

PSYCHIATRIE BIOLOGIQUE

Hyperhomocystéinémie et schizophrénie : étude cas-témoin

Hyperhomocysteinemia and schizophrenia: Case control study

H. Mabrouk^{a,*}, W. Douki^{a,b}, A. Mechri^b, M.K. Younes^a, A. Omezzine^c, A. Bouslama^c, L. Gaha^b, M.F. Najjar^a

^a Laboratoire de biochimie-toxicologie, hôpital universitaire Fattouma Bourguiba, 5000 Monastir, Tunisie

^b Service de psychiatrie, laboratoire « Vulnérabilité aux psychoses », hôpital universitaire Fattouma Bourguiba, 5000 Monastir, Tunisie

^c Laboratoire de biochimie, hôpital universitaire Sahloul, Sousse, Tunisie

Reçu le 15 juillet 2009 ; accepté le 12 août 2010

Disponible sur Internet le 26 février 2011

MOTS CLÉS

Homocystéine ;
Schizophrénie ;
Folates ;
Vitamine B12

Résumé

Objectif. — L'homocystéine (Hcys) est un acide aminé soufré, incriminé dans la genèse de différentes affections neuropsychiatriques et récemment dans la schizophrénie (SZ). Les objectifs de ce travail étaient de déterminer les concentrations plasmatiques de l'Hcys, du folate et de la vitamine B12 (vit B12), d'estimer la fréquence et la sévérité de l'hyperhomocystéinémie chez les patients schizophrènes et de rechercher les associations entre l'Hcys et les caractéristiques de ces patients.

Patients et méthodes. — Notre population d'étude comportait 61 patients schizophrènes et 46 témoins sains. La concentration plasmatique de l'Hcys a été déterminée par une méthode immunologique utilisant la polarisation de fluorescence (FPIA) adaptée sur AxSYM™ (Abbott). Le dosage de la vit B12 et des folates a été effectué par électrochimiluminescence sur Elecsys 2010™ (Roche Diagnostics).

Résultats. — Une augmentation statistiquement significative des concentrations plasmatiques de l'Hcys (16,1 µmol/L versus 10,9 µmol/L, $p=0,028$) et une diminution statistiquement significative de la folatémie (4,2 µg/L versus 8,2 µg/L, $p<0,001$) ont été trouvées chez les patients schizophrènes par rapport aux témoins. Chez les patients schizophrènes, il n'y avait pas de différence significative de l'Hcys en fonction du sexe, de l'âge, de l'ancienneté et du sous-type clinique de la maladie, alors qu'une augmentation significative de l'Hcys a été notée chez les patients sans antécédents familiaux psychiatriques ($p=0,032$). Par ailleurs, une corrélation négative entre l'Hcys et la vit B12 a été trouvée chez les patients schizophrènes ($p=0,04$).

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : hajer.mabrouk@yahoo.fr (H. Mabrouk).

KEYWORDS

Homocysteine;
Schizophrenia;
Folate;
Vitamin B12

Conclusion. — Chez les patients schizophrènes, il existe une hyperhomocystéinémie modérée, associée à l'absence d'antécédents psychiatriques familiaux et à la diminution de la vit B12. L'Hcys devrait être considérée comme un facteur à prendre en considération dans le suivi et la prise en charge chez les patients schizophrènes.

© L'Encéphale, Paris, 2010.

Summary

Objectives. — Homocysteine (Hcys) is a sulphur-containing amino acid that has been widely investigated for its putative role in neuropsychiatric disorders. Elevated plasma homocysteine levels have been associated with schizophrenia. Among other factors, low folate and vitamin B12 levels have been implicated in the increase in homocysteine. The aim of the study was to determine plasma Hcys, folate and vitamin B12, and the frequency and severity of hyperhomocysteinemia in patients with schizophrenia, and to investigate the association between Hcys and clinical features and its relationship with folate and vitamin B12 levels.

