

# Anomalies lipidiques et manifestations cliniques dans la schizophrénie

**Dr Philippe Nuss (MD, PhD)**

**Service de Psychiatrie et de Psychologie médicale, CHU Saint-Antoine**

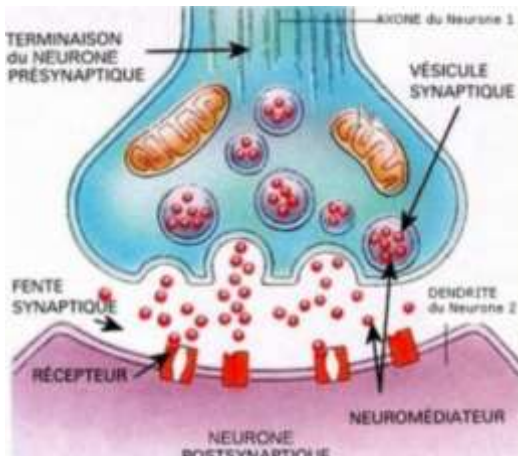
**UMR 7203 Laboratoire des Bio molécules Université Pierre et Marie Curie Paris VI**



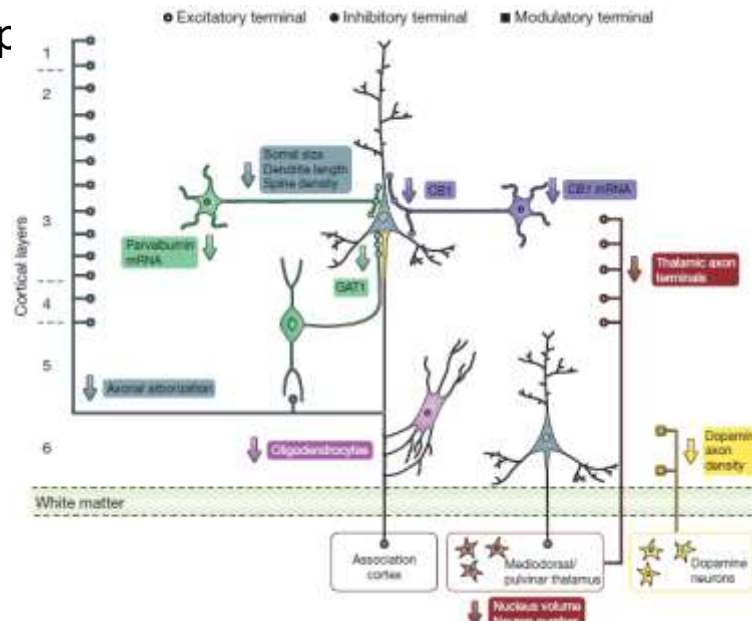
# Introduction (1)

## ❑ Symptômes de la schizophrénie et signalisation cérébrale

- On peut considérer qu'une grande partie des manifestations cliniques de la schizophrénie résultent d'anomalies de la signalisation cérébrale
  - Via la signalisation **synaptique** (majoritairement dopaminergique)
  - Via les anomalies structurales (atteintes **neuro-développementales**, notamment au niveau du CPF)
  - Via l'atteinte des  $\rho$



Synapse



Neuro développement

ébrales entre elles

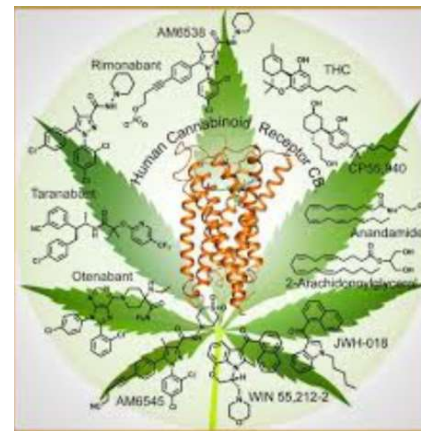
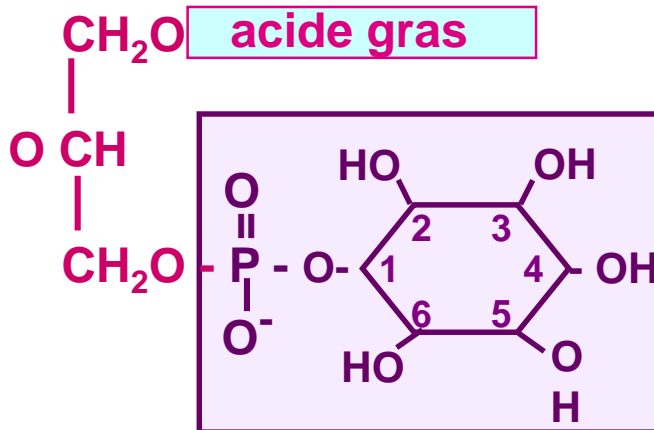
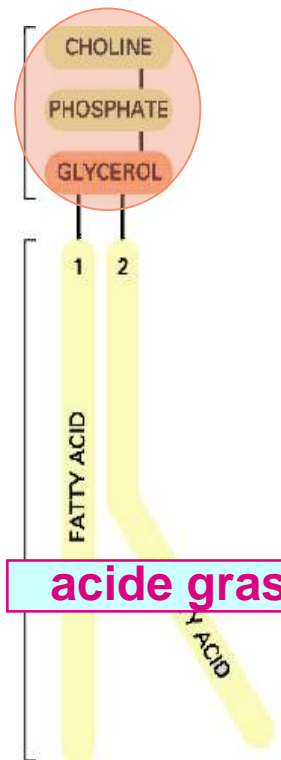


Oscillations

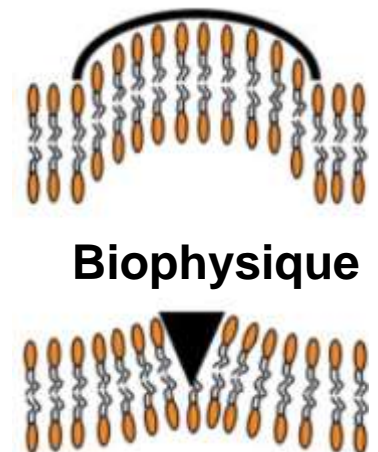
# Introduction (2)

## Les phospholipides (PL) constituent 60% de la masse sèche du SNC

- Plus de 20 classes de PL
- Composent les membranes
- Participent à la signalisation directement et indirectement
  - Interviennent dans la **cascade de signalisation**, notamment la **PI**
  - Servent de précurseurs aux **endocannabinoïdes (EC)**
  - Induisent des caractéristiques **biophysiques** qui interfèrent avec le fonctionnement de la synapse et des protéines



EC



---

**Signalisation cérébrale**

**Rôle des lipides**

# Lipides cérébraux et signalisation

---

- ❑ **Concevoir la signalisation cérébrale via les lipides membranaires**
  - Ne remet pas en question les connaissances sur les
    - Bioamines et neurotransmetteurs
    - Les récepteurs
  - Mais propose une lecture de l'action des lipides cérébraux sur :
    - La biophysique de la synapse et de l'interaction lipide/récepteur protéique dans la membrane (rôle de la composition en lipide des membranes)
    - La modulation de la neurotransmission (endocannabinoïdes) et de l'immunité
    - D'autres processus : la transduction du signal (PI), l'inflammation (prostaglandines), le stress oxydatif (plasmalogènes)

# Lipides cérébraux et signalisation

---

- ❑ **L'atteinte lipidique membranaire concerne le corps entier**
  - Les anomalies lipidiques sont des anomalies corps entier
    - Conséquences sur les membranes du corps entier et les processus généraux tels que l'inflammation
    - Pouvant rendre compte de fragilités somatiques métaboliques (diabète) et cardio-vasculaires

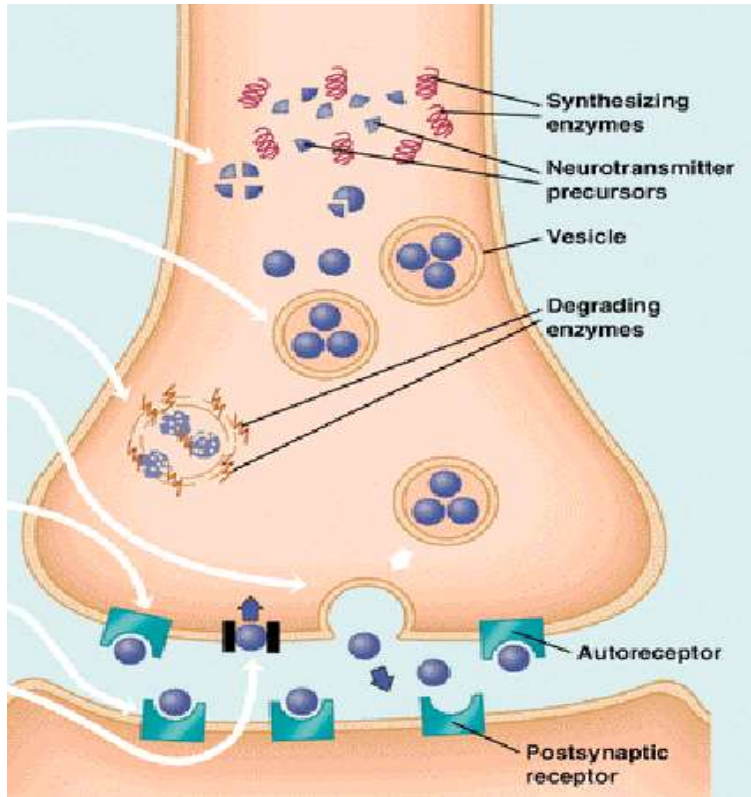
---

# **La transmission du signal cérébral**

**Une physico-chimie**

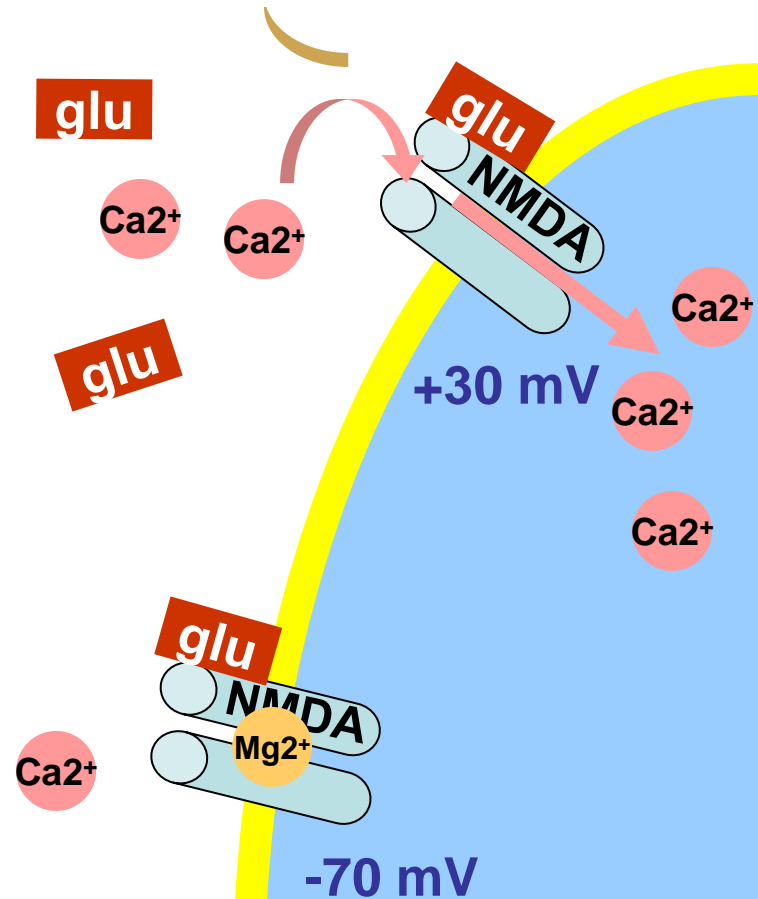
# Approches classiques de la signalisation synaptique réceptorielle

