

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**

**Université Aboubakr Belkaïd– Tlemcen**



**Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de l'Univers**

**Département de Biologie**

*Laboratoire de Chimie Analytique et d'Electrochimie*

**MEMOIRE**

*Présenté par :*

***SAIDI Romaiissa Setti & SMAIL Chaimaa***

*En vue de l'obtention du*

*Diplôme de MASTER*

*En*

***«Biologie Moléculaire et Cellulaire »***

***Thème***

***Evaluation du déséquilibre cuivre/zinc chez des patients schizophrènes de l'extrême ouest algérien***

**Soutenu le /06/2022, devant le jury composé de :**

Président	Harek Y	Professeur	Université de Tlemcen
Encadrant	Medjati-Dennouni Nouria	Professeur	Université de Tlemcen
Examinatrice	Harek H	Professeur	Université de Tlemcen

*Année Universitaire: 2021-2022*



**Abstract:**

Schizophrenia is a complex mental illness that affects thoughts, emotions and behavior.

Several studies have shown that the imbalance of essential trace elements is associated with many psychiatric disorders including schizophrenia.

The objective of our work is to search for a possible association between the trace elements copper and zinc and schizophrenia. It is a cross-sectional analytical study on a population of schizophrenics and healthy subjects in the city of Tlemcen.

The sample includes 21 individuals: 10 patients with schizophrenia and 12 controls. The questionnaire includes different items such as: age, sex, BMI, family situation, education levels, and age of onset of illness for schizophrenics.

The results obtained show that there is no significant difference for the plasma concentration of Cu and Zn between the cases and the controls in our population ( $p>0.05$ ). The same is true for the copper/zinc ratio.

**Keywords:** Schizophrenia, copper, zinc, analytical study.

**Résumé:**

La schizophrénie est une maladie mentale complexe qui affecte les pensées, les émotions et le comportement.

Plusieurs études ont montré que le déséquilibre des éléments traces essentiels est associé à de nombreux troubles psychiatriques y compris la schizophrénie.

L'objectif de notre travail est de rechercher une éventuelle association entre les éléments traces cuivre et zinc et la schizophrénie.

C'est une étude analytique transversale sur une population de schizophrènes et de sujets sains de la ville de Tlemcen.

L'échantillon comprend 21 individus : 10 patients atteints de schizophrénie et 12 témoins. Le questionnaire comprend différents items tels que : l'âge, sexe, IMC, la situation familiale, les niveaux instruction, et l'âge de début de maladie pour les schizophrènes.

Les résultats obtenus montrent qu'il n'y a pas de différence significative pour la concentration plasmatique de Cu et Zn entre les cas et les témoins dans notre population ( $p>0.05$ ). Il en est de même pour le ratio cuivre/zinc.

**Mots clés :** Schizophrénie, cuivre, zinc, étude analytique.

#### ملخص:

الانفصام هو مرض عقلي معقد يؤثر على الأفكار والعواطف والسلوك. أظهرت العديد من الدراسات أن عدم توازن العناصر النزرة الأساسية يرتبط بالعديد من الاضطرابات النفسية بما في ذلك الانفصام.

الهدف من دراستنا هو البحث عن ارتباط محتمل بين العناصر النزرة للنحاس والزنك وانفصام الشخصية, و ذلك بإتباع دراسة تحليلية مقطعية على مجموعة من مرضى الانفصام و أفراد أصحاء من ولاية تلمسان.

شملت العينة المدروسة 21 فرداً: 10 مرضى بالانفصام و 12 شخصاً من الأصحاء. يتضمن الاستبيان عناصر مختلفة مثل: العمر والجنس ومؤشر كتلة الجسم والوضع العائلي ومستويات التعليم وسن ظهور مرض الانفصام.

الأصحاء فيونفس الشيء المرضى و في البلازما بين أظهرت النتائج أنه لا يوجد اختلاف كبير لتركيز النحاس والزنك المجموعة التي تمت دراستها ( $p>0.05$ ) بالنسبة للنحاس/الزنك.

**الكلمات المفتاحية:** الانفصام ، النحاس ، الزنك ، دراسة تحليلية.

## ***REMERCIEMENTS***

Avant tout, nous remercions *Allah* le Tout Puissant pour nous avoir aidés à réaliser ce travail.

Nous exprimons tout d'abord nos sincères remerciements à madame ***DENNOUNI-MEDJATI NOURIA***, professeur au département de Biologie, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, et des Sciences de la Terre et de l'Univers, Université de Tlemcen, pour la proposition de ce sujet et pour m'avoir soutenue tout au long de cette période de mémoire de master.

Nos sincères remerciements à Monsieur Harek Y, professeur de l'université de Tlemcen, pour l'honneur qu'il nous a fait en présidant le jury de cette soutenance.

Par ailleurs, nous voudrions remercier vivement Madame Harek H, professeur de l'université de Tlemcen pour avoir accepté de participer à ce jury.

Nous adressons nos vifs remerciements à M<sup>elle</sup> ***SAIDANE Latefa***, doctorante au département de biologie, Université de Tlemcen de m'avoir honoré par son enthousiasme et sa gentillesse habituels. Nous la remercions pour sa disponibilité, pour tout ce que nous avons pu apprendre dans les discussions que nous avons eues et pour les conseils qu'elle nous a prodigués.

## ***Dédicaces***

*Je dédie ce modeste travail à :*

*Mes très chère parents qui m'ont beaucoup soutenu et encouragé jusqu'au bout et que dieu leur accorde une longue vie.*

*À La mémoire de mes grands parents que je porte toujours dans mon cœur.*

*À tous Mes sœurs et Mon frère : Zineb, Nerimane, Ghania, najjima, Amira, Alaa, Kader.*

*À Mes ancles, mes tantes et leurs familles.*

*Atouts Mes amies. N'oublier pas de dédier à ma très chère amie CHAHINEZ que souhaite de bonheur succès à sa vie.*

*A mon, binôme SMAIL CHAIMAA pour tous les souvenirs pendant les années d'études ensemble.*

*En fin je dédie tous ceux connu moi de près ou de loin.*

M<sub>elle</sub> SAIDI Romaissa Setti

*Je dédie ce modeste travail à :*

*Mes très chère parents qui m'ont beaucoup soutenu et encouragé jus qu'au bout et que dieu leur accorde une longue vie.*

*A Mon frèreet mes sœurs, qui ont toujours à ma réussite : Mohamed El Rachid, Fatima El Zohra, Khadija.*

