



HAL
open science

Lipides membranaires dans la schizophrénie et la psychose débutante : de potentiels biomarqueurs et pistes thérapeutiques ?

A. Frajerman, Oussama Kebir, Boris Chaumette, Cedric Tessier, Antonin Lamaziere, Philippe Nuss, Marie-Odile Krebs

► To cite this version:

A. Frajerman, Oussama Kebir, Boris Chaumette, Cedric Tessier, Antonin Lamaziere, et al.. Lipides membranaires dans la schizophrénie et la psychose débutante : de potentiels biomarqueurs et pistes thérapeutiques ?. *L'Encéphale*, 2020, pp.S0013-7006(20)30021-X. 10.1016/j.encep.2019.11.009 . inserm-02571299

HAL Id: inserm-02571299

<https://inserm.hal.science/inserm-02571299>

Submitted on 12 May 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

L'Encéphale

Lipides membranaires dans la schizophrénie et la psychose débutante : de potentiels biomarqueurs et pistes thérapeutiques ?

Membrane Lipids in schizophrenia and early phases of psychosis: potential biomarkers and therapeutic targets?

--Projet de manuscrit--

| | |
|------------------------------|---|
| Numéro du manuscrit: | ENCEP-D-19-00066R2 |
| Type d'article: | Revue de littérature / Literature review |
| Mots-clés: | patient à haut risque de transition psychotique; Prodromes; phospholipase A2; acide arachidonique; lipidomique; endophénotype Clinical High risk; arachidonic acid; lipidomic; endophenotype |
| Auteur correspondant: | Ariel FRAJERMAN, MD Centre de recherche en transplantation et immunologie Paris, FRANCE |
| Premier auteur: | Ariel FRAJERMAN |
| Ordre des auteurs: | Ariel FRAJERMAN Oussama KEBIR, MD, PhD Boris Chaumette, MD, PhD Cédric TESSIER, PhD Antonin LAMAZIERE, pharmacist, PhD Philippe NUSS, MD, PhD Marie-Odile KREBS, MD, PhD |
| Résumé: | <p>Les lipides membranaires jouent un rôle important dans le fonctionnement cérébral et peuvent désormais être étudiés de manière précise. Cette revue vise à familiariser le lecteur avec les lipides membranaires et les conséquences de leurs anomalies dans les troubles du spectre schizophrénique. Nous nous intéresserons aux données concernant les acides gras polyinsaturés (AGPI), les phospholipides et les sphingolipides membranaires, dans la schizophrénie, notamment dans ses phases débutantes et dans les modèles animaux correspondants. Chez l'animal, une carence en oméga-3 entraîne des anomalies neurodéveloppementales tandis qu'une supplémentation en oméga-3 a un effet protecteur dans certains modèles. Chez l'homme, une altération dans la concentration membranaire en oméga-3 est observée chez certains patients. Le déficit en AGPI a été décrit comme associé à, des anomalies de myélinisation et des troubles cognitifs. Des anomalies similaires peuvent également être retrouvées chez certains sujets lors du premier épisode psychotique (PEP) ou à ultra haut risque (UHR) et certaines études suggèrent un effet bénéfique d'une supplémentation en oméga-3. Ainsi, l'identification d'une anomalie de la composition des lipides membranaires pourrait servir de biomarqueur chez certains patients, qui pourraient bénéficier d'une supplémentation en oméga-3. Dans ce contexte, l'étude de la composition des anomalies lipidiques membranaires pourrait permettre prédire la transition psychotique ou le pronostic fonctionnel et cognitif et d'optimiser leur prise en charge. De nouvelles études</p> |

sur les lipides membranaires sont nécessaires pour mieux comprendre leur implication en psychiatrie et se diriger vers une médecine personnalisée.

Madame, Monsieur

La schizophrénie est une maladie fréquente, grave et très hétérogène quant à son expression clinique. Il existe plusieurs grandes hypothèses physiopathologiques (dopaminergique, glutamatergique, inflammatoire, ...). L'hypothèse membranaire de la schizophrénie, formulée en 1994 par le Pr HORROBIN, reste méconnue et mal comprise. Les données de la littérature en faveur de cette hypothèse sont nombreuses mais de natures très différentes : imagerie cérébrale, génétique, métabolique (comprenant la quantification des lipides mais également des mesures d'activité enzymatiques). La connaissance de la lipidomique a beaucoup progressé ces 20 dernières années. Cela a été rendu possible par les progrès techniques d'analyse des lipides au niveau biochimique, génétique et d'imagerie. Il n'y a jamais eu de revue en langue française sur ce sujet.

Notre revue est la première à faire une synthèse du rôle des lipides membranaires dans la schizophrénie. Pour être facilement compris par l'ensemble des psychiatres, nous commençons par des rappels de biologie : nous expliquons en quoi consiste les lipides membranaires et quels sont leurs rôles physiologiques. Puis, nous développons les données pré-cliniques sur l'impact des oméga 3 (carence, déficit) en lien avec les pathologies psychiatriques. Enfin, nous montrons les études cliniques en faveur de l'hypothèse membranaire de la schizophrénie et les applications possibles (diagnostique, thérapeutique).

Les psychiatres francophones sont peu habitués à mélanger biologie fondamentale et clinique. De ce fait, ils ont tendance à ignorer cette hypothèse et ses applications possibles au niveau du dépistage ou de la thérapeutique, ce qui explique le retard de la France sur ce sujet en recherche. A l'inverse, dans les pays anglo-saxons, de nombreuses études ont été publiées : analyse des lipides membranaires, études en imagerie, en génétique, activité de la phospholipase A2, essais thérapeutiques de supplémentation en oméga 3, ...

Dans l'optique d'une médecine toujours d'avantage personnalisée, nous pensons que les lipides ont un rôle important à jouer et que cette revue permettra aux cliniciens de mieux comprendre leurs rôles et leur potentiel. Elle fait la synthèse d'une partie méconnue de la littérature sur la schizophrénie.

C'est pour cela que nous avons souhaité soumettre notre revue de littérature à l'Encéphale, journal de référence de la psychiatrie francophone.

Respectueusement

We would like the reviewer for his very instructive comments.

For the first comment :

The authors of the present manuscript should mention that a lesson to learn both from the Amminger & McGorry et al trials and the Bentsen et al trial is that in schizophrenia, long-chain omega-3 PUFA should not be given alone, but combined with sufficient amounts of antioxidants.

We add : (P17) Une autre piste pouvant expliquer les différence est la dose de vitamine E (anti-oxydant) donné en complément des oméga-3 : elle est de 4*7.6mg dans la première étude versus 7.6mg dans l'étude de répliation. Or, l'ajout de vitamine E a un effet important sur l'action de la supplémentation en oméga-3 chez les patients souffrant de schizophrénie [71].

The second objection concerns your presentation of the bimodal distribution of erythrocyte PUFA in the Bentsen et al study (Biological Psychiatry 2011, your reference #74). This was bimodality was shown only during an acute phase of the disorder, not during a stabilised phase (Solberg DK et al, Lipid profiles in schizophrenia associated with clinical traits: a five year follow-up study. BMC Psychiatry 2016, 16: 299). The low and high PUFA groups differ also in the stabilised phase, indicating redox dysregulation only in the low PUFA group (Solberg DK et al, A five-year follow-up study of antioxidants, oxidative stress and polyunsaturated fatty acids in schizophrenia. Acta Neuropsychiatrica, <https://doi.org/10.1017/neu.2019.14>; Poster presentation of amino acids in low and high PUFA biotypes, SIRS 2019 conference, Bentsen H, Do KQ & Cuenod M). In brief, these findings suggest two biotypes of schizophrenia, defined by levels of RBC PUFA during an acute phase.

In others studies, bimodal distribution of fatty acids (like Glen et al, 1994) or phospholipids (Nuss et al, 2009 ; Tessier et al, 2016) was found in chronic schizophrenics patients and not in the acute phase. Furthtermore, dat from ALSPAC cohort shows abnormalities before the onset of the disease (O'Gorman et al, 2017 ; Madrid-Gambin et al, 2019).

Hower, our text was not clear, so we add : (P18) La présence d'une répartition bi modale des patients dans les études utilisant soit les phospholipides [46, 76], soit les acides gras poly insaturés [74, 75] invite à étudier de manière plus approfondie les liens complexes qui les unissent, ainsi que leurs interactions avec d'autres mécanismes (inflammation, stress oxydatif,...). Il serait également intéressant de savoir s'ils sont présents en continu depuis l'enfance jusqu'au décès ou seulement à certaines périodes (notamment au moment de la transition psychotique ou lors des recrudescences délirantes).

In your English Abstract you state that «A subgroup was identified with a deficit in sphingomyelin and PUFA». However, it has not been shown one common subgroups, simultaneously defined by sphingomyelin and PUFA. The bimodality found in the French and the Norwegian studies relates to different variables, sph. and PUFA, respectively. Indeed, in an outstanding study led by Philippe Nuss (Tessier C et al, Transl Psychiatry 2016, your ref. # 46), bimodality relates to membrane sphingomyelin and differences in clinical and cognitive characteristics did not coincide with those in Bentsen et al studies (Bentsen H & Landro NI, Neurocognitive effects of an omega-3 fatty acid and vitamins E+C in schizophrenia: A randomised controlled trial, PLEFA 2017). An important challenge is

to analyse in the same study the variables defining the two kinds of lipid biotypes: to what extent do they correlate and coincide? This should be mentioned in your paper.