Signalisation = neurotransmetteur



Synapse dopaminergique

Signalisation = récepteurs et échanges ioniques



Synapse glutamatergique



# Approche de la signalisation cérébrale via les lipides

---

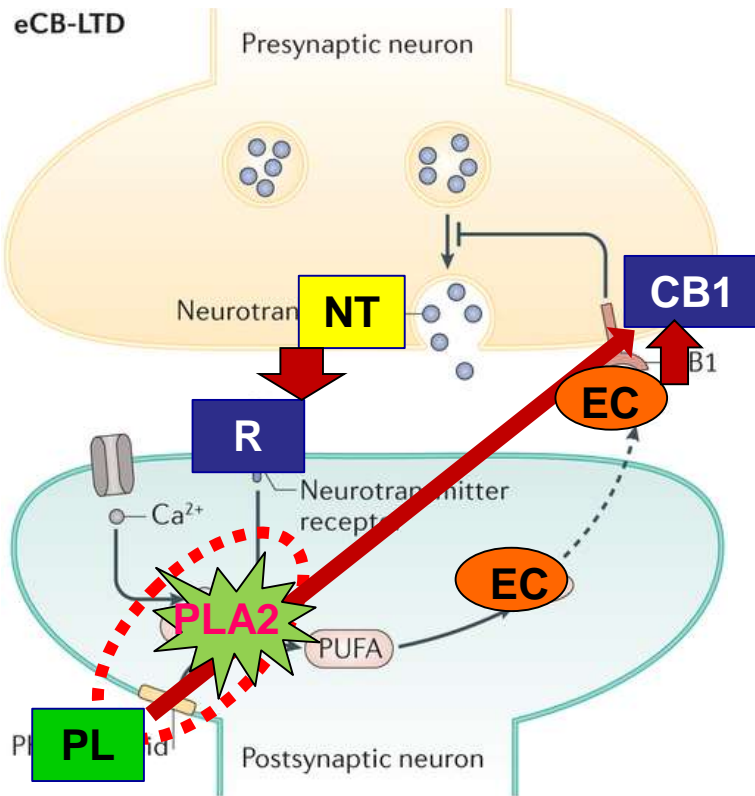
Dérivés de l'acide arachidonique

Endocannabinoïdes

Modulateur de récepteurs

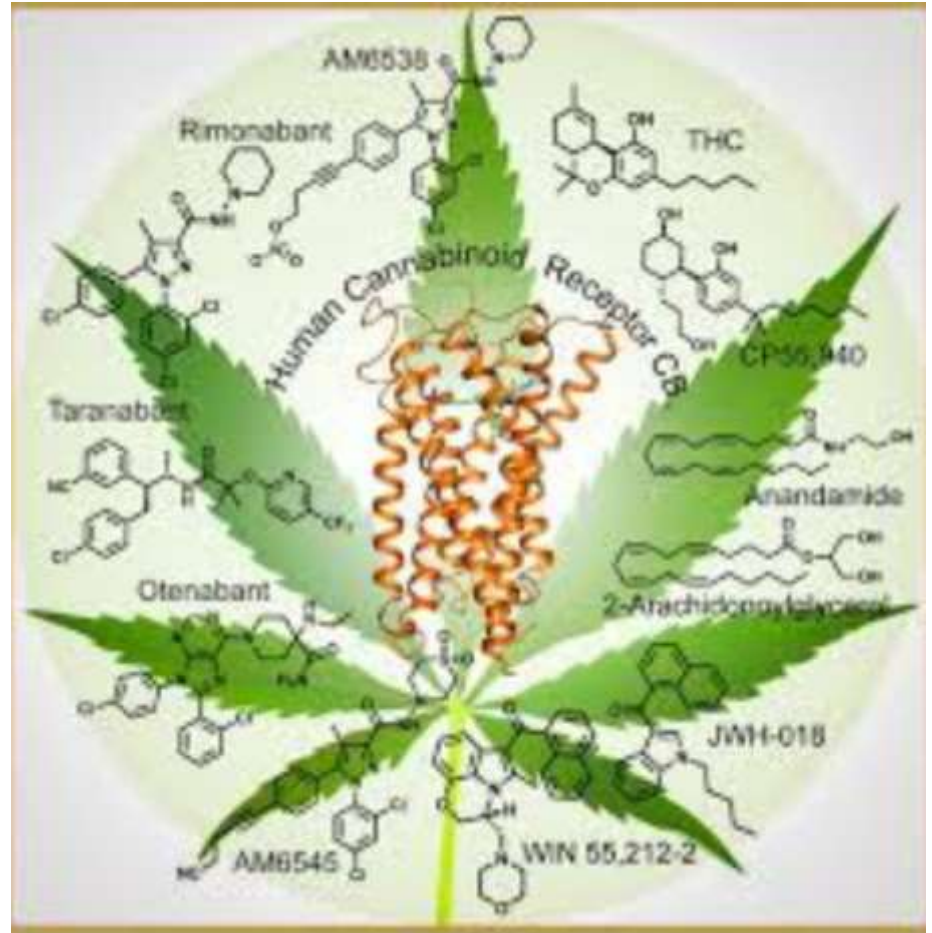
# Approche de la signalisation cérébrale via les lipides

Dérivés de l'acide arachidonique  
Endocannabinoïdes  
MODULATEUR de récepteurs



Synapse avec récepteurs CB1

ience



Endocannabinoïdes

# Approche de la signalisation cérébrale via les lipides

---

Dérivés de l'acide arachidonique

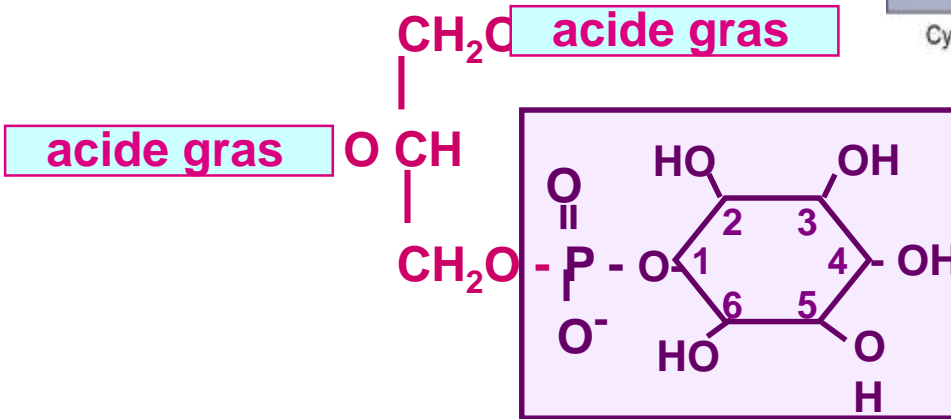
Endocannabinoïdes

MODULATEUR de récepteurs

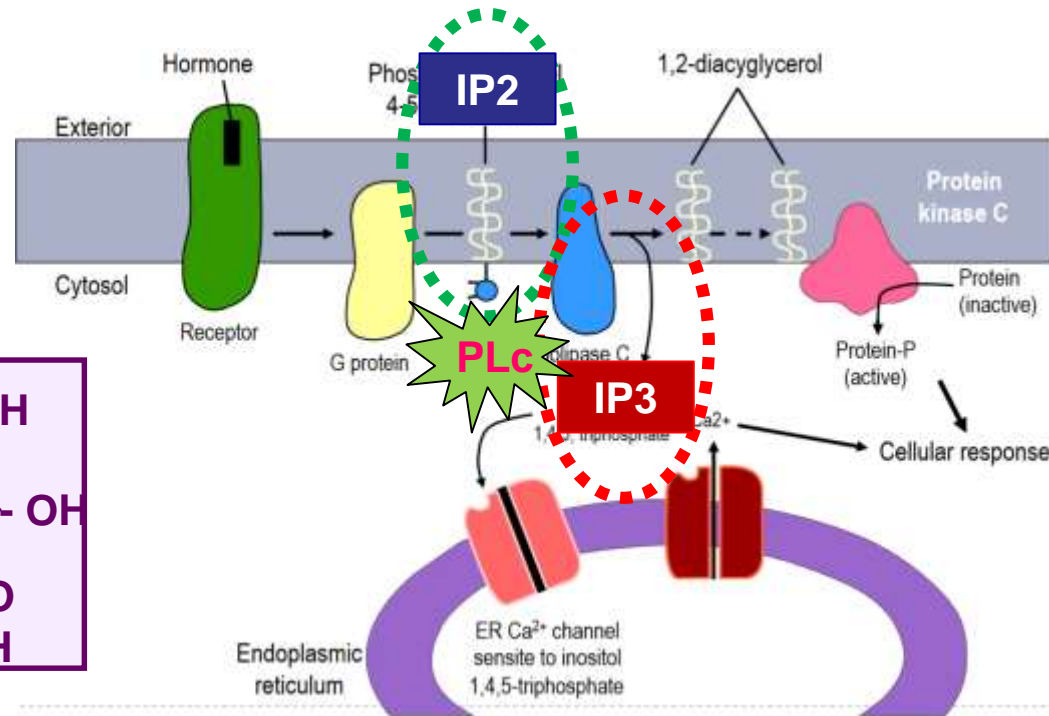
# Approche de la signalisation cérébrale via les lipides