*A mon oncle Lakhdari Bouazza*

*A tous la famille Lakhdari et Smail*

*A mon, binôme SAIDI ROMAISSA SETTI pour tous les souvenirs pendant les années d'études ensemble.*

*En fin je dédie tous ceux connu moi de près ou de loin.*

M<sub>elle</sub> SMAIL Chaimaa

## Liste des figures

**Figure 01** : Les parties altérées dans le cerveau chez les schizophrènes

**Figure 02** : Métabolismes du cuivre dans la cellule

**Figure 03** : La carte géographique de la région de Tlemcen

**Figure 04** : L'appareil microonde de type analytikjena

**Figure 05** : Histogramme des différent class de IMC chez les sujets atteints des schizophrénies et les témoins.

**Figure 06**: Histogrammes des niveaux d'instruction chez les sujets schizophrènes et les témoins

**Figure 07** : Histogramme des situations familiales chez les sujets schizophrènes et les témoins

**Figure 08** : Histogramme des activités professionnelles chez les sujets schizophrènes et les témoins

**Figure 09** : Histogramme des activités professionnelles chez les sujets schizophrènes et les témoins

## **Liste des tableaux**

**Tableau 01** : Programme de minéralisation du plasma par digesteur

**Tableau 02** : Les caractéristiques de la population étudiée

**Tableau 03**: Caractéristique médicale de la population

**Tableau 04** : les antécédents familiaux

**Tableau 05**: Les antécédents personnels

**Tableau 06** : Dosage de cuivre et zinc chez les cas et les témoins

**Tableau 07** : Rapport cuivre/zinc chez les cas et les témoins



## Liste des abréviations

SZ : Schizophrénie

Cu : Cuivre

Zn : Zinc

OMS : l'organisation mondiale de la santé

DISC: Disrupted in schizophrenia

MT: Métallothionéines

Hg : Mercure

IMC : L'indice de masse corporel

EME : Les éléments métalliques essentiels

## Table de matière

Résumé	
Remerciements.....	I
Dédicace.....	II
Liste de figures.....	III
Liste de tableaux.....	IV
Liste des abréviations.....	V
<b>Introduction.....</b>	<b>02</b>
<b>Chapitre I: Synthèse bibliographique</b>	
1 La schizophrénie.....	04
1.1 Historique et définition.....	04
1.2 Epidémiologie de la schizophrénie.....	04
1.3Présentation clinique.....	05
1.3.1 Les symptômes positifs et négatifs.....	05
1.3.1.1 Les symptômes positifs ou productifs.....	05
1.3.1.2 Les symptômes négatifs ou déficitaires.....	06
1.3.1.3 Les troubles cognitifs.....	06
1.3.2 Types de schizophrénie.....	06
1.3.2.1 Schizophrénie paranoïde.....	06
1.3.2.2 Schizophrénie hébéphrénique.....	07
1.3.2.3 Schizophrénie catatonique.....	07
1.3.2.4 Schizophrénie résiduelle.....	07
1.4 Etiologie.....	07
1.4.1 Facteur génétique.....	07
1.4.2 Facteurs neuro-développementaux.....	07
1.4.3 Facteurs environnementaux.....	08
1.4.3.1 Facteur prénataux et périnataux.....	08

1.4.3.2	Le sexe.....	08
1.4.3.3	L'urbanité.....	08
1.4.3.4	Traumatismes infantiles.....	09
1.4.3.5	Abus de drogues.....	09
1.4.4	Facteur socio-démographiques.....	09
1.5	Les mécanismes moléculaires à l'origine de la schizophrénie.....	09
2	Les éléments traces essentiels : cuivre et zinc	
1	Cuivre.....	11
1.1	Généralité sur le cuivre.....	11
1.2	Le rôle biologique de cuivre.....	11
1.3	L'efflux de cuivre.....	12
1.4	Effets toxiques du cuivre.....	12
2	Zinc.....	13
2.1	Généralité sur le zinc.....	13
2.2	Le rôle biologique du zinc .....	13
<b>3</b>	<b>Objectifs du travail.....</b>	<b>14</b>
<b>Chapitre II: Matériel et méthode</b>		
1	Présentation de la zone d'étude .....	16
2	Population étudiée .....	16
3	Sources des données .....	17
4	Prélèvements sanguins et préparation des échantillons.....	17
5	Détermination du taux du cuivre et de Zinc .....	17
5.1	Les réactifs utilisés .....	17
5.2	Eliminations des contaminants .....	17
5.3	Minéralisation des échantillons .....	18
5.3.1	Préparation des échantillons .....	18
5.3.2	Appareillage .....	18

5.4 Méthode d'analyse .....	19
5.5 Principe de la voltampérométrie.....	19
5.6 Appareillage utilisé.....	19
5.7 Les ajouts dosés .....	20
6 Etude statistique .....	20
Résultat et l'interprétation	
1 Les résultats.....	22
1.1 L'âge .....	23
1.2 Le Sexe.....	23
1.3 L'indice de masse corporel.....	23
1.4 Niveau instruction .....	24
1.5 Situation familiales .....	25
1.6 Activité professionnelle .....	25
2 Caractéristique médicale de la population .....	26
3 Les antécédents .....	26
3.1 Familiaux .....	26
3.2 Les antécédents personnels .....	27
4 Dosage plasmiq ue de cuivre et zinc.....	27
5 Dosage de rapport cuivre/zinc.....	28
<b>Discussion.....</b>	<b>30</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>41</b>
Référence bibliographique.....	43

# **Introduction**

### Introduction

La schizophrénie (SZ) est un trouble mental complexe et grave caractérisé par des symptômes hétérogènes, tels que les hallucinations, délires, discours désorganisé et un comportement grossièrement désorganisé ou catatonique (**Chen et al.2017**). Il s'agit d'une maladie multifactorielle causée par des influences biopsychosociales, notamment les facteurs génétiques, environnementaux, neurodéveloppementaux, neurochimiques (**Ayano. 2016**). Environ 1% de la population mondiale et 0,75 % en Afrique souffre de SZ, qui pèse sur la société tant sur le plan social qu'économique (**Chen et al.2017**). Les schizophrènes présentent généralement un déficit de la morphologie et de la fonction cérébrale ; en particulier, des réductions du nombre de synapses et de l'épaisseur corticale sont observées (**Saghazadeh et al.2019**).

Bien que de nombreux efforts aient été faits pour comprendre sa physiopathologie, les causes de cette maladie restent méconnues (**Jiahui et al.2020**).