We add in the english abstract :

But some studies find differences (in PUFA) in acute phase whereas our studies (on phospholipids) are in chronic phases. Furthermore, we identified a subgroup was identified with a deficit in sphingomyelin and PUFA whereas others find an increase of sphingomyelin.

Lipides membranaires dans la schizophrénie et la psychose débutante : de potentiels biomarqueurs et pistes thérapeutiques ?

Membrane Lipids in schizophrenia and early phases of psychosis: potential biomarkers and therapeutic targets?

Auteurs : Ariel Frajerman¹, Oussama Kebir^{1,2}, Boris Chaumette^{1,2,3}, Cédric Tessier⁴, Antonin Lamazière⁵, Philippe Nuss^{5,6}, Marie-Odile Krebs^{1,2,3}

1. Institut de Psychiatrie et Neurosciences de Paris – INSERM U1266 - GDR 3557 Institut de Psychiatrie – Paris - France

2. GHU Paris Psychiatrie et Neurosciences – Paris – France

3. Université Paris Descartes – Université de Paris – Paris – France

4. Laboratoire de spectrométrie de masse, ERL 1157, CHU Saint-Antoine – Paris - France

5. Sorbonne Université, Inserm UMR_S 938, Centre de Recherche Saint-Antoine, AP-HP, Département METOMICS – Paris - France

6. Sorbonne Université – AP-HP, Service de psychiatrie et de psychologie médicale, Hôpital Saint-Antoine – Paris - France

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêts

Résumé

Les lipides membranaires jouent un rôle important dans le fonctionnement cérébral et peuvent désormais être étudiés de manière précise. Cette revue vise à familiariser le lecteur avec les lipides membranaires et les conséquences de leurs anomalies dans les troubles du spectre schizophrénique. Nous nous intéresserons aux données concernant les acides gras polyinsaturés (AGPI), les phospholipides et les sphingolipides membranaires, dans la schizophrénie, notamment dans ses phases débutantes et dans les modèles animaux correspondants. Chez l'animal, une carence en oméga-3 entraîne des anomalies neurodéveloppementales tandis qu'une supplémentation en oméga-3 a un effet protecteur dans certains modèles. Chez l'homme, une altération dans la concentration membranaire en oméga-3 est observée chez certains patients. Le déficit en AGPI a été décrit comme associé à, des anomalies de myélinisation et des troubles cognitifs. Des anomalies similaires peuvent également être retrouvées chez certains sujets lors du premier épisode psychotique (PEP) ou à ultra haut risque (UHR) et certaines études suggèrent un effet bénéfique d'une supplémentation en oméga-3. Ainsi, l'identification d'une anomalie de la composition des lipides membranaires pourrait servir de biomarqueur chez certains patients, qui pourraient bénéficier d'une supplémentation en oméga-3. Dans ce contexte, l'étude de la composition des anomalies lipidiques membranaires pourrait permettre prédire la transition psychotique ou le pronostic fonctionnel et cognitif et d'optimiser leur prise en charge. De nouvelles études sur les lipides membranaires sont nécessaires pour mieux comprendre leur implication en psychiatrie et se diriger vers une médecine personnalisée.

Mots clefs : patient à haut risque de transition psychotique, prodromes ; phospholipase A2 ; acide arachidonique ; lipidomique ; endophénotype

Abstract

The various roles of membrane lipids in human health has urged researchers to study their impact in neuropsychiatric diseases, especially in schizophrenia spectrum disorders and more recently in early stages of psychosis. The progress in mass spectrometry technologies now allows a more comprehensive analysis of phospholipids (PL) and their fatty acids (FA) molecular species. FA are defined by a carbon chain of variable length and are said unsaturated when its chain has one or more carbon-carbon double bonds. The PL are composed by a hydrophilic polar head with a phosphoric acid group and by a hydrophobic part with FAs; they encompass glycerophospholipids and sphingolipids. The plasma membrane is a complex and dynamic structure consisting of a lipid bilayer composed of an outer layer and an inner layer of specific lipid composition. The permanent remodeling of membrane lipids involves phospholipases especially the phospholipase A2.

1 70% of the brain consists of lipids from different classes and molecular species. Most of the
2 brain lipids are composed of polyunsaturated fatty acids (PUFA)-enriched diacyl classes where
3 omega-3 and omega-6 molecular species predominate. The balance between omega-3 and
4 omega-6 is important for the neurodevelopment. PUFA are also involved in neurogenesis and
5 neurotransmission. Sphingomyelin (SM) is a sphingolipid that influences inflammation, cell
6 proliferation and lipid rafts formation. It is an important component of myelin sheaths of white
7 matter and therefore is involved in cerebral connectivity.
8
9

10 In rat models, deficiency in omega-3 causes abnormalities in dopaminergic neurotransmission,
11 impacts on the functioning of some receptors (including cannabinoids CB1, glutamatergic N-
12 methyl-D-aspartate receptor, NMDA) and increases sensitivity to hallucinogens. In contrast,
13 omega-3 supplementation improves cognitive function and prevents psychotic-like behavior
14 in some animal models for schizophrenia. It also reduces oxidative stress and prevents
15 demyelination.
16
17
18

19 The historical membrane hypothesis of schizophrenia has conducted to explore the lipids
20 abnormality in this disorder. This hypothesis was initially based on the observation of an
21 abnormal membrane prostaglandin production in schizophrenia caused by a membrane
22 arachidonic acid deficiency. It has evolved emphasizing on the various membrane PUFA's roles
23 in particular regarding oxidative stress, inflammation and regulation of the NMDA receptors.
24
25
26

27 In patients with mental disorders, low omega-3 index is more frequent than in the general
28 population. This lipid abnormality could participate to myelination abnormalities and
29 cognitive deficits observed in patients. It could also participate to oxidative stress
30 abnormalities and inflammation reported in schizophrenia. On the other hand, low omega-3
31 index deficit was reported to be associated with an increased cardiovascular risk and omega-
32 3 supplementation may also have a positive cardiovascular impact in psychiatric patients, even
33 more than in the general population.
34
35
36

37 The presence of membrane lipid abnormalities is also found in patients during the first
38 psychotic episode (FEP). The omega-3 supplementation improved the recovery rate and
39 prevented the loss of gray matter in FEP. In patients at ultra-high risk to develop a psychotic
40 disorder (UHR), omega-3 supplementation has been associated with a reduction of the rate
41 of conversion to psychosis and with metabolic changes, such as decreased activity of
42 phospholipase A2. However, this study has not been replicated yet.
43
44
45

46 Not all patients exhibit lipid abnormalities. Several studies, including studies from our team,
47 have found a bimodal distribution of lipids in patients with schizophrenia. But some studies
48 find differences (in PUFA) in acute phase whereas our studies (on phospholipids) are in chronic
49 phases. It will be interesting to study deeper the links between these 2 parameters.
50 Furthermore, we identified a subgroup was identified with a deficit in sphingomyelin and
51 PUFA whereas others find an increase of sphingomyelin. Individuals with this abnormal lipid
52 cluster had more cognitive impairments and more severe clinical symptoms. Because the
53 niacin test is an indirect reflection of arachidonic acid levels, it has been proposed to identify
54 a subset of patients with membrane lipids anomalies. Niacin test response is influenced by
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 several factors related to lipid metabolism, including cannabis use and phospholipase A2
2 activity.

3 Despite progress, the function and impact of membrane lipids are still poorly understood in
4 schizophrenia. They could serve as biomarkers for identifying biological subgroups among
5 patients with schizophrenia. In UHR patients, their predictive value on the conversion to
6 psychosis should be tested. Omega-3 supplementation could be promising treatments, thanks
7 to their good tolerance and acceptability. It could more appropriate for patients with PUFA
8 anomalies in a more personalized medical approach.
9

10
11
12 **Keywords: Clinical High risk; prodromes ; phospholipase A2 ; arachidonic acid ; lipidomic;**
13 **endophenotype**
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Introduction

Les voies métaboliques des lipides, et notamment celles des lipides membranaires, jouent un rôle important dans le fonctionnement de l'organisme et ont été étudiées dans de nombreuses spécialités (cardiologie, endocrinologie, psychiatrie, ...). Concernant la psychiatrie, et notamment la schizophrénie, l'intérêt remonte aux années 1930 où des anomalies inflammatoires ont été attribuées à un déficit fonctionnel du métabolisme des prostaglandines[1] puis aux acides gras polyinsaturés. Depuis, le nombre d'articles sur ce sujet a considérablement augmenté, en raison des progrès technologiques permettant une analyse qualitative des classes lipidiques et de leurs espèces moléculaires, leur quantification ainsi qu'une meilleure compréhension de leurs voies et interactions métaboliques. Ces progrès ont permis d'explorer plus avant l'hypothèse lipidique membranaire de la schizophrénie formulée en 1994[2]. La lipidomique s'est aussi enrichie d'autres méthodes, notamment biophysiques, qui ont permis de mieux comprendre les interactions physico-chimiques des lipides entre eux et avec d'autres molécules membranaires [3].

