

République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة أبو بكر بلقايد- تلمسان
Université ABOUBEKR BELKAID – TLEMCEM
كلية علوم الطبيعة والحياة، وعلوم الأرض والكون
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, et des Sciences de la Terre et
de l'Univers
Département de Biologie



MÉMOIRE

Présenté par
Lemdani Wissem yousra

En vue de l'obtention du
Diplôme de MASTER
En Biologie Moléculaire et Cellulaire

Thème

**Activité de la glutathion peroxydase érythrocytaire chez
des patients schizophrènes de la wilaya de Tlemcen**

Évalué le 07/2021 devant le jury composé de :

Examinatrice 1	Dali Sahi Majda	Professeur	Université de Tlemcen
Examineur 2	Harek Yahia	Professeur	Université de Tlemcen
Encadrant	Medjati Nouria	Professeur	Université de Tlemcen

Année universitaire :2020-2021

Résumé :

La schizophrénie est une maladie psychiatrique caractérisée par des troubles de santé mentale complexes et chroniques, notamment des délires, des hallucinations, des troubles de la parole ou du comportement et des capacités cognitives altérées. La glutathion peroxydase érythrocytaire (GPx 1) protège les cellules contre les radicaux libres produits par le stress oxydatif. En effet, les radicaux libres provoquent la peroxydation des lipides, l'oxydation des protéines et des lésions au niveau de l'ADN et par conséquent des dommages cellulaires qui peuvent amener à la schizophrénie. Ces enzymes jouent un rôle primordial dans le cerveau. Cette étude est consacrée à l'activité de la GPx 1 chez les patients atteints de la schizophrénie dans la wilaya de Tlemcen.

La population d'étude est à prédominance masculine. La mesure de l'activité de la GPx érythrocytaire est de $114,33 \pm 29,10$ U / g Hb et $105,75 \pm 38,75$ U / g Hb pour les cas et les témoins respectivement ($P > 0,05$).

Ces résultats montrent une augmentation de l'expression de la GPx1 chez les schizophrènes par rapport aux témoins qu'il conviendrait de confirmer par des études ultérieures et avec un échantillon plus important.

Mots clés: schizophrénie ; stress oxydatif ; glutathion peroxydase érythrocytaire

Abstract :

Schizophrenia is a psychiatric illness characterized by complex and chronic mental health disorders, including delusions, hallucinations, speech or behavior disturbances, and impaired cognitive abilities. Erythrocyte glutathione peroxidase (GPx 1) protects cells against free radicals produced by oxidative stress. This is because free radicals cause lipid peroxidation, protein oxidation and DNA damage and therefore cell damage that can lead to schizophrenia. These enzymes play an essential role in the brain. This study is devoted to the activity of GPx 1 in patients with schizophrenia in the wilaya of Tlemcen. The study population is predominantly male. The measurement of erythrocyte GPx activity is 114.33 ± 29.10 U / g Hb and 105.75 ± 38.75 U / g Hb for cases and controls respectively ($P > 0.05$).

These results show an increase in the expression of GPx1 in schizophrenics compared to controls which should be confirmed by subsequent studies and with a larger sample.

Key Words: schizophrenia; oxidative stress; erythrocyte glutathione peroxidase

ملخص:

لفصام هو مرض نفسي (اضطراب معقد ومزمن للصحة العقلية) يتميز بسلسلة من الأعراض ، بما في ذلك الأوهام والهلوسة واضطرابات الكلام أو السلوك وضعف القدرات المعرفية. يحمي GPx الخلايا من الجذور الحرة الناتجة عن الإجهاد التأكسدي. وذلك لأن الجذور الحرة تسبب أكسدة الدهون وأكسدة البروتين وتلف الحمض النووي ، وبالتالي تلف الخلايا الذي يؤدي إلى مرض انفصام الشخصية. تلعب هذه الإنزيمات دورًا أساسيًا في الدماغ هذه الدراسة مخصصة لنشاط GPx في كرات الدم الحمراء عند مرضى الفصام ، مجتمع الدراسة هم في الغالب من الذكور.

قياس نشاط GPx في كرات الدم الحمراء ، المعبر عنه في U / gHb هو 114.3280 ± 29.09667 U / g Hb و 105.7500 ± 38.75821 U / g Hb للحالات والضوابط على التوالي. تُظهر هذه النتائج زيادة في التعبير عن GPx1 عند مرضى الفصام مقارنةً بالضوابط التي يجب تأكيدها من خلال الدراسات اللاحقة ومع المزيد من العينات الكلمات المفتاحية: الفصام-الإجهاد التأكسدي-انزيم غلوتاتيون بيروكسيداز في كريات الدم الحمراء

Dédicaces

Je dediee ce mémoire a mes chers parent(Leila et djawed) qui attend ce moment depuis que je suis jeune

A mes freres adorables, que dieu vous protège

A mes chers 2 amis(wissem et sanaa)

Merci a vous tous

Remerciements

Nous remercions tout d'abord, ALLAH de nous avoir donné la force et la volonté d'accomplir ce modeste travail

Nous tenons à remercier notre encadreur Mme DENNOUNI-MEDJATI N maître de conférences A à l'Université de Tlemcen, qui nous a guidé dans notre travail et nous a aidé à trouver des solutions pour avancer

Nous tenons à remercier Mme DALI-SAHIM, maître de conférences A à l'Université de Tlemcen, pour l'honneur qu'elle nous a fait en présidant le jury de ce mémoire

Merci à tous les patients malades qui souffrent en silence et répètent le dicton : la santé est une couronne sur les sains, seuls les malades peuvent la voir

Je vous souhaite que dieu vous guérisse

Liste de figure :

Figure	Liste	N°
Figure 01	interaction entrer production des radicaux libres et anomalie membranaire dans la schizophrénie	09
Figure02	Voie antioxydante en deux étapes	10
Figure 03	Structure cristallographique de GPx1	12
Figure 04	Structure cristallographique de GPx1	12
Figure 05	Structure cristalline de la glutathion peroxydase humaine 3	14
Figure06	Structure cristallographique de la SeCys contenue du GPX4 humain	15
Figure07	histogramme représente l'activité professionnelle pour les sujets	25
Figure08	histogramme de niveau d'instruction chez les sujets étudiée atteint de la schizophrénie en %	26

Liste de tableau

Tableau	Liste	N°
Tableau 01	Caractéristiques de la population étudiée	22
Tableau02	caractéristique de l'état de l'activité professionnelle en %	23
Tableau03	caractéristique de niveau d'instruction en %	23
Tableau04	représente l'impacte de la consanguinité les sujets étudiée en %(des schizophrènes)	24
Tableau05	représente l'impacte de tabac sur les sujet étudiée en %(des schizophrènes)	24
Tableau06	représente l'impact de drogue sur les sujets étudiée(des schizophrènes) en %	25

Liste d'abréviation

GPx :glutathion peroxydase

GPx1 glutathion peroxydase1

DSM-5 :Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

COMT :la catéchol-O-méthyl transférase

COMTD1 : catéchol O-méthyl transférase contenant la protéine 1

GABA :l'acide gamma-Amin butyrique

GAD 67 :décarboxylation du glutamate

RS :chaîne réactive

ADN :Acide désoxyribonucléique

ATP :l'adénosine triphosphate

ROS :espèce réactive de l'oxygène

NMDAR : récepteur N-méthyl -D-aspartate

NO : monoxyde d'azote

CO3 : carbonate

NO2 : dioxyde d'azote

SOD :le superoxyde dismutases

CAT :la catalase

APGI :acide gras polyinsaturée

GSH :glutathion

O2- :radical peroxyde

H2O2 :superoxyde d'hydrogène

RBC :cell globule rouge

Cys :cystéine

SeCys :sélénocystéine

Asn :l'asparagine

Gln :la glutamine

Trp :le tryptophane

GSSG : disulfure de la glutathion

c-Abl et Arg :La tyrosine kinases non réceptrices

Se :sélénium

l'ARNm :Acide ribonucléique messenger

TBARS :l'acide Thio barbiturique

NADPH :Nicotinamide adénine di nucléotidephosphate

Tableau des matières

Introduction Générale :	1
-------------------------------	---

CHAPITRE I

Synthèse bibliographique.

1 Définition.....	3
2. Description des phases de la schizophrénie	3
2.1 Les symptômes.....	3
2.2 Diagnostic de la schizophrénie	4
3. Les facteurs de risque	5
3.1..Hypothèse neuro-développementale.....	5
3.2. Facteur génétique	5
3.3 .Facteur environnementaux	6
3.4. L'épigénétique comme substrat biologique des interactions entre gène et environnement	6
4. Stress oxydatif.....	7
4.1. Systèmes de défense antioxydant	9
5. Les glutathion peroxydases (GPx)	10
5.2.La glutathion peroxydase2	13
5.3.La glutathion peroxydase 3 (GPx3).....	13
5.4. La glutathion peroxydase 4	14
6. GPx1 et la schizophrénie	15
6.1 . GPx1 sélénium dependante	15
6.2.L'activité enzymatique de GPx1	16
6.3. La régulation de GPx1	16
6.3.1. Régulation de GPx1 via c-Abl et Arg Tyrosine Kinases :	16
6.3.2 Régulation via la supplémentation en Se	17
7. La Gpx1 et la susceptibilité à la schizophrénie	17

CHAPITRE II

Matériel et méthode

1. Population étudiée RESPECTEZ LA MEME MARGE	19
2. facteurs d'inclusion et d'exclusion.....	19
2.1 Facteurs d'exclusion.....	19

2.2 Facteurs d'inclusion	19
3. Sources des données	19
4. Prélèvement sanguin et préparation des échantillons	19
5. Dosage de la glutathion peroxydase 1	19
5.1 Principe du dosage	20
5.2 Dosage de la GPx érythrocytaire	20
Après agitation par retournement, l'évolution de la densité optique avait été suivie	21
5.3. Dosage de l'hémoglobine:	21
6. Analyse statistique.....	21

CHAPITRE III

Résultats Et Interprétation

1. Caractéristiques de la population étudiée.....	22
1.1 L'activité professionnelle.....	22
1.2. Niveau d'instruction	23
1.3 L'IMC	23
1.4 Consanguinité:	24
1.5 Le tabagisme.....	24
1.6 Drogue	25
2. Analyse multi- variée.....	25
2.1 Degré d'association entre les différents paramètres étudiés.....	25

CHAPITRE IV Discussion

Conclusion :	31
Référence.....	32

INTRODUCTION

GENERALE

Introduction Générale :

La schizophrénie est une maladie chronique qui touche 1 % de la population mondiale .Elle comprend des facteurs allant de la synchronisation neuronale aux dommages cellulaires, qui rendent les individus sensibles à la schizophrénie à l'âge adulte. Les manifestations de la schizophrénie sont riches et complexes, avec des symptômes positifs (délire et hallucinations), des symptômes négatifs (sevrage, trouble pragmatique, troubles de l'élocution), des troubles tissulaires et des troubles cognitifs (affectant la neurocognition et la métacognition) et la cognition sociale (**Demily. 2018**).