Dérivés de l'acide arachidonique  
 Endocannabinoïdes  
 MODULATEUR de récepteurs

Phospholipide : phosphatidyl inositol  
 (PI)  
 TRANSDUCTION du signal récepteuriel

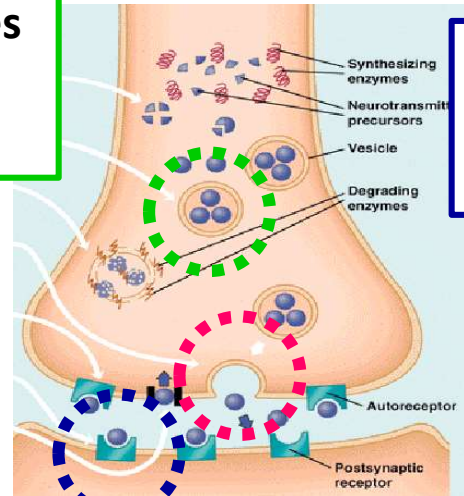
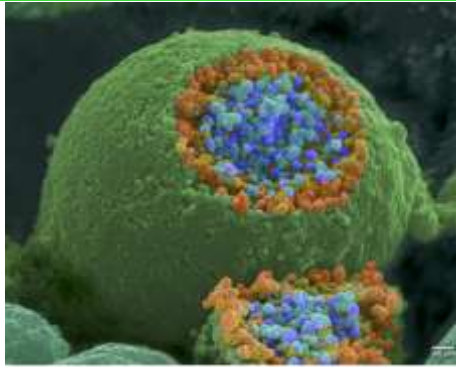


PI

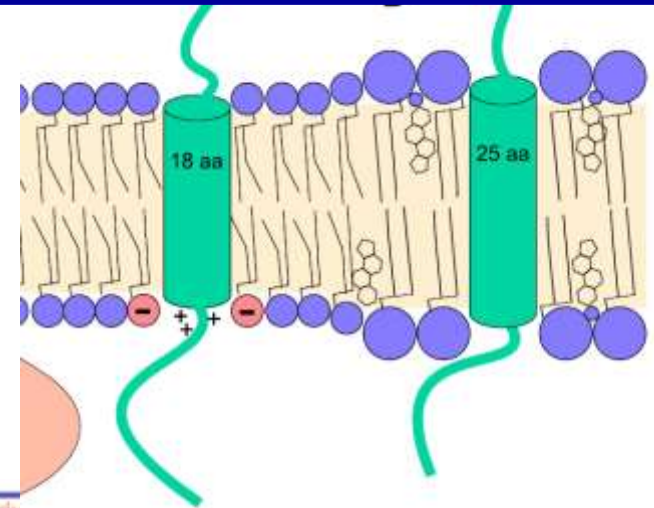


# La synapse = une machinerie membranaire lipidique

Les vésicules présynaptiques = des sphères membranaires de taille variable

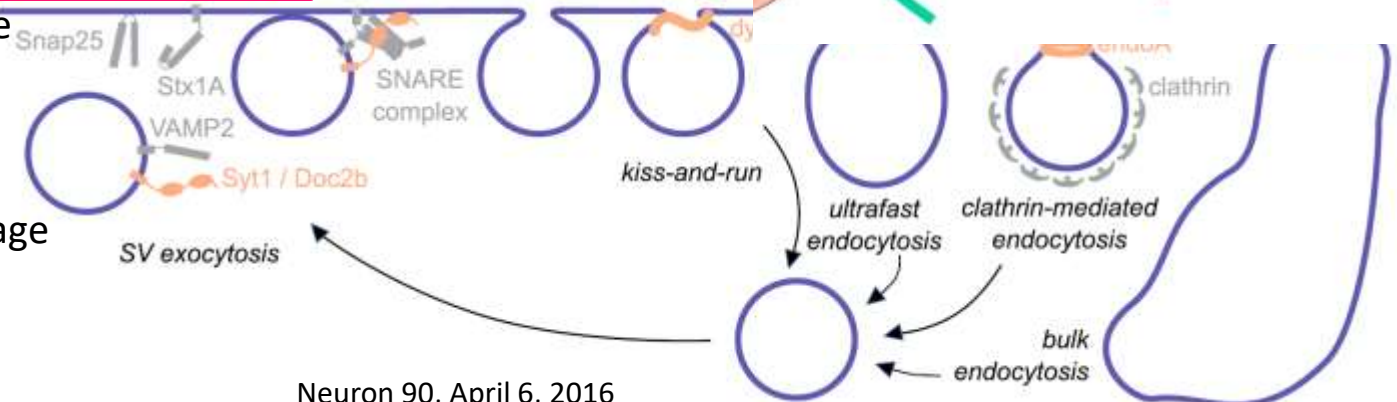


La conformation des protéines réceptrices est modulée par les lipides membranaires



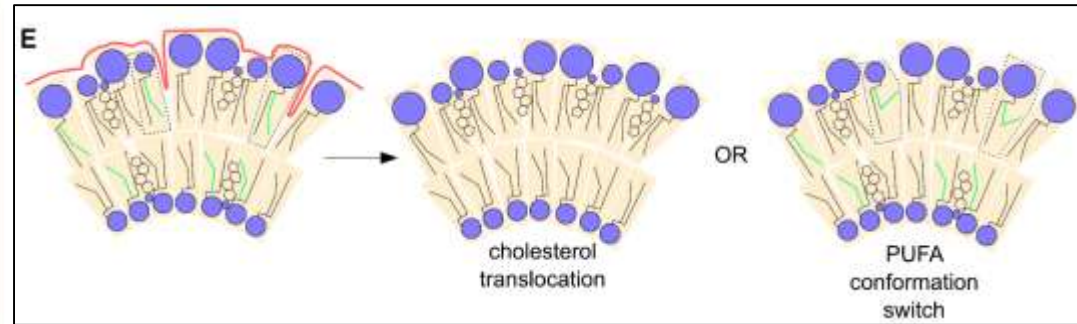
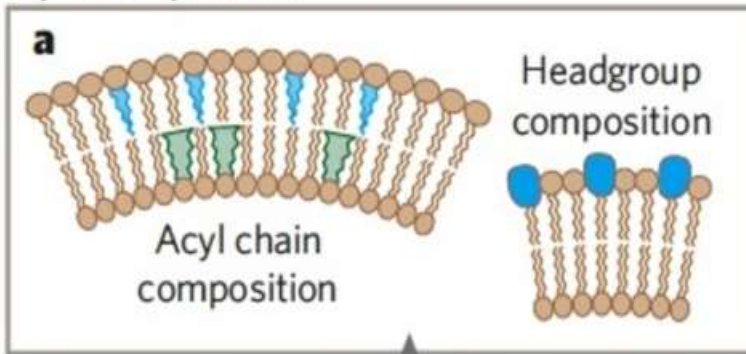
L'exocytose = une fusion de 2 membranes lipidiques

- Fusion par le complexe SNARE
- Lipides favorisant la fusion
- Protéines de remodelage
- Kiss-and-run, ultrafast endocytosis, CME, ou bulk endocytosis.



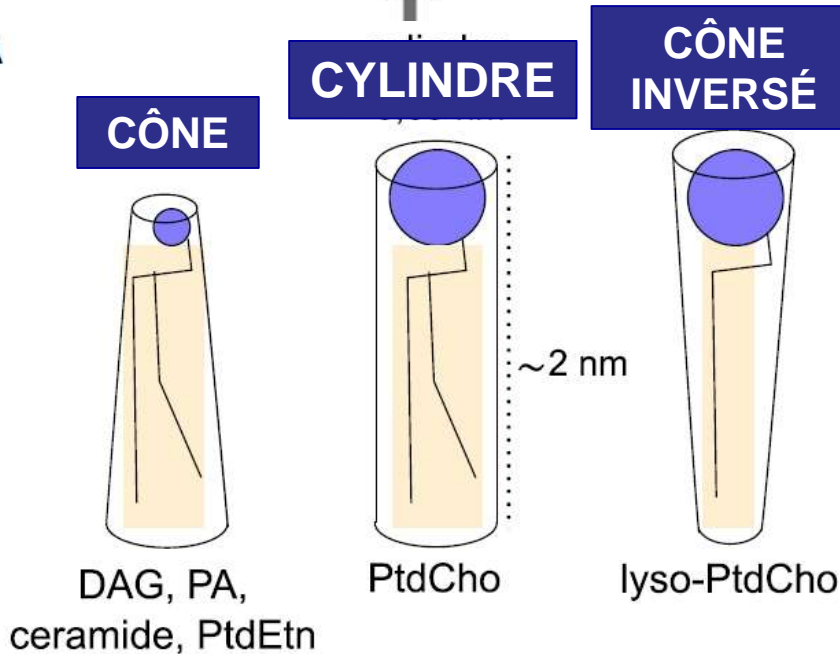
# Approche biophysique du rôle des lipides : la courbure membranaire