Le cuivre et le zinc sont des oligo-éléments essentiels dans l'homéostasie du corps humain, ils sont impliqués dans plusieurs processus biologiques (synthèse de l'ADN, fonction mitochondriale...) (**Bohic. 2011**). Dans le tissu nerveux, ces éléments trace participent à des processus essentiels comme la régulation de la transmission synaptique, le développement neurologique à travers divers processus immunologiques et métaboliques (**Jiahui et al.2020**).

Leur concentration sanguine est très finement régulée et toute carence ou excès peut provoquer des dommages cellulaires et altérer les performances cognitives (**Bohic. 2011**).

Des études ont montré que le déséquilibre des éléments trace entraînait des dysfonctionnements biologiques et des lésions du système nerveux centrale, qui pourraient être associés à la physiopathologie de la schizophrénie (**Jiahui et al.2020**).

Notre étude a été réalisée sur une population des schizophrènes et des individus sains au niveau de la wilaya de Tlemcen. Il s'agit d'une étude analytique transversale (cas/témoins). L'objectif de ce travail est de déterminer le taux plasmatique du cuivre et zinc, afin de vérifier une éventuelle association entre ces éléments traces et la schizophrénie.

# **Synthèse bibliographique**

## Chapitre I : Synthèse bibliographique

### 1 La schizophrénie

#### 1.1 Historique et définition

Au début des années 1800, beaucoup de maladies mentales sont placées sous le même dénominateur et considérées comme une seule maladie psychotique qu'on appelle alors une psychose. Plus tard 1870, Jean-Pierre Falret et Bénédict Morel, des psychiatres français, commencent à reconnaître ce que l'on appelle aujourd'hui la maniaque-dépression, ou trouble bipolaire, et lui attribuent le nom de folie circulaire (**Austin. 2009**). Entre 1896 et 1899, si les comportements sont plus bizarres, ils les appellent « démence précoce ». Ewald Hecker et Karl Ludwig Kahlbaum, des psychiatres allemands, utilisent le terme hétérophrénie plutôt que démence précoce (**Torrey. 2001; Kim. 2006**). C'est au début du XXe siècle qu'un psychiatre Paul Eugen Bleuler a utilisé le terme schizophrénie pour la première fois en 1911. Ce terme est formé par des racines grecques «schizo» qui signifie «diviser» et «phrên» pour « esprit » (**Jean et al. 2012 ; Patouillard. 2011**). Il la définit comme « une perte de contact avec la réalité » (**Torrey. 2001; Kim. 2006**).

La schizophrénie est une maladie psychiatrique chronique et complexe qui affecte près de 1% de la population mondiale, elle se traduit par une altération dans la perception de la réalité avec des manifestations productives, comme des idées délirantes et des hallucinations, et par des manifestations passives, comme l'isolement social. Cela varie d'un patient à l'autre, selon la nature et la sévérité des différents symptômes (**Pierre. 2004**).

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a classé la schizophrénie dans le groupe de dix pathologies les plus sévères entraînant la plus forte morbi-mortalité chez les 15–44 ans. De plus, le diagnostic de la schizophrénie souvent vient tard à cause de son début insidieux avec méconnaissance des symptômes par la famille. (**Pierre. 2004**).

La schizophrénie débute le plus souvent à la fin de l'adolescence et entre 20 et 30 ans, et généralement plus tôt chez les hommes que chez les femmes. (**Kocak ; Fagnère. (2018)**).

#### 1.2 Epidémiologie :

La schizophrénie est une maladie « ubiquitaire », elle existe dans le monde entier. Le profil symptomatique et le profil psychopathologique présentent d'étonnantes similitudes dans tous les pays avec des variations socioculturelles (**Pierre. 2004**).



En 2015, selon l'organisation mondiale de la santé (l'OMS) compte 21 millions de personnes atteintes de la schizophrénie. Sa prévalence est comprise entre 1 et 1,7% de la population mondiale, les femmes comme les hommes s'en inquiètent, mais elle survient sous des formes précoces et invalidantes chez l'homme (**Kocak ; Fagnère. (2018)**). Elle fait partie des 10 pathologies les plus préoccupantes du 21<sup>e</sup> siècle, car responsable d'une forte mortalité par suicide, d'une surmortalité non suicidaire et d'une importante morbidité : baisse de productivité, mauvaise qualité de vie et handicap et un coût financier important. La mortalité y est 4,5 fois supérieure à celle de la population générale et l'espérance de vie y est réduite de 20 % (**Saha et al. 2007**).

En Algérie, on compte plus de 400,000 personnes atteintes de schizophrénie avec une prévalence de 1,83% de la population générale (**Mabrouk et al.2012 ; Kacha. 2015**).

L'espérance de vie des patients schizophrènes est inférieure de 10 ans à celle de la population générale, 40% des personnes qui en sont atteintes tentent de se suicider et 10 % mettent fin à leurs jours (**Pierre. 2004**)

### **1.3 Présentation clinique :**

Le diagnostic de la schizophrénie prend généralement du temps. Les symptômes ne sont détectés qu'à un stade avancé de la maladie, en particulier parce que le schéma d'apparition des symptômes varie d'un patient à l'autre (**Pierre. 2004**).

La schizophrénie est une maladie chronique qui se développe généralement au cours d'une phase aiguë la première année. Ensuite avec le traitement, les symptômes se stabilisent et deviennent moins graves (**Zarifian. 1999**).

#### **1.3.1 Les symptômes positifs et négatifs :**

Les symptômes sont regroupés en trois types principaux : positifs, négatifs et troubles cognitifs.

##### **1.3.1.1 Symptômes positifs ou productifs :**

Les symptômes productifs expliquent le comportement et la désorganisation des paroles, ils correspondent aux délires et aux hallucinations (**Kocak ; Fagnère. (2018)**).

- **Les idées délirantes se manifestent par un mauvais jugement** : persécution et idées nobles (se sentir comme un personnage important, riche et écrasant). Le patient est convaincu qu'on parle de lui et qu'il est sous le contrôle de quelqu'un d'autre.

- **Les hallucinations sont le plus souvent auditives** : le patient « entend » un chuchotement lui donnant des ordres tout en commentant ses pensées.

- **A cela s'ajoute une déficience visuelle** : vision ponctuelle, individuelle, etc. (**Kocak ; Fagnère. 2018**).

### **1.3.1.2 Symptômes négatifs ou déficitaires :**

Les symptômes négatifs de la schizophrénie correspondant à des symptômes d'apathie (anhédonie, retrait social, dépression) et d'expressivité réduite (émoussée et affective). Ils comprennent des symptômes qui affectent négativement les interactions sociales du patient (**Blanchard ; Cohen. 2006**).