Methods. — This was a case-control study carried out on 61 (54 males and seven females, mean age = 33.3 ± 9.2) inpatients with chronic schizophrenia according to DSM-IV criteria and 46 (25 males and 21 females, mean age = 45.9 ± 14.2) healthy controls. Most of patients (90.2%) were treated by first generation antipsychotics with a mean daily dosage of 401.6 mg chlorpromazine equivalents. Total homocysteine serum levels were determined quantitatively by fluorescence-polarization immunoassay (FPIA) with an AxSYM analyzerTM (Abbott). Quantitative vitamin B12 and folate serum levels were measured with an Elecsys 2010 analyzerTM (Roche Diagnostics). Differences between patients and controls were examined using a two-way Ancova with gender and diagnosis as independent variables, adjusting for age.

Results. — Patients with schizophrenia showed higher plasma Hcys and lower plasma folate than controls (mean = $16.1 \mu\text{mol/L}$ in patients versus $10.9 \mu\text{mol/L}$ in controls; $P = 0.028$ for Hcys and $4.2 \mu\text{g/L}$ in patients versus $8.2 \mu\text{g/L}$ in controls; $P < 0.001$ for folate). Patients and controls did not differ in vitamin B12 levels. Both male and female patients had increased plasma Hcys compared to controls. Hyperhomocysteinemia (Hcys levels $> 15 \mu\text{mol/L}$) was present in 34.4% of the patients versus 15.2% in controls. The prevalence of moderate hyperhomocysteinemia (Hcys levels: $15\text{--}29 \mu\text{mol/L}$) was 26.2% and that of intermediate hyperhomocysteinemia (Hcys levels: $30\text{--}100 \mu\text{mol/L}$) was 8.2%. In patients with schizophrenia, plasma Hcys was not correlated with age ($r = 0.07$; $P = 0.56$), duration of illness ($r = -0.04$; $P = 0.78$) and did not differ with gender and clinical sub-types. Moreover, plasma Hcys was higher in patients without family history of psychiatric disorders ($19.2 \mu\text{mol/L}$) versus $12.7 \mu\text{mol/L}$ in patients with family history of psychiatric disorders ($P = 0.032$). Concerning therapeutic features, plasma Hcys did not differ with type of antipsychotic and was not related to daily dosage of antipsychotics. A negative correlation was found between plasma Hcys and vitamin B12 levels ($r = -0.26$; $P = 0.04$).

Conclusion. — These results confirm an increase of Hcys levels in schizophrenic patients and suggest that it is associated with absence of family history of psychiatric disorders and with low vitamin B12 levels. Hyperhomocysteinemia could be related to the pathophysiology of aspects of this illness. Homocysteine should be considered as a factor to consider in monitoring and management of patients with schizophrenia.

© L'Encéphale, Paris, 2010.

Introduction

L'homocystéine (Hcys) est un acide aminé soufré, intermédiaire de la synthèse de la cystéine à partir de la méthionine. L'Hcys est reméthylée en méthionine par la méthionine synthase en présence de co-facteurs, la vitamine B12 (vit B12) et les folates [1,2]. L'homocystéinémie a été investiguée dans de nombreuses pathologies neuropsychiatriques, telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et récemment la schizophrénie (SZ) [1,2,22]. La SZ est une maladie chronique ubiquitaire fréquente qui touche environ 1% de la population générale et qui débute le plus souvent chez des adolescents ou des adultes jeunes (de 15 à 35 ans) [6]. Plusieurs études ont rapporté l'augmentation des concentrations plasmatiques de l'Hcys chez les patients schizophrènes [1,4,10,12,23], alors que d'autres auteurs ont

abouti à des résultats négatifs [9,19]. Il ressort toutefois que des niveaux élevés d'Hcys pourraient contribuer à la pathogénèse de la schizophrénie [12]. Muntjewerff et al. [15] dans leur méta-analyse ont suggéré que l'augmentation de $5 \mu\text{mol}$ d'Hcys est associée à une augmentation de 70% du risque de schizophrénie. Des résultats controversés ont été rapportés concernant la relation entre l'hyperhomocystéinémie, l'âge et le sexe des patients. Peu d'études ont porté sur la relation entre l'Hcys et les caractéristiques cliniques et thérapeutiques de la schizophrénie. Sur le plan étiologique, l'hyperhomocystéinémie peut être liée à des causes génétiques par un déficit de l'activité d'enzymes de la reméthylation, principalement la méthylénetetrahydrofolate réductase (MTHFR). Les déficits en MTHFR sont caractérisés par une hyperhomocystéinémie importante et une hypométhioninémie. Les signes cliniques qui peuvent se