Lipid composition



Asymétrie – nature des PL - cholestérol

A

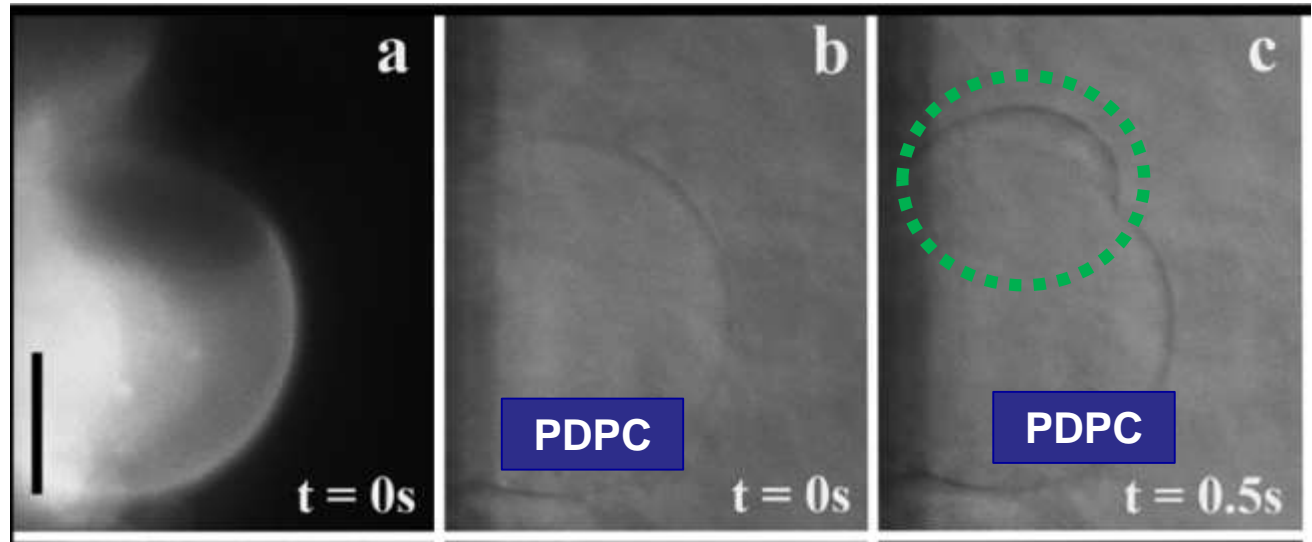






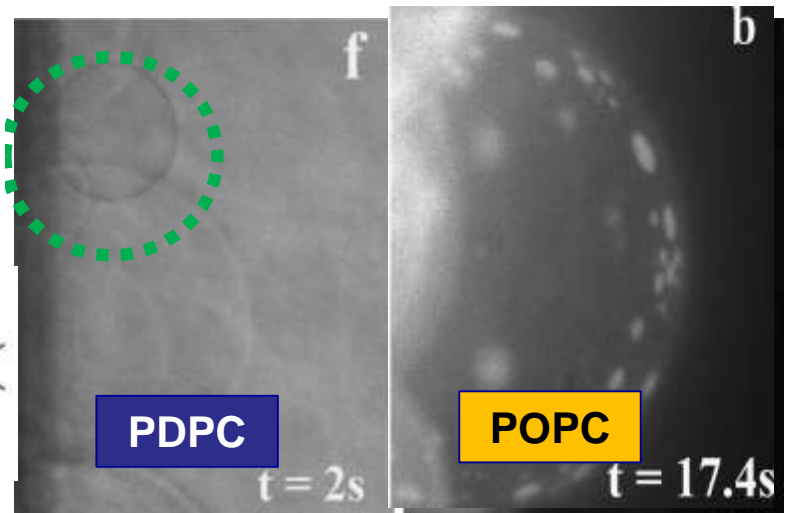
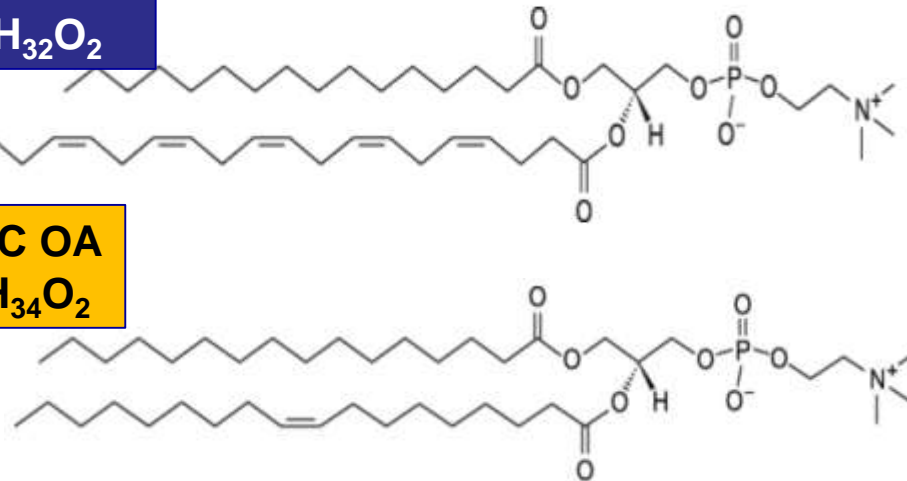
# La teneur en acides gras polyinsaturés permet ou non le processus de vésiculation membranaire

Effet de l'enzyme  
 $\text{PLA}_2$  sur une GUV  
PC/SM/chol



PDPC DHA  
 $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_2$

POPC OA  
 $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_2$







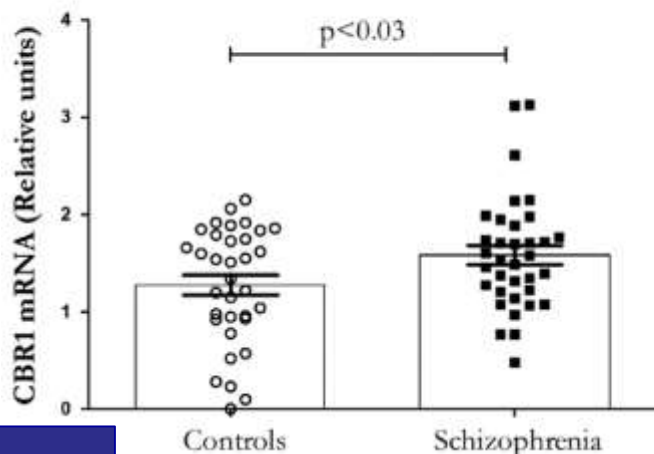
# **Atteinte des lipides dans la physiopathologie de la schizophrénie**



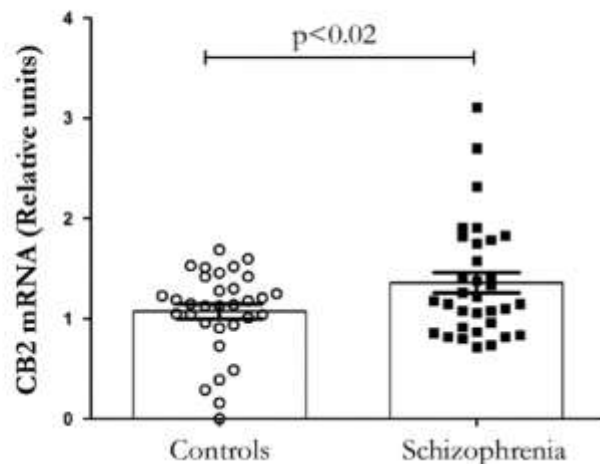
# **Atteinte des endocannabinoïdes**

# Corrélation entre expression des récepteurs CB périphériques et atteintes cognitives dans la schizophrénie

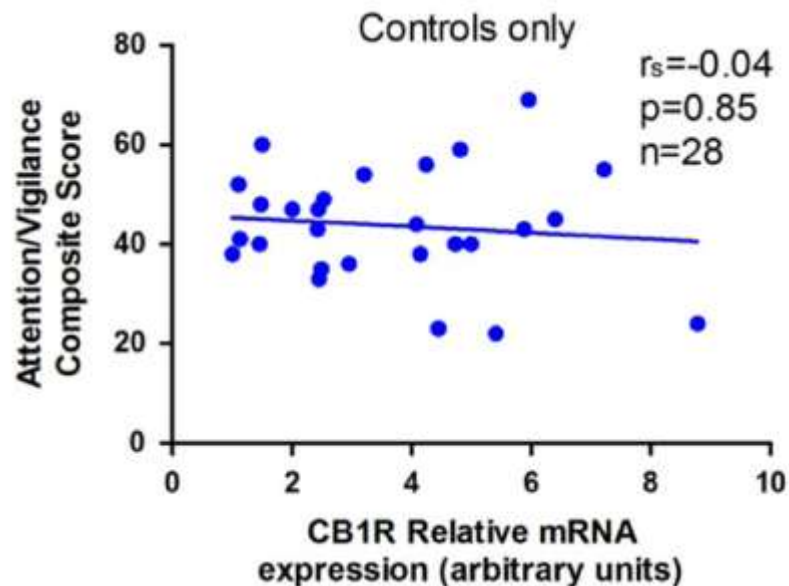
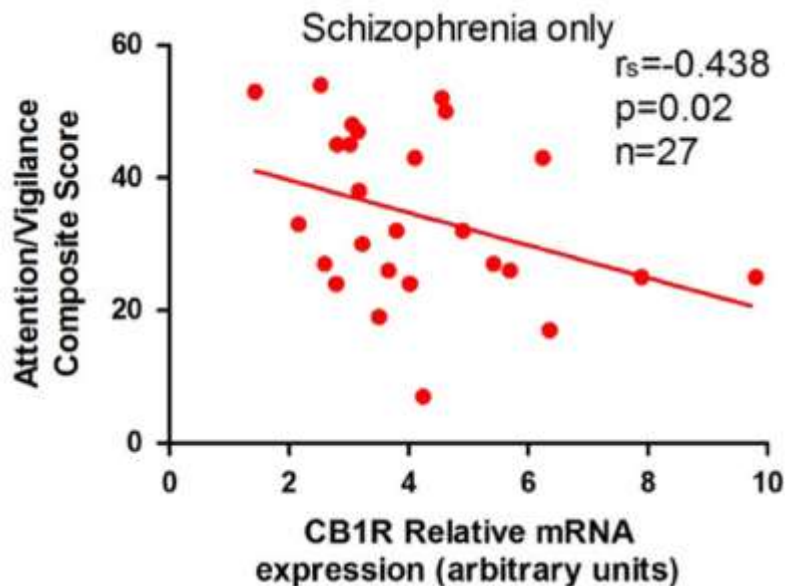
CB1R mRNA expression in PBMCs



