress induit une inflammation périphérique et centrale, ce qui conduit à l'apparition de nombreuses maladies, avec une convergence de facteurs déclencheurs vers l'inflammation. Le stress active le système nerveux sympathique et l'axe HHS, modulant l'activité des microglies, des astrocytes, des vaisseaux sanguins, du système immunitaire et du foie. Sous l'effet du stress, l'hypothalamus sécrète la CRH, stimulant l'axe HHS et induisant la libération des glucocorticoïdes par les glandes surrénales (**Corcoran *et al.*, 2003**).

Les GS exercent des effets immunosuppresseurs et anti-inflammatoires. Toutefois, selon le contexte, ils peuvent également avoir des effets pro-inflammatoires, notamment via la sécrétion d'IL-1 β , renforçant l'idée qu'une inflammation excessive contribue directement à la physiopathologie des maladies liées au stress. Les mécanismes pro- et anti-inflammatoires dépendent du type et de l'intensité du stress : le stress aigu tend à renforcer la fonction immunitaire, tandis que le stress chronique entraîne une suractivation et un déséquilibre immunitaires. Au-delà de l'inflammation périphérique, une neuroinflammation est également observée lors d'états de stress, caractérisée par l'augmentation des cytokines pro-

inflammatoires, l'activation des microglies et l'infiltration de monocytes et de macrophages dans le cerveau après un stress psychologique.

Cette relation entre stress, inflammation et maladie se retrouve de manière marquée dans la schizophrénie, où des niveaux élevés de cytokines pro-inflammatoires ont été décrits dans le sang et le LCR des patients. Les données épidémiologiques confirment que les infections sévères et les maladies auto-immunes augmentent le risque de schizophrénie, soutenant l'implication de facteurs inflammatoires dans sa pathogenèse. D'autres preuves montrent que le stress chronique est associé à une activation immunitaire, renforçant le modèle de vulnérabilité-stress-inflammation de la schizophrénie, selon lequel le stress, sur fond de vulnérabilité génétique, induit une augmentation des cytokines pro-inflammatoires et contribue à un état inflammatoire persistant. Ce processus inflammatoire influence la neurotransmission dopaminergique, sérotoninergique, noradrénergique et glutamatergique, notamment via l'activation de l'enzyme IDO, qui modifie le métabolisme tryptophane/kynurénine, augmentant la production de métabolites neuroactifs tels que l'acide kynurénique, impliqué dans la dysfonction glutamatergique et sérotoninergique observée dans la schizophrénie. De plus, la perte de volume cérébral et l'activation microgliale observées en neuroimagerie chez les patients schizophrènes appuient l'hypothèse d'un processus neurotoxique inflammatoire de bas grade (**Müller et al., 2015**).

Les effets anti-inflammatoires connus des antipsychotiques ainsi que les bénéfices des inhibiteurs de la COX-2 aux stades précoces de la schizophrénie renforcent le rôle central de l'inflammation dans cette pathologie (**Müller et al., 2015**). Parallèlement, le stress psychosocial est intégré dans les modèles étiologiques de la schizophrénie en tant que facteur précipitant agissant via l'axe HHS, qui régule la libération du cortisol, hormone dont les augmentations sont associées à l'émergence et à l'exacerbation des symptômes psychotiques. Plusieurs études longitudinales ont montré que des fluctuations du cortisol précédaient et accompagnaient les épisodes psychotiques, le traitement de la psychose entraînant une diminution des niveaux de cortisol. Des études sur des jumeaux monozygotes discordants pour la psychose ont révélé que l'expression clinique des symptômes psychotiques s'accompagnait de modifications fonctionnelles de l'axe HPA et des systèmes noradrénergiques (**Corcoran et al., 2003**). Ainsi, l'inflammation, en interaction étroite avec le stress via l'axe HHS, apparaît comme un élément central dans la pathogenèse de la schizophrénie, en contribuant à sa

progression et en influençant les neurotransmissions impliquées dans ses symptômes **(Corcoran *et al.*, 2003; Müller *et al.*, 2015; Pedraz-Petrozzi *et al.*, 2020).**