Kim et al (2009) ont découvert qu'une anomalie génétique de la synthèse de la glutathion peroxydase (GPx) est responsable de la dérégulation redox qui mène au stress oxydatif qui, à son tour, est impliqué dans la pathogénèse de la schizophrénie pendant le développement du cerveau.

La GPx protège les cellules contre les radicaux libres produits par le stress oxydatif. En effet, les radicaux libres provoquent la peroxydation des lipides, l'oxydation des protéines et des lésions au niveau de l'ADN, et par conséquent des dommages cellulaires qui amènent à la schizophrénie (**Kim et al2009**).

Dans ce travail, une étude analytique est effectuée sur des patients de la wilaya de Tlemcen, exactement de la ville de Maghnia, en vue d'enrichir les connaissances sur l'activité de la GPx1, qui semble avoir une valeur prédictive pour la schizophrénie.

Ce travail est subdivisé en plusieurs parties.

La première partie : Une étude bibliographique présentant des notions générales sur la schizophrénie, et ses différents types, également, des notions générales sur les principales sélénoprotéines, leur fonction et leur contribution dans les maladies nerveuses (schizophrénie)

Et le stress oxydatif.

La deuxième partie : Matériel et méthodes, basée sur la mesure de l'activité de la GPx1 érythrocytaire chez des sujets sains et d'autre atteints de la schizophrénie.

La troisième partie : Résultats et discussion, où on a exploré les valeurs pronostiques conjointement à l'activité de cette protéine antioxydante et sa corrélation avec le diagnostic de la maladie nerveuse

- La quatrième partie : une conclusion générale

CHAPITRE I

Synthèse bibliographique.

1 Définition

La schizophrénie est une maladie psychiatrique (un trouble de santé mentale complexe et chronique) caractérisée par une série de symptômes, notamment des délires, des hallucinations, des troubles de la parole ou du comportement et des capacités cognitives altérées. L'apparition précoce de la maladie et son évolution chronique en font une maladie invalidante pour de nombreux patients et leurs familles. **(Lavretsky *et al* ; 2008)**. Le handicap est généralement causé par une combinaison de symptômes négatifs (caractérisés par une perte ou des défauts) et des symptômes cognitifs (tels que l'attention, la mémoire de travail ou un dysfonctionnement exécutif) **(Crismon *et al*;2013)**. De plus, des rechutes peuvent également survenir en raison de symptômes positifs tels que la suspicion, les délires et les hallucinations **(Lavretsky *et al.*; 2008;Crismon *et al*;2013)**. L'hétérogénéité inhérente à la schizophrénie conduit à un manque de consensus sur les critères de diagnostic, l'étiologie et la physiopathologie. **(Lavretsky *et al*;2008 ; Beck *et al*;2009)**.

2. Description des phases de la schizophrénie

La schizophrénie comporte trois phases distinctes décrites par **Nevid *et al* (2009)**. La phase prodromique désigne l'apparition insidieuse des premiers signes de l'entrée dans la pathologie, souvent symptômes négatifs. Ainsi, cette phase se manifeste, entre autres, par le manque d'intérêt et d'assiduité dans la réalisation de ses responsabilités et les comportements étranges, asociaux. Ce ne sont que quelques exemples de comportements caractéristiques de cette phase qui peuvent passer inaperçus, être jugés comme de la lâcheté ou encore, confondus avec la période d'adolescence. La phase aiguë, aussi nommée «phase active », suit la phase prodromique et est caractérisée par l'éclosion des symptômes positifs. La phase résiduelle comprend les symptômes négatifs qui persistent dans le temps après la phase aiguë

2.1 Les symptômes

La schizophrénie se manifeste par des épisodes aigus associant délire, hallucinations, troubles du comportement et par la persistance de divers symptômes chroniques pouvant constituer un handicap. On sait aujourd'hui qu'elle est une maladie du cerveau, identifiée par l'association de trois dimensions psychopathologiques fondamentales :

- **La première dimension** (signe positif) est représentée par la transformation ou distorsion délirantes de la réalité, exprimée par des vécus délirants (pensées délirantes) et hallucinatoires (perceptions délirantes) (**Bovet ; 2008**)

- **La deuxième dimension** est caractérisée par l'appauvrissement affectif et idéo-affectif qui se manifeste par les symptômes dits « négatifs » tels que, aboulie, apathie, retrait, réduction ou absence de la capacité de modulation affective de la pensée (diminution de la réactivité émotionnelle face à des stimuli importants) (**Bovet ; 2008**)

. - **La troisième dimension** est caractérisée par la désorganisation de la pensée avec troubles formels de l'idéation et du langage (pauvreté du contenu et incohérence du discours, perte des liens logiques dans la pensée et le raisonnement) (**Bovet ; 2008**)

2.2 Diagnostic de la schizophrénie

Un médecin, en général un psychiatre, posera le diagnostic de schizophrénie, en s'appuyant sur les critères diagnostiques de la schizophrénie selon le DSM-5 (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux) qui fait l'objet d'un large consensus (**Manuel. 2000**). Ces critères sont résumés ci-dessous :

a. Selon le DMS-5, le patient doit présenter au moins deux des cinq symptômes suivants sur une période d'un mois:

- Idées délirantes,
- Hallucinations,
- Discours désorganisé,
- Comportement désorganisé ou catatonique,
- Symptômes négatifs (ex. réduction de l'expression émotionnelle, aboulie).

b. Un ou plusieurs domaines du fonctionnement (travail, relations interpersonnelles, soins personnels) sont significativement ralentis depuis le déclenchement de la maladie (si le malade est un adolescent : incapacité à atteindre le niveau de réalisation interpersonnelle, scolaire, ou dans d'autres activités auxquelles on aurait pu s'attendre).

c. Des signes permanents de la perturbation persistent pendant au moins 6 mois. Cette période de 6 mois doit comprendre au moins 1 mois de symptômes.

d. Un trouble schizo-affectif et un trouble dépressif ou bipolaire avec des manifestations sont éliminés.

e. La perturbation n'est pas due à une drogue donnant lieu à un abus, ou à une autre maladie.

f. Si le malade présente un trouble du spectre autistique ou un trouble de la communication débutant dans l'enfance, le diagnostic additionnel de schizophrénie n'est fait que si les symptômes positifs (idées délirantes ou hallucinations) accompagnent ceux requis pour le diagnostic pendant au moins 1 mois

3. Les facteurs de risque

3.1..Hypothèse neuro-développementale

Aujourd'hui, les études d'imagerie modernes, certains indicateurs fonctionnels et les études post-mortem sur le cerveau de patients décédés ont mis en évidence diverses anomalies du cortex cérébral. Il s'avère donc qu'il existe bel et bien un support anatomique pour cette maladie (**Brown et al;2001**). L'argument de l'auteur suggère que la schizophrénie n'est pas causée par une dégénérescence, mais par un développement et une maturation anormale du cerveau au cours de l'embryogenèse. Les deux régions cérébrales les plus fréquemment affectées par des anomalies structurelles sont le cortex préfrontal et le lobe temporal (**Buka et al;2008**). De plus, les ventricules des patients, en particulier les ventricules latéraux, se dilatent souvent. Cela signifie que les structures qui les entourent sont réduites en volume, en particulier le thalamus, la capsule interne et les structures du limbe temporal.

3.2. Facteur génétique

Les personnes atteintes de schizophrénie dans des proches parents sont plus susceptibles de développer cette maladie que les personnes sans membres de la famille qui souffrent de schizophrénie. Par conséquent, les jumeaux à un seul œuf (vrais jumeaux) de patients atteints de schizophrénie ont également un risque de 40 à 50 % de développer la maladie (**Llorca.2004**) Cela souligne l'importance des facteurs génétiques, mais aussi le fait que dans un même bagage génétique, de nombreux autres facteurs peuvent être pris en compte. En fait,

la schizophrénie ne peut pas se manifester comme une simple maladie génétiquement transmise, mais comme une maladie multifactorielle (impliquant des facteurs génétiques et non génétiques) et polygénique (impliquant plusieurs gènes) (**Llorca.2004**).

3.3 .Facteur environnementaux

- Les facteurs environnementaux ont joué un rôle depuis la conception et peuvent également être des facteurs qui causent des maladies à l'âge adulte.

- Pendant la grossesse, la malnutrition sévère et les complications obstétricales sont des facteurs de risque. La saison et le lieu de naissance peuvent également jouer un rôle. En effet, s'il survient en hiver ou au printemps et en milieu urbain, le risque est plus important (plus de toxines, d'infections et de malnutrition) (**Do et al; 2010 , Steullet.. et al;2007 ,Lewis. et al;2002**)

-Infections, maladies inflammatoires, produits toxiques (comme les médicaments), traumatismes, Les maladies auto-immunes peuvent déjà exister pendant la grossesse, mais elles peuvent également exister pendant l'enfance et l'âge adulte. Tout au long de la vie, le stress psychosocial est également un facteur de risque important (**Do et al; 2010 , Steullet.. et al;2007 ,Lewis. et al;2002**).

3.4. L'épigénétique comme substrat biologique des interactions entre gène et environnement

En observant l'ultrastructure de la chromatine dans les cellules nerveuses de 10 patients schizophrènes et de 10 témoins, il a été constaté que l'hétérochromatine des patients schizophrènes n'est pas trop serrée, ce qui peut refléter l'effet de l'histone H1 (**Chaumette.2016**). L'auteur spécule que cette sensibilité peut être liée à l'augmentation de la phosphorylation de ces histones. Cette découverte combine des anomalies épigénétiques majeures, ouvrant la voie à une exploration épigénétique qui se perfectionne avec la découverte de l'exploration de l'épigénome et le développement de la technologie. 2002 a marqué un essor de la recherche axée sur les troubles épigénétiques dans la schizophrénie (**Chaumette, 2016**).