manifester dès la période néonatale, au cours de l'enfance, de l'adolescence, voire de l'âge adulte, incluent un retard mental, une détérioration neurologique progressive, une atrophie cérébrale et parfois des troubles psychiatriques à type de schizophrénie [5,10,20]. En effet, des polymorphismes au niveau des gènes de cette enzyme ont été identifiés chez des patients schizophrènes, notamment le C677T [2]. À côté des facteurs génétiques, l'augmentation peut être en rapport avec des carences vitaminiques essentiellement en folates, vit B12 et à moindre degré, vitamine B6 [7,10]. Ainsi, il serait important d'étudier la variation de l'Hcys en fonction de ces paramètres, puisque des interventions sont possibles en cas de déficit en folates ou en vit B12.

Les objectifs de ce travail étaient de déterminer les concentrations plasmatiques de l'Hcys, du folate et de la vit B12, d'estimer la fréquence et la sévérité de l'hyperhomocystéinémie chez les patients schizophrènes et de rechercher les associations entre l'Hcys et les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques de ces patients ainsi que sa relation avec le folate et la vit B12.

Patients et méthodes

Population d'étude

Notre étude cas-témoin a concerné 61 patients schizophrènes (54 hommes et sept femmes) âgés de 18 à 54 ans (avec un âge moyen de $33,3 \pm 9,2$ ans) recrutés dans le service de psychiatrie de l'hôpital universitaire Fattouma Bourguiba de Monastir. Ils répondaient aux critères diagnostiques du DSM-IV [3] et étaient répartis en quatre groupes selon le sous-type de la SZ: indifférenciée (43%), paranoïde (26%), désorganisée (28%) et résiduelle (3%). La majorité des patients (90,2%) inclus dans l'étude suivait un traitement à base de neuroleptiques classiques (chlorpromazine : Largactil®, lévomépromazine : Nozinan®, halopéridol : Haldol®, fluphenazine : Moditen®), avec une posologie moyenne de 401,6 mg en équivalent chlorpromazine. Cinq patients (9,8%) étaient sous neuroleptiques atypiques (amisulpride : Solian®, olanzapine : Zyprexa® et rispéridon : Risperdal®). Ces patients étaient comparés à 46 sujets témoins indemnes de pathologie physique courante (notamment cardiovasculaire) ou mentale grave (dépression, psychoses) recrutés à la banque du sang du même hôpital universitaire (25 hommes et 21 femmes) âgés de 29 à 57 ans (avec un âge moyen de $45,9 \pm 14,2$ ans).

Méthodes

Pour les patients, les renseignements relatifs aux données épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques ont été obtenus à l'aide d'un questionnaire réalisé au cours d'un entretien clinique, et les données recueillies par le biais d'une fiche comportant des items concernant les caractéristiques sociodémographiques, les habitudes de vie, les antécédents personnels et familiaux, les données cliniques et thérapeutiques et les résultats des analyses biologiques. Chez les sujets témoins, les pathologies physiques courantes (diabète, maladie cardiovasculaire) ou mentales graves

(dépression majeure ou psychoses) ont été éliminées par l'interrogatoire et l'examen clinique.

Pour chaque sujet, 5 mL de sang ont été prélevés sur héparinate de lithium et 5 mL sur EDTA/K₃. Tous les spécimens ont fait l'objet d'un étiquetage avant leur acheminement au laboratoire où ils ont été centrifugés, séparés en aliquotes de 1 mL, puis conservés à -20°C . Nous avons dosé l'Hcys plasmatique par FPIA sur l'analyseur AxSYM™ (Abbott). Le dosage de la vit B12 et des folates a été effectué par électrochimiluminescence sur Elecsys 2010™ (Roche Diagnostics).