### **1.3.1.3 Troubles cognitifs :**

Les troubles cognitifs se caractérisent par des troubles de la mémoire, de l'attention et de la fonction exécutive tel que la flexibilité du comportement et la planification de l'action (**Blanchard ; Cohen. 2006**).

### **1.3.2 Types de la schizophrénie :**

La schizophrénie est un problème de fonctionnement de certains neurones dans le cerveau « circuits neuronaux ». Ces anomalies s'observent surtout à l'adolescence, période de maturation cérébrale. Ces anomalies semblent être déclenchées ou exacerbées par certains facteurs environnementaux, tels que le stress familial, une infection ou des substances toxiques (alcool et psychostimulants). (**Bailly et al. 2003**).

La schizophrénie est divisée en quatre catégories principales :

- Schizophrénie paranoïde.
- Schizophrénie hébéphrénique.
- Schizophrénie catatonique.
- La schizophrénie résiduelle.

**1.3.2.1 Schizophrénie paranoïaque** : Elle se caractérise par des symptômes psychotiques sévères, avec moins de symptômes négatifs et une désorganisation (**Katz. 2015**). Elle se caractérise essentiellement par la présence d'idées délirantes relativement stables, souvent de persécution, habituellement accompagnées d'hallucinations, en particulier auditives avec perturbation de perception.

**1.3.2.2 Schizophrénie hébéphrénique ou désorganisée :** Est caractérisée par la présence d'une perturbation des affects, de comportement. L'humeur est superficielle et inappropriée, la pensée est désorganisée et le discours incohérent. Elle débute chez le sujet jeune ou l'adolescent (**Haouzir. 2010**).

**1.3.2.3 Schizophrénie catatonique :** La survenue d'épisodes d'agitation violente est une caractéristique de ce trouble (**Katz. 2015**).

**1.3.2.4 La schizophrénie résiduelle :** représente un stade chronique avec une nette évolution de la maladie à partir du début jusqu'à un stade tardif caractérisé par des symptômes négatifs durables (**Katz. 2015**).

## 1.4 Etiologie :

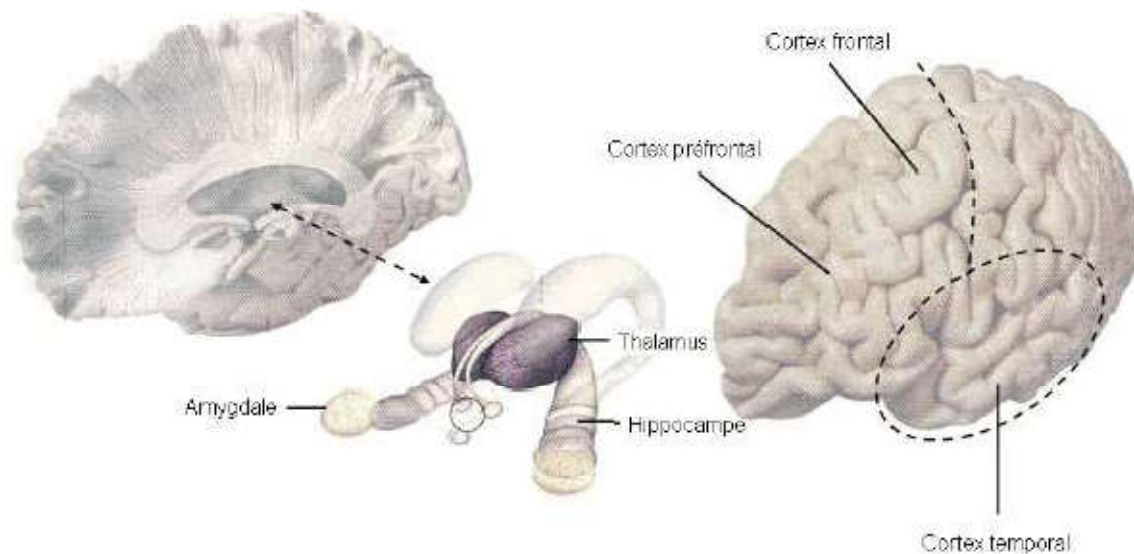
### 1.4.1 Facteurs génétiques :

Depuis le début du XXe siècle, des études sur l'agrégation familiale et l'adoption de jumeaux ont préconisé le rôle des facteurs génétiques dans la survenue de la schizophrénie. En effet, les enfants issus d'unions consanguines au premier ou second degré présentent une probabilité élevée d'avoir une histoire familiale de schizophrénie par rapport aux enfants issus de parents non apparentés. De plus, le taux de concordance pour la schizophrénie était de 48 % chez les jumeaux monozygotes et de seulement 17 % chez les jumeaux dizygotes (**Ashe et al.2001 ; Mcdonald et Murry. 2000**).

Les sujets dont le père avait au moment de la conception un âge avancé, ont un risque accru d'avoir une schizophrénie par rapport aux pères plus jeunes (**Malaspina et al.2001**).

### 1.4.2 Facteurs neuro-développementaux :

Les études d'imagerie sur le cerveau et certains marqueurs fonctionnels ainsi que les études d'autopsie ont mis en évidence diverses anomalies dans le cortex cérébral (**Gourevitch ; Gourion. 2003**). Ces études suggèrent que la schizophrénie est causée par des anomalies du développement et de la maturation cérébrale au cours du développement embryonnaire. Dans le cerveau le cortex préfrontal et le lobe temporal sont plus touchés par des anomalies structurelles (**Delisile et al.1995 ; Job. 2002**). De plus, les ventricules latéraux, sont fréquemment dilatés avec un volume réduit, en particulier le thalamus, la capsule interne et les structures temporo-limbiques (**Razi K. 1999**).



**Figure 2** : les parties altérées dans le cerveau chez les schizophrènes (**Andreasen et Leary, 1998**)

### 1.4.3 Les facteurs environnementaux :

Les facteurs de risque environnementaux pour la schizophrénie peuvent agir à différentes périodes de la vie : période fœtale, enfance, adolescence, début de l'âge adulte et à des niveaux distincts, individuel ou populationnel (**Vilain et al. 2013**).

**1.4.3.1 Facteurs prénataux et périnataux** : Les personnes qui connaissent un excès de complications pendant la vie fœtale et à la naissance ont un risque accru de développer une schizophrénie. Une méta-analyse a mis en évidence des associations entre les complications de la grossesse, la croissance fœtale anormale, les complications de l'accouchement et la survenue de la schizophrénie à un âge adulte (**Cannon et al. 2002**).