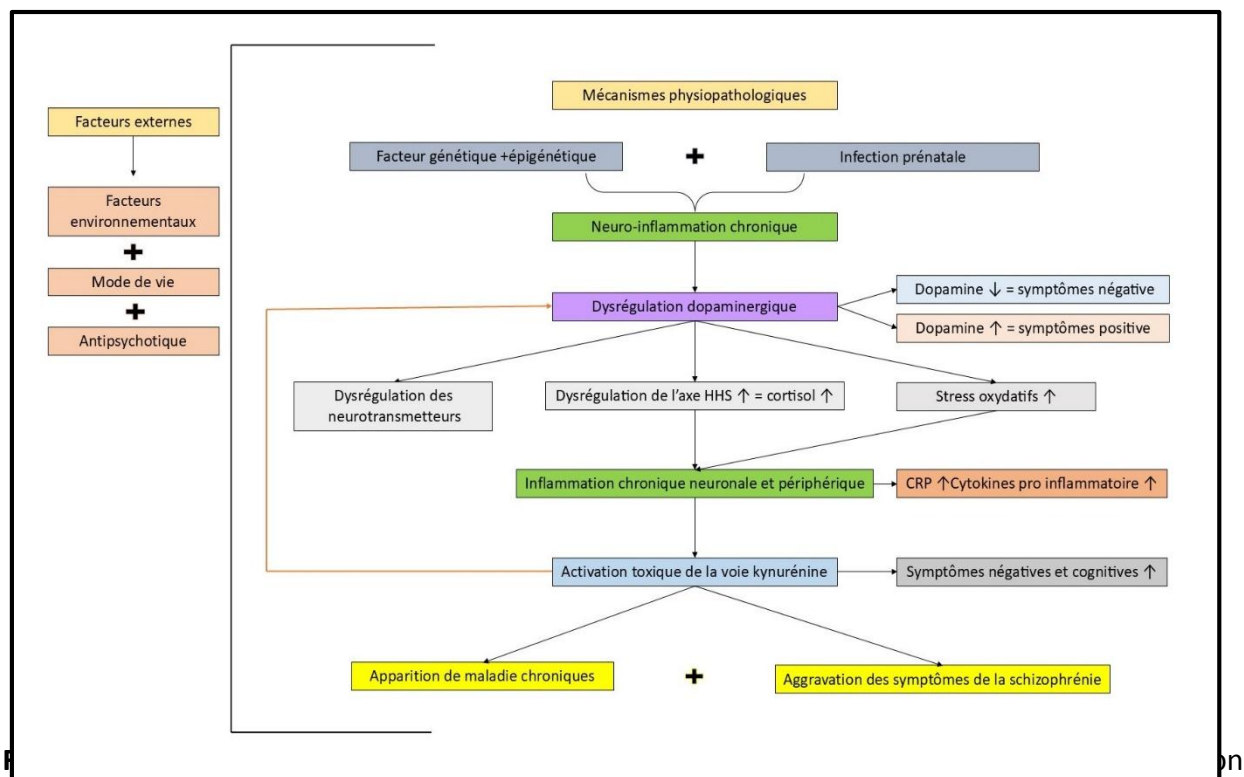
Le stress oxydatif, défini comme un déséquilibre entre la production de ROS/RNS et les défenses antioxydantes, entraîne des dommages aux lipides, protéines et ADN, et le cerveau, en raison de sa consommation élevée d'oxygène et de sa richesse en acides gras polyinsaturés, y est particulièrement vulnérable **(Do *et al.*, 2009)**. Un déficit en GSH est particulièrement impliqué dans la schizophrénie, conduisant à une dysrégulation redox développementale altérant le développement cérébral et la connectivité neuronale. Des études ont démontré une augmentation des marqueurs de stress oxydatif et des cytokines pro-inflammatoires chez les patients schizophrènes, traduisant un état pro-inflammatoire et pro-oxydatif **(Fraguas *et al.*, 2019)**. Cette relation s'inscrit dans un cercle vicieux où inflammation et stress oxydatif se renforcent mutuellement, contribuant à la physiopathologie de la schizophrénie **(Zhang *et al.*, 2021b)**

Dans ce contexte, la dopamine joue un rôle crucial, puisque son métabolisme génère des ROS, contribuant au stress oxydatif dans les régions dopaminergiques. Il a été démontré que dans des conditions de déficit en GSH, la modulation dopaminergique des réponses calciques médiées par les récepteurs NMDA s'inverse, reflétant une interaction entre stress oxydatif, dopamine et dysfonction des circuits NMDA, participant aux anomalies fonctionnelles observées dans la schizophrénie **(Do *et al.*, 2009)**. Le stress oxydatif pourrait constituer un biomarqueur de risque et un indicateur de la réponse aux traitements antioxydants, comme la N-acétylcystéine, qui a montré une amélioration des symptômes négatifs et cognitifs chez les patients schizophrènes **(Zhang *et al.*, 2010a)**.

La voie des kynurénines, qui dégrade 95 % du tryptophane, est activée dans un contexte inflammatoire, produisant des métabolites neuroactifs comme KYNA et QUIN. Chez les patients schizophrènes, une élévation de KYNA a été observée, induisant une hypofonction glutamatergique et cholinergique associée aux troubles cognitifs et négatifs, tandis que l'activation microgliale favorise la synthèse de QUIN, aux effets excitotoxiques. Les cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-6, le TNF- α et l'IFN- γ modulent cette voie, créant une boucle inflammatoire et métabolique délétère. Le microbiote intestinal régule également ce catabolisme, et en cas de dysbiose, le tryptophane est redirigé vers la voie des kynurénines, renforçant l'inflammation et les symptômes psychiatriques. De plus, le syndrome métabolique

fréquemment observé chez les patients schizophrènes favorise l'activation de cette voie via l'IDO1, contribuant à la neuroinflammation. Les traitements antipsychotiques influencent également cette voie, la clozapine augmentant le KYNA, pouvant expliquer certains effets métaboliques observés.