Par conséquent, des modifications épigénétiques ont été confirmées dans les gènes impliqués dans la neurotransmission. En particulier, des modifications ont été rapportées dans les gènes codant pour la catéchol-O-méthyl transférase (COMT) et son domaine paralogues catéchol O-

méthyl transférase contenant la protéine 1 (COMTD1) (**Abdolmaleky et al;2006,Nishioka et al; 2013**). Une enzyme impliquée dans le catabolisme des neurotransmetteurs, y compris les neurotransmetteurs liés à la schizophrénie, comme la dopamine. Des études d'autopsie des tissus du cortex préfrontal de patients mentaux et de témoins ont également révélé des différences significatives dans les niveaux de méthylation de plusieurs gènes impliqués dans les voies de l'acide gamma-Amin butyrique (GABA) et glutamatergiques. (**Mill et al;2008**) En particulier, l'hyper méthylation du transporteur GABA et le promoteur du gène de décarboxylation du glutamate (GAD 67), qui est une enzyme qui catalyse la formation de GABA à partir du glutamate (**Grayson.2010**). La voie biologique de la sérotonine peut également être dérégulée chez les patients psychiatriques, car l'augmentation de la méthylation du promoteur (5HTR2A) du gène du récepteur de la sérotonine 1A (5HTR1) et du gène du récepteur de la sérotonine 2A (5HTR1) est observée. Ce qui a amené Leading à expliquer la diminution de l'expression de ces récepteurs dans ces populations (**Carrard et al;2011**). Les troubles épigénétiques se produisent également dans les gènes impliqués dans les voies de développement du cerveau. Une méthylation anormale du gène RELN codant pour reeline a été trouvée (Veldic et al. 2004). Il est bien connu que cette glycoprotéine aide à guider les neurones et les cellules gliales au cours du développement. Son expression s'avère réduite dans le cortex préfrontal des patients atteints de schizophrénie (**Guidotti et al;2000**). Une dérégulation épigénétique des voies neurodevelopmental a également été trouvée. L'implication notable du facteur de croissance Brain-Derived Neurotropic Factor BDNF (**Mill et al;2008**).

4. Stress oxydatif

Le stress oxydatif est défini comme une perturbation de l'équilibre pro oxydant/antioxydant en faveur du premier conduisant à des dommages potentiels. Ainsi, une diminution des antioxydants et/ou une augmentation de la production de réaction chaîne(RS) entraînera des dommages oxydatifs de lipides cellulaires, protéines, enzymes, glucides et ADN (**Wang.2010**).

Une des preuves indiquent que les dommages oxydatifs existe dans la schizophrénie (**Ermak et al ;2002,Franco et al; 2013**). Bien que ce ne soit peut-être pas la cause principale, il a été suggéré que les dommages oxydatifs, processus pathogène commun, contribue au déclin et au mauvais pronostic de la schizophrénie [**Franco et al;2013 ,Bazinet et al;201,Vallee.2017**].

Les mitochondries ne sont pas seulement le principal fournisseur d'énergie de la cellule, mais sont également activement impliqués dans d'autres fonctions physiologiques critiques : processus physiques, y compris la signalisation redox, l'homéostasie du calcium, différenciation cellulaire et mort cellulaire par apoptose (**Rajasekara et al.,2015**) Le rôle des mitochondries est particulièrement crucial pour le développement et fonctionnement du système nerveux

Les mitochondries sont impliquées dans la régulation de la différenciation neuronale, neuro-Plasticité, axogénèse, dendritogénèse et libération de neurotransmetteurs en générant de l'adénosine triphosphate(ATP) et la régulation de la concentration en calcium subcellulaire et l'homéostasie redox (**Rajasekara et al.,2015**). Le dysfonctionnement mitochondrial et une diminution de la production d'ATP conduisent à la perturbation du gradient transmembranaire et du calcium intracellulaire ainsi que de la production de espèce réactive de l'oxygène ROS (**Ben-Shachar.2001**)

Il a été constaté qu'un déséquilibre de Ca^{2+} contribue à l'aggravation de la SG dans les neurones. Les ROS bloquent les pompes à Ca^{2+} du réticulum endoplasmique et du neurolemme, entraînant une concentration excessive d'ions Ca^{2+} dans le cytoplasme du neurone (**Ermak et al.,2002**). Le Ca^{2+} intracellulaire régule la libération de neurotransmetteurs dans les terminaisons synaptiques, modulant ainsi l'activité et la plasticité synaptiques. Dans la schizophrénie, il existe une perturbation de la transmission et de la plasticité synaptique (**Pocklington et al., 2012**), y compris la perturbation de l'activité du récepteur N-méthyl -D-aspartate (NMDAR), qui est également modulée par le Ca^{2+} . En outre, les ions Ca^{2+} activent nNOS et la formation d'anions NO, CO3 et NO2 qui déclenchent les processus de neuro- dégénérescence, via la protéine de choc thermique 90 et l'activation de l'apoptose (**Franco.2014**).

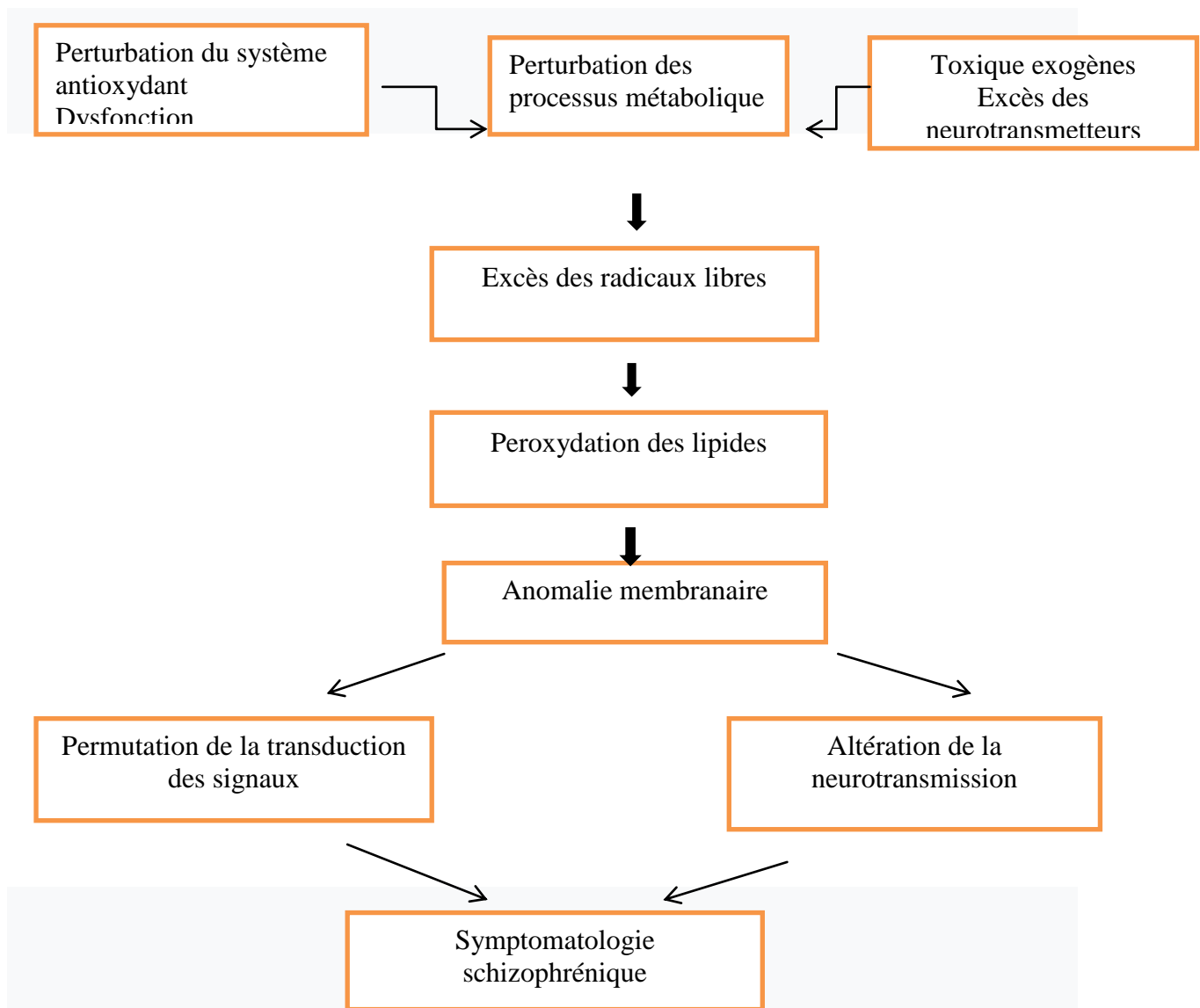


Figure 01. Interaction entrer production des radicaux libres et anomalie membranaire dans la schizophrénie (d’après Yao et *al.*,2001)

4.1. Systèmes de défense antioxydant

Le corps humain possède un système de défense complexe d'enzyme antioxydante, notamment la superoxyde dismutases (SOD), la glutathion peroxydase (GPx) et la catalase (CAT). Ces enzymes bloquent l'initiation des réactions en chaîne RS (Helliwell ;2006)

Les composants antioxydants non enzymatiques sont des composés tels que la glutathion (GSH), la vitamine E, la vitamine C et le β -carotène, qui réagissent avec RS et empêchent ainsi la propagation des réactions en chaîne (Helliwell.2001, Sherki.2001) Les dommages

oxydatifs du cerveau sont suggérée par une augmentation des produits de peroxydation lipidique dans le liquide céphalo-rachidien et le plasma, et une réduction des acide gras polyinsaturée AGPI membranaires dans le cerveau et les membranes des globules rouges (RBC) (Mahadik ;2001). Malheureusement, tous ces mécanismes deviennent moins performants avec l'âge, augmentant l'action délétère des radicaux libres (Césarini, 2004).