Analyse des données

L'analyse des données a été effectuée avec le logiciel SPSS 10.0 (Statistical Package for Social Sciences) [21]. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart-type ($M \pm ET$). Pour l'interprétation des valeurs de l'Hcys, nous avons retenu les seuils suivants [7] :

- l'Hcys plasmatique est considérée normale pour des valeurs comprises entre 5 et 15 $\mu\text{mol/L}$;
- les valeurs supérieures à 15 $\mu\text{mol/L}$ ont été réparties en trois intervalles pour lesquels l'hyperhomocystéinémie est considérée modérée (15–29 $\mu\text{mol/L}$), intermédiaire (30–100 $\mu\text{mol/L}$) ou sévère (supérieure à 100 $\mu\text{mol/L}$).

Étant donné les différences au niveau des variables démographiques (sur-représentation des hommes chez les patients et âge plus avancé chez les témoins), la comparaison entre les deux groupes d'étude a été réalisée par une analyse Ancova avec ajustement en fonction de l'âge et du sexe. Pour l'étude des associations entre les concentrations de l'Hcys et les caractéristiques cliniques et thérapeutiques des patients, nous avons utilisé le test *t* de Student et le coefficient de corrélation de Pearson. La différence était considérée significative pour $p < 0,05$.

Résultats

Les concentrations plasmatiques de l'Hcys étaient significativement plus élevées dans la population de SZ par rapport à la population témoin ($F_{1-102} = 5,0$; $p = 0,028$). Une diminution statistiquement significative des concentrations plasmatiques des folates était constatée chez les patients schizophrènes par rapport aux témoins sains ($F_{1-102} = 27$; $p < 0,001$). En revanche, la différence n'était pas significative pour les concentrations de la vit B12 entre les patients et les témoins (Tableau 1).

L'hyperhomocystéinémie était présente chez 34,4% des patients contre 15,2% chez les témoins ($\text{Khi}^2 = 5,01$; $p = 0,02$). La prévalence de l'hyperhomocystéinémie modérée était de 26,2% et celle de l'hyperhomocystéinémie intermédiaire de 8,2%. Nous n'avons pas trouvé d'hyperhomocystéinémie sévère (Fig. 1).

En fonction des caractéristiques sociodémographiques, les concentrations plasmatiques de l'Hcys n'étaient pas différentes en fonction du sexe, à la fois chez les patients et les témoins, mais étaient différentes entre les patients et les témoins pour les deux sexes (chez les hommes : $t = 1,95$, $p = 0,05$; chez les femmes : $t = 2,2$, $p = 0,01$) (Fig. 2).

Tableau 1 Comparaison des concentrations plasmatiques de l'homocystéine, des folates et de la vitamine B12 entre les groupes d'étude.

Paramètres biologiques	Témoins sains (<i>n</i> = 46)	Patients schizophrènes (<i>n</i> = 61)	Ancova ^a <i>F</i> ₁₋₁₀₂	<i>p</i>
<i>Homocystéine</i> ($\mu\text{mol/L}$)				
M ± ET	10,9 ± 4,3	16,0 ± 12,0	5,0	0,028
Min	5,1	6,4	—	—
Max	14,7	64,1	—	—
<i>Folates plasmatiques</i> ($\mu\text{g/L}$)				
M ± ET	8,2 ± 3,2	4,2 ± 2,2	27	< 0,001
Min	3,8	2,4	—	—
Max	17,3	6,7	—	—
<i>Vitamine B12 plasmatiques</i> ($\mu\text{g/L}$)				
M ± ET	399 ± 243	340 ± 176	1,5	0,22
Min	15	127	—	—
Max	604	1200	—	—

M : moyenne ; ET : écart-type.

^a Ancova avec ajustement en fonction de l'âge et du sexe.

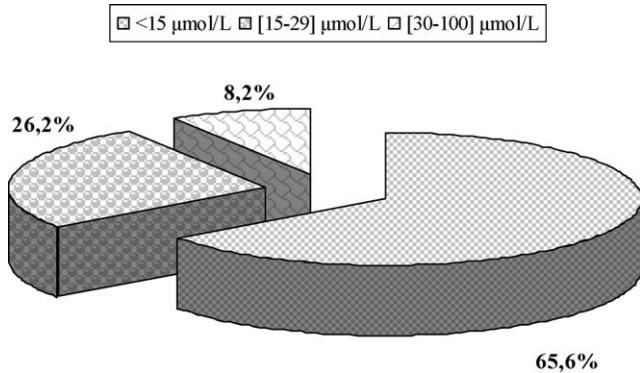


Figure 1 Répartition des patients schizophrènes selon les valeurs de l'homocystéinémie.