**1.4.3.2 Le sexe** : On rapporte généralement par plusieurs études que la schizophrénie est fréquente chez les hommes que chez les femmes, avec un rapport de risque de 1,4/1. Le trouble est également plus grave chez les hommes (**Castl ; Murray. 1991**). En outre, l'âge maximal d'apparition de symptômes psychotiques est de 20 à 24 ans chez les hommes, et de 5 ans chez les femmes.

**1.4.3.3 L'urbanicité ou vivre en milieu urbain** : Il paraît que le risque de schizophrénie soit plus élevé chez les sujets ayant vécu dans un environnement urbain à la naissance et dans l'enfance (**Krabbendam et al. 2005**)

**1.4.3.4 Traumatismes infantiles :** Une série d'adversités de l'enfance, notamment les abus physiques, les abus sexuels, la maltraitance et les brimades, sont associées à un risque accru de développer la schizophrénie ultérieurement (**Stilo ; Murray. 2010**).

**1.4.3.5 Abus de drogues :** Le cannabis est la drogue la plus consommée au monde. La consommation de cannabis à un Age précoce augmente le risque de schizophrénie (avant 14 ans). La période de risque concerne les adolescents et adultes jeunes (**Krabbendam et al. 2005**).

L'abus persistant d'amphétamine, de méthamphétamine et de cocaïne, ainsi que les "drogues légales" dérivées de la cathinone, peut produire un état presque identique à celui de la schizophrénie paranoïde (**Murray et al. 2013**).

### **1.4.4 Facteurs socio-démographiques :**

Les caractéristiques socio-démographiques représentent le mode de vie d'un individu et le contexte dans lequel il évolue. Ces caractéristiques s'appliquent donc à différents niveaux : individuel (statut marital, niveau socio-économique, appartenance ethnique, composition familiale, mobilité résidentielle) et populationnel (concernant son environnement proche : école, quartier...). Pour les facteurs individuels, il s'agit du fait de vivre seul, d'avoir grandi dans une famille monoparentale, de faire partie d'une minorité ethnique, d'avoir un niveau socio-économique faible et plus globalement d'être sujet à un rejet social. Pour les facteurs populationnels, la principale caractéristique mise en évidence est la fragmentation sociale (proportion élevée de personnes non mariées, de personnes vivant seules, de logements en location et un turn-over important de la population) (**Kirkbride et al. 2008. Van et al. 2000**).

### **1.5 Le mécanisme moléculaire lié à la schizophrénie :**

Au niveau neurochimique, un excès du neurotransmetteur « la dopamine » dans certaines régions du cerveau, est à l'origine des symptômes délirants associés à la schizophrénie. La dopamine ou dihydroxyphényléthylamine est une catécholamine, dont le précurseur est un acide aminé essentiel, la phénylalanine, apporté par l'alimentation. Ce dernier donne par hydroxylation la tyrosine, qui est considérée comme le vrai précurseur de la dopamine.

La schizophrénie est une maladie complexe polygénique et multifactorielle. Un cas particulier de réarrangement chromosomique qui a été lié à la schizophrénie est le locus DISC1 (Disrupted in schizophrenia 1). Une translocation équilibrée 1q43 : 11q14 a été décrite pour

multiples phénotypes psychiatriques dont la schizophrénie, qui a perturbé deux gènes, DISC1 sur le chromosome 1 et DISC2 sur le chromosome 11 (**Dimitrios. 2018**). Ainsi une mutation A1298C du gène MTHFR est impliquée dans la survenue de la schizophrénie. (**Sayeh *etal.* 2020**).

## 2 Les éléments traces essentiels : cuivre et zinc

### 1 Cuivre

#### 1.1 Généralités sur le cuivre :

Le cuivre est un micronutriment essentiel dans le corps humain dont les besoins quotidiens sont estimés à 0,9 mg. L'organisme humain en contient environ 75 mg, avec des niveaux plus élevés dans le cerveau et dans la moelle épinière. L'apport alimentaire riche en cuivre couvre le besoin journalier du corps (**Franques ; Gazzola. 2013**).

Les aliments les plus riches en cuivre sont le foie, les crustacés, les céréales, les noix et le chocolat noir. Une alimentation normale peut fournir jusqu'à 5 mg de cuivre par jour, dont 20 à 50 % sont absorbés dans l'estomac et le duodénum (**Halfdanarson et al. 2008**).

Le Cu est présent dans l'environnement, avec une concentration d'environ 70 mg/kg dans la croûte terrestre. Le sol, les éruptions volcaniques, la décomposition des plantes, les incendies de forêt et les aérosols marins sont les principales sources d'exposition naturelle au cuivre (**Benhamed. 2015**).

Les aliments sont également une source majeure d'exposition au cuivre, en particulier les noix de cajou (1,8-2 mg) et le blé cuit (0,3 mg) (**Boudehane et al. 2020**). Le cuivre se dissout en plus grande quantité dans l'eau acide, et si le tuyau est long, il peut faire stagner l'eau. Par conséquent, dans certains cas, l'eau du robinet peut être une source d'exposition au cuivre (**Vonsy. 2013**).

#### 1.2 Le rôle biologique du cuivre :

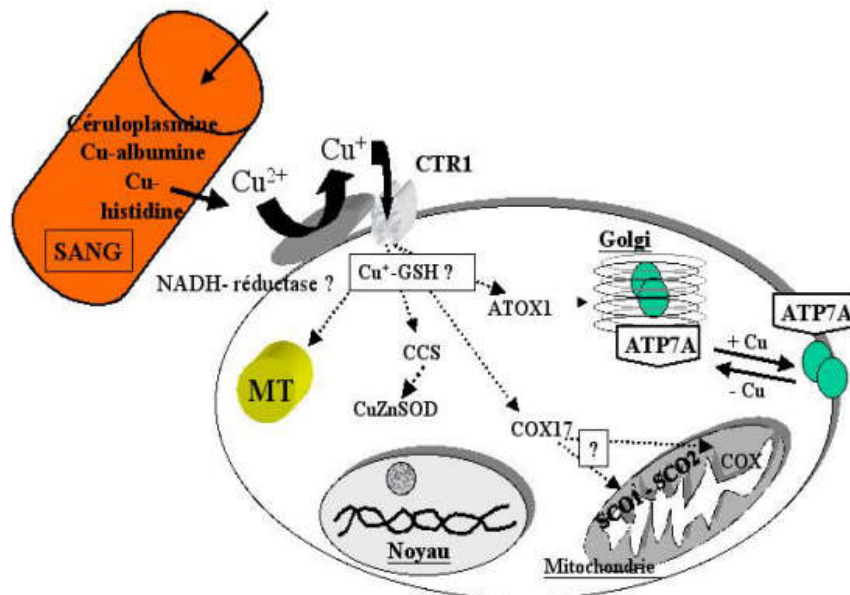
Le cuivre est un oligo-élément essentiel dans l'homéostasie du corps humain, il est impliqué dans plusieurs processus biologiques. C'est un cofacteur de nombreuses enzymes (cytochrome-C oxydase, céruloplasmine, superoxyde dismutase, etc.). Il joue un rôle dans la régulation de la respiration cellulaire, la synthèse du collagène, la biosynthèse des neurotransmetteurs, la protection contre le stress oxydatif, ainsi que dans le métabolisme du fer.