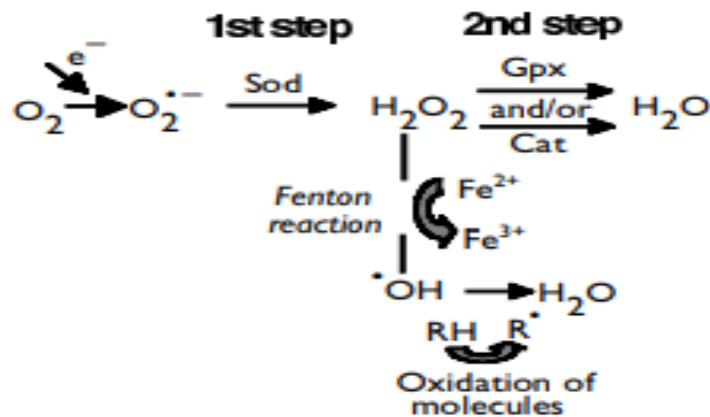


Figure 02. Voie antioxydante en deux étapes d'après Grogner et al., 2009

Radicaux superoxyde ($O_2^{\bullet-}$) générés au cours du métabolisme oxydatif sont neutralisés dans l'eau via un processus en deux étapes impliquant la superoxyde dismutases (Sod) dans une première étape, et les deux soit la glutathion peroxydase (Gpx) et la catalase (Cat) dans un deuxième temps. Des réactions de type Fenton se produisent lorsqu'un déséquilibre dans cette voie favorise l'accumulation de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), entraînant la peroxydation des molécules telles que les lipides. Adapté de Groner et al.2009

5. Les glutathion peroxydases (GPx)

La glutathion peroxydases (GPx) fait partie du système de protection contre la peroxydation lipidique, y compris la prévention de l'oxydation par des réactions enzymatiques (Ouled-Haddou et al; 2019).

La glutathion peroxydase catalyse la réduction du peroxyde d'hydrogène lipidique et du peroxyde d'hydrogène libre (H_2O_2) dans l'eau en réduisant le glutathion monomère (GSH) ou la déshydrogénation d'autres agents réducteurs biologiques (Vijay et al. ; 2016). Bien qu'appartenant à la même famille, chaque enzyme possède des caractéristiques uniques qui déterminent leurs effets biologiques précis (Cardoso et al., 2016).

A ce jour, la famille des glutathion peroxydases (GPxs) comprend huit membres identifiés (GPx1-GPx8) ; cinq d'entre eux (GPx1-4 et GPx6) contiennent de la sélénocystéine (SeCys), les trois autres sont des protéines contenant de la cystéine (Cys) (**Cheng et al., 2019**).

Cependant, toutes les GPx (définies par homologie) n'utilisent pas le GSH, et certaines de ces enzymes sont fonctionnellement identifiées comme une peroxydase dépendante de la thiorédoxine (Cys) contenant de la cystéine (Labos et al. 2011). La plupart du temps, leur activité dépend du sélénium, pour former la sélénocystéine, un acide aminé qui fait partie de l'enzyme. Pour cette raison, la GPx est souvent appelée sélénocystéine peroxydase, car la sélénocystéine est un acide aminé clé de la sélénoprotéine (**Ighodaro and Akinloye., 2018**). Le système antioxydant se compose d'enzymes intrinsèques et de nutriments antioxydants extrinsèques, qui servent à réduire les radicaux libres à des états moins toxiques (**Espinoza et al., 2008**).

Selon Morón et Cortázar en 2012, il existe au moins huit enzymes GPxs chez l'homme, GPx1 – GPx8. Les gènes GPxs 1–8 sont cartographiés respectivement sur les chromosomes : 3 , 14, 5, 19, 6, 6, 1 et 5(**Ighodaro and Akinloye, 2018**).

5.1.La glutathion peroxydase 1(GPx1)

La GPx1 est une enzyme à sélénium de structure tétramérique de masse moléculaire égale à 95000Da pour l'enzyme érythrocytaire et à 85000Da pour l'enzyme placentaire. Chaque sous unité a une masse moléculaire de 21000 Da et contient une sélénocystéine dans son site actif. C'est une enzyme ubiquitaire particulièrement abondante dans les érythrocytes, le rein, le foie. Elle est localisée pour 90%dans le cytoplasme de la cellule et pour 10%dans la mitochondrie.

Le gène de la GPx1 est localisé sur le chromosome 3p21.3 et contient 2 exons.

Différents polymorphismes de la Gpx1 existent. Le premier concerne un nombre variable de séquence GCG (codant pour l'Alanine) sur l'exon 1.Trois allèles sont actuellement connus : A1A5, 6, 7. Aucun d'entre eux n'entraîne de diminution de l'activité enzymatique. Trois substitutions de nucléotides ont également été décrites : la substitution T-C, C-A, et C-T, cette dernière étant la cause d'un changement d'acide aminé en position 197 (Pro197Leu). Encore une fois aucune modification de l'activité enzymatique n'a été observée. Les souris KO pour le gène de la GPx1 ont un phénotype normal bien qu'elles soient plus sensibles au dommage

oxydatifs du paraquat et du peroxyde d'hydrogène ainsi qu'à la myocardite induite lors d'une infection avec une souche avirulente du virus coxsackie (Forsberg *et al.*.,2001)

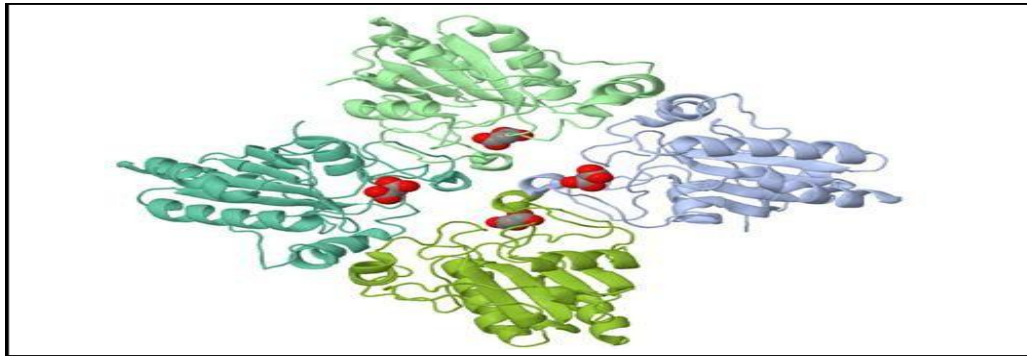


Figure 03. Structure cristallographique de GPx1 (Kavanagh *et al.*, 2005)

ORE-1	1282-ctgtcatcctcaaagaaagtgtattg-1257
PU.1-RE	864-ctttctaaacTTCCTgtatcctgt-841
P53-RE	770-aggtttgttg-760-(8bp)-751-ggactagctt-742
ORE-2	337-caggaacctctgagaaaaacggagg-312
P53-RE	257-GGGCCAGACC-AGACATGCCT-238
AP-2	172-CTGAGG-167
AP-2	115-CCCGGA-110
AP-1s	5'-tgactaca-3' in the region -1500 to -2000 in the 5'UTR and in the intron
PU.1-RE	in the 3'-UTR, 5'-tatgagggtgtTTCCTctaaacct-3'

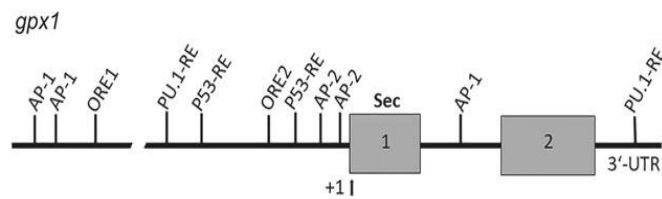


Figure 04. Structure cristallographique de GPx1 (Regina *et al.*, 2020)

5.2. La glutathion peroxydase 2

C'est une enzyme à sélénium de structure tétramérique et de masse moléculaire voisine de 80000Da. Chaque sous unité a une masse moléculaire de 22000Da et contient 190 acides aminés. Ces substrats sont identiques à ceux de la GPx1 et elle réduit le peroxyde d'hydrogène, le tertbutylhydroperoxyde, les hydroperoxydes d'acide aminé, l'hydroperoxyde de l'acide aminé linoléique mais pas les hydroperoxydes de phospholipides. Elle est localisée dans le cytoplasme des cellules du tractus gastro-intestinal. Son rôle serait de réduire spécifiquement les hydroperoxydes d'origine alimentaire et ceux produits au cours de la peroxydation lipidique intestinale.

Le gène de la GPx2 est localisé sur le chromosome 14q24.1 et contient 2 exons. Deux polymorphismes ont été décrits : une substitution A-T sur un intron et une répétition T-C également sur l'intron (**Forsberg *et al.*, 2001**).

5.3. La glutathion peroxydase 3 (GPx3)

La GPx3 est une glycoprotéine de structure tétramérique, chaque sous unité de masse moléculaire voisine de 22000 Da contient une sélénocystéine. Elle est distincte dans sa composition en acide aminé de la GPx et de la GPx4 puisqu'elle ne possède que 49% d'homologie de séquence avec la GPx1. Elle est présente dans le plasma mais aussi dans les reins, les poumons, le cœur et le placenta. Son activité enzymatique dans le plasma est très faible compte tenu du Km de l'enzyme pour le GSH (de l'ordre de 1mM), alors que la concentration du GSH plasmatique est inférieure à 10µM. Elle pourrait utiliser un autre substrat réducteur présent à des concentrations plus faibles, la thiorédoxine (**forsberge *et al.*,2001**)

Le gène de la GPx3 est localisé sur le chromosome 5q32-q33.1 et contient 5 exons. Il n'existe pas de polymorphisme décrit (**Forsberg *et al.*,2001**).