Cette revue vise à faire un état des lieux des connaissances sur les lipides membranaires dans les troubles du spectre schizophrénique et notamment dans les phases débutantes. Nous commencerons par définir les différents constituants lipidiques membranaires, puis nous étudierons leur rôle dans le neurodéveloppement et la neurotransmission. Dans un second temps, nous examinerons l'impact d'une carence ou d'une supplémentation en oméga-3 à partir de données précliniques. Enfin, nous nous intéresserons aux études humaines en nous fondant sur l'évolution actuelle de l'hypothèse membranaire de la schizophrénie en l'appliquant à l'étude des patients à ultra haut risque de transition psychotique.

Lipides structuraux : classification et méthodes

d'identification

L'analyse des acides gras (AG) a été initialement réalisée par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GS-MS), méthode qui ne permettait pas d'identifier les différentes classes de phospholipides (PL). La chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS/MS) permet désormais d'obtenir conjointement les classes lipidiques et leurs espèces moléculaires. Un nouveau système de classification des lipides a été publié en 2005[4], puis révisé en 2009, permet l'identification et la quantification exhaustive des classes lipidiques et de leurs espèces moléculaires au niveau membranaire. La reproductibilité des mesures et leur précision qualitative et quantitative grâce à la LC-MS/MS sont particulièrement adaptées à des analyses en clinique humaine où les variations entre normal et pathologique sont de faible amplitude.

Acides Gras Poly Insaturés (AGPI)

Les AG sont constitués d'une chaîne carbonée de longueur variable. Un AG est dit insaturé quand sa chaîne comporte une (mono insaturé) ou plusieurs (polyinsaturés) doubles liaisons carbone-carbone. Les AG ont deux extrémités : la première, dite alpha car initiale, est composée d'un radical carboxyle tandis que l'autre extrémité méthylée est dite oméga car terminale. Les AG dits oméga-3 et oméga-6 ont leur première double liaison à partir, respectivement, du 3^{ème} et du 6^{ème} carbone oméga terminal, ce qui justifie la notation n-3 et n-6 (cf. Tableau 1). L'acide α -linoléique (oméga-3) et l'acide linoléique (oméga-6), respectivement précurseurs des autres AGPI oméga-3 et-6, ne sont pas synthétisés en quantité suffisante par le corps humain et proviennent essentiellement de l'alimentation. Ce sont donc des AG essentiels. La cascade métabolique de l'acide α -linoléique (oméga-3) conduit à la synthèse d'AG de la famille des oméga-3 avec successivement la synthèse de l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et de l'acide docosahexaénoïque (DHA). L'acide linoléique (oméga-

1
2 6) est le précurseur d'une voie métabolique conduisant à la synthèse de l'acide arachidonique (AA,
3 oméga-6)[5]. Dans la membrane, les AG sont estérifiés sur des phospholipides (PL).
4
5

6 **Phospholipides : glycérophospholipides et sphingolipides**

7
8 Les phospholipides sont constitués d'une tête polaire hydrophile comportant un groupe acide
9 phosphorique et une partie hydrophobe correspondant aux AG. On distingue deux familles de PL : les
10 glycérophospholipides (deux AG, une molécule de glycérol-3-phosphate et un alcool azoté) et les
11 sphingolipides (une sphingosine (sérine + acide gras), un AG, un phosphate et un alcool azoté). Les
12 classes principales de glycérophospholipides sont la Phosphatidyl Choline (PC), la Phosphatidyl
13 Ethanolamine (PE), la Phosphatidyl Sérine (PS) et le Phosphatidyl Inositol (PI) Les sphingolipides sont
14 majoritairement représentés dans la membrane par la sphingomyéline (cf. tableau 1). Le remodelage
15 permanent des lipides membranaires fait intervenir notamment des phospholipases (dénommées de
16 A à D). Nous n'évoquerons ici que la phospholipase A₂ (PLA₂) qui clive la chaîne acyle qui, à son tour,
17 estérifie la fonction alcool secondaire du résidu glycérol.
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34

35 **Le cholestérol**

36 Bien que le cholestérol représente 30 à 50% des lipides membranaires et qu'il tienne une place
37 importante dans la physiologie de la membrane, son rôle dans la thématique de cet article qui
38 concerne essentiellement les phospholipides et les AGPI ne sera pas développé.
39
40
41
42
43
44
45
46

47 **Lipides membranaires et fonctions cérébrales**

48 La membrane plasmique est une structure complexe et dynamique, en perpétuel remodelage. Elle
49 est constituée d'une bicouche phospholipidique fortement asymétrique composée d'un feuillet
50 externe et d'un feuillet interne de composition lipidique spécifique. On y trouve enchâssé en son sein
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 et sur sa surface de nombreuses protéines, notamment des récepteurs, des sucres complexes et
2 autres molécules et arrangements moléculaires.
3

4 Classiquement la signalisation cérébrale a été vue au travers des interactions entre
5 neurotransmetteurs/peptides et récepteurs ou canaux ioniques. L'approche contemporaine prend en
6 compte le milieu membranaire où elles ont lieu : notamment les processus ayant lieu à la synapse
7 sont vus sous l'angle d'une succession de processus membranaires.
8
9
10
11
12
13
14
15

16 **AGPI et neurodéveloppement / plasticité**

17
18 Le cerveau est constitué à 70% de lipides dont les espèces moléculaires sont constituées en majorité
19 d'AGPI. La composition phospholipidique du cerveau est hétérogène ; chaque type cellulaire et
20 région cérébrale possèdent une signature lipidique spécifique. En outre, d'importants changements
21 de la proportion en phospholipides se produisent au cours du neurodéveloppement [6]. Ainsi, la PC
22 prédomine à la naissance (50%), puis décline à 25% à l'âge de 8 ans, à l'inverse des taux de SM, en
23 lien avec la myélinisation. L'adolescence est une autre période où d'importantes modifications des PL
24 membranaires cérébraux, sachant que certains PL comme les plasmalogènes ont un rôle très
25 important dans la régulation du stress oxydatif cérébral. Enfin, les proportions de cholestérol sont
26 variables selon les régions cérébrales et influencent la dynamique et l'organisation membranaire.
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41

42 Les deux principaux AGPI estérifiés au niveau des PL cérébraux sont l'acide arachidonique (AA,
43 oméga-6) et l'acide docosahexaénoïque (DHA, oméga-3). La balance oméga-3/ oméga-6 influence la
44 neuroprotection [7] notamment au cours du neurodéveloppement : pendant la croissance neuronale
45 périnatale lorsque le nombre de cellules augmente, durant la croissance des axones et des dendrites
46 ainsi que durant la myélinisation des fibres nerveuses. Des modèles animaux ont pu montrer l'intérêt
47 de la supplémentation en oméga-3 lors du vieillissement sur la cognition et la neuro-
48 inflammation[8] ; cet effet antiinflammatoire est aussi observé dans plusieurs modèles animaux de
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 neuropathologie (AVC, Parkinson, irradiation, ...)[9]. En outre, les AGPI participent à l'intégrité de la
2 substance blanche[10].
3

4 Les AGPI jouent également un rôle important dans la neurogénèse et la neurotransmission. Des
5 expériences chez le rat ont montré qu'il y avait une accumulation de DHA (oméga-3) chez l'embryon
6 avant la synaptogénèse[11] et qu'un déficit en DHA (oméga-3) entraînait une altération sévère des
7 systèmes de neurotransmission dopaminergiques et sérotoninergiques[12].
8
9

10 Une approche de chimie physique permet de concevoir pourquoi la supplémentation en DHA
11 (oméga-3) augmente la fluidité et l'hétérogénéité latérale membranaire. Ces propriétés participent
12 aux effets observés dans les situations expérimentales de carence ou de supplémentation en DHA
13 et concernent des effets aussi variés que les échanges ioniques, la liaison aux enzymes, l'activité des
14 canaux ioniques et des récepteurs ainsi que la libération des neurotransmetteurs[13]. Au niveau
15 systémique, le DHA influence la régulation de l'immunité et de l'inflammation, possiblement via des
16 interactions avec les résolvines et protectines, ou l'inhibition du TNF-KB, mais aussi par la modulation
17 de l'expression de certains gènes impliqués dans la plasticité synaptique, le métabolisme lipidique, la
18 formation de canaux ioniques et le métabolisme énergétique.
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33

34 L'AA (oméga-6), outre son rôle pro inflammatoire, est surtout connu pour son action sur la
35 transmission glutamatergique, notamment en potentialisant le récepteur NMDA[14].
36
37
38
39
40
41

42 **Rôle de la sphingomyéline (SM)**

43 La myéline est une substance majoritairement lipidique provenant de la membrane des cellules de
44 Schwann ou des oligodendrocytes dans le système nerveux central (SNC). Il s'agit d'une membrane
45 spécialisée qui isole les axones, facilitant la transmission du signal [15]. Elle est riche en cholestérol et
46 en sphingomyéline.
47
48
49
50
51
52

53 La sphingomyéline (SM) fait partie des sphingolipides qui jouent un rôle important dans plusieurs
54 mécanismes : l'inflammation, la prolifération cellulaire et la formation des rafts lipidiques. Ces
55 derniers constituent des microdomaines dynamiques de la membrane permettant sa
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

compartimentation fonctionnelle et l'activation de certaines protéines, notamment celles du complexe SNARE impliquées dans l'exocytose et la neurotransmission. Des anomalies de composition des membranes en SM peuvent modifier le ratio des phases rafts et non-rafts dans les membranes, altérant la fonctionnalité des protéines membranaires ainsi que la structure de la gaine de myéline conduisant à une connectivité synaptique altérée[16].