Le métabolisme cellulaire du cuivre est régulé par deux transporteurs de cuivre, les Cu-ATPases (ATP7A et ATP7B), et grâce à ses métalloenzymes, il assure le maintien de l'homéostasie cellulaire. L'expression des ATPases varie selon les organes. Ainsi, les

hépatocytes n'expriment que l'ATP7B, tandis que le cerveau, l'intestin et les yeux expriment simultanément l'ATPase (Lutsenko *et al.* 2007).

### 1.3 L'efflux de cuivre :

L'entrée du cuivre dans la cellule se fait essentiellement par des mécanismes dépendant des canaux membranaires. La réduction de  $\text{Cu}^{2+}$  en  $\text{Cu}^+$  par des réductases membranaires favorise cette entrée (figure 2). Chez l'homme, le gène hCTR1 code une protéine incorporant le cuivre (Zhou ; Gitschier. 1997). Dans la cellule, le  $\text{Cu}^+$  est distribué par les différentes protéines chaperonnes à Cu vers les différents compartiments cellulaires. L'efflux du Cu en excès est facilité par des ATPases (Harrison *et al.* 2000).



**Figure 2** : Métabolisme du cuivre dans la cellule. ATOX1 : protéine antioxydant 1; ATP7A : protéine Menkes; CCS : chaperonne à cuivre de la superoxyde dismutase; COX : cytochrome c oxydase; COX17 : protéine d'assemblage de la cytochrome c oxydase; CTR1 : protéine de transport du cuivre; GSH : glutathion réduit; MT : Métallothionéines; SCO1/SCO2 : protéines de synthèse de la cytochrome oxydase (Guiraud, Horn, Favier EMC, 2003).

### 1.4 Effets toxiques du cuivre :

Le cuivre peut s'accumuler et devenir toxique pour la cellule. Les mécanismes de toxicité sont à la fois liés au stress oxydant et aux interactions directes avec les composants cellulaires. En effet, le  $\text{Cu}^+$  réagit avec le peroxyde d'hydrogène ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) pour générer le



radical hydroxyle ( $\text{HO}^\circ$ ) (**Mintz et al.2008**), un radical très réactif et qui peut causer des dommages cellulaires.



Les effets toxiques du cuivre peuvent également résulter de l'affinité des ions de Cu pour l'ADN (**Agarwal et al. 1989; Bremner 1998; Sagripanti et al. 1991**). L'autre mécanisme de toxicité du cuivre en excès est la modification des structures en doigts de zinc de certains facteurs de transcription qui ne peuvent plus se lier à l'ADN (**Guiraud. 2003; Pena et al. 1999**).

La perturbation de l'homéostasie du cuivre peut entraîner une neuro-dégénérescence dans le cortex cérébral, le thalamus, le cervelet et l'hippocampe, en plusieurs anomalies marquées dans les cellules de Purkinje. Ce trouble augmente la mortalité périnatale. C'est la cause d'un retard de croissance avec des malformations congénitales, y compris la microphthalmie (**Michelle ; Schlief et al. 2006**).

## 2 Zinc :

### 2.1 Généralités :

Le zinc est un micronutriment essentiel dans le corps humain. Son besoin journalier recommandé est de 15 mg/jour (**Michalczyk et Cymbaluk-Płoska. 2020**). On trouve du zinc dans les viandes et les poissons, les fruits de mer, les céréales et les fruits secs.

Le Zinc agit comme constituant structural d'un grand nombre de protéines, c'est un cofacteur pour plusieurs enzymes telles que la phosphatase alcaline, le glutamate des hydrogénase et le superoxyde dismutase (**Prasad. 1995 ; Sandstead et al. 2000**). De plus, il est impliqué dans la signalisation, la prolifération, la différenciation, la croissance et au développement cellulaire (**Michalczyk ; Cymbaluk-Płoska. 2020**).

Dans le cerveau, Le zinc est stocké dans les vésicules synaptiques spécifiques des neurones glutaminergiques« zincergiques » ou « glucosergiques » et module l'excitabilité cérébrale. (**Osredkar ; Sustar. 2011**).

## 4 Le rôle biologique du Zinc :

L'homéostasie cellulaire du Zn est régulée par des protéines de stockage appelées métallothionéines (MT) et de transport (ZnT et ZIP) (**Bonaventura et al. 2015**).

La carence en zinc affecte le système immunitaire, augmente le stress oxydatif et augmente la génération de cytokines inflammatoires (**Kumar et al. 2016**).

Certains symptômes signalés de la carence en zinc chez l'homme, en particulier chez les nourrissons et les jeunes enfants, comprennent le nanisme (retard de croissance), la dermatite (perte de cheveux), les troubles neurologiques, la diminution de la fonction immunitaire et les infections. (**Das et Green. 2013**).

Cependant, l'excès en Zn est neurotoxique, il est impliqué dans les maladies neuro-dégénératives (**Kumar et al. 2016**). Le zinc inonde la fente synaptique, il pénètre dans les neurones post-synaptiques via les récepteurs du glutamate (NMDA et AMPA/kainate) et les canaux calciques voltage-dépendants entraînant des dommages neuronaux. (**Shannon et al.2012**).

Le cuivre et le zinc sont absorbés au niveau de l'estomac et duodénum proximal. Le cuivre a une forte affinité pour le métallothionéine (protéine de transport) que le zinc, ce qui diminue son absorption, et peut entraîner une carence en zinc (**Beshgetoor ; Hambidge. 1998**).

Le cuivre et le zinc sont des cofacteurs de l'enzyme antioxydant superoxyde dismutase (SOD), ils agissent comme des pro-oxydants. Le rapport Cu/Zn est un indicateur de la présence de stress oxydatif (**Baudin ; Bruno.2021**).