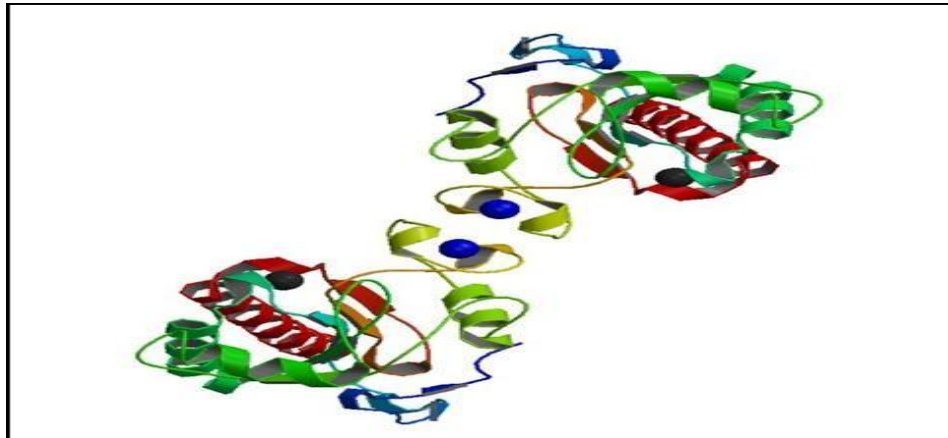


Figure 05. Structure cristalline de la glutathion peroxydase humaine 3 (Pilka *et al.*, 2007)

5.4. La glutathion peroxydase 4

La GPx4 est cytosolique, nucléaire et se trouve également dans l'intermembrane mitochondriale. Elle est principalement exprimée dans le tissu cérébral (neurones et les cellules gliales) au cours du développement où son rôle d'élimination des radicaux libres

protège contre le stress oxydatif. Elle est la seule glutathion peroxydase capable de réduire directement, dans la membrane les acides gras oxydés et le cholestérol (**Ouled-Haddou *et al.*, 2019; Cardoso *et al.*, 2016**).

Son centre catalytique est également caractérisé par une tétrade (Figure06) comprenant des liaisons hydrogène entre le résidu SeCys et les atomes d'azote dans l'asparagine (Asn), la glutamine (Gln) et le tryptophane (Trp) (**Cardoso *et al.*, 2016**).

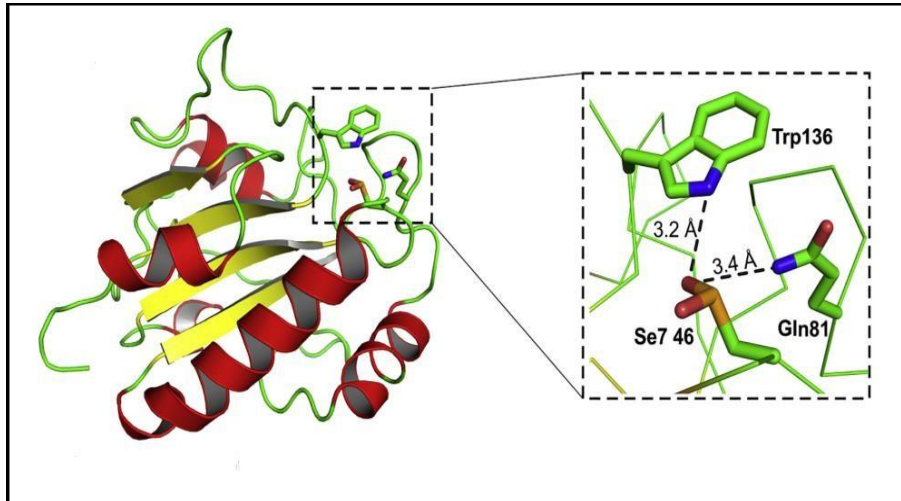


Figure 06. Structure cristallographique de la SeCys contenue dans la GPX4 (Borchert *et al.*, 2018).

Coloration des motifs de la structure secondaire en rouge, jaune et vert pour l'hélice α , la feuille β et les boucles, respectivement. La sélénocystéine est présente au niveau redox de l'acide séléninique (SE7 46 dans l'entrée PDB 6ELW) (Borchert *et al.*, 2018)

6. GPx1 et la schizophrénie

6.1 . GPx1 sélénium dependante

Au sein des oligoéléments essentiels, le sélénium apparaît comme un micronutriment primordial dans le maintien des défenses antioxydantes et de la santé (Nève. 1997 ; Rayman.2001 ; Burk.2002). Le sélénium joue un rôle clé dans la protection des cellules et de leurs constituants contre l'attaque radicalaire. Cette fonction est due à sa présence dans le site actif des glutathion peroxydases sélénodépendante et à l'activité biologique antiradicalaire des sélénoprotéines. Le maintien de l'intégrité membranaire réduit la probabilité de propagation de lésions oxydatives à des biomolécules telles que les lipides, les lipoprotéines et l'ADN. L'activité antiradicalaire est complétée par ses propriétés immunomodulatrices. Le sélénium permet de maintenir un pool intralymphocytaire de glutathion réduit, ce qui protège la membrane (en particulier les groupements thiols) et permet aux cellules immuno-compétentes de maintenir leur réponse (Hawkes *et al.*, 2001). Ce rôle protecteur est complété par d'autres fonctions essentielles, telles que son rôle de détoxification des métaux lourds (cadmium, mercure, plomb) ou son effet activateur de la métabolisation des xénobiotiques organiques.

Le sélénium est présent dans les aliments riches en protéines animales (viandes, œufs, poisson, lait) dans les céréales et certains fruits secs .

6.2.L'activité enzymatique de GPx1

-GPx1 appartient à la famille de peroxydase dépendante du sélénium

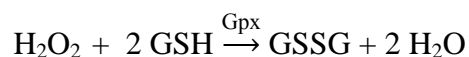
-C'est la forme la plus abondante de GPx. elle est exprimée dans les reins, le foie, les érythrocytes, le cerveau, les poumons et le cœur (**Ho et al.,2007**).

-Elle réduit les radicaux libres pour protéger les cellules contre le stress oxydatif, en oxydant simultanément le glutathion (GSH) en disulfure de glutathion (GSSG) (**Berk et al.,2013**).

-C'est un actif clé qui se combine avec la catalase (CAT) et le superoxyde dismutases (SOD) pour former un système de défense antioxydant (**Tolomo et al.,2016**).

*GPx1 utilise un agent réducteur pour éliminer le peroxyde d'hydrogène et les peroxydes lipidique, empêchant les dommages peroxyactifs à la membrane cellulaire et autre organe en régulant GSH (**Hasen et al ,2006 .**)

GPx est responsable du recyclage du GSH (**Salminen et al.,2014**) ainsi que la réglementation et régénération du GSH (**Chance. et al.,2007**). Le GSH est un donneur d'électrons dans un processus redox (**Dringer.,2000**)



6.3. La régulation de GPx1

6.3.1. Régulation de GPx1 via c-Abl et Arg Tyrosine Kinases :

La tyrosine kinase non réceptrice (c-Abl et Arg) représente un autre régulateur indépendant de l'expression de GPx1. Les formes cytoplasmiques de ces kinases sont activées dans la réponse aux ROS et peuvent être impliquées dans la réponse apoptotique au stress oxydant (**Cao et al.,2001 ; Sun, et al.,2010**). En effet, l'apoptose induite par le peroxyde d'hydrogène est atténuée dans les cellules déficientes en c-Abl et Arg. En raison de l'association entre c-Abl et Arg et le stress oxydant.(**Cao.C et al.,2003**)

Une étude récente a exploré les interactions entre ces protéines et GPx1 (Cao *et al.*, 2003). Dans cette étude, il a été déterminé que c-Abl et Arg s'associent à GPx1 dans un système de levure à deux hybrides et dans 293 cellules, et que l'interaction est régulée par les niveaux d'oxydants intracellulaires. De plus, il a été démontré que GPx1 fonctionne comme un substrat pour la phosphorylation médiée par c-Abl et Arg à Tyr-96, ce qui induit l'activité de GPx1. Enfin, le traitement des cellules déficientes en c-Abl et en Arg avec du peroxyde d'hydrogène a entraîné une plus grande réponse apoptotique par rapport aux cellules de type sauvage, suggérant que la perte de la régulation GPx1 par c-Abl et Arg entraîne une sensibilité accrue aux ROS et induit ainsi une réponse apoptotique (Duval.C *et al.*, 2002)

6.3.2 Régulation via la supplémentation en Se

L'expression de l'activité de l'acide ribonucléique messager (l'ARNm) de la GPx1, dans les tissus est plus sensible à la carence alimentaire en sélénium(Se) que d'autres sélénoperoxydases ou sélénoprotéines (Bermano *et al.*, 1995). En fait, la carence en Se chez le rat entraîne une perte de 90 % du foie de l'ARNm GPx1 et une perte de 99% de l'activité GPx (Saedi *et al.*, 1988) .

Dans les cellules, la carence en Se entraîne une réduction de 60 % de l'ARNm GPx1 et 93% de la perte d'activité GPx1 (Baker *et al.* , 1993). La désintégration codonnée non-sens semble être le mécanisme par lequel la carence en Se réduit l'abondance de l'ARNm de GPx1, car le codon Sec réduit l'abondance de l'ARNm cytoplasmique de GPx1 par un mécanisme dépendant de la traduction sous conditions de privation de Se (Moriarty *et al.*, 1998). L'injection de Se dans des animaux déficients entraîne la restauration rapide des deux : GPx ARNm et activité (Sunde *et al.*, 1989).

7. La Gpx1 et la susceptibilité à la schizophrénie

La GPx1 est principalement localisée dans la microglie avec des niveaux plus faibles dans les neurones du cerveau humain (Power, 2009). La suppression du gène GPx1 pourrait conduire à l'activation de la microglie, un marqueur de la neuro inflammation, qui provoque en outre des phénotypes de type schizophrénique.

- Un résultat d'une étude indique une activité altérée des principales enzymes antioxydantes intracellulaires SOD et GPx en raison de l'augmentation du stress oxydatif inhérent à la schizophrénie (Yao, 2001)

Le niveau de MDA, un indicateur du stress oxydatif et un produit final de la peroxydation lipidique, mesuré en tant que substance réactive à l'acide thio barbiturique (TBARS), était significativement ($P < 0,001$) plus élevé chez les schizophrènes. Il indiquerait une augmentation du niveau de stress oxydatif dû à la schizophrénie (**Akyol.2002**). Les activités SOD et GPx dans les globules rouges, qui agissent comme contre l' $O_2\cdot^-$ et le H_2O_2 produits dans le plasma, sont diminués de manière significative ($P < 0,001$) chez les schizophrènes par rapport aux témoins (**Akyol.2002**) Une réduction significative ($P < 0,001$) du niveau de glutathion réduit avec l'augmentation du stress oxydatif a également été observée.