Ces données suggèrent que le stress, l'inflammation, le stress oxydatif et les perturbations de la voie des kynurénines forment un réseau pathogénique central dans la schizophrénie, contribuant à l'émergence, à la progression et aux résistances thérapeutiques de la maladie. Mieux comprendre ces interactions complexes offre des perspectives prometteuses en psychiatrie de précision, en ciblant ces voies pour développer des stratégies préventives et thérapeutiques adaptées, notamment via des interventions sur le microbiote, des traitements antioxydants, anti-inflammatoires ou des modulateurs de la voie kynurénine, en complément des traitements antipsychotiques classiques, afin d'améliorer le pronostic fonctionnel des patients atteints de schizophrénie (Laurans & Taleb, 2024b; Pedraz-Petrozzi *et al.*, 2020a; Sapienza *et al.*, 2025b; Sathyaikumar *et al.*, 2011a; Schwieler *et al.*, 2015b; Zhang *et al.*, 2021a).



des symptômes dans la schizophrénie : rôle de la dopamine, du cortisol, de l'inflammation et du stress oxydatif (original)

Chapitre IV : *Conclusion*

La schizophrénie, pathologie psychiatrique sévère et invalidante, s'accompagne de nombreuses complications somatiques qui aggravent le pronostic et contribuent à une mortalité prématurée chez les patients atteints. À travers cette revue systématique, nous avons mis en lumière la prévalence élevée des comorbidités chroniques somatiques, telles que les maladies cardiovasculaires, le diabète de type 2, le syndrome métabolique et les maladies hépatiques, chez les personnes vivant avec la schizophrénie, en comparaison avec la population générale. Ces comorbidités sont liées à une interaction complexe entre les facteurs génétiques, les altérations biologiques inhérentes à la pathologie, les effets secondaires des traitements antipsychotiques, ainsi que des facteurs environnementaux et comportementaux.

L'impact du mode de vie apparaît particulièrement déterminant, le tabagisme, la sédentarité, les habitudes alimentaires déséquilibrées et la consommation de substances contribuant à l'augmentation du risque de comorbidités somatiques. Ces comportements à risque sont souvent plus fréquents chez les personnes atteintes de schizophrénie en raison de facteurs socio-économiques, des symptômes négatifs de la maladie et du manque d'accès aux soins préventifs. Il est donc essentiel de promouvoir des interventions ciblées sur l'éducation à la santé, la réduction des comportements à risque et l'intégration d'un accompagnement spécifique autour du mode de vie dans les stratégies de prise en charge.

Par ailleurs, l'influence du genre sur la prévalence et le profil des comorbidités somatiques chez les patients schizophrènes est de plus en plus reconnue. Les femmes présentent certains risques accrus, notamment des troubles respiratoires ou métaboliques spécifiques, tandis que les hommes sont plus fréquemment exposés à d'autres facteurs de risque, tels que la consommation de substances ou le risque cardiovasculaire. La prise en compte de ces différences selon le sexe est indispensable pour adapter les stratégies de dépistage, de prévention et de traitement aux besoins spécifiques de chaque patient.

Les résultats de ce travail soulignent l'importance d'une approche intégrée et proactive, combinant le suivi psychiatrique et la prise en charge somatique, dans la gestion des patients atteints de schizophrénie. Le dépistage systématique des facteurs de risque somatiques, le choix rationnel des traitements antipsychotiques pour limiter les effets métaboliques indésirables et la collaboration interdisciplinaire entre psychiatres, médecins généralistes et autres spécialistes doivent constituer des priorités dans le suivi de ces patients.

Enfin, ce mémoire met en lumière la nécessité de poursuivre les recherches sur les mécanismes physiopathologiques sous-jacents reliant la schizophrénie aux pathologies chroniques somatiques, en intégrant les dimensions du mode de vie, du genre et des facteurs environnementaux. Cette approche permettra de développer des stratégies de prévention et d'intervention plus efficaces, contribuant ainsi à l'amélioration de la qualité de vie, de l'espérance de vie et du bien-être général des personnes vivant avec la schizophrénie.

Chapitre V : Références bibliographiques

American Psychiatric Association. (2022a). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5-TR). American Psychiatric Association Publishing.

<https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787>

American Psychiatric Association (Éd.). (2022b). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5-TR* (Fifth edition, text revision). American Psychiatric Association Publishing.