CB2R mRNA expression in PBMCs

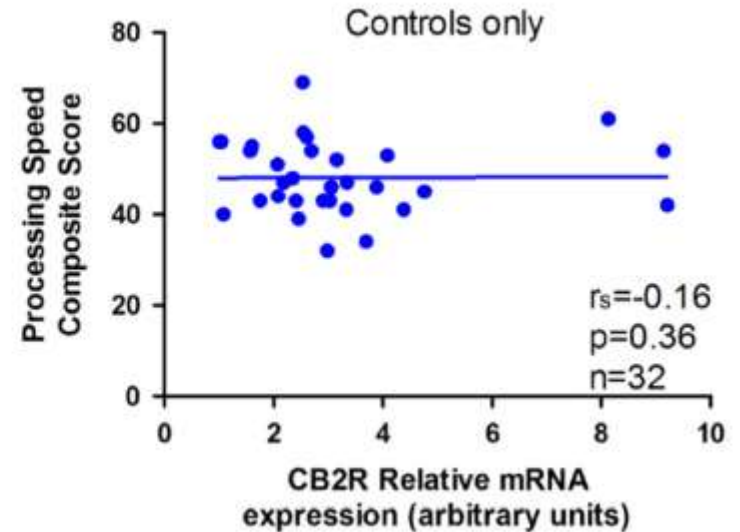
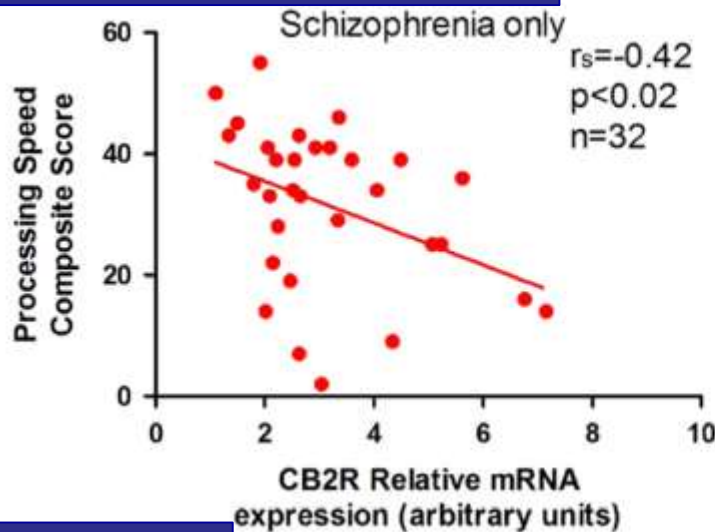


## Attention - vigilance

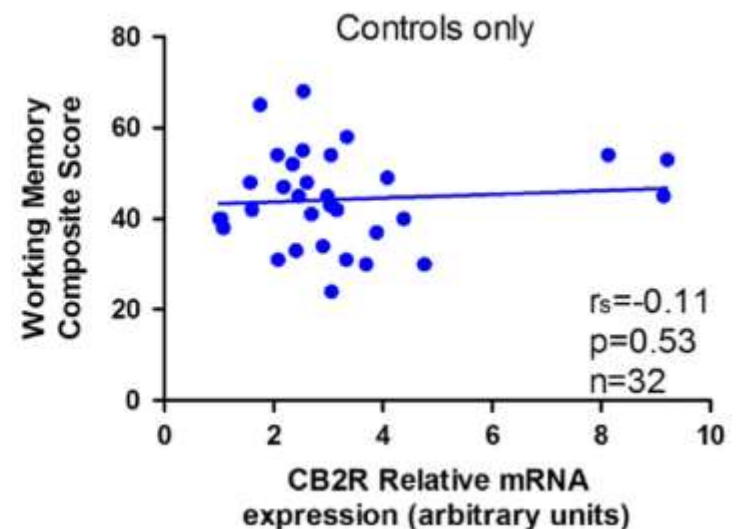
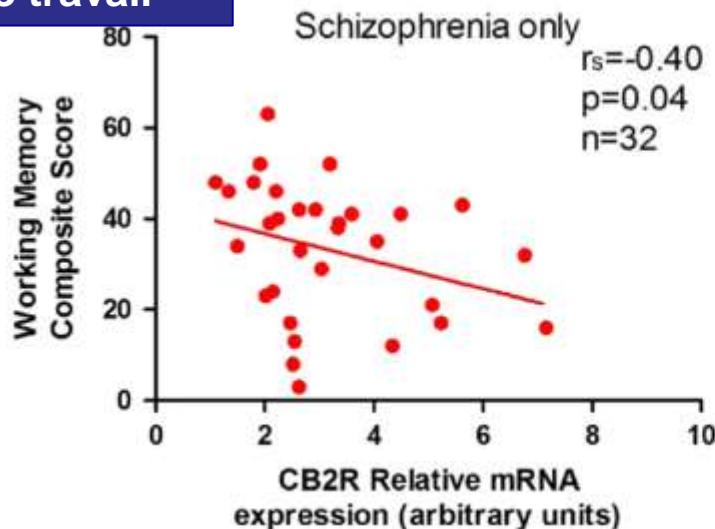


# Corrélation entre expression des récepteurs CB périphériques et atteintes cognitives dans la schizophrénie

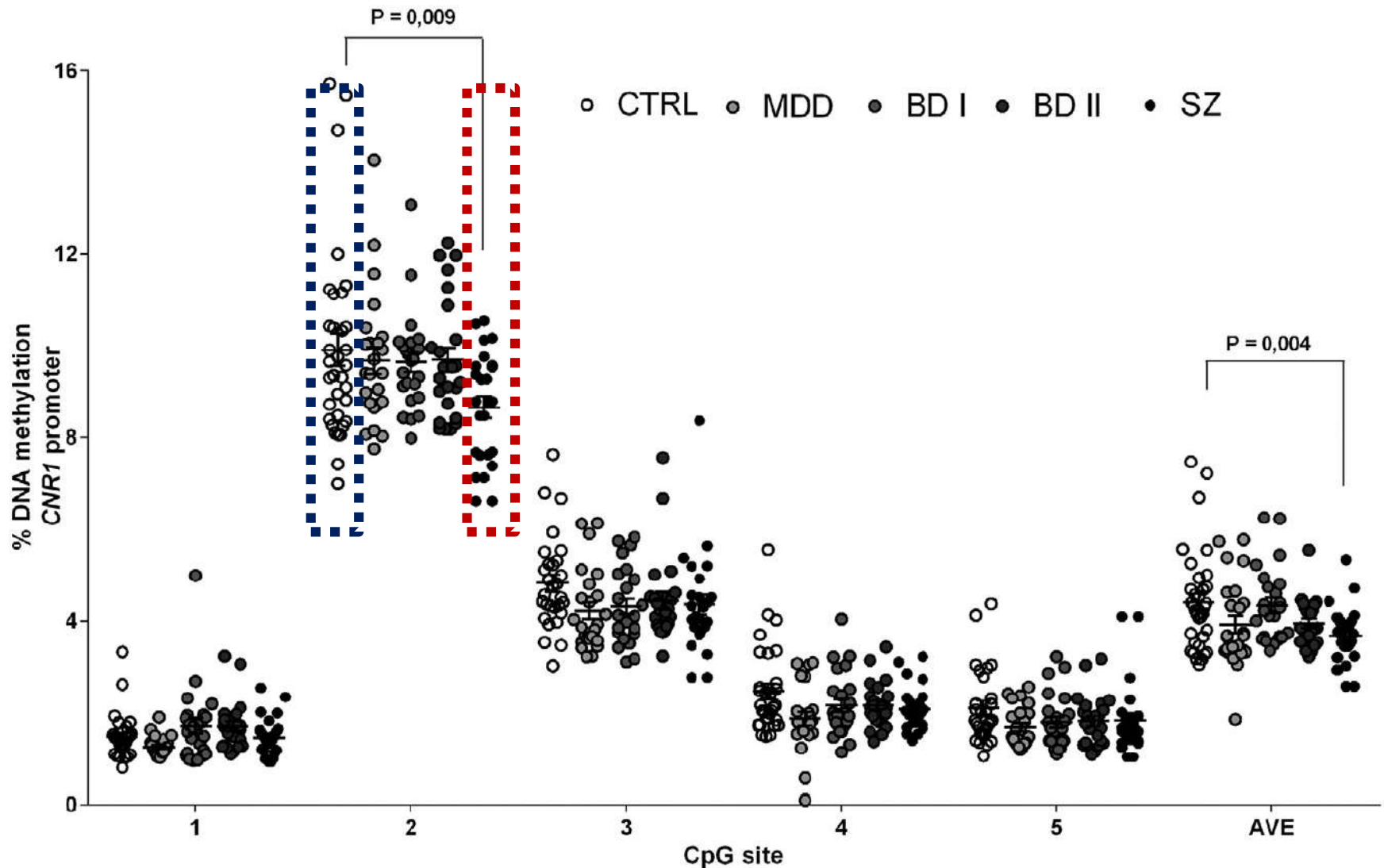
## Vitesse de traitement de l'information