### **Objectifs du travail :**

Certains travaux ont souligné une perturbation de l'homéostasie des éléments traces essentiels dans de nombreuses pathologies y compris les troubles neurologiques(**Bohic. 2011**).C'est dans l'optique de vérifier cette hypothèse que ce travail a été conduit sur des patients atteints de schizophrénie de l'ouest Algérien.

Un déséquilibre dans les niveaux de Cu, Zn est associés à de nombreux troubles psychiatriques y compris la schizophrénie (**Santosh. ; Sharma et al.2013**).

# **Matériel et Méthode**

## Chapitre II: Matériel et méthode

### 1- Population étudiée :

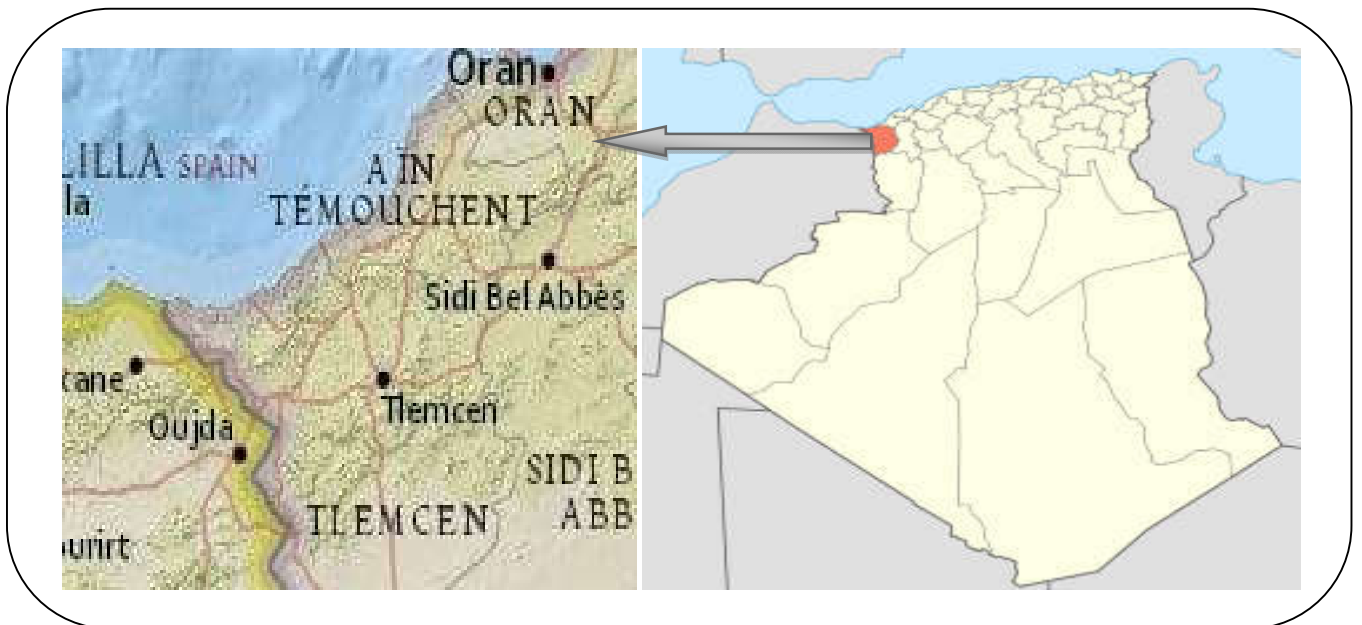
Il s'agit d'une étude analytique transversale (cas/témoin), elle a été réalisée sur une population des schizophrènes (cas) et des individus sains (témoins) au niveau de la wilaya de Tlemcen de l'ouest algérien. L'échantillon étudié inclut 10 cas et 12 témoins.

### 2- Présentation de la zone d'étude :

L'étude se déroule dans l'ouest de l'Algérie, plus particulièrement dans les wilayas de Tlemcen.

Tlemcen située dans le nord-ouest de l'Algérie. Il est délimité par la mer Méditerranée au nord-ouest, la province d'Ain Témouchant au nord-est, de Sidi-Belabas à l'est, et enfin les hautes plaines steppiques au sud Namaa (**Figure03**).

La province de Tlemcen est caractérisée par quatre grands et uniques milieux naturels caractérisés comme suit : le milieu côtier, la plaine côtière, les montagnes et les hautes plaines prairiales (**Bentayeb, 2016**).



**Figure 03** : La carte géographique de la région de Tlemcen.

### **3 Sources des données :**

Les données ont été récupéré à l'aide d'un questionnaire comprenant les différents données tels que l'âge, le sexe, taille, poids, niveau d'instruction, situation familiale.

Le dossier médical des patients était un autre support de toutes informations complémentaires concernant leurs pathologies, les antécédents personnelles et familiaux.

### **4 Prélèvements sanguins et préparation des échantillons :**

Des prélèvements sanguins ont été effectués le matin, au niveau de la veine du pli du coude. Le sang a été récupéré dans des tubes d'héparine précodés. Centrifuger les tubes à 3000 rpm pendant 10 min après chaque prélèvement. Transférer le plasma dans des tubes Eppendorf et stocker à -70 ° C dans un laboratoire de chimie analytique et d'électrochimie.

Le dosage a été réalisé au Laboratoire de Chimie Analytique et d'Electrochimie de l'Université Abou Baker Belkaïd de Tlemcen.

### **5 Détermination du taux du cuivre et de Zinc :**

#### **5.1 Les réactifs utilisés :**

Les produits utilisés pour l'analyse et la minéralisation sont :

- Acide nitrique (Fluka®, 69,5 % et 53 %)
- Peroxyde d'hydrogène (Fluka®, 30 %)
- Acide perchlorique (Biochem/Chemopharma)

Toutes les solutions ont été préparées avec de l'eau ultra pure obtenue à l'aide du système de purification d'eau Milli Q Gradient A 10 (**Bentayeb, 2016**)

Des réactifs de très haute pureté doivent être utilisés car les réactifs couramment utilisés pour l'analyse contiennent souvent des impuretés qui peuvent montrer une contamination lors de l'analyse des éléments traces.

#### **5.2 Eliminations des contaminants :**

Le dosage des éléments traces est complexe du fait de leurs nombreuses interactions dans les différents compartiments de l'environnement. La pollution de l'environnement par les métaux traces toxiques est un problème majeur à l'heure actuelle. C'est pourquoi l'équipement et les opérations doivent être protégés de la contamination. Avant chaque ajout, l'équipement

était soigneusement nettoyé, préparé avec de l'acide nitrique à 53 % et de l'acide nitrique à 10 % et rincé à l'eau ultra pure (**Bentayeb, 2016**).