Babinkostova, Z., Manuseva, N., & Markovic, S. (2022). Correlation Between the Different Types of Antipsychotics and Serum Cortisol, Dehydroepiandrosterone Sulfat and their Ratio in Schizophrenia. *PRILOZI*, 43(1), 29–39. <https://doi.org/10.2478/prilozi-2022-0003>

Belalta, R., Bencharif, M. E. A., Benatmane, M. T., & Nedjari, M. (2022). *Prévalence du syndrome métabolique chez les schizophrènes algériens. 1.*

Benharrats, S. S., & Bencharif, M. A. (2019). Comorbidité schizophrénie et diabète de type 2 en Algérie – étude des facteurs de risque. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 67(3), 189–197. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2019.02.005>

Bitter, I., Czobor, P., Borsi, A., Fehér, L., Nagy, B. Z., Bacsikai, M., Rakonczai, P., Hegyi, R., Németh, T., Varga, P., Gimesi-Ország, J., Fadgyas-Freyler, P., Sermon, J., & Takács, P. (2017). Mortality and the relationship of somatic comorbidities to mortality in schizophrenia. A nationwide matched-cohort study. *European Psychiatry*, 45, 97–103. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.05.022>

Boiko, A. S., Mednova, I. A., Kornetova, E. G., Bokhan, N. A., Semke, A. V., Loonen, A. J., & Ivanova, S. A. (2020). Cortisol and DHEAS Related to Metabolic Syndrome in Patients with Schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment, Volume 16*, 1051–1058. <https://doi.org/10.2147/NDT.S247161>

- Boland, R. J., Verduin, M. L., & Ruiz, P. (Éds.). (2022). *Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry* (Twelfth edition). Wolters Kluwer.
- Brown, A. S., Deicken, R. F., Vinogradov, S., Kremen, W. S., Poole, J. H., Penner, J. D., Kochetkova, A., Kern, D., & Schaefer, C. A. (2009). Prenatal infection and cavum septum pellucidum in adult schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 108(1-3), 285-287. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.11.018>
- Cao, B., Chen, Y., Ren, Z., Pan, Z., McIntyre, R. S., & Wang, D. (2021). Dysregulation of kynurenine pathway and potential dynamic changes of kynurenine in schizophrenia : A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 123, 203-214. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.01.018>
- Chien, Y.-L., Hwu, H.-G., Hwang, T.-J., Hsieh, M. H., Liu, C.-C., Lin-Shiau, S.-Y., & Liu, C.-M. (2020). Clinical implications of oxidative stress in schizophrenia : Acute relapse and chronic stable phase. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 99, 109868. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.109868>
- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* / Cochrane. (s. d.). Consulté 6 juillet 2025, à l'adresse <https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook>
- Corcoran, C., Walker, E., Huot, R., Mittal, V., Tessner, K., Kestler, L., & Malaspina, D. (2003). The Stress Cascade and Schizophrenia : Etiology and Onset. *Schizophrenia Bulletin*, 29(4), 671-692. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a007038>
- Czechowicz, A. S., & Pamnany, L. (1972). ABO blood groups and the aetiology of schizophrenia. *The Medical Journal of Australia*, 1(24), 1252-1254. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1972.tb116533.x>

- Danel, T., Deconstanza, P., Deprince, J., Elouahi, F., Ethuin, C., Haddouche, A., Lepla, A., Quagliozzi, S., Verrier, V., Amariei, A., Pastureau, D., Danel, S., & Plancke, L. (2011). La santé physique des personnes souffrant de schizophrénie : Implication du dispositif de soins psychiatriques: *L'information psychiatrique*, Volume 87(3), 215-222.
<https://doi.org/10.1684/ipe.2011.0758>
- De Jonge, J. C., Vinkers, C. H., Hulshoff Pol, H. E., & Marsman, A. (2017). GABAergic Mechanisms in Schizophrenia : Linking Postmortem and In Vivo Studies. *Frontiers in Psychiatry*, 8, 118. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00118>
- Dieset, I., Andreassen, O. A., & Haukvik, U. K. (2016). Somatic Comorbidity in Schizophrenia : Some Possible Biological Mechanisms Across the Life Span. *Schizophrenia Bulletin*, 42(6), 1316-1319. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw028>
- Do, K. Q., Cabungcal, J. H., Frank, A., Steullet, P., & Cuenod, M. (2009). Redox dysregulation, neurodevelopment, and schizophrenia. *Current Opinion in Neurobiology*, 19(2), 220-230. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2009.05.001>
- Do, K. Q., Conus, P., & Cuenod, M. (2010). Redox Dysregulation and Oxidative Stress in Schizophrenia : Nutrigenetics as a Challenge in Psychiatric Disease Prevention. In A. P. Simopoulos & J. A. Milner (Éds.), *World Review of Nutrition and Dietetics* (Vol. 101, p. 131-153). S. Karger AG. <https://doi.org/10.1159/000314518>
- Ellul, P., & Fond, G. (2016). Focus sur la schizophrénie : Infections, auto-immunité et dysbiose intestinale. *L'information psychiatrique*, 92(10), 797-802.
<https://doi.org/10.1684/ipe.2016.1559>
- Eriksen, M. B., & Frandsen, T. F. (2018). The impact of patient, intervention, comparison, outcome (PICO) as a search strategy tool on literature search quality : A systematic

review. *Journal of the Medical Library Association*, 106(4).

<https://doi.org/10.5195/jmla.2018.345>

Esposito, C. M., De Cagna, F., Caldiroli, A., Capuzzi, E., Ceresa, A., Di Paolo, M., Auxilia, A. M., Capellazzi, M., Tagliabue, I., Cirella, L., Clerici, M., Brondino, N., Barkin, J. L., Politi, P., & Buoli, M. (2024). Gender differences in clinical and biochemical parameters among patients hospitalized for schizophrenia : Towards precision medicine. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 274(5), 1093–1103.