Données précliniques

L'utilisation de modèles animaux a permis de mieux comprendre les fonctions neurobiologiques des AG membranaires.

Supplémentation en oméga-3

Les études se sont intéressées aux effets de la supplémentation en oméga-3 sur des domaines aussi variés que la concentration membranaire en AGPI, les fonctions cognitives, l'expression des gènes ou encore certains mécanismes tels que l'inflammation ou le stress oxydatif. Chez des rats sains, la supplémentation en DHA (oméga-3) diminue le taux d'AA (oméga-6) en raison des interconversions entre les voies métaboliques n-3 et n-6. Elle améliore les capacités d'apprentissage, uniquement chez les jeunes animaux[17]. La supplémentation en oméga-3 (DHA + EPA) chez une rate gestante entraîne une augmentation du volume de l'hippocampe et une amélioration de la mémoire spatiale et de l'apprentissage chez la descendance[18]. Dans un modèle de schizophrénie induite par kétamine chez des rats durant la puberté, une supplémentation en oméga-3 (DHA + EPA) prévient l'apparition des comportements de type « psychotique » (notamment hyperactivité motrice, diminution des interactions sociales, l'altération de la mémoire de travail et la diminution des performances au test d'inhibition par un pré stimulus (PPI)). Au niveau biologique, cette supplémentation prévient les dégradations des lipides et des protéines liées au stress oxydatif dans certaines régions cérébrales (hippocampe, striatum, cortex préfrontal). Cela suggère que l'effet des oméga-3 pourrait être dû, au moins partiellement, à leur effet anti oxydant[19]. Enfin, la

1
2 supplémentation en oméga-3 diminue l'expression des cytokines et les changements de morphologie
3 des astrocytes dans l'hippocampe et restaure les déficits de mémoire spatiale des souris âgées[20].

4 **Déficit en oméga-3**

5
6 La carence en oméga-3 peut induire des effets cellulaires et physiologiques via plusieurs mécanismes
7 indépendants et souvent associés. Une carence en oméga-3 altère la fonctionnalité du récepteur
8 cannabinoïde présynaptique CB1 (impliqué notamment dans la plasticité synaptique du cortex
9 préfrontal et du noyau accumbens) associée à une altération du comportement émotionnel avec des
10 symptômes de type anxiodépressif[21, 22]. Cela altère également le fonctionnement du récepteur
11 NMDA mGluR5 et une inhibition de la dégradation de l'endocannabinoïde 2AG[23]. Une
12 alimentation carencée en oméga-3 induit chez l'animal une augmentation du taux de 2AG[24].

13 Une carence en oméga-3 sur plusieurs générations de rats est associée à des anomalies
14 comportementales et de la mémoire ainsi qu'à la modification de certains marqueurs du
15 métabolisme de la dopamine[25]. Le déficit en oméga-3 n'entraîne pas de modification de la
16 locomotion, mais s'accompagne d'un comportement plus agressif, d'une altération de la mémoire
17 spatiale et de l'apprentissage évaluées par la piscine de Morris et d'une moins bonne discrimination
18 des odeurs[26]. Une carence en oméga-3 conduit à un état de stress chronique avec une
19 hyperactivité de l'axe hypothalamique pituitaire surrénalien (HPA), ce qui conduit à une atrophie
20 neuronale similaire à celle des modèles de stress de défaite sociale chronique, corrigeable par une
21 supplémentation en oméga-3 [27]. Enfin, un déficit en DHA (oméga-3) et AA (oméga-6) chez des
22 rates gestantes entraîne chez la descendance une diminution de la motivation, une augmentation de
23 la sensibilité aux hallucinogènes et une diminution d'expression, dans le cortex préfrontal, de gènes
24 impliqués dans l'intégrité des oligodendrocytes et le système Gabaergique ; cette hypo-expression
25 est liée à une hyper-méthylation des promoteurs des gènes [28].

26 **Myéline**

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Plusieurs études soulignent l'importance de la myéline pour la cognition et les performances intellectuelles[29]. Des anomalies de myélinisation sont présentes dans plusieurs maladies neurologiques (sclérose en plaque, leucodystrophie) et psychiatriques (schizophrénie) associées à des anomalies (translocations, hyper méthylations,...) de gènes impliqués dans le neurodéveloppement (DISC 1, NRG1, ErbB4, RLN,...)[15]. Des carences en oméga-3 ou en cholestérol[30] entraînent des anomalies de myélinisation impactant l'activité neuronale [31]. La supplémentation en EPA (oméga-3) protège de la démyélinisation et des atteintes de croissance cérébrale chez des rats artificiellement exposés à une démyélinisation[32] . Chez la souris, l'induction d'une démyélinisation par la cuprizone (chélateur du cuivre) entraîne des troubles moteurs et cognitifs, proches de ceux observés dans la schizophrénie touchant la mémoire de travail, l'inhibition par un pré stimulus (*PPI*) et les interactions sociales. L'effet de la cuprizone varie en fonction de l'âge d'exposition: à un âge précoce (29-56 jours), elle entraîne des déficits de mémoire immédiats et après la remyélinisation, tandis qu'une exposition tardive (57-84 jours) entraîne des déficits immédiats seulement [33]. Cela suggère qu'une altération de myéline a des conséquences durables si elle se produit pendant l'enfance ou au début de l'adolescence.

L'impact d'une carence ou d'une supplémentation en oméga-3 chez une rate gestante pose la question de l'intérêt d'un dosage et/ou d'une supplémentation chez la femme enceinte, comme cela est déjà fait pour l'acide folique. Les effets sur la myélinisation interrogent également sur l'intérêt d'une supplémentation chez les enfants. En effet, les concentrations membranaires d'AGPI et notamment d'oméga-3 sont corrélées aux anomalies de myélinisation chez des sujets souffrant de schizophrénie[34], possiblement pour tenter de maintenir un niveau de fluidité membranaire équivalent.

Anomalies lipidiques membranaires et schizophrénie

Hypothèse membranaire de la schizophrénie

Horrobin a proposé « l'hypothèse membranaire » en 1994[2], sur la base d'une anomalie du métabolisme des prostaglandines dans la schizophrénie avec l'hypothèse que son précurseur l'Acide Arachidonique (AA) était présent à des taux moindres chez les patients. Un faisceau d'arguments témoigne aujourd'hui de l'évolutivité de cette hypothèse initiale :

- Les anomalies des AG présents dans les phospholipides membranaires modifient les propriétés de compartimentation membranaire et d'interaction lipides/protéines au sein de la membrane et influencent les propriétés biophysiques de la membrane. Ces modifications agiraient ainsi indirectement sur la signalisation synaptique.
- Les modifications de la composition en AG membranaire pourraient interférer avec les voies métaboliques de dégradation des AG, notamment celles des prostaglandines, participant à l'inflammation.
- Des modifications de la biodisponibilité de l'acide arachidonique (AA), second messenger important du récepteur glutamatergique NMDA, pourraient participer à la genèse des atteintes de la signalisation glutamatergique décrite dans la schizophrénie.
- L'hyperactivité de la phospholipase A₂, décrite chez les patients souffrant de schizophrénie, participerait à la diminution des AGPI membranaires.
- L'augmentation du stress oxydatif dans la schizophrénie, pourrait refléter la diminution des AGPI.