CHAPITRE II

Matériel et méthode

1. Population étudiée RESPECTEZ LA MEME MARGE

Il s'agit d'une étude cas/témoins, la population ciblée était composée de 15 sujets atteints d'une maladie psychiatrique, la schizophrénie et de 30 témoins en bonne santé. Les prélèvements des patients avaient eu lieu au niveau de dar el khayre Maghnia, Tlemcen.

Les dosages ont été réalisés dans le laboratoire Chimie Analytique et Electrochimie de l'Université Abou BekrBelkaid de Tlemcen.

2. facteurs d'inclusion et d'exclusion**2.1 Facteurs d'exclusion**

- Les sujets non consentants.
- Témoins présentant une maladie ou autre.

2.2 Facteurs d'inclusion

Tout patient de l'ouest Algérien, atteint de schizophrénie dont le consentement a été fourni par un membre de sa famille ou lui même.

3. Sources des données

La collecte des données a été faite par utilisation d'un questionnaire comprenant différentes Items tels que l'âge, le sexe, taille, poids, IMC, la fonction, type d'habitation et d'autres paramètres essentiels de manière à faciliter leur exploitation.

Le dossier médical des patients était le support de toutes informations complémentaires concernant leurs pathologies, l'histoire de suivi de la maladie et les antécédents personnels et familiaux.

4. Prélèvement sanguin et préparation des échantillons

Les prélèvements sanguins ont été réalisés sur la veine du pli du coude. Le sang prélevé est recueilli dans des tubes héparinés qui sont étiquetés et centrifugés par la suite à 3000tr/min pendant 10 minutes. Le plasma est conservé pour le dosage des marqueurs plasmatiques pour des études ultérieures et le culot restant a été conservé pour le dosage.

5. Dosage de la glutathion peroxydase 1

Ces enzymes antioxydantes sont présentes dans différentes matrices, nous avons choisi de les doser au niveau du culot érythrocytaire.

5.1 Principe du dosage

Toutes les techniques décrites reposent sur le même principe, en présence de glutathion réduit (GSH), la glutathion peroxydase réduit un hydroperoxyde (ROOH) tandis que le GSH est oxydé en glutathion disulfure(GSSG) (**Richard et al., 1997**).

Une mise au point du dosage de la GPX a été réalisée au préalable afin de déterminer la bonne dilution des échantillons. Cette mise au point consistait à détecter La vitesse d'oxydation du GSH mesurée en suivant la décroissance du nicotinamide adénine di nucléotide phosphate NADPH consommé pour la réduction du GSSG par le glutathion réductase. Ce dosage en continu permet de maintenir constante la concentration du GSH dans le mélange réactionnel (**Richard et al., 1997**).

De nombreuse variante ont été décrites à partir de cette méthode. Le premier substrat utilisé a été le H₂O₂ (Paglia et Valentine, 1967). Dans la présente étude, la méthode utilisée est une adaptation de **Gunzler et al., (1974)** qui ont remplacé le H₂O₂ par le tertbutyl-hydroperoxyde (tBOOH) très stable en solution aqueuse à 4°C.

La quantité de glutathion oxydé par le tertbutyl était mesurée en suivant la décroissance d'absorption du NADPH à 340 nm. Ce dosage en continu (fait à 25°C et à pH 7) permet de maintenir constante la concentration du GSH dans le milieu réactionnel. Les résultats sont exprimés en U/g d'hémoglobine pour la GPx érythrocytaire. Une unité étant définie comme une micromole de NADPH oxydée par minute. Le spectrophotomètre utilisé était de type Analytik Jena (Germany).

5.2 Dosage de la GPx érythrocytaire

On avait préparé un hémolysât au ½ dans le Drabkin du lysat de globules rouges, puis dans une microcuve avaient été mis dans l'ordre :

- 900 µL tampon Tris
- 25 µL hémolysât ou tampon tris pour le contrôle
- 20 µL Glutathion
- 20 µL Glutathion réductase
- 20 µL NADPH

On avait agité par retournement et on avait attendu une minute avant d'ajouter

20 μ L de tBOOH.

Après agitation par retournement, l'évolution de la densité optique avait été suivie

5.3. Dosage de l'hémoglobine:

Dans une cuve on avait mélangé 1mL de Drabkin dilué avec 20 μ L du lysat au 1/10. Attendre 20 mn après agitation par retournement, et noter l'absorbance de la solution à 546 nm.

6. Analyse statistique

L'analyse statistique des données avait été effectuée par le logiciel MINITAB version 16 et Excel 2007. Les résultats sont exprimés pour les variables quantitatives en moyenne et écartype. Le coefficient de corrélation r de Pearson avait été utilisé pour étudier le degré d'association entre deux variables. Il s'agit d'une analyse uni-variée. La comparaison entre deux moyennes a été faite par le test « t » de Student, et le test du Khi 2 pour comparer entre les pourcentages. Le seuil de significativité avait été fixé à $P < 0,05$.

CHAPITRE III

Résultats

Et Interprétation

1. Caractéristiques de la population étudiée

Les caractéristiques de la population étudiée sont représentées dans le Tableau1.

L’activité de la GPx 1 est de 114,33±29,10U/g Hb et de 105,75±38,75 U/gHb, pour les cas et les témoins respectivement. On remarque que l’activité de la GPx1 est plus élevée chez les cas par rapport aux témoins, la différence n’est pas significative(P>0.05).

Tableau 01. Caractéristiques de la population étudiée

	Cas	Témoins	P-value
Age (ans)	41,20±6,834	41,80±12,03	0.457
Poids (Kg)	75,96±11,68	83±21,61	0.390
Taille (m)	1,71±0,10	1,76±0,10	0.983
IMC(Kg/m²)	25,68±2,69	26,34±4,45	0.509
GPx1 (U/g Hb)	114,33±29,10	105,75±38,75	0.355

Chaque valeur représente la moyenne ± l’écart-type. IMC : indice du masse corporelle (Poids (Kg)/Taille(m²))

Les caractéristiques socio-économiques sont décrites ci-dessous.

1.1 L’activité professionnelle

Le tableau 2 montre que 20 % des cas ont des activités professionnels contre 80 % de chômeurs. Contrairement aux sujets témoins dont la plupart (80%) ont des activités professionnels.

Tableau02 : Niveaux d’instruction des cas et témoins

	Oui	Non	P-value
Cas Effectif en %	20%	80%	0,058
Témoins Effectif en %	80%	20%	

1.2. Niveau d’instruction

Ce tableau représente le niveau d’instruction des cas et témoins. Chez les cas, la plupart des individus (80%) sont de niveau primaire. Plus de la moitié (60%) des témoins sont de niveau secondaire. Cette différence n’est pas significative ($P > 0,05$).

Tableau 03. Niveaux d’instruction des cas et témoins

	Primaire	Analphabète	Secondaire	Universitaire	P-value
Cas	80%	20%	0%	0%	0.079
Témoins	20%	0%	60%	20%	

1.3 L’IMC

L’IMC avait été calculé par le ratio du poids en kg sur la taille en m².

La moyenne de l’IMC de la population malade étudiée est de $25,68 \pm 2,69$ kg/m², celle des témoins est de $26,34 \pm 4,45$ kg/m² ($p > 0,05$). Nous n’avions pas observé une différence significative de l’IMC entre les cas et témoins.

1.4 Consanguinité:

Le tableau 04 représente le taux de la consanguinité chez la population d'étude. Ce taux était important chez les cas et témoins. En effet, 80% des sujets étudiés était issus de mariage consanguin. Aucune différence entre ce taux n'a été observée entre cas et témoins.

Tableau 04. Taux de la consanguinité des sujets étudiés en %

	Oui	Non	P-value
Cas en%	80%	20%	1
Témoins en %	80%	20%	
Total.100%	80%	20%	

1.5 Le tabagisme

Le tableau 05 représente le pourcentage du tabagisme chez la population d'étude. Tous les cas sont non-fumeurs, alors que 60% des témoins sont des fumeurs.

Tableau 05. Le taux du tabagisme des sujets étudiés en %

	Oui	Non	P-value
Cas en %	0%	100%	0.114
Témoins en %	60%	40%	

1.6 Drogue

Le tableau 06 représente le pourcentage d'individus qui se droguent. Parmi les cas, 80% se droguent.

Tableau 06. Prise de drogue

	Oui	Non	P-value
Cas en %	80%	20%	0.0292
Témoins en %		100%	

2. Analyse multi- variée

2.1 Degré d'association entre les différents paramètres étudiés

La corrélation de Pearson avait été utilisée pour rechercher une éventuelle relation entre la GPx 1, l'âge et l'IMC. Le tableau 07 regroupe les différents coefficients de corrélation, ainsi que les P-value. Aucune corrélation significative n'avait été observée.