<https://doi.org/10.1007/s00406-023-01644-4>

Faden, J., & Citrome, L. (2023). Schizophrenia : One Name, Many Different Manifestations. *Medical Clinics of North America*, 107(1), 61–72.

<https://doi.org/10.1016/j.mcna.2022.05.005>

Flatow, J., Buckley, P., & Miller, B. J. (2013). Meta-Analysis of Oxidative Stress in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 74(6), 400–409.

<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.03.018>

Fraguas, D., Díaz-Caneja, C. M., Ayora, M., Hernández-Álvarez, F., Rodríguez-Quiroga, A., Recio, S., Leza, J. C., & Arango, C. (2019). Oxidative Stress and Inflammation in First-Episode Psychosis : A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 45(4), 742–751. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby125>

Frydecka, D., Krzystek-Korpacka, M., Lubeiro, A., Stramecki, F., Stańczykiewicz, B., Beszlej, J. A., Piotrowski, P., Kotowicz, K., Szewczuk-Bogusławska, M., Pawlak-Adamska, E., & Misiak, B. (2018). Profiling inflammatory signatures of schizophrenia : A cross-sectional and meta-analysis study. *Brain, Behavior, and Immunity*, 71, 28–36.

<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.05.002>

Gabilondo, A., Alonso-Moran, E., Nuño-Solinis, R., Orueta, J. F., & Iruin, A. (2017).

Comorbidities with chronic physical conditions and gender profiles of illness in schizophrenia. Results from PREST, a new health dataset. *Journal of Psychosomatic Research*, 93, 102–109. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2016.12.011>

†Genetic Risk and Outcome in Psychosis (GROUP), Stefansson, H., Ophoff, R. A., Steinberg, S., Andreassen, O. A., Cichon, S., Rujescu, D., Werge, T., Pietiläinen, O. P. H., Mors, O., Mortensen, P. B., Sigurdsson, E., Gustafsson, O., Nyegaard, M., Tuulio-Henriksson, A., Ingason, A., Hansen, T., Suvisaari, J., Lonnqvist, J., ... Collier, D. A. (2009). Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature*, 460(7256), 744–747. <https://doi.org/10.1038/nature08186>

Girgis, R. R., Kumar, S. S., & Brown, A. S. (2014). The Cytokine Model of Schizophrenia : Emerging Therapeutic Strategies. *Biological Psychiatry*, 75(4), 292–299. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.12.002>

Green, A. I., Canuso, C. M., Brenner, M. J., & Wojcik, J. D. (2003). Detection and management of comorbidity in patients with schizophrenia. *Psychiatric Clinics of North America*, 26(1), 115–139. [https://doi.org/10.1016/s0193-953x\(02\)00014-x](https://doi.org/10.1016/s0193-953x(02)00014-x)

Guerrin, C. (2023). *The dual hit hypothesis of schizophrenia*: [University of Groningen]. <https://doi.org/10.33612/diss.791866719>

Havelka, D., Prikrylova-Kucerovala, H., Prikryl, R., & Ceskova, E. (2016). Cognitive impairment and cortisol levels in first-episode schizophrenia patients. *Stress*, 19(4), 383–389. <https://doi.org/10.1080/10253890.2016.1193146>

Hennekens, C. H., Hennekens, A. R., Hollar, D., & Casey, D. E. (2005). Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *American Heart Journal*, 150(6), 1115–1121. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.02.007>

- Howes, O., McCutcheon, R., & Stone, J. (2015). Glutamate and dopamine in schizophrenia : An update for the 21st century. *Journal of Psychopharmacology*, 29(2), 97-115.
<https://doi.org/10.1177/0269881114563634>
- Hsu, J.-H., Chien, I.-C., Lin, C.-H., Chou, Y.-J., & Chou, P. (2014). Increased Risk of Chronic Liver Disease in Patients with Schizophrenia : A Population-Based Cohort Study. *Psychosomatics*, 55(2), 163-171. <https://doi.org/10.1016/j.psych.2013.06.001>
- Kachouchi, A., Sebbani, M., Akammar, S., Berghalout, M., Adali, I., Manoudi, F., Amine, M., & Asri, F. (2020). Protéine C-réactive et agitation chez des patients atteints de schizophrénie : Suivi d'une cohorte avec groupe témoin. *L'Encéphale*, 46(4), 264-268.
<https://doi.org/10.1016/j.encep.2019.11.007>
- Kalinowska, S., Trzeźniowska-Drukała, B., Kłoda, K., Safranow, K., Misiak, B., Cyran, A., & Samochowiec, J. (2021). The Association between Lifestyle Choices and Schizophrenia Symptoms. *Journal of Clinical Medicine*, 10(1), 165.
<https://doi.org/10.3390/jcm10010165>
- Khandaker, G. M., Dantzer, R., & Jones, P. B. (2017). Immunopsychiatry : Important facts. *Psychological Medicine*, 47(13), 2229-2237.
<https://doi.org/10.1017/S0033291717000745>
- Laurans, L., & Taleb, S. (2024). Impact du catabolisme intestinal du Tryptophane dans les maladies inflammatoires. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*.
<https://doi.org/10.1016/j.cnd.2024.03.001>
- Leza, J. C., García-Bueno, B., Bioque, M., Arango, C., Parellada, M., Do, K., O'Donnell, P., & Bernardo, M. (2015). Inflammation in schizophrenia : A question of balance. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 55, 612-626.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.05.014>