Nous n'avons pas trouvé de corrélation significative entre l'Hcys et l'âge ($r = 0,07$; $p = 0,56$).

L'homocystéinémie est significativement plus élevée chez les fumeurs schizophrènes que chez les fumeurs témoins ($p = 0,036$).

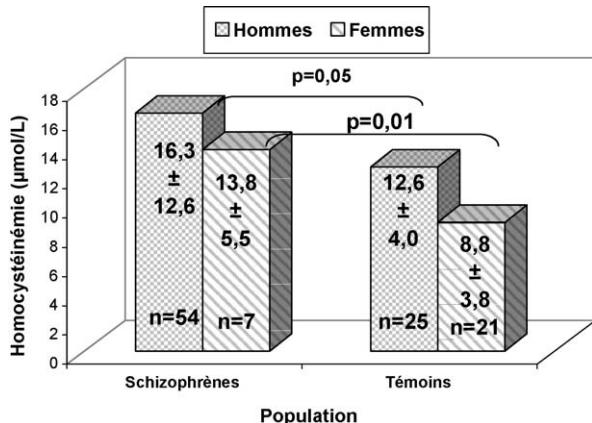


Figure 2 Comparaison des concentrations plasmatiques de l'homocystéinémie en fonction du sexe.

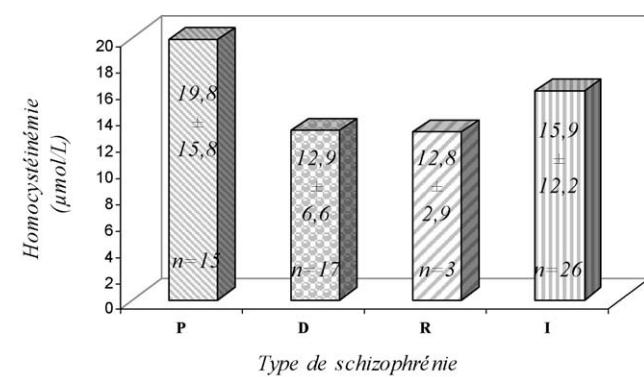
La concentration plasmatique moyenne de l'Hcys était plus élevée chez les patients sans antécédents familiaux psychiatriques ($19,2 \pm 15,8 \mu\text{mol/L}$) avec une différence statistiquement significative par rapport aux autres patients ayant ces antécédents ($12,7 \pm 4,0 \mu\text{mol/L}$) ($t = 2,2$; $p = 0,032$).

En fonction du sous-type de la schizophrénie, l'Hcys était plus élevée dans la schizophrénie paranoïde par rapport aux autres sous-types de la schizophrénie et surtout par rapport à la schizophrénie désorganisée, mais cette différence n'était pas significative ($F_{3-58} = 0,70$; $p = 0,59$) (Fig. 3).

Nous n'avons pas trouvé de corrélation entre l'Hcys et l'ancienneté de la maladie ($r = -0,04$; $p = 0,78$).

Nous n'avons pas trouvé de relations significatives des concentrations plasmatiques de l'Hcys ni avec la nature du traitement neuroleptique (classique versus atypique) ($t = 0,30$; $p = 0,67$), ni avec sa posologie en équivalent chlorpromazine ($r = 0,09$; $p = 0,41$).

Par ailleurs, une corrélation négative était trouvée entre l'Hcys et la vit B12 ($r = -0,26$; $p = 0,04$). En revanche, il



* P : SZ Paranoïde, D : SZ Désorganisée, R : SZ Résiduelle, I : SZ Indifférenciée

Figure 3 Comparaison des concentrations d'homocystéine en fonction du sous-type de la schizophrénie. * P : SZ paranoïde ; D : SZ désorganisée ; R : SZ résiduelle ; I : SZ indifférenciée.

n'y avait pas de corrélation avec les folates ($r = -0,12$; $p = 0,36$).