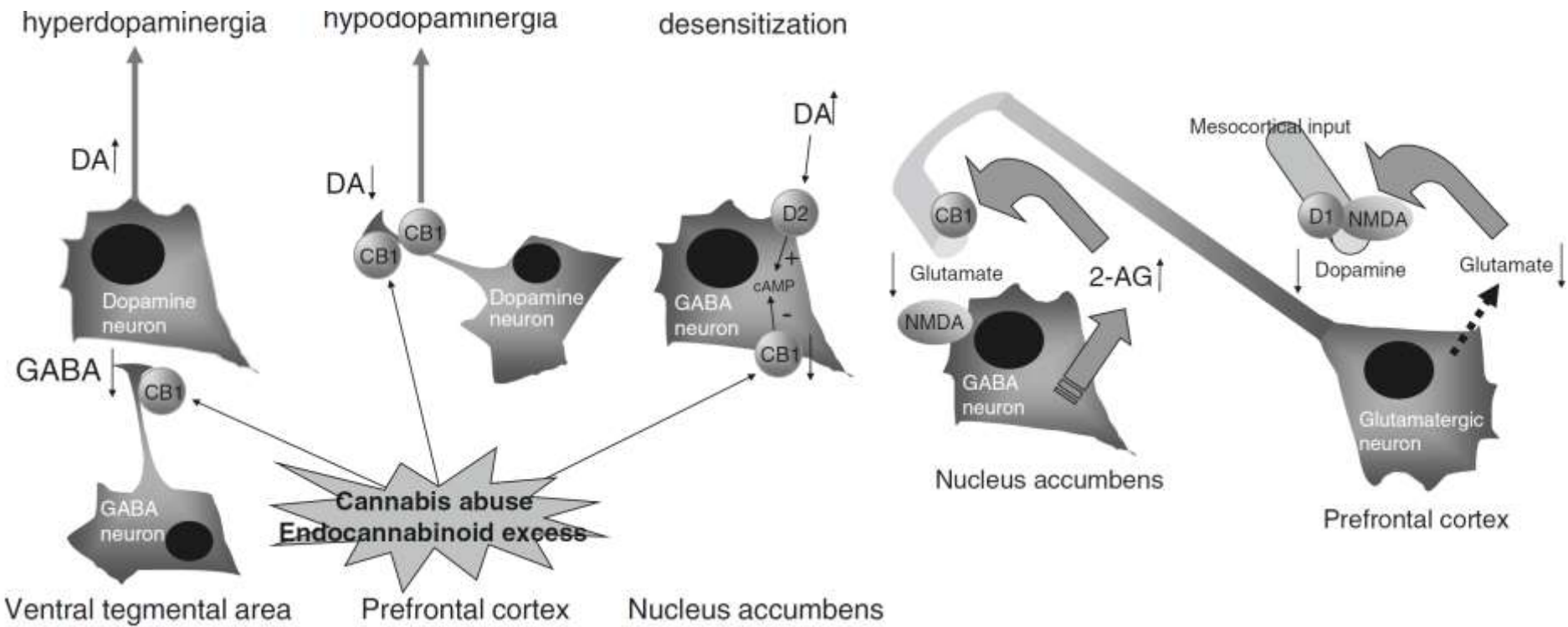
## Mémoire de travail



# Méthylation de l'ADN codant pour le gène promoteur du CB1R



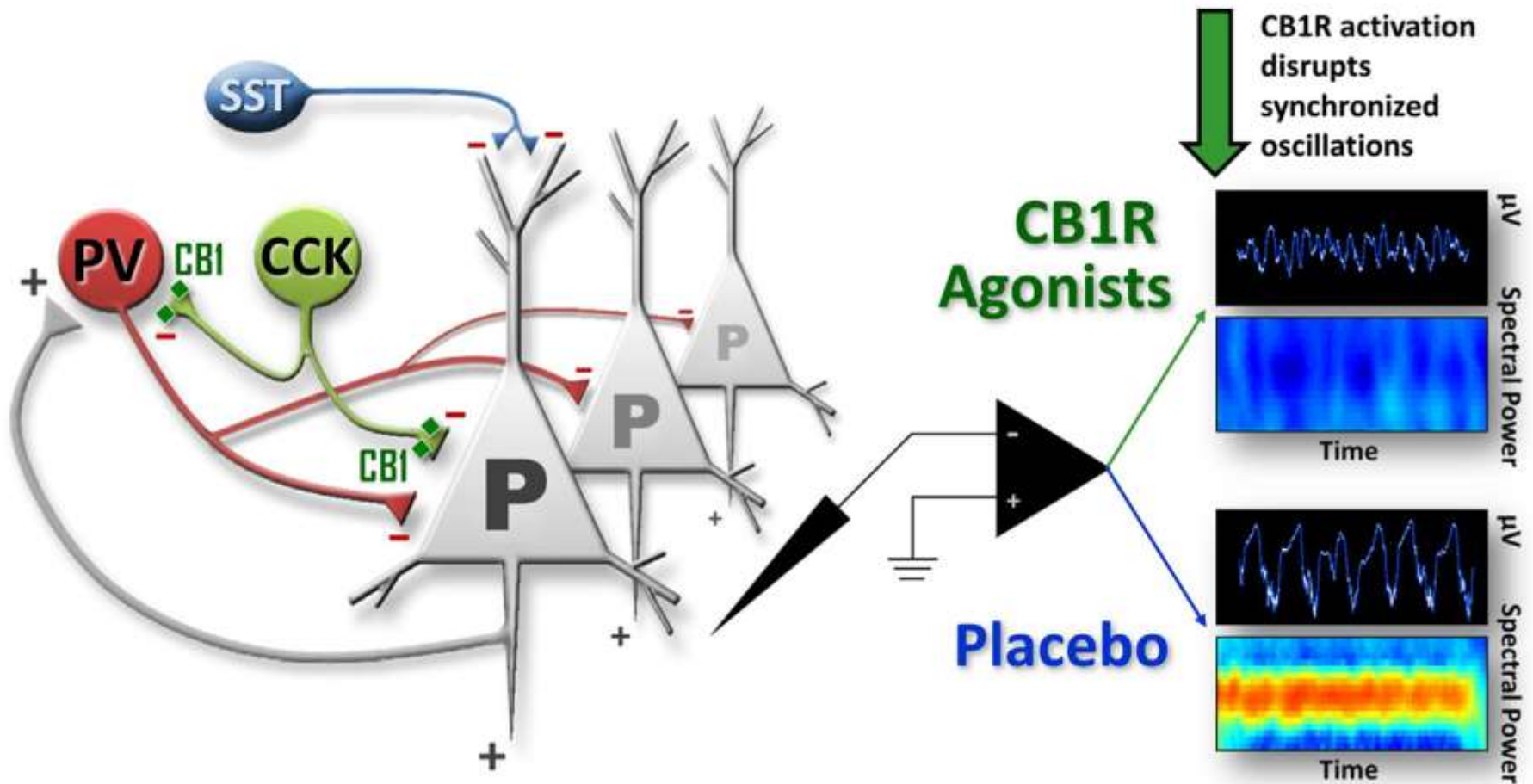
# Rôle de l'excès d'endocannabinoïdes dans la physiopathologie de la schizophrénie : la neurotransmission



**Sur le système dopaminergique**

**Sur le système glutamatergique**

# Rôle de l'excès d'endocannabinoïdes dans la physiopathologie de la schizophrénie : les oscillateurs cérébraux





# **Atteinte des phospholipides et des acides gras**



# Anomalies lipidiques membranaires dans la schizophrénie

---

- ❑ **Modification des lipides structuraux membranaires dans la schizophrénie**
  - Présente chez 50-70% des patients
  - Consiste en une modification de la composition et de la distribution des PL/AGPI
  - Cette anomalie est présente dans les membranes des tissus périphériques (GR) et centraux
  - Elle est accompagnée par un déficit en plasmalogènes de PE
  - Cette altération existe chez les sujets en 1<sup>er</sup> épisode, naïfs de traitement

# $^{31}\text{P}$ -MRS chez 11 sujets schizophrènes versus sujets sains

## Cingulaire antérieur

PCh (-)  $p = 0.01$

PE (-)  $p = 0.001$

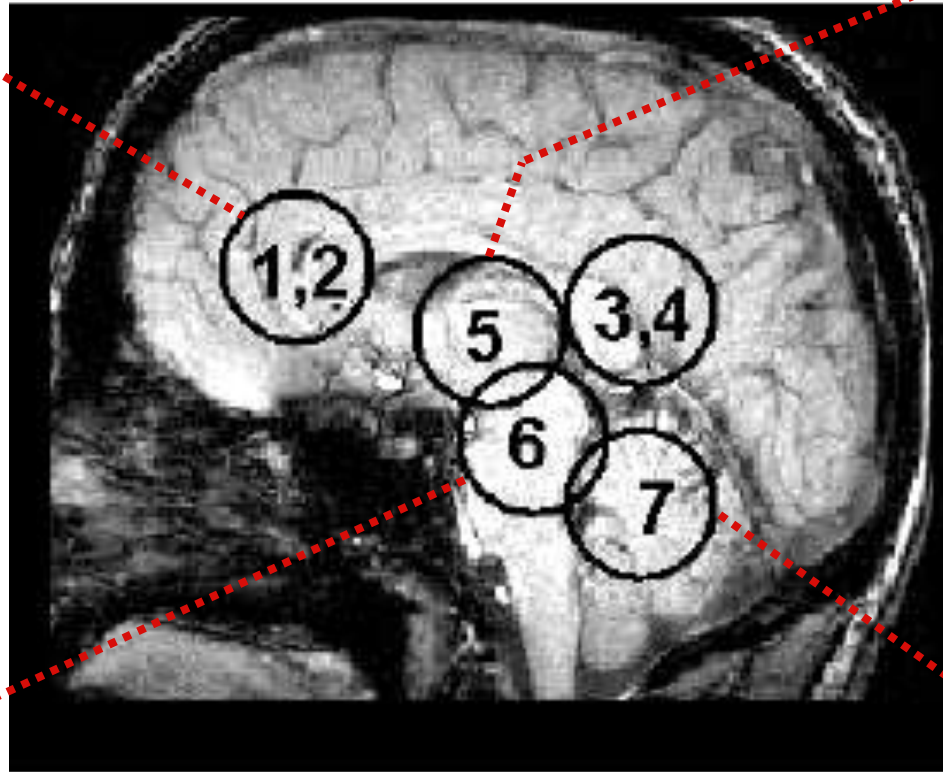
## Préfrontal D

PE (-)  $p = 0.046$

PC (-)  $p = 0.03$

## Thalamus G

PE (-)  $p = 0.001$



## Hippocampe G

PE (+)  $p = 0.02$

## Cervelet

PE (+)  $p = 0.04$

# Mesures en $^{31}\text{P}$ -MRS du métabolisme cérébral du P chez des apparentés de SCZ et des HC sans antécédents familiaux psychotiques

TABLE 1. Measures of Cerebral Phosphate Metabolism in 14 Children or Siblings of Patients With Schizophrenia (High-Risk Subjects) and 14 Comparison Subjects With No First-Degree Relative With Schizophrenia Spectrum Disorder

| Measure <sup>a</sup>  | High-Risk Subjects |      | Comparison Subjects |      | Result of Mann-Whitney U Test |       |
|---|--------------------|------|---------------------|------|-------------------------------|-------|
|   | Mean               | SD   | Mean                | SD   | U                             | p     |
| Phosphodiester (%)  | 37.59              | 4.35 | 34.87               | 2.36 | 51.0                          | 0.03* |
| Phosphomonoesters (%)   | 9.18               | 2.75 | 10.72               | 2.11 | 70.0                          | 0.21  |
| Ratio of phosphomonoesters to phosphodiesters                     | 0.25               | 0.08 | 0.31                | 0.06 | 51.5                          | 0.03* |
| Total adenosinetriphosphate (%)                                   | 34.57              | 3.22 | 34.65               | 3.58 | 93.0                          | 0.84  |
| Phosphate phosphocreatine (%)                                     | 9.93               | 1.77 | 10.97               | 1.16 | 55.0                          | 0.05  |
| Ratio of phosphate phosphocreatine to total adenosinetriphosphate | 0.29               | 0.05 | 0.32                | 0.05 | 65.0                          | 0.14  |
| Inorganic phosphate (%)   | 8.43               | 2.62 | 8.72                | 2.09 | 86.0                          | 0.60  |
| pH  | 6.99               | 0.06 | 7.01                | 0.04 | 70.0                          | 0.21  |

<sup>a</sup> Determined with phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy. Values are relative peak areas.