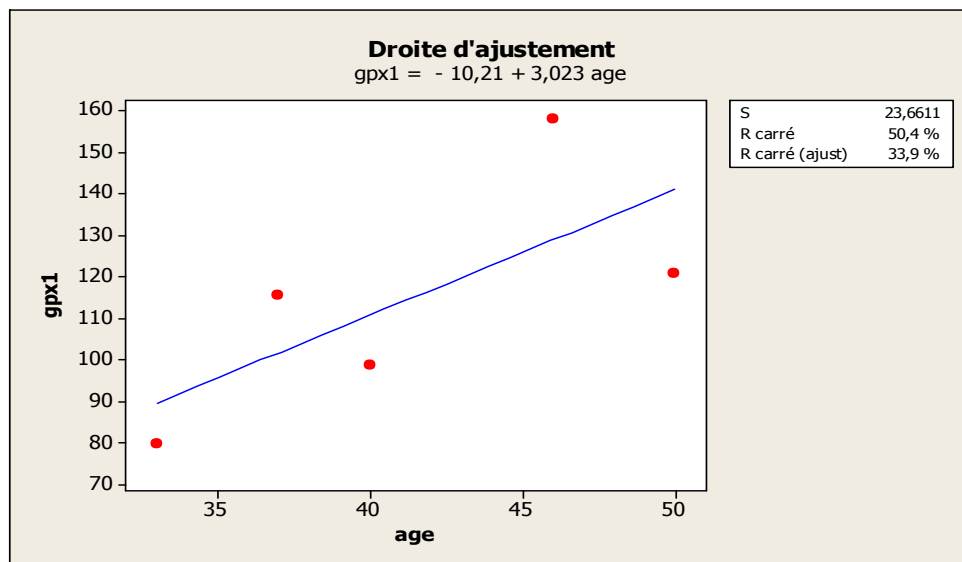


Figure07: Courbe de régression liant l'activité de la GPx 1et l'âge des malades

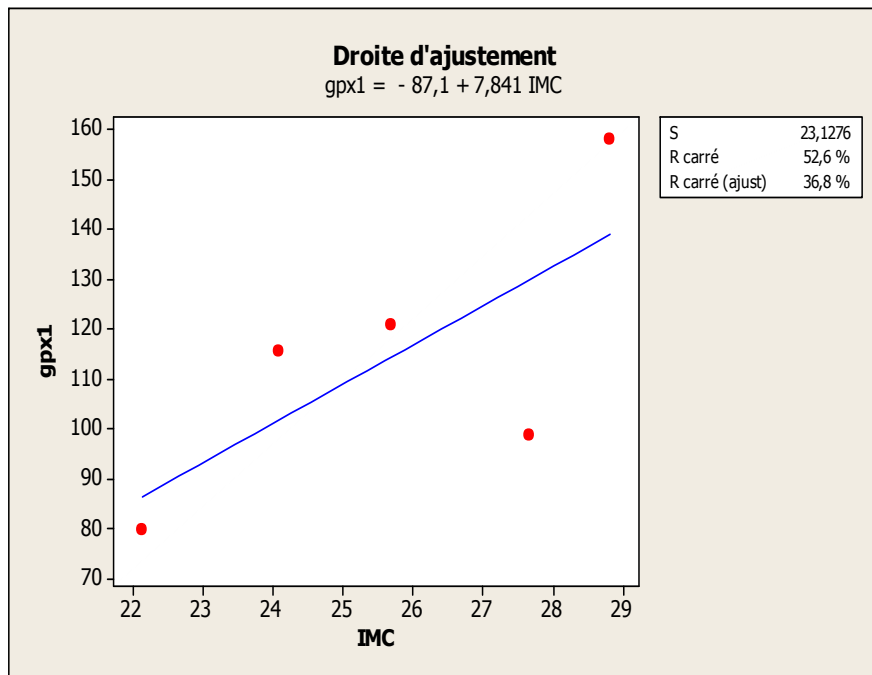


Figure08:.. Courbe de régression liant l'activité de la GPx 1et l'IMC des témoins

CHAPITRE IV

Discussion

La glutathion peroxydase humaine est une enzyme dépendante du sélénium qui joue un rôle important dans la détoxification des radicaux libres (**Yao et al., 2001**).

La protéine GPx1 est exprimée dans le corps humain, y compris le cerveau et se trouve dans le cytoplasme et les mitochondries (**Ursini et al., 1985**).

Ce travail avait pour objectif principal de mesurer l'activité enzymatique de la GPx1 érythrocytaire chez des sujets atteints de la schizophrénie et de les comparer à des témoins sains. Les principaux résultats de cette recherche ont montré que :

-L'âge moyen de nos patients atteints de la schizophrénie est de $41,20 \pm 6,83$ ans. Cela est confirmé par les résultats de (**Roblin et al., 2009**) qui montrent que l'avancée en âge ne semble pas avoir un impact plus négatif chez les sujets âgés avec une schizophrénie que chez les sujets de même âge en population générale. Contrairement à une autre étude qui montre que le vieillissement peut être favorisé par des mécanismes d'autorégulation du stress oxydatif. Une augmentation de l'activité SOD et une diminution de l'activité de GPx1 dans le cerveau sont observées chez les personnes âgées.

-En ce qui concerne l'IMC, l'ensemble des études épidémiologiques indiquent qu'aucune différence significative n'est observée entre les cas et témoins (**belata et al., 2019**), comme indiqué dans notre étude.

- Au terme de cette étude, et pour explorer les valeurs pronostiques de la GPx1 dans la schizophrénie, nous avons mesuré l'activité enzymatique de cette sélénoenzyme dans le sang.

-Nos résultats montrent une augmentation significative de l'activité de cette enzyme chez les sujets schizophrènes par rapport aux témoins, dont la moyenne était de $114,33 \pm 29,10$ U/g Hb chez les cas et de $105,75 \pm 38,75$ U/g Hb chez les témoins.

-Nos résultats concordent avec une étude précédente de **Evgeny et al., 2021**. De nombreuses données indiquent la diminution de la concentration du glutathion et augmentation de la concentration de la glutathion peroxydase dans le plasma, les érythrocytes, le liquide céphalo-rachidien et différentes régions du cerveau dans le premier épisode, non médicamenteux des patients atteints de schizophrénie chronique. De plus, des études ont montré que l'activité GPx-1 est corrélée négativement avec l'atrophie cérébrale et le rapport ventricule/cerveau chez les patients atteints de schizophrénie, c'est-à-dire que plus l'activité GPx-1 est élevée, plus la zone d'atrophie cérébrale est petite.

-Dans notre étude, nous avons évalué, également, le degré d'association entre les paramètres âge et IMC et l'activité enzymatique de la GPx1. Les courbes de la régression n'ont pas indiqué une corrélation significative.

Des polymorphismes mononucléotidiques (SNP) ont également été associés à une augmentation de l'activité GPx érythrocytaire. Dans le gène GPx1, 38 polymorphismes mononucléotides ont été détectés, selon les connaissances actuelles.

L'étude de **Xiaojun shao.2020** note que le polymorphisme GPx-1 rs1800668 affecte l'activité GPx-1. Les résultats de cette étude ont montré qu'il y avait une différence statistique dans le GPx-1 allèles rs1800668C/T entre le groupe de patients schizophrènes et les contrôles. Spécifiquement, l'allèle C peut réduire les chances de schizophrénie, un résultat cohérent avec la conclusion que l'allèle C peut augmenter l'activité de GPx-1, et ainsi, augmenter la capacité antioxydante et réduire l'incidence de la schizophrénie.

Les patients schizophrènes représentent une population à haut risque de comorbidité cardiovasculaire, un suivi clinique rigoureux avec des contrôles réguliers et des conseil relatifs à leur hygiène de vie sont à recommander fortement.

Conclusion

Conclusion :

La schizophrénie est la maladie la plus fréquente des maladies neuropsychiatriques.

L'étude que nous avons menée est consacrée à la mesure de l'activité de la GPx érythrocytaire chez les patients atteints de schizophrénie pour voir s'il y a des valeurs prédictives en association avec le diagnostic de la maladie.

Le dosage de la GPx1 réalisé, dans le cadre de notre travail montre une augmentation non significative de l'activité enzymatique. Ce qui est confirmé par des études plus récentes qui montrent une augmentation de l'activité de l'enzyme dans la schizophrénie. Nous avons aussi constaté qu'il n'y a aucune corrélation significative entre l'activité enzymatique de GPx1 et des paramètres tels que le poids, l'âge et l'IMC.

L'augmentation de l'activité de cette enzyme antioxydante chez les patients schizophrènes suggèrent que ces sujets sont en état de stress oxydatif, ce qui peut compliquer leur état de santé par d'autres maladies en relation avec le stress oxydant telle que le diabète, les maladies cardiovasculaires...

Le résultat de ce travail ouvre de vastes perspectives dans la compréhension de la physiopathologie de la schizophrénie. Il convient d'approfondir cette étude en s'intéressant aux polymorphismes du gène de la GPx afin de déterminer s'ils ont une relation avec la schizophrénie, comme c'est le cas avec d'autres pathologies.

Bibliographie

Référence

1. -Abedinzadeh, Z., Gardes-Albert, M., & Ferradini, C. (1989). Kinetic study of the oxidation mechanism of glutathione by hydrogen peroxide in neutral aqueous medium. *Canadian Journal of Chemistry*, 67(7), 1247-1255.
2. -Afanas'ev, I. B. (2007). Signaling functions of free radicals' superoxide & nitric oxide under physiological & pathological conditions. *Molecular Biotechnology*, 37(1), 3-14.
Aksenov, M. Y., Aksenova, M. V., Butterfield, D. A., Geddes, J. W., & Markesbery, W. R. (2001). Protein oxidation in the brain in Alzheimer's disease. *Neuroscience*, 103(2), 373-383.
3. Anderson, M. E. (1998). Glutathione: an overview of biosynthesis and modulation. *ChemicoBiological Interactions*, 111-112, 1-14. [https://doi.org/10.1016/S0009-2797\(97\)00146-4](https://doi.org/10.1016/S0009-2797(97)00146-4)
4. -Abdolmaleky H.M., Cheng K., Faraone S.V., Wilcox M., Glatt S.J., Gao F., Smith C.L., Shafa R., Aali B., Carnevale J., Pan H., Papageorgis P., Ponte J.F., Sivaraman V., Tsuang M.T., Thiagalingam S., (2006) Hypomethylation of MB-COMT promoter is a major risk factor for schizophrenia and bipolar disorder. *HumMol Genet* 15, 3132–3145
5. -Abdolmaleky H.M., Cheng K., Faraone S.V., Wilcox M., Glatt S.J., Gao F., Smith C.L., Shafa R., Aali B., Carnevale J., Pan H., Papageorgis P., Ponte J.F., Sivaraman V., Tsuang M.T., Thiagalingam S., (2006) Hypomethylation of MB-COMT promoter is a major risk factor for schizophrenia and bipolar disorder. *HumMol Genet* 15, 3132–3145
6. -Beck AT, Rector NA, Stolar N, Grant P. 2009 *Schizophrenia: Cognitive Theory, Research, and Therapy*. New York, New York: Guilford Press; Biological Contributions; pp. 30–61
7. Bazinet ;R Pand layé,S 2014 polyunsaturated fatty acids and their métabolites in brain function and disease (nature reviews neuroscience 15 no12 pp 771- 785)