La plus grande facilité analytique dans la mesure des espèces moléculaires des lipides membranaires explique la plus grande abondance des travaux impliquant les lipides dans la physiopathologie des maladies mentales. A titre d'exemple, de nombreuses études ont tenté de corréler anomalies des AGPI membranaires et symptômes cliniques. Une méta-analyse de 2013[35] confirme néanmoins l'existence d'une diminution de DHA (oméga-3) membranaire chez les patients souffrant de schizophrénie, qu'ils soient naïfs de traitement ou en cours de traitement. En revanche, l'AA (oméga-6) était diminué uniquement chez les patients naïfs. Des travaux ultérieurs ont mis en évidence une

1
2 atteinte des AGPI dans certaines régions cérébrales d'intérêt[36] et une augmentation du turn-over
3 des PL membranaires cérébraux ainsi qu'une augmentation des produits de dégradation[37].
4
5

6 7 **Risque cardiovasculaire et AGPI dans la schizophrénie**

8
9 Outre leurs effets sur les performances cognitives et les manifestations psychiatriques, les anomalies
10 lipidiques participent au risque cardiovasculaire. Une méta-analyse récente retient les seuils de 4% et
11 8% pour l'index d'oméga-3 ((pourcentage de DHA + pourcentage d'EPA) divisé par le pourcentage total
12 d'AG) : les patients avec un index d'oméga-3 < 4% sont à haut risque cardio vasculaire et ceux avec un
13 index d'oméga-3 > 8% sont à bas risque d'évènement cardiovasculaire[38].
14
15

16 Une étude américaine a montré que les patients souffrant de schizophrénie ont une prévalence
17 d'index d'oméga-3 < 4% (et donc à haut risque cardiovasculaire) largement supérieure à celle de la
18 population générale (72% vs. 37%). On retrouve des résultats similaires chez des patients souffrant
19 de troubles anxieux ou dépressif résistants au traitement[39]. Une revue Cochrane indique qu'il
20 faudrait en population générale supplémenter en AGPI 63 personnes pour prévenir un accident
21 vasculaire cérébral ou un évènement cardiovasculaire[40]. La supplémentation en oméga-3 aurait un
22 impact cardiovasculaire bénéfique plus important chez les patients souffrant de troubles
23 psychiatriques que dans la population générale.
24
25

26 Dans la même idée, des auteurs établissent un lien entre la schizophrénie et les maladies
27 cardiovasculaires via les anomalies des sphingolipides, affectant notamment les cellules épithéliales
28 vasculaires mais aussi des récepteurs membranaires comme ceux à l'insuline, favorisant l'insulino-
29 résistance. Ces anomalies sont en outre accompagnées de modifications de l'inflammation et de la
30 régulation du stress oxydatif qui favorisent les maladies cardiovasculaires[16].
31
32
33
34
35
36
37
38
39

40 41 **Troubles cognitifs et oméga-3 dans la schizophrénie**

42 Les patients souffrant de schizophrénie présentent d'importants troubles cognitifs. Selon une étude,
43 les sujets avec un taux bas de DHA ou un index d'oméga-3 bas ont de moins bonnes performances
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

aux tests de mémoires visuospatiales, fonctions exécutives et pensées abstraites[41]. La supplémentation en DHA (oméga-3) entrainerait une augmentation de l'activité du cortex préfrontal et une amélioration des performances attentionnelles chez des adolescents sains[42]. Toutefois, l'étude ne mentionne pas si cet effet ne concerne ceux qui présenteraient une carence en oméga-3. Enfin, une étude suggère d'une part que la myélinisation du cerveau à l'adolescence chez des sujets sains est corrélée négativement à l'activité de la phospholipase A₂ intracellulaire et d'autre part que la concentration en DHA est corrélée positivement avec la myélinisation du corps calleux[43].

Myéline et schizophrénie

La physiopathologie de la schizophrénie fait intervenir des altérations de la substance blanche, principalement constituée de myéline. Une étude post-mortem retrouve une élévation de sphingolipides et des plasmalogènes de phosphatidylcholine, impliqués dans la myéline, dans le cortex frontal de patients souffrant de schizophrénie comparé à des sujets contrôles ou à des patients souffrant de sclérose latérale amyotrophique[44]. Des anomalies de myélinisation ont pu être observées chez les patients souffrant de schizophrénie post mortem ou *in vivo* en imagerie cérébrale[45]. Une carence en sphingolipides, et notamment en sphingomyéline, peut entraîner une diminution de la myélinisation cérébrale, entraînant des modifications des propriétés de la membrane neuronale, une altération de la transmission du signal électrique [16].

Nous avons récemment montré au sein d'une cohorte de patients souffrant de schizophrénie qu'un sous-groupe présente un déficit en sphingomyéline membranaire, associé à un profil lipidique membranaire spécifique. Ce sous-groupe a des scores de PANSS plus élevés, davantage d'altérations de la mémoire de travail, de salience et une flexibilité mentale plus faible, en comparaison aux autres patients. Il est probable que ces anomalies traduisent une altération de la signalisation dopaminergique, possiblement présynaptique[46].

Inflammation et stress oxydatif dans la schizophrénie : phospholipase A₂ (PLA₂), niacine et acide arachidonique (AA)

Certains auteurs explorant l'hypothèse d'une anomalie de l'inflammation chez les patients souffrant de schizophrénie, ont utilisé le test à la niacine : il s'agit d'évaluer la réponse vasculaire « flush » (mesure de la circonférence de l'érythème) après administration cutanée d'une quantité déterminée d'acide nicotinique. La niacine induit la synthèse de plusieurs prostaglandines avec notamment comme substrat l'AA. Le test à la niacine mesure donc indirectement la teneur en AA dans les membranes et la propension à la synthèse des prostaglandines, anti-inflammatoires. Un sous-groupe de patients souffrant de schizophrénie a une moindre sensibilité et réponse vasodilatatrice à la niacine [47]. Le mécanisme d'action de la niacine fait partie de la voie métabolique de l'AA (oméga-6) et une réponse faible au test à la niacine pourrait refléter un déficit en AGPI[48]. Plusieurs autres facteurs influent sur la réponse à la niacine, notamment la consommation de cannabis (qui agit également sur la voie de l'AA)[49] et l'activité de la PLA₂[50].

Dès les années 1980, des chercheurs ont montré une hyperactivité de la PLA₂ sécrétée (sPLA₂) chez les patients souffrant de schizophrénie, corrigée après traitement par halopéridol[51]. L'hyperactivité concerne également la PLA₂ calcium dépendante et modifie la réponse à la niacine[50]. L'activité de la sPLA₂ est associée à des modifications structurales (notamment du cortex préfrontal gauche et du thalamus) dans le cerveau de patients souffrant de schizophrénie[52].

Dans la dépression également, l'efficacité d'une supplémentation en oméga-3 pourrait être envisagée en s'appuyant sur le niveau d'inflammation, évalué par le dosage sanguin de deux marqueurs, l'Interleukine 6 (IL-6) et la protéine C réactive ultra-sensible (CRP us)[53]. Une autre étude retrouve une corrélation inverse entre l'index d'oméga-3 et l'intensité des symptômes dépressifs chez les patients avec un taux de stress oxydatif élevé[54].

Lipides membranaires et Premier Episode Psychotique (PEP)

1
2 Les anomalies de certains lipides circulants sont présentes très tôt dans l'évolution de la maladie.

3
4 Une méta-analyse chez des sujets présentant un PEP jamais traités retrouve déjà une dyslipidémie
5
6 subclinique [55]. Une étude a pu identifier un déficit en espèces moléculaires oméga-3 de la PC et de
7
8 la PE circulantes, chez des patients PEP, comparés à des sujets contrôles ; ce déficit est corrigé pour
9
10 partie par le traitement antipsychotique[56]. De plus, la supplémentation en EPA (oméga-3) accélère
11
12 la réponse au traitement antipsychotique, améliore la tolérance[57] et augmente le taux de
13
14 glutathion (antioxydant) dans le cerveau[58]. Une autre étude chez les patients PEP retrouve une
15
16 amélioration globale des symptômes [59], corrélée à une diminution des marqueurs de stress
17
18 oxydatif et à un moindre amincissement cortical dans l'hémisphère gauche après 6 mois de
19
20 supplémentation en oméga-3 comparé au groupe placebo [60]. Enfin, comme dans les phases plus
21
22 tardives, une hyperactivité de la sPLA₂ est retrouvée chez des patients en PEP ; dans cette étude,
23
24 l'augmentation de l'activité de cette enzyme était associée à la sévérité des symptômes[61].
25
26
27
28
29
30

Lipides membranaires et patients à ultra haut risque de transition psychotique (UHR)

31
32
33 Malgré des résultats contradictoires, certaines études retrouvent des anomalies de myélinisation de
34
35 la substance blanche chez des patients à ultra haut risque (UHR) avant le premier épisode[62]. Dans
36
37 une étude de transcriptomique, nous avons identifié une diminution de l'expression du gène CPT1A
38
39 au cours de la transition psychotique[63]. Ce gène code une protéine intervenant dans l'oxydation
40
41 des acides gras à chaîne longue. Cependant, les principales études ont étudié les AGPI. L'équipe
42
43 d'Amminger a identifié un déficit en oméga-3 et oméga-6 [64] chez les patients UHR. Ils ont
44
45 également mené un essai thérapeutique contrôlé sur une cohorte de 81 patients UHR dont la moitié
46
47 a reçu une supplémentation en oméga-3 (EPA + DHA) pendant 12 semaines et retrouvé une
48
49 diminution significative du risque de transition psychotique à 1 an (5% versus 27%)[65], avec des
50
51 effets qui se maintiennent plusieurs années après[66]. Le principal facteur prédictif de réduction du
52
53 risque de transition psychotique était l'augmentation du taux d'EPA (oméga-3) entre J0 et 12
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 semaines [67]. De plus, la supplémentation en oméga-3, entraîne également une diminution
2 d'activité de la PLA₂ chez des patients UHR[68].
3
4 Cependant, cette première étude n'a pas été répliquée dans une étude multicentrique, de la même
5 équipe [69]. La comparabilité des études est discutable dans la mesure où dans cette nouvelle étude
6 les patients UHR bénéficiaient concomitamment une thérapie cognitivo- comportementale (TCC)
7 pendant 6 mois ; en outre, 62% d'entre eux étaient sous antidépresseurs (contre 33% dans l'étude
8 initiale). Ces conditions ont pu minimiser l'effet intrinsèque de la supplémentation. Le taux de
9 transition psychotique à 1 an, étonnement faible (11%) et bien inférieur à celui de l'étude initiale
10 (16% au total, 27% dans le groupe contrôle), rendait difficile la mise en évidence d'une différence en
11 faveur du groupe supplémenté en oméga-3[65]. De plus, l'observance dans ce groupe était inférieure
12 à 50%[70].
13