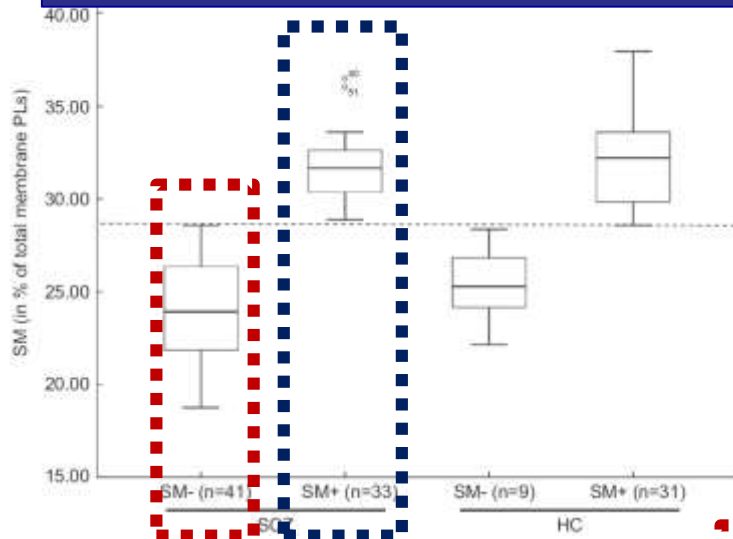
\*p<0.05.

– N = 14 mean age= 16.7

N=14 paired HC

# Déficit en SM et PL membranaires dans la schizophrénie

## Pourcentage de SM membranaire



SCZ (n = 74)

P-value

Subgroups

c/SM- (n = 41)

c/SM+ (n = 33)

Phospholipid

Mean (%)

s.d.

Mean (%)

s.d.

PE

27.12

4.23

16.53

5.48

< 0.0001

PC

38.64

5.07

45.04

5.24

< 0.0001

SM

23.92

2.69

31.66

1.76

< 0.0001

PS

10.31

3.44

6.77

1.72

< 0.0001

Plasmalogen PE

5.34

0.76

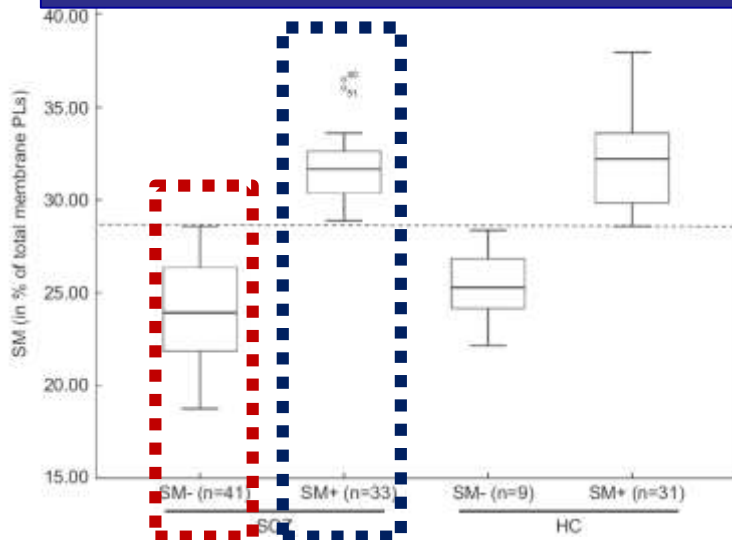
6.53

0.17

< 0.0001

# Déficit en SM membranaire et symptômes dopaminergiques dans la schizophrénie

## Pourcentage de SM membranaire



SCZ

P-value

|              | <i>c/SM- (n = 41)</i> |             | <i>c/SM+ (n = 33)</i> |             |              |
|--------------|-----------------------|-------------|-----------------------|-------------|--------------|
|              | <i>Mean</i>           | <i>s.d.</i> | <i>Mean</i>           | <i>s.d.</i> |              |
| <i>PANSS</i> |                       |             |                       |             |              |
| Total        | 53.32                 | 18.45       | 42.42                 | 10.78       | <b>0.010</b> |
| Positive     | 11.61                 | 4.86        | 9.00                  | 2.88        | <b>0.014</b> |
| Negative     | 14.71                 | 6.60        | 12.36                 | 4.84        | 0.149        |
| General      | 27.00                 | 9.72        | 21.06                 | 5.68        | <b>0.008</b> |

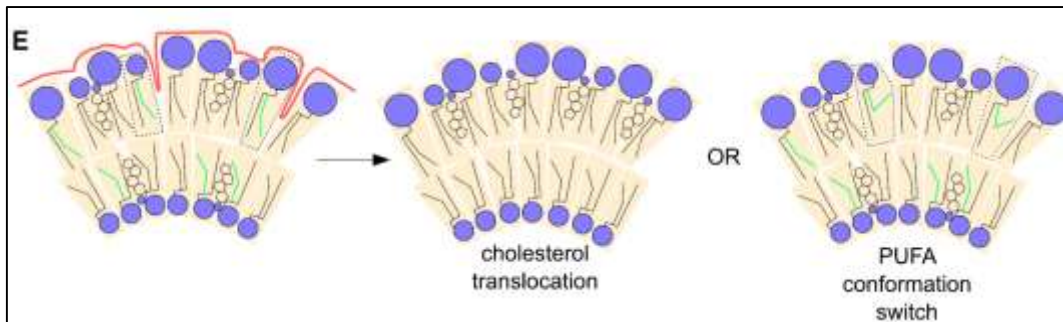
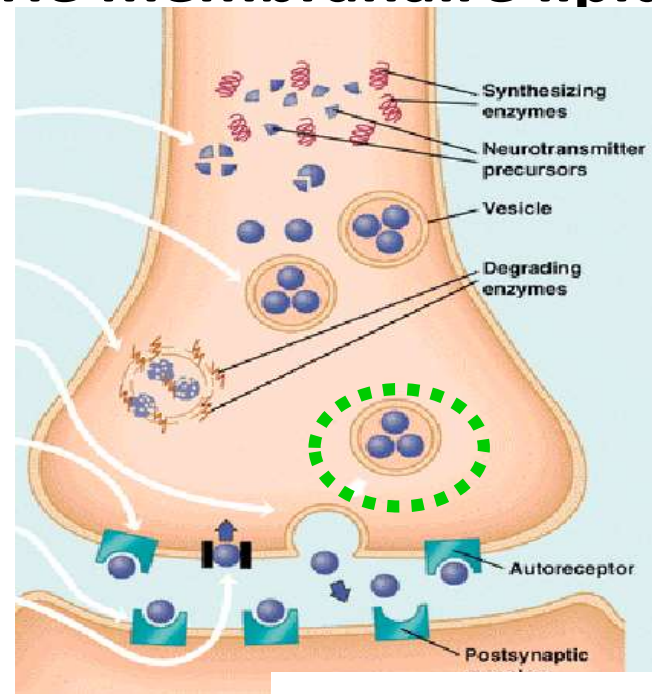
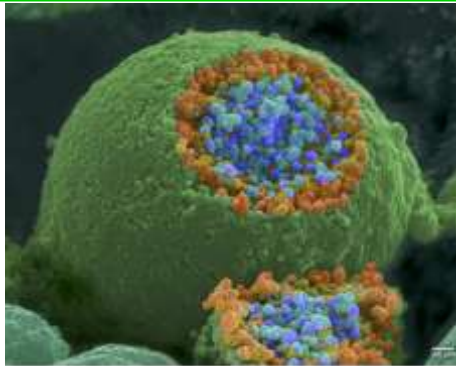
# Déficit en SM membranaire et manifestations dopaminergiques dans la schizophrénie

|                    | <i>c/SM-</i>     |             | <i>c/SM+</i>     |             |       |              |
|--------------------|------------------|-------------|------------------|-------------|-------|--------------|
|                    | <i>Mean</i>      | <i>s.d.</i> | <i>Mean</i>      | <i>s.d.</i> |       |              |
| <i>CPT-AX</i>      | ( <i>n</i> = 36) |             | ( <i>n</i> = 28) |             |       |              |
| Hit rate           | 85.71            | 23.41       | 78.57            | 28.24       | 0.729 | 0.396        |
| Reaction time mean | 498.58           | 101.4       | 584.41           | 167.54      | 4.943 | <b>0.030</b> |
| False alarm        | 9.08             | 12.86       | 6.73             | 13.85       | 4.59  | <b>0.036</b> |
| <i>SAT1</i>        | ( <i>n</i> = 26) |             | ( <i>n</i> = 21) |             |       |              |
| Response time mean | 350.8            | 88.3        | 349.43           | 94.89       | 0.01  | 0.922        |
| Imp Adap Sal       | 8.83             | 42.63       | 1.83             | 58.55       | 0.224 | 0.638        |
| Imp Aber Sal       | 31.17            | 22.56       | 22.06            | 21.19       | 2.787 | 0.102        |
| Exp Adap Sal       | 1.25             | 28.86       | 28.33            | 31.79       | 10.02 | <b>0.003</b> |
| Exp Aber Sal       | 6.83             | 7.47        | 7.86             | 14.02       | 1.758 | 0.192        |
| Money              | 853.77           | 329.93      | 792.05           | 364.02      | 0.466 | 0.498        |
| <i>WCST</i>        | ( <i>n</i> = 22) |             | ( <i>n</i> = 12) |             |       |              |
| Trials             | 106.45           | 23.09       | 89.58            | 21.25       | 4.242 | <b>0.048</b> |
| Correct responses  | 64.05            | 16.02       | 69.42            | 9.14        | 0.685 | 0.414        |
| Errors             | 42.41            | 31.28       | 20.17            | 19.05       | 5.636 | <b>0.024</b> |
| Pers responses     | 23.95            | 21.7        | 12.08            | 16.02       | 6.781 | <b>0.014</b> |
| Pers errors        | 21               | 17.55       | 11.08            | 13.71       | 6.524 | <b>0.016</b> |
| Non pers errors    | 21.41            | 18.39       | 9.08             | 6.08        | 4.86  | <b>0.035</b> |



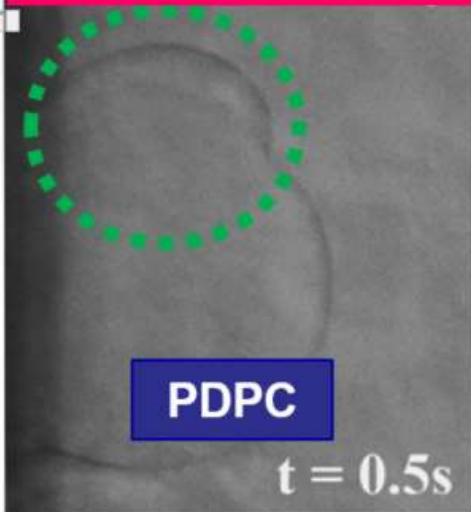
# La synapse = une machinerie membranaire lipidique