- Li, Z., Tao, X., Wang, D., Pu, J., Liu, Y., Gui, S., Zhong, X., Yang, D., Zhou, H., Tao, W., Chen, W., Chen, X., Chen, Y., Chen, X., & Xie, P. (2024). Alterations of the gut microbiota in patients with schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*, *15*, 1366311. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2024.1366311>
- Liu, Y.-Z., Wang, Y.-X., & Jiang, C.-L. (2017). Inflammation : The Common Pathway of Stress-Related Diseases. *Frontiers in Human Neuroscience*, *11*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00316>
- Ma, J., Yan, L., Guo, T., Yang, S., Ni, D., Liu, Y., & Wang, J. (2020). A pilot study of biomarkers of oxidative stress in serum and schizophrenia. *Psychiatry Research*, *284*, 112757. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112757>
- Ma, X., Asif, H., Dai, L., He, Y., Zheng, W., Wang, D., Ren, H., Tang, J., Li, C., Jin, K., Li, Z., & Chen, X. (2020). Alteration of the gut microbiome in first-episode drug-naïve and chronic medicated schizophrenia correlate with regional brain volumes. *Journal of Psychiatric Research*, *123*, 136–144. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.02.005>
- Mendelson, S. D. (2008). METABOLIC SYNDROME AND PSYCHIATRIC ILLNESS. In *Metabolic Syndrome and Psychiatric Illness* (p. 49–72). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-012374240-7.50006-1>
- Mendlewicz, J., Massart-Guiot, T., Wilmotte, J., & Fleiss, J. L. (1974). Blood groups in manic-depressive illness and schizophrenia. *Diseases of the Nervous System*, *35*(1), 39–41.
- Mental disorders*. (s. d.). Consulté 3 juillet 2025, à l'adresse <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
- Meyer, J. M., & Stahl, S. M. (2009). The metabolic syndrome and schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *119*(1), 4–14. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2008.01317.x>

- Miller, B. J., Culpepper, N., & Rapaport, M. H. (2014). C-Reactive Protein Levels in Schizophrenia : A Review and Meta-Analysis. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses*, 7(4), 223–230. <https://doi.org/10.3371/CSRP.MICU.020813>
- 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>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & The PRISMA Group. (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses : The PRISMA Statement. *PLoS Medicine*, 6(7), e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Müller, N., Weidinger, E., Leitner, B., & Schwarz, M. J. (2015). The role of inflammation in schizophrenia. *Frontiers in Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00372>
- Nedic Erjavec, G., Uzun, S., Nikolac Perkovic, M., Kozumplik, O., Svob Strac, D., Mimica, N., Hirasawa-Fujita, M., Domino, E. F., & Pivac, N. (2017). Cortisol in schizophrenia : No association with tobacco smoking, clinical symptoms or antipsychotic medication. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 77, 228–235. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.04.032>
- Orlando, F. A., & Mainous, A. G. (2024). Editorial : Inflammation and chronic disease. *Frontiers in Medicine*, 11, 1434533. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1434533>
- Oud, M. J., & Meyboom-de Jong, B. (2009). Somatic diseases in patients with schizophrenia in general practice : Their prevalence and health care. *BMC Family Practice*, 10(1), 32. <https://doi.org/10.1186/1471-2296-10-32>

- Owen, M. J., & O'Donovan, M. C. (2017). Schizophrenia and the neurodevelopmental continuum:evidence from genomics. *World Psychiatry, 16*(3), 227–235.
<https://doi.org/10.1002/wps.20440>
- Papanastasiou, E. (2013). The prevalence and mechanisms of metabolic syndrome in schizophrenia : A review. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology, 3*(1), 33–51.
<https://doi.org/10.1177/2045125312464385>
- Patel, K. R., Cherian, J., Gohil, K., & Atkinson, D. (2014). Schizophrenia : Overview and treatment options. *P & T: A Peer-Reviewed Journal for Formulary Management, 39*(9), 638–645.
- Pedraz-Petrozzi, B., Elyamany, O., Rummel, C., & Mulert, C. (2020). Effects of inflammation on the kynurenine pathway in schizophrenia—A systematic review. *Journal of Neuroinflammation, 17*(1). <https://doi.org/10.1186/s12974-020-1721-z>
- Péneau, E., & Franck, N. (2015). Remédiation cognitive dans la schizophrénie et les troubles apparentés en pratique quotidienne. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique, 173*(3), 279–293. <https://doi.org/10.1016/j.amp.2015.02.002>
- Picchioni, M. M., & Murray, R. M. (2007). Schizophrenia. *BMJ, 335*(7610), 91–95.
<https://doi.org/10.1136/bmj.39227.616447.BE>
- PICO - Evidence Based Practice—Subject guides at Charles Darwin University. (s. d.). Consulté 6 juillet 2025, à l'adresse <https://libguides.cdu.edu.au/c.php?g=167948&p=1103103>
- 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.