Discussion

Nos résultats montrent que l'Hcys plasmatique était plus élevée chez les patients schizophrènes (16,1 $\mu\text{mol/L}$) par rapport aux témoins (10,9 $\mu\text{mol/L}$). Ces résultats concordent avec ceux de Susser et al. [23] qui ont rapporté une augmentation significative de l'Hcys chez 30 patients schizophrènes et schizo-affectifs (10,7 $\mu\text{mol/L}$) par rapport à 33 sujets sains (7,7 $\mu\text{mol/L}$). Pour Haidemenos et al. [10], une augmentation de l'Hcys a été trouvée chez 97 schizophrènes chroniques (15,4 $\mu\text{mol/L}$) par rapport à 103 sujets sains (11,5 $\mu\text{mol/L}$). Akanji et al. [2] ont rapporté une augmentation significative de l'Hcys chez 207 patients schizophrènes d'origine arabe. De même, Adler Nevo et al. [1] ont rapporté une augmentation significative de l'Hcys chez des adolescents schizophrènes (15,4 $\mu\text{mol/L}$) par rapport aux témoins (9,8 $\mu\text{mol/L}$).

En fait, les mécanismes expliquant l'implication de l'hyperhomocystéinémie dans l'étiopathogénie de la schizophrénie sont multiples. Ainsi, selon Ho et al. [11] et Haidemenos et al. [10], l'Hcys affecterait le système glutamatergique au niveau des récepteurs NMDA, sachant que ce système joue un rôle important dans la pathogénèse de la SZ [4,14,16]. De plus, la SZ est caractérisée par un état de stress oxydant [8]. En effet, Applebaum et al. [4] ont rapporté que l'Hcys peut entraîner une dégradation de l'ADN et des processus d'apoptose, suggérant une relation entre les processus d'apoptose et la SZ.

Par ailleurs, la folatémie était significativement plus basse chez les patients schizophrènes par rapport aux témoins ($p < 0,001$). Conformément à nos résultats, une hyperhomocystéinémie et une diminution de la folatémie ont été associées avec la SZ dans plusieurs études. En effet, Regland et al. [18], Stahl et al. [22] ont rapporté une augmentation significative de l'Hcys et une diminution significative de la folatémie chez des patients ayant des syndromes schizophréniques par rapport à des sujets témoins. En revanche, Akanji et al. [2] n'ont pas trouvé de différence significative de la folatémie entre les deux groupes.

Pour la vit B12, nous n'avons pas trouvé de différence significative entre les patients schizophrènes et les témoins. Ce résultat concorde avec celui de Akanji et al. [2] qui n'ont pas observé de variation significative de la vit B12 entre les deux groupes.

Dans notre étude, la prévalence de l'hyperhomocystéinémie chez les patients schizophrènes était de 34,4% contre 15,2% chez les témoins. Elle était modérée dans 26,2% des cas. Dans l'étude de Adler Nevo et al. [1], l'hyperhomocystéinémie a concerné 45,5% des patients contre 5,9% des témoins. D'autres auteurs [4,12] ont rapporté l'existence d'une hyperhomocystéinémie modérée ou intermédiaire chez les patients schizophrènes, notamment de sexe masculin.

L'étude des variations de l'Hcys selon le sexe n'a pas montré de différence significative dans notre population. En effet, aussi bien pour les patients de sexe masculin que pour ceux de sexe féminin, l'Hcys était significativement plus élevée par rapport aux sujets témoins du

même sexe. À l'inverse, plusieurs auteurs [2,4,10,12,22] ont noté une hyperhomocystéinémie plus marquée chez les patients schizophrènes de sexe masculin. Plusieurs études suggèrent que cette différence serait liée aux stéroïdes sexuels. Ainsi, l'augmentation plus importante de l'Hcys chez les patients de sexe masculin pourrait être expliquée par l'absence de l'effet réducteur des estrogènes [13]. L'élévation de la concentration plasmatique de l'Hcys peut contribuer à des atrophies cérébrales [20] qui seront plus marquées chez les patients schizophrènes de sexe masculin. En accord avec nos résultats, Haidemenos et al. [10] ont prouvé une augmentation significative de l'homocystéinémie chez les femmes schizophrènes, suggérant que l'hyperhomocystéinémie serait un facteur de risque pour la schizophrénie, indépendamment du sexe.