Les vésicules présynaptiques = des sphères membranaires de taille variable



Asymétrie – nature des PL - cholestérol

Bourgeonnement



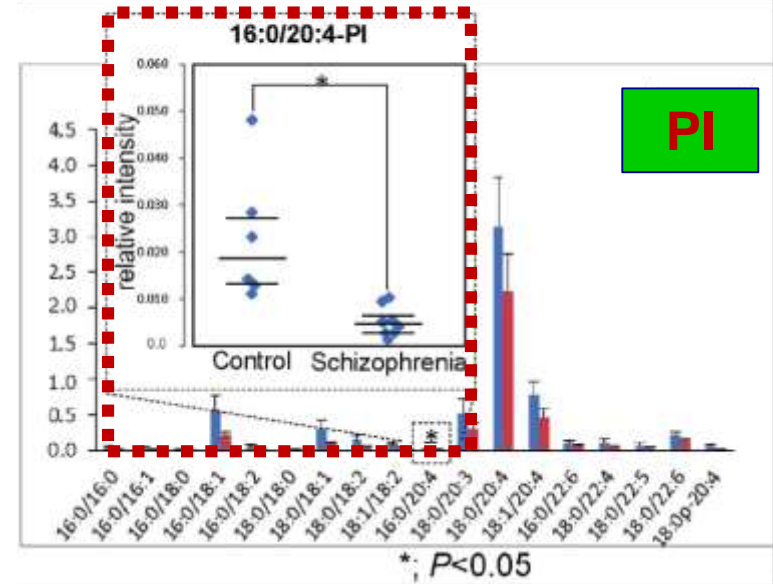
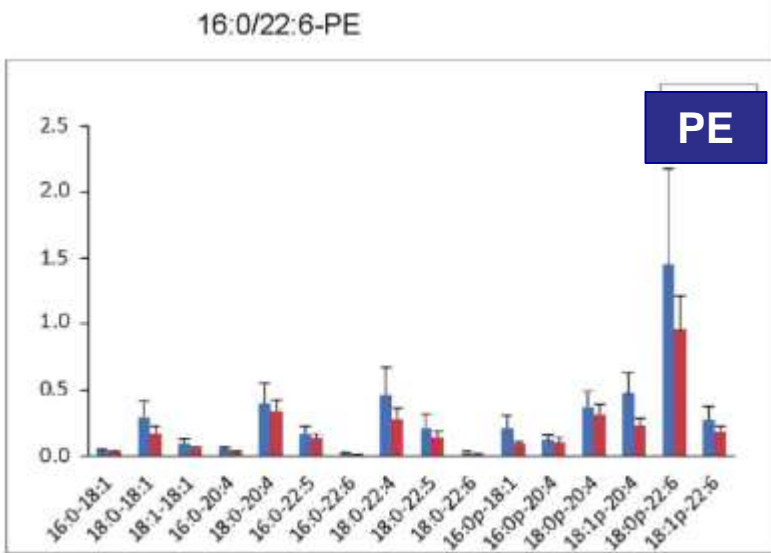
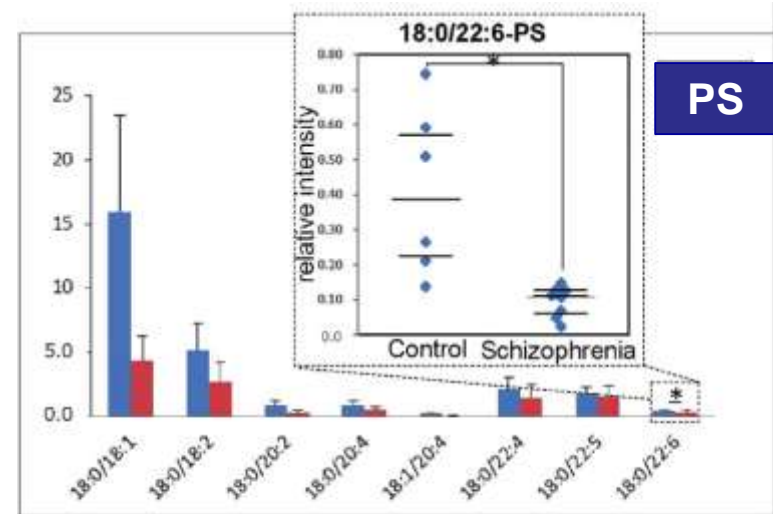
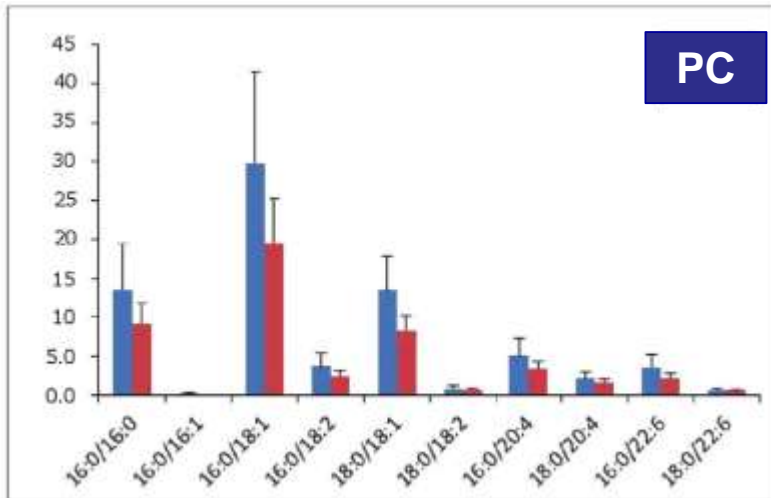


# **Autres atteinte lipidiques**

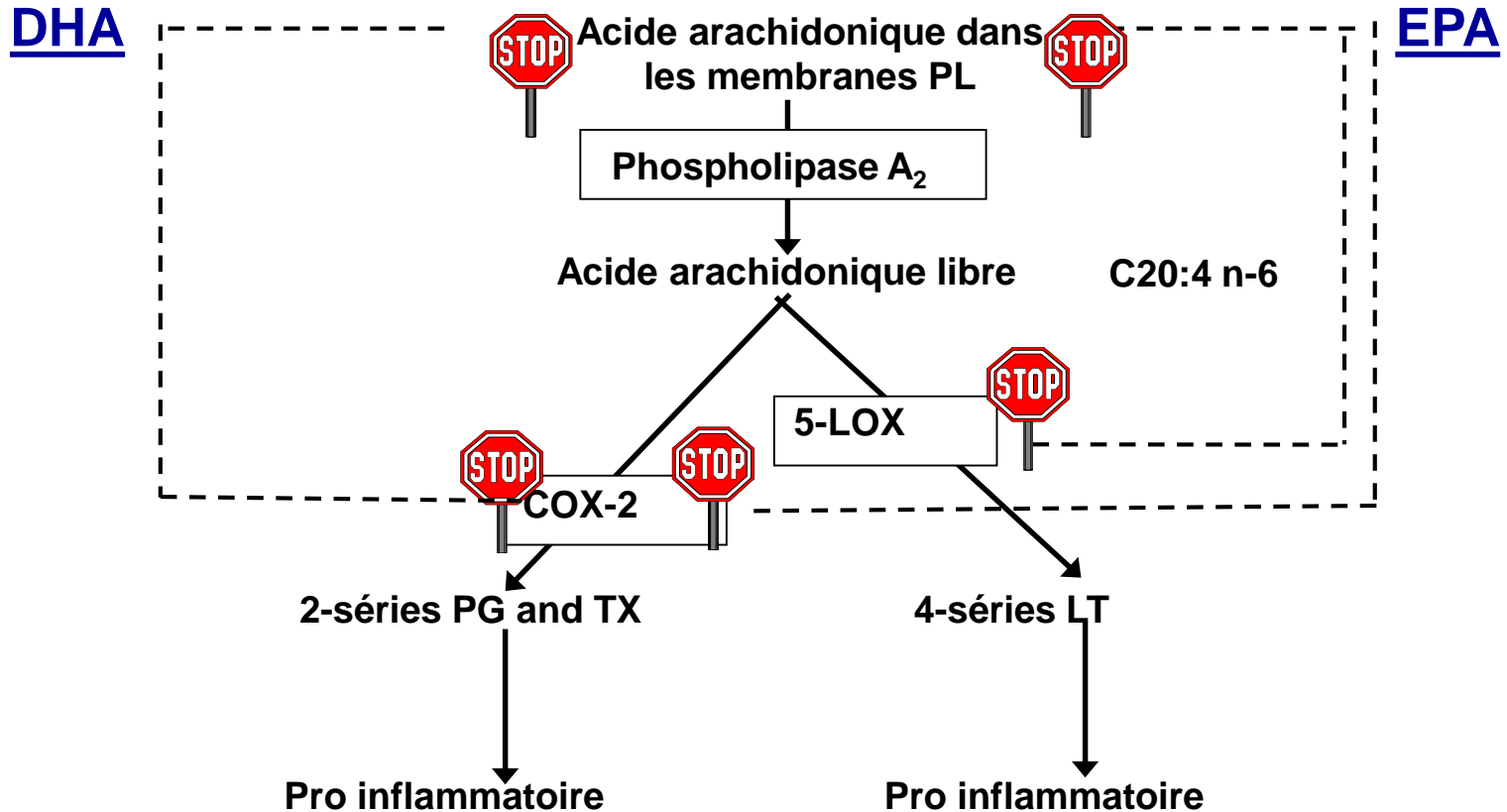


# Rôle dans la signalisation du PI

## Mesures des PL en LC-ESI/MS/MS et en imaging mass spectrometry (IMS) du CPF de SZZ (post-mortem)



# Action anti-inflammatoire des acides gras n-3



TX : thioxanthènes LT : leucotriènes PG : prostaglandine

# Conclusion

---

- ❑ Les lipides structuraux de la membrane influencent la signalisation, notamment cérébrale
- ❑ Cet effet résulte d'anomalies biophysiques de la membrane et aussi biologiques
- ❑ Ces atteintes ont probablement un effet sur d'autres troubles et peuvent favoriser le syndrome métabolique
- ❑ Dans une population de schizophrènes, on a pu mettre en évidence un sous-groupe de sujet présentant une diminution de SM et de l'ensemble des autres PL
- ❑ De nombreuses autres pistes de recherche ouvrent des horizons thérapeutiques nouveaux