14 Une autre piste pouvant expliquer les différence est la dose de vitamine E (anti-oxydant) donnée en
15 complément des oméga-3 : elle est de 4*7.6mg dans la première étude versus 7.6mg dans l'étude de
16 réplification. Or, l'ajout de vitamine E a un effet important sur l'action de la supplémentation en
17 oméga-3 chez les patients souffrant de schizophrénie[71].
18
19
20
21
22
23
24
25

26 **Lipides membranaires : de potentiels biomarqueurs ?**

27 Selon le NIH : « un biomarqueur est une caractéristique mesurée objectivement et évaluée en tant
28 qu'indicateur de processus biologiques normaux, de processus pathogènes ou de réponses
29 pharmacologiques à une intervention ». Dans une revue récente, les auteurs s'interrogent sur la
30 pertinence d'un biomarqueur de la schizophrénie, en raison de l'hétérogénéité de la maladie. Selon
31 eux, il serait plus intéressant d'identifier des sous-groupes de patients partageant une signature
32 biologique commune qui permet de prédire la réponse à des traitements ciblés [72]. Chez les
33 patients à ultra haut risque en revanche, les scientifiques tentent de trouver des biomarqueurs
34 prédictifs de la transition psychotique. Ces derniers, couplés aux échelles cliniques (CAARMS) et à
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 l'histoire du patient pourrait permettre d'améliorer la capacité de prédiction de la transition
2 psychotique[73].
3

4 Les anomalies lipidiques ne sont pas présentes chez l'ensemble des patients souffrant de
5 schizophrénie. Dès les années 1990, une équipe[74] avait mis en évidence deux sous-groupes de
6 patients souffrant de schizophrénie avec une corrélation bioclinique : ceux ayant une prédominance
7 des symptômes négatifs avaient des taux bas en AGPI alors que les patients avec une prédominance
8 de symptômes positifs avaient des taux comparables aux sujets contrôles. Près de 20 ans plus tard
9 une autre équipe[75] a constaté qu'un tiers d'un échantillon de 97 patients souffrant de
10 schizophrénie avaient un taux bas d'oméga-3 avec des modifications d'activité des enzymes du
11 métabolisme des oméga-3 et -6 ; le reste des patients ayant un taux comparable aux sujets contrôles.
12 Cette différence de taux n'était expliquée ni par le régime alimentaire, ni par le traitement
13 antipsychotique, le sexe ou le tabagisme. Comme cité précédemment, les sujets avec un taux bas de
14 DHA ou un index d'oméga-3 bas ont de moins bonnes performances cognitives[41]. Enfin, nous
15 avons mis en évidence deux sous-groupes de patients souffrant de schizophrénie avec des profils
16 lipidiques distincts. Les sujets présentant un déficit en sphingomyéline membranaire présentaient
17 davantage d'altérations cognitives et une plus grande sévérité de la maladie[46]. Une autre approche
18 a consisté à identifier la composition lipidique spécifique des feuillettes internes et externes
19 (asymétrie) des membranes des patients. Nous avons pu montrer - chez 2/3 des sujets étudiés
20 souffrant de schizophrénie - l'existence d'un pourcentage double (9.4%) de PE sur le feuillet externe
21 par rapport même feuillet des contrôles (4%). Nous avons aussi mis en évidence une diminution des
22 oméga-3 et oméga-6 de la PE du feuillet interne de la membrane de ces patients[76].
23

24 La présence d'une répartition bi modale des patients dans les études utilisant soit les phospholipides
25 [46, 76], soit les acides gras poly insaturés [74, 75] invite à étudier de manière plus approfondie les
26 liens complexes qui les unissent, ainsi que leurs interactions avec d'autres mécanismes
27 (inflammation, stress oxydatif,...). Il serait également intéressant de savoir s'ils sont présents en
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 continu depuis l'enfance jusqu'au décès ou seulement à certaines périodes (notamment au moment
2 de la transition psychotique ou des recrudescences délirantes).

3
4 Par ailleurs, la composition lipidique membranaire pourrait prédire l'évolution vers la psychose. Une
5
6 étude sur des sujets de la cohorte ALSPAC (Avon Longitudinal Study of Parents and Children) avec des
7
8 prélèvements à l'âge de 11 et 18 ans retrouve des différences lipidiques (phosphatidylcholine,
9
10 sphingomyéline) entre les sujets qui vont développer un trouble psychotique et les sujets
11
12 contrôles[77].
13
14

15
16 Dans une revue systématique récente sur les biomarqueurs de la schizophrénie[78], les auteurs
17
18 retrouvent 15 études concordantes sur la diminution des taux de phospholipides membranaires (7
19
20 études) et d'AGPI oméga-3 (3 études) et oméga-6 (5 études). Les recherches actuelles essaient
21
22 d'identifier des biotypes de schizophrénie[79] et incitent à ne pas considérer tous les sujets à UHR
23
24 comme un sous-groupe homogène. Dans cette perspective, le marqueur lipidique membranaire
25
26 pourrait être considéré comme pertinent pour identifier l'un des sous-groupes de UHR (biotypes).

27
28 L'utilisation du test à la niacine pour identifier une sous-population de patients dont la réponse à la
29
30 niacine est altérée est une autre piste. Elle mériterait d'être explorée de manière plus globale, en
31
32 prenant en compte l'activité de la PLA₂, les taux d'AGPI, notamment d'acide arachidonique, et
33
34 l'inflammation[80].
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48

49 **Conclusion**

50
51
52 Les lipides membranaires sont impliqués dans l'inflammation, le stress oxydatif, la myélinisation, le
53
54 neurodéveloppement, la neurotransmission, les processus énergétiques et certaines fonctions
55
56 cognitives et, en conséquence, semblent jouer un rôle dans les pathologies humaines qu'elles soient
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 cardiovasculaires ou psychiatriques comme la dépression et la schizophrénie. La vision
2 contemporaine du domaine s'inscrit dans une chimie du vivant plus globale où les modifications
3
4 biochimiques - ici celles concernant les phospholipides membranaires - sont intégrées dans un
5
6 modèle plus vaste où s'articule notamment la chimie physique des structures moléculaires
7
8 membranaires et l'énergétique cellulaire.
9

10
11 Les études antérieures sont hétérogènes et leur synthèse difficile, mais les progrès récents de la
12
13 lipidomique et de la métabolomique et la compréhension plus fine de la diversité étiologique de la
14
15 schizophrénie ouvrent de nouvelles perspectives. Ainsi, des biomarqueurs lipidiques identifient un
16
17 sous-groupe de patients, plus sévèrement atteints sur le plan cognitif, chez qui la supplémentation
18
19 pourrait avoir une plus grande efficacité.
20
21

22
23 Par ailleurs, les recherches sur des populations jusque-là peu explorées comme les sujets UHR
24
25 pourront permettre d'étudier la valeur prédictive des anomalies lipidiques et de l'efficacité de la
26
27 supplémentation à prévenir la transition psychotique ou diminuer/ralentir la progression de la
28
29 maladie, chez les patients ayant des altérations des oméga-3.
30
31

32
33 En conclusion, les lipides membranaires sont une piste prometteuse de compréhension des troubles
34
35 psychotiques, et pourraient mener à des thérapeutiques préférentielles, parfois peu coûteuses pour
36
37 certains patients, reposant sur le biotype spécifique des personnes. Cette approche serait un pas vers
38
39 une médecine personnalisée avec des thérapies plus ciblées. La supplémentation en oméga-3 a
40
41 l'avantage d'être acceptable pour la population concernée, facile d'accès, pour un coût limité, et
42
43 avec peu d'effets indésirables[81].
44
45
46
47
48

49 **Conflits d'intérêts :**

50
51
52
53 Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.
54

55 **Remerciements :**

Ce travail a été financé par la subvention du gouvernement français Agence nationale pour la
recherche (ANR-17-CE37-003-01 "EPI_young")