[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30416-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30416-X)

Pringsheim, T., Kelly, M., Urness, D., Teehan, M., Ismail, Z., & Gardner, D. (2017). Physical Health and Drug Safety in Individuals with Schizophrenia. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 62(9), 673–683. <https://doi.org/10.1177/0706743717719898>

Publication de la CIM-11 2022. (s. d.). Consulté 2 juin 2025, à l'adresse

<https://www.who.int/fr/news/item/11-02-2022-icd-11-2022-release>

Rostama, B., Beauchemin, M., Bouchard, C., Bernier, E., Vary, C. P. H., May, M., & Houseknecht, K. L. (2020). Understanding Mechanisms Underlying Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in Mental Illness : Risperidone and Olanzapine Alter the Hepatic Proteomic Signature in Mice. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(24), 9362. <https://doi.org/10.3390/ijms21249362>

Rotella, F., Cassioli, E., Calderani, E., Lazzeretti, L., Ragghianti, B., Ricca, V., & Mannucci, E. (2020). Long-term metabolic and cardiovascular effects of antipsychotic drugs. A meta-analysis of randomized controlled trials. *European Neuropsychopharmacology*, 32, 56–65. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.12.118>

Samele, C., Patel, M., Boydell, J., Leese, M., Wessely, S., & Murray, R. (2007). Physical illness and lifestyle risk factors in people with their first presentation of psychosis. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 42(2), 117–124. <https://doi.org/10.1007/s00127-006-0135-2>

Sapienza, J., Agostoni, G., Repaci, F., Spangaro, M., Comai, S., & Bosia, M. (2025). Metabolic Syndrome and Schizophrenia : Adding a Piece to the Interplay Between the Kynurenine Pathway and Inflammation. *Metabolites*, 15(3), 176. <https://doi.org/10.3390/metabo15030176>

Sathyasaikumar, K. V., Stachowski, E. K., Wonodi, I., Roberts, R. C., Rassoulpour, A., McMahon, R. P., & Schwarcz, R. (2011). Impaired Kynurenine Pathway Metabolism in The Prefrontal Cortex of Individuals With Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 37(6), 1147–1156. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq112>

Schizophrenia. (s. d.). Consulté 3 mars 2025, à l'adresse <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>

Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511(7510), 421–427. <https://doi.org/10.1038/nature13595>

Schizophrenia—National Institute of Mental Health (NIMH). (s. d.). Consulté 3 mars 2025, à l'adresse <https://www.nimh.nih.gov/health/publications/schizophrenia>

Schwieler, L., Larsson, M. K., Skogh, E., Kegel, M. E., Orhan, F., Abdelmoaty, S., Finn, A., Bhat, M., Samuelsson, M., Lundberg, K., Dahl, M.-L., Sellgren, C., Schuppe-Koistinen, I., Svensson, C. I., Erhardt, S., & Engberg, G. (2015). Increased levels of IL-6 in the cerebrospinal fluid of patients with chronic schizophrenia—Significance for activation of the kynurenine pathway. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 40(2), 126–133. <https://doi.org/10.1503/jpn.140126>

Seeman, M. V. (2019). Does Gender Influence Outcome in Schizophrenia? *Psychiatric Quarterly*, 90(1), 173–184. <https://doi.org/10.1007/s11126-018-9619-y>

Sekar, A., Bialas, A. R., De Rivera, H., Davis, A., Hammond, T. R., Kamitaki, N., Tooley, K., Presumey, J., Baum, M., Van Doren, V., Genovese, G., Rose, S. A., Handsaker, R. E., Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Daly, M. J., Carroll, M. C., Stevens, B., & McCarroll, S. A. (2016). Schizophrenia risk from complex

variation of complement component 4. *Nature*, 530(7589), 177–183.

<https://doi.org/10.1038/nature16549>

Selvaraj, S., Arnone, D., Cappai, A., & Howes, O. (2014). Alterations in the serotonin system in schizophrenia : A systematic review and meta-analysis of postmortem and molecular imaging studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 45, 233–245.

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.06.005>

Shorter, K. R., & Miller, B. H. (2015). Epigenetic mechanisms in schizophrenia. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 118(1–2), 1–7.

<https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2015.04.008>

Šimunović Filipčić, I., Bajić, Ž., & Filipčić, I. (2019). Effects of chronic physical illness on treatment outcomes among patients with schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*, 32(5), 451–460. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000532>

Tandon, R., Nasrallah, H. A., & Keshavan, M. S. (2009). Schizophrenia, “just the facts” 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophrenia Research*, 110(1–3), 1–23. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.03.005>

Tourjman, V., Koué, M.-È., Kouassi, E., & Potvin, S. (2012). <i>In vivo</i> immunomodulatory effects of antipsychotics on inflammatory mediators : A review. *Advances in Bioscience and Biotechnology*, 03(04), 551–565.