8. -Brown.A S, Cohen .P,Harkavy-Freiedman.J et al 2001 AE-Bannet research awarid prenatal rubella biol psychiatry49 437-86
9. -Brown .A S,Begg.M D,Gravenstein.S et al sérologie evidence for prenatal influanza in the etiologie of scgizophrenia arch gène psychiatry 2004 61-474-80
10. -Buka.S L, Cannon.T D,Torrey.E F yolken R H2008 collaborative study on the prenatal origins of severe psychiatric disorders 63-809-15
11. -Berk.M, williams.L.J, Jacka.F N,O'neil.A,Pasco.J A, Moylans.S et al So 2013depression Is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from, BMC 11,2000 7015, 11-200
12. -BurkR F selenium an antioxidant nutrient nutr clin care 2002 5 :47-49
13. .- Bermano G, Nicol F, Dyer JA, Sunde RA, Beckett GJ, et al. 1995. Tissue-specific
14. regulation of selenoenzyme gene expression during selenium deficiency in rats.
15. Biochem. J.311(Pt. 2):425–30
16. -Crismon L, Argo TR, Buckley PF. Schizophrenia. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, et al.2014, editors. *IPharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 9th ed. New York, New York: McGraw-Hill; pp. 1019–1046
17. Cao C, Leng Y, Huang W, Liu X, Kufe D. 2003. Glutathione peroxidase 1 is regulated by the c-Abl and Arg tyrosine kinases.J. Biol. Chem 278:39609–14
18. -Cardoso, B. R., Hare, D. J., Bush, A. I., & Roberts, B. R., 2016, Glutathione peroxidase 4: a new player in neurodegeneration? *Molecular Psychiatry*, 22(3), 328–335. -Ouled-Haddou H., Messaoudi K., Lopes Dos Santos R., Carola C, Demont Y., Caulier A., Vong P., Jankovsky N., Lebon D., PlatonJ., Demagny J., Guillaume N., MarolleauJ., Rochette J., Garçon L., 2019, A New Role of Glutathion Peroxydase 4 in Human Erythroblast Eucleation, *Blood* 134_1: 938.

19. -Chaumette B., Kebir O., Mam Lam Fook C., Bourgin J., Godsil B.P., Gaillard R., Jay T.M., Krebs M.-O.,(2016) [Stress and psychotic transition : A literature review].*L'Encéphale*,42, 367–373
20. -Abdolmaleky H.M., Cheng K., Faraone S.V., Wilcox M.,Glatt S.J., Gao F., Smith C.L., Shafa R., Aeali B.,Carnevale J., Pan H., Papageorgis P., Ponte J.F.,Sivaraman V., Tsuang M.T., Thiagalingam S., (2006) Hypomethylation of MB-COMT promoter is a major risk factor for schizophrenia and bipolar disorder.*HumMol Genet* 15, 3132–3145
21. -Carrard A., Salzman A., Malafosse A., Karege F., (2011)Increased DNA methylation status of the serotonin receptor 5HTR1A gene promoter in schizophrenia and bipolar disorder.*JAffectDisord* 132, 450–453
22. . -Cao C, Leng Y, Huang W, Liu X, Kufe D. 2003. Glutathione peroxidase 1 is regulated
23. by the c-Abl and Arg tyrosine kinases.*J. Biol. Chem.* 278:39609–14
24. Demily C.2018 Génétique de la schizophrénie. *EMC - Psychiatrie*;16(2):1-8 [Article 37-285-A-16]
25. Do.KQ,Conus.P, Cuenod.M, 2010 Redoxdysregulation and oxidative stress in schizophrenia nutrigenetics as a challenge in psychiatric disease prevention.*world RevNutrDeit*,101 :131-53
26. Duval C, Auge N, Frisach MF, Casteilla L, Salvayre R, Negre-Salvayre A. 2002. Mitochondrial oxidative stress is modulated by oleic acid via an epidermal growth factor receptor-dependent activation of glutathione peroxidase.*Biochem. J.* 367:889–94
27. -Ermark.G and Davies.K J 2002calcium ans oxidative stress :frome cell signalingto cell death(*moleculare immunology*) 38no10pp713-721
28. -Evgeny A. Ermakov, Elena M. Dmitrieva, Daria A. Parshukova Daria V.Kazantseva, Alisa R. Vasilieva, and Liudmila P. 2021 Smirnova Oxidative Stress-Related Mechanisms in Schizophrenia*Pathogenesis and New Treatment Perspectives Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, Article ID 8881770,37

29. -Franco.M C, Rafakis.C, Ye.Y et al 2013 nitration of HSP 90 induces cell death (proceedings of the national academy of science of the united states of america 110no 12 pp E1102-E1111
30. -: Forsberg et all 2001 radicaux libres et stress oxydant p 95-96
31. -Grayson D.R., (2010) Schizophrenia and the epigenetic hypothesis.Epigenomics,2, 341–344
32. -Guidotti A., Auta J., Davis J.M., Di-Giorgi-Gerevini V., Dwivedi Y., Grayson D.R., Impagnatiello F., Pandey G., Pesold C., Sharma R., Uzunov D., Costa E., DiGiorgi Gerevini V., (2000) Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase67 (GAD67) expression in schizophrenia and bipolar disorder : a postmortem brain study. Arch Gen Psychiatry, 57, 1061–1069
33. -Haliweli.B 2001 role of free radicals in the neurodegenerative disease thérapeutique implication for antioxidant treatment 8(9) 685-716
34. -Haliweli.B 2006 reactive species and antioxidant redox biology is fundamental thème of aerobic life plant physiol 14(2) 312-322
35. -Ho.Y S ,Magnemant J L, Bronson R.T ,Cao.J Gargano.M, Sugawara.M et al 2007 Mice deficient in cellular glutathione peroxidase develop normally and show no increased sensitivity to hyperoxidative biol chem 272 16644-16651
36. -Hawkes et al 2001 radicaux libres et stress oxydatif.selenium. p265
37. -Lavretsky H.2008 History of Schizophrenia as a Psychiatric Disorder. In: Mueser KT, Jeste DV, editors. *Clinical Handbook of Schizophrenia*. New York, New York: Guilford Press;. pp. 3–12
38. -Lorca.P.M 2004 la schizophrénie encyclopédie orphenet
39. -Lewis D A, 2002 Levitt P. schizophrenia as an disorder of neurodevelopment .Annu.Rev.Neurosci,25 :409-32

40. -Mahadik.SP, Evan.D, Lal.H,2001 oxidative stress and role of antioxydants and omega« essential, faity acid supplementation biol, psychiatry 25(3)-463-493
41. -Mill J., Tang T., Kaminsky Z., Khare T., Yazdanpanah S., Bouchard L., Jia P., Assadzadeh A., FlanaganJ., Schumacher A., Wang S.-C., Petronis A., 2008 Epigenomic Profiling Reveals DNA-Methylation Changes Associated with Major Psychosis.Am J HumGenet, 82, 696–711
42. -Moriarty PM, Reddy CC, Maquat LE. 1998. Selenium deficiency reduces the abundance of mRNA for Se-dependent glutathione peroxidase 1 by a UGA-dependent mechanism likely to be nonsense codon-mediated decay of cytoplasmic mRNA. Mol. Cell. Biol18:2932–39
43. dance of mRNA for Se-dependent glutathione peroxidase 1 by a UGA-dependent mechanism likely to be nonsense codon-mediated decay of cytoplasmic mRNA. Mol. Cell. Biol18:2932–39
44. anism likely to be nonsense codon-mediated decay of cytoplasmic mRNA. Mol. Cell. Biol18:2932–39
45. :- Nève.J 2002 sélénium as a nutraceutical :how to conciliate physiologicam and supranutritionam effects for an essential trace element . curr opin clin nutr mertab care, 5 :659-663
46. -Pocklington A J,O'Donovan.M and Owen.M J 2014 the synapse in schizophrenia (european journal of neuroscience 39 no 7pp 1099-1067
47. -Power.J H, Blumbergs.P.C cellular glutathione peroxydase in human brain cellular distribution, and potentiel rôle in the dégradation of lowyodies acta neuropathol 2009 117.63-73
48. -Qatatsheh,.A.Amr R. ,Alholy.M, Dabbour I ,Olaimat.A 2019 Identification of single nucleotide polymorphisme in selenium –glutathione peroxydase (GPx1) gene current research in nutrition and food science
49. -Sunde RA, Thompson BM, Palm MD, Weiss SL, Thompson KM, Evenson JK. 1997. Selenium regulation of selenium-dependent glutathione peroxidases in animals and transfected CHO cells.Biomed. Environ. Sci. 10:346–55
50. a. Saedi MS, Smith CG, Frampton J, Chambers I, Harrison PR, Sunde RA. 1988.

51. Effect of selenium status on mRNA levels for glutathione peroxidase in rat liver. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 153:855–61
52. -Steullet.P, Tosic.M., Werg T, Cuenod.M., Do.KQ, Gysin.R 2007 et al Impaired glutathione synthesis in Gonvergant Genitic and functional evidence. *proc.Natl.Acad.Sci.U..S.A* oct-16 104(42) :16621-6
53. -Takata Y, King.IB, Lamp.JW et al 2012 Genetic variation in GPx1 is associated with GPx1 activity in comprehensive analysis of Genetic variation in sélénoenzyme gene and their activity and oxidative stress in human 419- 4.26
54. -Vallee.L 2017 iron and neurodeveloppement *archives de pediaterie* 24 no 55 pp 5s18-5s22
55. -Veldic M., Caruncho H.J., Liu W.S., Davis J., Satta R., Grayson D.R., Guidotti A., Costa E., (2004) DNA-methyltransferase 1 mRNA is selectively overexpresse in telencephalic GABAergic interneurons of schizo-phrenia brains. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101, 348–35
56. 3.Waddington C., (1957) *Strategy of the Genes* Allen and Unwin, London.
57. -Wang.X and Michaelis.E K 2016 ‘selective neuronal vulnerability oxidative stress in the brain ‘ *frotiers in aging neuro science* 2 p 12
58. -Wang.Xans Michealis.E K 2002 selective neuronal vulnérability to oxidative stress in the brain *frotiers in aging neuroscience* 2p12
59. -YAO JK 2001, REDDY RD, VAN KAMMEN DP. Oxidative damage and schizophrenia : an overview of the evidence and its therapeutic implications. *CNS Drugs* ; 15 (4) : 287-310.