Chez nos patients schizophrènes, les concentrations plasmatiques moyennes de l'Hcys ne variaient pas significativement avec l'âge. Applebaum et al. [4] ont également conclu que l'augmentation de l'Hcys était sans rapport avec l'âge. En revanche, Levine et al. [12], Stahl et al. [22] et Haidemenos et al. [10] ont remarqué une prédominance de l'hyperhomocystéinémie chez les hommes âgés de moins de 50 ans.

Dans notre étude, nous n'avons pas trouvé de variations significatives des concentrations plasmatiques de l'Hcys selon le sous-type de la SZ ou l'ancienneté de la maladie. Récemment, Petronijević et al. [17] n'ont pas trouvé une différence significative entre les patients schizophrènes avec prédominance des symptômes positifs versus prédominance des symptômes négatifs.

Par ailleurs, nous avons noté une augmentation significative de l'Hcys chez les sujets sans antécédents familiaux psychiatriques par rapport à ceux qui en ont. Ce résultat serait en faveur d'une implication de l'hyperhomocystéinémie dans les formes non familiales de la maladie. En effet, cette hyperhomocystéinémie peut être expliquée par l'influence de certains facteurs environnementaux tels que les apports nutritionnels, le tabagisme, la consommation excessive de café, l'alcoolisme et la réduction de l'exercice physique notamment chez cette population [12,22].

Cependant, Akanji et al. [2] ont rapporté une hyperhomocystéinémie plus marquée chez les patients ayant des antécédents familiaux psychiatriques, qui serait en rapport avec une mutation fréquente portant sur le gène codant pour la MTHFR (C677T).

Selon la nature du traitement, nous n'avons pas trouvé de différence significative de l'homocystéinémie. Selon Stahl et al. [22], l'homocystéinémie était plus élevée chez les schizophrènes traités par l'acide valproïque et la carbamazépine, ce qui a été aussi confirmé par Adler Nevo et al. [1]. En revanche, pour Regland et al. [18], l'augmentation de l'Hcys n'était pas en rapport avec la nature de la médication.

Nos résultats ont montré aussi une corrélation négative de l'Hcys avec la vit B12 ($r = -0,27$; $p = 0,04$) chez les patients schizophrènes à l'instar des résultats de Haidemenos et al. [10] qui ont rapporté une corrélation négative de l'Hcys avec les folates ($r = -0,34$; $p = 0,001$) et avec la vit B12 ($r = -0,20$; $p = 0,05$). En fait, selon Haidemenos et al. [10] et Levine et al. [12], l'hyperhomocystéinémie

est souvent la conséquence des troubles du métabolisme des folates et de la vit B12 chez la population SZ. Elle peut être contrôlée par une supplémentation vitaminique à base d'acide folique et de vit B12.

Par ailleurs, certaines limites méthodologiques devraient être prises en considération dans l'interprétation de nos résultats. La taille des groupes étudiés était relativement réduite, limitant la puissance statistique des tests utilisés. Chez les témoins, les antécédents de troubles mentaux ont été recherchés et éliminés uniquement par les données de l'interrogatoire sans recours à des outils d'évaluation appropriés. L'absence d'appariement entre les patients et les témoins était une autre limite que nous avons tenté de la contourner en ajustant en fonction de l'âge et du sexe lors de la comparaison entre les groupes. Enfin, il faut aussi mentionner l'existence des variables de confusion qui peuvent interférer avec la relation entre l'Hcys et les caractéristiques de la maladie.

Conclusion

Plus du tiers des patients schizophrènes présentent une hyperhomocystéinémie, le plus souvent modérée, sans rapport avec l'âge et le sexe des patients. L'augmentation de l'Hcys ne semble pas être influencée par le sous-type et la durée de la SZ et serait associée à l'absence d'antécédents psychiatriques et à la diminution de la vit B12, suggérant l'implication probable des facteurs environnementaux dans notre population.

L'Hcys pourrait être considérée comme un facteur à prendre en considération chez les patients schizophrènes. Même si son dosage n'a pas d'intérêt diagnostique ou thérapeutique confirmé, il serait souhaitable de l'intégrer dans le bilan de suivi biologique chez les patients schizophrènes dans la mesure où l'hyperhomocystéinémie, quelle que soit son étiologie, représente un facteur de risque cardiovasculaire indépendant.