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Références

- 1
2
3
4
5 [1] Horrobin DF. Schizophrenia as a prostaglandin deficiency disease. *Lancet Lond Engl* 1977; 1:
6 936–937.
7
8 [2] Horrobin DF, Glen AIM, Vaddadi K. The membrane hypothesis of schizophrenia. *Schizophr Res*
9 1994; 13: 195–207.
10
11 [3] Sethi S, Hayashi MAF, Barbosa BS, et al. Lipidomics, Biomarkers, and Schizophrenia: A Current
12 Perspective. In: Sussulini A (ed) *Metabolomics: From Fundamentals to Clinical Applications*.
13 Cham: Springer International Publishing, pp. 265–290.
14
15 [4] Fahy E, Subramaniam S, Brown HA, et al. A comprehensive classification system for lipids. *J*
16 *Lipid Res* 2005; 46: 839–861.
17
18 [5] Doughman SD, Krupanidhi S, Sanjeevi CB. Omega-3 fatty acids for nutrition and medicine:
19 considering microalgae oil as a vegetarian source of EPA and DHA. *Curr Diabetes Rev* 2007; 3:
20 198–203.
21
22 [6] Dawson G. Measuring brain lipids. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Biol Lipids* 2015; 1851:
23 1026–1039.
24
25 [7] Zhang W, Li P, Hu X, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the brain: metabolism and
26 neuroprotection. *Front Biosci Landmark Ed* 2011; 16: 2653–2670.
27
28 [8] Delpech J-C, Madore C, Joffre C, et al. Transgenic increase in n-3/n-6 fatty acid ratio protects
29 against cognitive deficits induced by an immune challenge through decrease of
30 neuroinflammation. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol* 2015;
31 40: 525–536.
32
33 [9] Orr SK, Trépanier M-O, Bazinet RP. n-3 Polyunsaturated fatty acids in animal models with
34 neuroinflammation. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids PLEFA* 2013; 88: 97–103.
35
36 [10] Janssen CIF, Kiliaan AJ. Long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) from genesis to
37 senescence: The influence of LCPUFA on neural development, aging, and neurodegeneration.
38 *Prog Lipid Res* 2014; 53: 1–17.
39
40 [11] Green P, Glozman S, Kamensky B, et al. Developmental changes in rat brain membrane lipids
41 and fatty acids: the preferential prenatal accumulation of docosahexaenoic acid. *J Lipid Res*
42 1999; 40: 960–966.
43
44 [12] Chalon S. Omega-3 fatty acids and monoamine neurotransmission. *Prostaglandins Leukot*
45 *Essent Fatty Acids* 2006; 75: 259–269.
46
47 [13] Horrocks LA, Farooqui AA. Docosahexaenoic acid in the diet: its importance in maintenance
48 and restoration of neural membrane function. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004;
49 70: 361–372.
50
51 [14] Miller B, Sarantis M, Traynelis SF, et al. Potentiation of NMDA receptor currents by
52 arachidonic acid. *Nature* 1992; 355: 722–725.
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
- [15] Herring NR, Konradi C. Myelin, copper, and the cuprizone model of schizophrenia. *Front Biosci Sch Ed* 2011; 3: 23.
- [16] Castillo RI, Rojo LE, Henriquez-Henriquez M, et al. From Molecules to the Clinic: Linking Schizophrenia and Metabolic Syndrome through Sphingolipids Metabolism. *Front Neurosci*; 10. Epub ahead of print 8 November 2016. DOI: 10.3389/fnins.2016.00488.
- [17] Barceló-Coblijn G, Högyes E, Kitajka K, et al. Modification by docosahexaenoic acid of age-induced alterations in gene expression and molecular composition of rat brain phospholipids. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 11321–11326.
- [18] Kavraal S, Oncu SK, Bitiktas S, et al. Maternal intake of Omega-3 essential fatty acids improves long term potentiation in the dentate gyrus and Morris water maze performance in rats. *Brain Res* 2012; 1482: 32–39.
- [19] Zugno AI, Chipindo HL, Volpato AM, et al. Omega-3 prevents behavior response and brain oxidative damage in the ketamine model of schizophrenia. *Neuroscience* 2014; 259: 223–231.
- [20] Labrousse VF, Nadjar A, Joffre C, et al. Short-term long chain omega3 diet protects from neuroinflammatory processes and memory impairment in aged mice. *PloS One* 2012; 7: e36861.
- [21] Lafourcade M, Larrieu T, Mato S, et al. Nutritional omega-3 deficiency abolishes endocannabinoid-mediated neuronal functions. *Nat Neurosci* 2011; 14: 345–350.
- [22] Larrieu T, Madore C, Joffre C, et al. Nutritional n-3 polyunsaturated fatty acids deficiency alters cannabinoid receptor signaling pathway in the brain and associated anxiety-like behavior in mice. *J Physiol Biochem* 2012; 68: 671–681.
- [23] Manduca A, Bara A, Larrieu T, et al. Amplification of mGlu₅-endocannabinoid signaling rescues behavioral and synaptic deficits in a mouse model of adolescent and adult dietary polyunsaturated fatty acids imbalance. *J Neurosci* 2017; 35: 16–16.
- [24] Watanabe S, Doshi M, Hamazaki T. n-3 Polyunsaturated fatty acid (PUFA) deficiency elevates and n-3 PUFA enrichment reduces brain 2-arachidonoylglycerol level in mice. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003; 69: 51–59.
- [25] Bondi CO, Taha AY, Tock JL, et al. Adolescent behavior and dopamine availability are uniquely sensitive to dietary omega-3 fatty acid deficiency. *Biol Psychiatry*; 75. Epub ahead of print 1 January 2014. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.06.007.
- [26] Fedorova I, Salem N. Omega-3 fatty acids and rodent behavior. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006; 75: 271–289.
- [27] Larrieu T, Hilal ML, Hilal LM, et al. Nutritional omega-3 modulates neuronal morphology in the prefrontal cortex along with depression-related behaviour through corticosterone secretion. *Transl Psychiatry* 2014; 4: e437.
- [28] Maekawa M, Watanabe A, Iwayama Y, et al. Polyunsaturated fatty acid deficiency during neurodevelopment in mice models the prodromal state of schizophrenia through epigenetic changes in nuclear receptor genes. *Transl Psychiatry* 2017; 7: e1229.

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
- [29] Nagy Z, Westerberg H, Klingberg T. Maturation of white matter is associated with the development of cognitive functions during childhood. *J Cogn Neurosci* 2004; 16: 1227–1233.
 - [30] Saher G, Brügger B, Lappe-Siefke C, et al. High cholesterol level is essential for myelin membrane growth. *Nat Neurosci* 2005; 8: 468–475.
 - [31] Pajevic S, Basser PJ, Fields RD. Role of myelin plasticity in oscillations and synchrony of neuronal activity. *Neuroscience* 2014; 276: 135–147.
 - [32] Di Biase A, Salvati S, Di Benedetto R, et al. Eicosapentaenoic acid pre-treatment reduces biochemical changes induced in total brain and myelin of weanling Wistar rats by cuprizone feeding. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids PLEFA* 2014; 90: 99–104.
 - [33] Makinodan M, Yamauchi T, Tatsumi K, et al. Demyelination in the juvenile period, but not in adulthood, leads to long-lasting cognitive impairment and deficient social interaction in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33: 978–985.
 - [34] Peters BD, Machielsen MWJ, Hoen WP, et al. Polyunsaturated Fatty Acid Concentration Predicts Myelin Integrity in Early-Phase Psychosis. *Schizophr Bull* 2013; 39: 830–838.
 - [35] Hoen WP, Lijmer JG, Duran M, et al. Red blood cell polyunsaturated fatty acids measured in red blood cells and schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res* 2013; 207: 1–12.
 - [36] Taha AY, Cheon Y, Ma K, et al. Altered fatty acid concentrations in prefrontal cortex of schizophrenic patients. *J Psychiatr Res* 2013; 47: 636–643.
 - [37] Yuksel C, Tegin C, O'Connor L, et al. Phosphorus magnetic resonance spectroscopy studies in schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2015; 68: 157–166.
 - [38] Harris WS, Del Gobbo L, Tintle NL. The Omega-3 Index and relative risk for coronary heart disease mortality: Estimation from 10 cohort studies. *Atherosclerosis* 2017; 262: 51–54.
 - [39] Messamore E, McNamara RK. Detection and treatment of omega-3 fatty acid deficiency in psychiatric practice: Rationale and implementation. *Lipids Health Dis* 2016; 15: 25.
 - [40] Abdelhamid AS, Martin N, Bridges C, et al. Polyunsaturated fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 7: CD012345.
 - [41] Tan ZS, Harris WS, Beiser AS, et al. Red blood cell ω -3 fatty acid levels and markers of accelerated brain aging. *Neurology* 2012; 78: 658–664.
 - [42] McNamara RK, Able J, Jandacek R, et al. Docosahexaenoic acid supplementation increases prefrontal cortex activation during sustained attention in healthy boys: a placebo-controlled, dose-ranging, functional magnetic resonance imaging study. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 1060–1067.
 - [43] McNamara RK, Szeszko PR, Smesny S, et al. Polyunsaturated fatty acid biostatus, phospholipase A2 activity and brain white matter microstructure across adolescence. *Neuroscience* 2017; 343: 423–433.