<https://doi.org/10.4236/abb.2012.324072>

Tréhout, M., & Dollfus, S. (2018). L'activité physique chez les patients atteints de schizophrénie : De la neurobiologie aux bénéfices cliniques. *L'Encéphale*, 44(6), 538–547. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2018.05.005>

- Tsai, M.-C., Liou, C.-W., Lin, T.-K., Lin, I.-M., & Huang, T.-L. (2013). Changes in oxidative stress markers in patients with schizophrenia : The effect of antipsychotic drugs. *Psychiatry Research*, 209(3), 284–290. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.01.023>
- Vancampfort, D., Stubbs, B., Mitchell, A. J., De Hert, M., Wampers, M., Ward, P. B., Rosenbaum, S., & Correll, C. U. (2015). Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder : A systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry*, 14(3), 339–347. <https://doi.org/10.1002/wps.20252>
- Vermeulen, J., Van Rooijen, G., Doedens, P., Numminen, E., Van Tricht, M., & De Haan, L. (2017). Antipsychotic medication and long-term mortality risk in patients with schizophrenia; a systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, 47(13), 2217–2228. <https://doi.org/10.1017/S0033291717000873>
- Vilain, J., Galliot, A.-M., Durand-Roger, J., Leboyer, M., Llorca, P.-M., Schürhoff, F., & Szöke, A. (2013). Les facteurs de risque environnementaux de la schizophrénie. *L'Encéphale*, 39(1), 19–28. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2011.12.007>
- Walker, E., Mittal, V., & Tessner, K. (2008). Stress and the Hypothalamic Pituitary Adrenal Axis in the Developmental Course of Schizophrenia. *Annual Review of Clinical Psychology*, 4(1), 189–216. <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.4.022007.141248>
- Wang, H.-Y., Huang, C. L.-C., Feng, I. J., & Tsuang, H.-C. (2018). Second-generation antipsychotic medications and risk of chronic kidney disease in schizophrenia : Population-based nested case–control study. *BMJ Open*, 8(5), e019868. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019868>
- Yi, W., Wu, H., Fu, W., Feng, H., Huang, J., Li, H., Song, Z., Chen, Y., Zheng, Y., & She, S. (2024). Prevalence and Risk Factors of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in Non-

Obese Patients with Schizophrenia : A Retrospective Study. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, Volume 17, 841–849.

<https://doi.org/10.2147/DMSO.S437811>

Zhang, B. H., Han, M., Zhang, X. Y., Hui, L., Jiang, S. R., Yang, F. D., Tan, Y. L., Wang, Z. R., Li, J., & Huang, X. F. (2015). Gender differences in cognitive deficits in schizophrenia with and without diabetes. *Comprehensive Psychiatry*, 63, 1–9.

<https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2015.07.003>

Zhang, M., Zhao, Z., He, L., & Wan, C. (2010). A meta-analysis of oxidative stress markers in schizophrenia. *Science China Life Sciences*, 53(1), 112–124.

<https://doi.org/10.1007/s11427-010-0013-8>

Zhang, P., Huang, J., Gou, M., Zhou, Y., Tong, J., Fan, F., Cui, Y., Luo, X., Tan, S., Wang, Z., Yang, F., Tian, B., Li, C.-S. R., Hong, L. E., & Tan, Y. (2021). Kynurenine metabolism and metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 139, 54–61. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.05.004>

Zhang, Y., Bharadhwaj, V. S., Kodamullil, A. T., & Herrmann, C. (2024). A network of transcriptomic signatures identifies novel comorbidity mechanisms between schizophrenia and somatic disorders. *Discover Mental Health*, 4(1), 11.

<https://doi.org/10.1007/s44192-024-00063-8>

Zhou, X., Tian, B., & Han, H.-B. (2021). Serum interleukin-6 in schizophrenia : A system review and meta-analysis. *Cytokine*, 141, 155441.

<https://doi.org/10.1016/j.cyto.2021.155441>

12 Mars 2025
Full

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة البليدة 1
Université Blida 1



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biotechnologie et Agro-Écologie



Laboratoire des Sciences Animales & Recherche en Biobanking
Laboratoire de Biotechnologie de Productions Végétales

Mémoire

En vue de l'obtention du Diplôme d'un Master Académique

Option

Biotechnologie et Pathologie Moléculaire

Thème

Étude des liens entre la schizophrénie et les pathologies chroniques
somatiques : revue systématique de la littérature

Présenté par :

- Ould-Rouis Amira
- Tadrast Khadidja

Le jeudi 10/07/2025

Devant le Jury :

Mme Zerouti K	MCB	SNV, Blida1	Présidente
Mme Benazouz F	MAA	SNV, Blida1	Examinatrice
Mme Gussaibia N	MCA	SNV, Blida1	Promotrice
Mme Bessedik K	Professeur	EHS, Blida	Co-Promotrice

Session 2024 – 2025