Conflit d'intérêt

L'auteur déclare qu'il n'y a pas de conflits d'intérêts.

Références

- [1] Adler Nevo G, Meged S, Sela BA, et al. Homocysteine levels in adolescent schizophrenia patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16:588–91.
- [2] Akanji AO, Ohaeri JU, Al-Shammri SA, et al. Association of blood homocysteine concentrations in arab schizophrenic patients. *Clin Biochem* 2007;40:1026–31.
- [3] American Psychiatric Association. *DSM IV, critères diagnostiques* (Washington DC, 2000). Paris: Masson; 2000. Traduction française par JD Guelfi et al.
- [4] Applebaum J, Shimon H, Sela BA, et al. Homocysteine levels in newly admitted schizophrenic patients. *J Psychiatr Res* 2004;38:413–6.
- [5] Brown AS, Susser E. Homocysteine and schizophrenia: from prenatal to adult life. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:1175–80.
- [6] Demily C, Thibaut F. Facteurs de risque environnementaux à la schizophrénie. *Ann Med Psychol* 2008;166:606–11.
- [7] Demuth K. Homocystéine et prévention cardiovasculaire chez le sujet âgé. *Ann Biol Clin* 2001;59:465–8.
- [8] Fendri C, Mechri A, Khiari G, et al. Oxidative stress involvement in schizophrenia pathophysiology: a review. *Encéphale* 2006;32:244–52.
- [9] Goff DC, Bottigheri T, Arming E, et al. Folate, homocysteine, and negative symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161:1705–8.
- [10] Haidemenos A, Kontis D, Gazi A, et al. Plasma homocysteine, folate and B12 in chronic schizophrenia. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:1289–96.
- [11] Ho PI, Ortiz D, Rogers E, et al. Multiple aspects of homocysteine neurotoxicity: glutamate excitotoxicity, kinase hyperactivation and DNA damage. *J Neurosci Res* 2002;70:694–702.
- [12] Levine J, Stahl Z, Sela BA, et al. Elevated homocysteine levels in young male patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002;159:1790–2.
- [13] Madsen JS, Kristensen SR, Klitgaard NA, et al. Effect of long-term hormone replacement therapy on plasma homocysteine in postmenopausal women: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:33–9.
- [14] Mechri A, Saoud M, Khiari G, et al. Glutaminergic hypothesis of schizophrenia: clinical research studies with ketamine. *Encéphale* 2001;27:53–9.
- [15] Muntjewerff JW, Kahn RS, Blom HJ, et al. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase and risk of schizophrenia: a meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2006;11:143–9.
- [16] Nguimfack Mbodie PC. Do the glutamate excitotoxicity theory and potential free radicals implication in schizophrenia aetiopathogenesis provide a new enlightenment to links between: genome, environment and biology in the determinism of that disorder? *Encéphale* 2002;28:147–53.
- [17] Petronijević ND, Radonjić NV, Ivković MD, et al. Plasma homocysteine levels in young male patients in the exacerbation and remission phase of schizophrenia. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:1921–6.
- [18] Regland B, Johansson BV, Grenfeldt B, et al. Homocystinemia is a common feature of schizophrenia. *J Neural Transm Gen Sect* 1995;100:165–9.
- [19] Reif A, Schneider MF, Kamolz S, et al. Homocystinemia in psychiatric disorders: association with dementia and depression, but not schizophrenia in female patients. *J Neural Transm* 2003;110:1401–11.
- [20] Sachdev PS. Homocysteine and brain atrophy. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:1152–61.
- [21] SPSS 10.0. Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for windows, version 10.0. Chicago, IL: SPSS Inc; 1994.
- [22] Stahl Z, Belmaker RH, Friger M, et al. Nutritional and life style determinants of plasma homocysteine in schizophrenia patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15:291–5.
- [23] Susser E, Brown AS, Klonowski E, et al. Schizophrenia and impaired homocysteine metabolism: a possible association. *Biol Psychiatry* 1998;44:141–3.