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
- [44] Wood PL, Holderman NR. Dysfunctional glycosynapses in schizophrenia: Disease and regional specificity. *Schizophr Res*. Epub ahead of print 21 May 2015. DOI: 10.1016/j.schres.2015.05.017.
- [45] Du F, Cooper AJ, Thida T, et al. Myelin and Axon Abnormalities in Schizophrenia Measured with Magnetic Resonance Imaging Techniques. *Biol Psychiatry* 2013; 74: 451–457.
- [46] Tessier C, Sweers K, Frajerman A, et al. Membrane lipidomics in schizophrenia patients: a correlational study with clinical and cognitive manifestations. *Transl Psychiatry* 2016; 6: e906.
- [47] Sun L, Yang X, Jiang J, et al. Identification of the Niacin-Blunted Subgroup of Schizophrenia Patients from Mood Disorders and Healthy Individuals in Chinese Population. *Schizophr Bull*. DOI: 10.1093/schbul/sbx150.
- [48] Buretić-Tomljanović A, Giacometti J, Nadalin S, et al. Phospholipid membrane abnormalities and reduced niacin skin flush response in schizophrenia. *Psychiatr Danub* 2008; 20: 372–383.
- [49] Smesny S, Rosburg T, Baur K, et al. Cannabinoids influence lipid-arachidonic acid pathways in schizophrenia. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol* 2007; 32: 2067–2073.
- [50] Hudson C, Gotowiec A, Seeman M, et al. Clinical subtyping reveals significant differences in calcium-dependent phospholipase A2 activity in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 401–405.
- [51] Gattaz WF, Köllisch M, Thuren T, et al. Increased plasma phospholipase-A2 activity in schizophrenic patients: Reduction after neuroleptic therapy. *Biol Psychiatry* 1987; 22: 421–426.
- [52] Smesny S, Milleit B, Nenadic I, et al. Phospholipase A2 activity is associated with structural brain changes in schizophrenia. *NeuroImage* 2010; 52: 1314–1327.
- [53] Rapaport MH, Nierenberg AA, Schettler PJ, et al. Inflammation as a predictive biomarker for response to omega-3 fatty acids in major depressive disorder: a proof-of-concept study. *Mol Psychiatry* 2016; 21: 71–79.
- [54] Bigornia SJ, Harris WS, Falcón LM, et al. The Omega-3 Index Is Inversely Associated with Depressive Symptoms among Individuals with Elevated Oxidative Stress Biomarkers. *J Nutr* 2016; 146: 758–766.
- [55] Misiak B, Stańczykiewicz B, Łaczmański Ł, et al. Lipid profile disturbances in antipsychotic-naive patients with first-episode non-affective psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2017; 190: 18–27.
- [56] McEvoy J, Baillie RA, Zhu H, et al. Lipidomics Reveals Early Metabolic Changes in Subjects with Schizophrenia: Effects of Atypical Antipsychotics. *PLoS ONE* 2013; 8: e68717.
- [57] Berger GE, Proffitt T-M, McConchie M, et al. Ethyl-eicosapentaenoic acid in first-episode psychosis: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1867–1875.
- [58] Berger GE, Wood SJ, Wellard RM, et al. Ethyl-eicosapentaenoic acid in first-episode psychosis. A 1H-MRS study. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol* 2008; 33: 2467–2473.

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
- [59] Pawełczyk T, Grancow-Grabka M, Kotlicka-Antczak M, et al. A randomized controlled study of the efficacy of six-month supplementation with concentrated fish oil rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids in first episode schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2016; 73: 34–44.
 - [60] Pawełczyk T, Piątkowska-Janko E, Bogorodzki P, et al. Omega-3 fatty acid supplementation may prevent loss of gray matter thickness in the left parieto-occipital cortex in first episode schizophrenia: A secondary outcome analysis of the OFFER randomized controlled study. *Schizophr Res* 2018; 195: 168–175.
 - [61] Smesny S, Kunstmann C, Kunstmann S, et al. Phospholipase A₂ activity in first episode schizophrenia: associations with symptom severity and outcome at week 12. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry* 2011; 12: 598–607.
 - [62] Vijayakumar N, Bartholomeusz C, Whitford T, et al. White matter integrity in individuals at ultra-high risk for psychosis: a systematic review and discussion of the role of polyunsaturated fatty acids. *BMC Psychiatry* 2016; 16: 287.
 - [63] Chaumette B, Kebir O, Pouch J, et al. Longitudinal Analyses of Blood Transcriptome During Conversion to Psychosis. *Schizophr Bull*. DOI: 10.1093/schbul/sby009.
 - [64] Rice SM, Schäfer MR, Klier C, et al. Erythrocyte polyunsaturated fatty acid levels in young people at ultra-high risk for psychotic disorder and healthy adolescent controls. *Psychiatry Res* 2015; 228: 174–176.
 - [65] Amminger GP, Schäfer MR, Papageorgiou K, et al. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 146–154.
 - [66] Amminger GP, Schäfer MR, Schlögelhofer M, et al. Longer-term outcome in the prevention of psychotic disorders by the Vienna omega-3 study. *Nat Commun* 2015; 6: 7934.
 - [67] Mossaheb N, Schäfer MR, Schlögelhofer M, et al. Predictors of longer-term outcome in the Vienna omega-3 high-risk study. *Schizophr Res* 2018; 193: 168–172.
 - [68] Smesny S, Milleit B, Hipler U-C, et al. Omega-3 fatty acid supplementation changes intracellular phospholipase A₂ activity and membrane fatty acid profiles in individuals at ultra-high risk for psychosis. *Mol Psychiatry* 2014; 19: 317–324.
 - [69] McGorry PD, Nelson B, Markulev C, et al. Effect of ω -3 Polyunsaturated Fatty Acids in Young People at Ultrahigh Risk for Psychotic Disorders: The NEURAPRO Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2017; 74: 19–27.
 - [70] Schlögelhofer M, McGorry P, Smesny stefan, et al. The Neurapro Study: Adherence to Study Medication.
 - [71] Bentsen H, Osnes K, Refsum H, et al. A randomized placebo-controlled trial of an omega-3 fatty acid and vitamins E+C in schizophrenia. *Transl Psychiatry* 2013; 3: e335.
 - [72] Goff DC, Romero K, Paul J, et al. Biomarkers for drug development in early psychosis: Current issues and promising directions. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol* 2016; 26: 923–937.

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
- [73] Clark SR, Baune BT, Schubert KO, et al. Prediction of transition from ultra-high risk to first-episode psychosis using a probabilistic model combining history, clinical assessment and fatty-acid biomarkers. *Transl Psychiatry* 2016; 6: e897.
- [74] Glen AI, Glen EM, Horrobin DF, et al. A red cell membrane abnormality in a subgroup of schizophrenic patients: evidence for two diseases. *Schizophr Res* 1994; 12: 53–61.
- [75] Bentsen H, Solberg DK, Refsum H, et al. Bimodal distribution of polyunsaturated fatty acids in schizophrenia suggests two endophenotypes of the disorder. *Biol Psychiatry* 2011; 70: 97–105.
- [76] Nuss P, Tessier C, Ferreri F, et al. Abnormal transbilayer distribution of phospholipids in red blood cell membranes in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2009; 169: 91–96.
- [77] O’Gorman A, Suvitaival T, Ahonen L, et al. Identification of a plasma signature of psychotic disorder in children and adolescents from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) cohort. *Transl Psychiatry* 2017; 7: e1240.
- [78] Davison J, O’Gorman A, Brennan L, et al. A systematic review of metabolite biomarkers of schizophrenia. *Schizophr Res* 2018; 195: 32–50.
- [79] Hudgens-Haney ME, Ethridge LE, McDowell JE, et al. Psychosis subgroups differ in intrinsic neural activity but not task-specific processing. *Schizophr Res* 2018; 195: 222–230.
- [80] Messamore E. The niacin response biomarker as a schizophrenia endophenotype: A status update. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2018; 136: 95–97.
- [81] Chang C-H, Tseng P-T, Chen N-Y, et al. Safety and tolerability of prescription omega-3 fatty acids: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2018; 129: 1–12.

| Type | Nom | Abréviation | Symbole |
|---|----------------------------|-------------|----------|
| Acide gras poly insaturé oméga-3 et oméga-6 | Acide α -linoléique | ALA | C18:3n-3 |
| | Acide Eicosapentaénoïque | EPA | C20:5n-3 |
| | Acide Docosahexaénoïque | DHA | C22:6n-3 |
| | Acide Linoléique | LNA | C18:2n-6 |
| | Acide Arachidonique | AA | C20:4n-6 |
| Glycérophospholipides | Phosphatidyléthanolamine | PE | |
| | Phosphatidylcholine | PC | |
| | Phosphatidylinositol | PI | |
| | Phosphatidylsérine | PS | |
| Sphingolipide | Sphingomyéline | SM | |

Tableau 1 : principaux acides gras poly insaturés et phospholipides membranaires