**5.3 Minéralisation des échantillons :**

La minéralisation comprend les substances présentes dans le plasma digéré de la matière organique, dont les protéines contenant du cuivre (Cu) comme cofacteur (**Bentayeb, 2016**). Et obtenir une solution contenant la teneur totale en élément zinc présent dans l'échantillon à tester.

**5.3.1 Préparation des échantillons :**

Mettre 8 ml d'acide nitrique et 1 ml de peroxyde d'hydrogène dans un tube en Téflon de 60 ml auquel on ajoute 1 ml de plasma. Après une agitation douce et un repos de 15 minutes pour éviter tout risque d'explosion, le tube a été scellé et placé dans un micro-onde capable de minéraliser 12 échantillons (**Bentayeb, 2016**).

**5.3.2 Appareillage :**

L'équipement utilisé pour la digestion est un four à micro-ondes de type analytikjena AG, comme le montre (**figure 04**).

Les procédures utilisées sont pour le sang et les tissus comme indiqué dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 01.** Programme de minéralisation du plasma par le digesteur (**Bentayeb, 2016**)

Temps (C°)	Pression (bar)	Rampe (temps) (min)	Temps (min)	Energie (%)
160	50	5	5	90
190	50	1	10	90
50	0	1	10	0
50	0	1	10	0
50	0	1	1	0



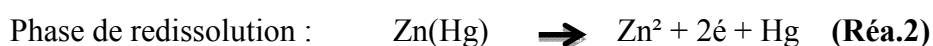
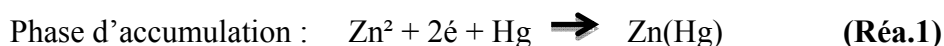
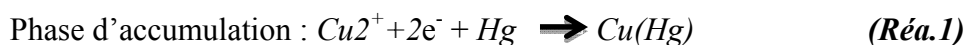
**Figure 04.** L'appareil microonde de type analytikjena (Bentayeb, 2016).

#### 5.4 Méthode d'analyse :

La technique utilisée dans le présent travail est une méthode électrochimique. Il s'agit de la voltampérométrie qui, quand elle utilise une microélectrode à goutte de mercure est appelée polarographie. La voltampérométrie permet d'étudier la relation entre le potentiel, l'intensité et le temps lors d'une électrolyse dans une cellule de mesure électrochimique. De façon générale, elle permet de doser un grand nombre d'espèces (cations, anions et composés organiques) qui, en solution, peuvent être réduites et / ou oxydées à la surface d'une électrode (Dennouni-Medjati, 2013).

#### 5.5 Principe de la voltampérométrie :

La voltampérométrie de redissolution consiste à présenter le cuivre et le zinc à la surface des gouttelettes d'électrode de mercure pendant la phase d'accumulation (Réa.1) à un potentiel inférieur au potentiel redox du métal. Le balayage du potentiel le plus négatif se fait vers le potentiel positif, puis l'amalgame métallique (Réa.2) peut se redissoudre lors du passage par le potentiel redox (Attar, 2009).



#### 5.6 Appareillage utilisé:

Analyseur de concentration pour la mesure du cuivre et du zinc avec polarographiemetrohm. Il se compose d'une électrode de mercure à goutte pendante, d'une électrode de référence (Ag/AgCl/KCl 3M) avec un potentiel très stable même lors de la

fourniture de courants faibles et d'une électrode auxiliaire de platine. Un système entièrement pneumatique (N<sub>2</sub> ultra pur) assure la formation des gouttelettes de mercure et leur maintien à la pointe de l'électrode.

### **6Etude statistique :**

Le test de Kolmogorov Smirnov est utilisé pour vérifier si la distribution des variables suit une loi normale ( $P > 0,05$ ). Les résultats sont exprimés par la moyenne arithmétique plus ou moins l'écart type ( $X \pm \sigma$ ) (**Bentayeb, 2016**).

La comparaison entre les variables quantitatives a été réalisée à l'aide de test de Student<<t>>.les variables qualitatives ont été présentées en pourcentage.

Le logiciel MINITAB version/18 a été utilisé.



# **Résultats et Interprétation**

**1 Les résultats :**

Les résultats de cette étude sont présentés en valeur absolue et en pourcentage pour les variables qualitatives et en moyennes  $\pm$  écart type pour les variables quantitatives. Cette étude a porté sur un échantillon total de 22 individus : 10 cas atteints schizophrénies et 12 témoins sains.

Les caractéristiques de la population étudiée sont représentées dans les tableaux 02 suivant :

**Tableaux 02 :** les caractéristiques de la population étudiée

		Témoins	Cas	P value
<b>Age (ans)</b>		40,42 $\pm$ 7,141	39,70 $\pm$ 6 ,13	0,803
<b>Genre</b>	<b>Homme</b>	100%(12)	100%(10)	1,000
<b>Niveau instruction</b>	<b>Analphabète</b>	0% (0)	10%(1)	0,000
	<b>primaire</b>	16,67 % (2)	10% (1)	
	<b>moyen</b>	25% (3)	70% (7)	
	<b>secondaire</b>	16,67% (2)	20% (2)	
	<b>Universitaire</b>	41,66%(5)	0% (0)	
<b>Activité professionnelle</b>	<b>Avec activité</b>	100% (12)	60% (6)	0,010
	<b>Sans activité</b>	0% (0)	40% (4)	
<b>Situation familiale</b>	<b>Célibataire</b>	25% (3)	100% (10)	0,047
	<b>mariés/es</b>	75% (9)	0% (0)	

<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Moyenne Générale</b>	26,846±3,129	27,17 ± 5,622	0,872
	<b>Insuffisant</b>	0%(0)	10%(1)	0,000
	<b>Normal</b>	25%(3)	30% (3)	
	<b>Sur Poids</b>	66,67%(8)	30%(3)	
	<b>Obésité</b>	8,33%(1)	30%(3)	

\*Les valeurs sont présentées en moyenne ± écart type.

\***IMC** : Indice de la masse corporel.

### 1.1 L'âge :

Les caractéristiques de la population étudiée indiquaient que l'âge moyen du groupe témoin et des patients était de  $40,42 \pm 7,141$  ans et  $39,70 \pm 6,13$  ans, respectivement. On note la P-value  $>0,05$ , on ne peut en déduire aucune différence Âge significatif entre les cas et les témoins.

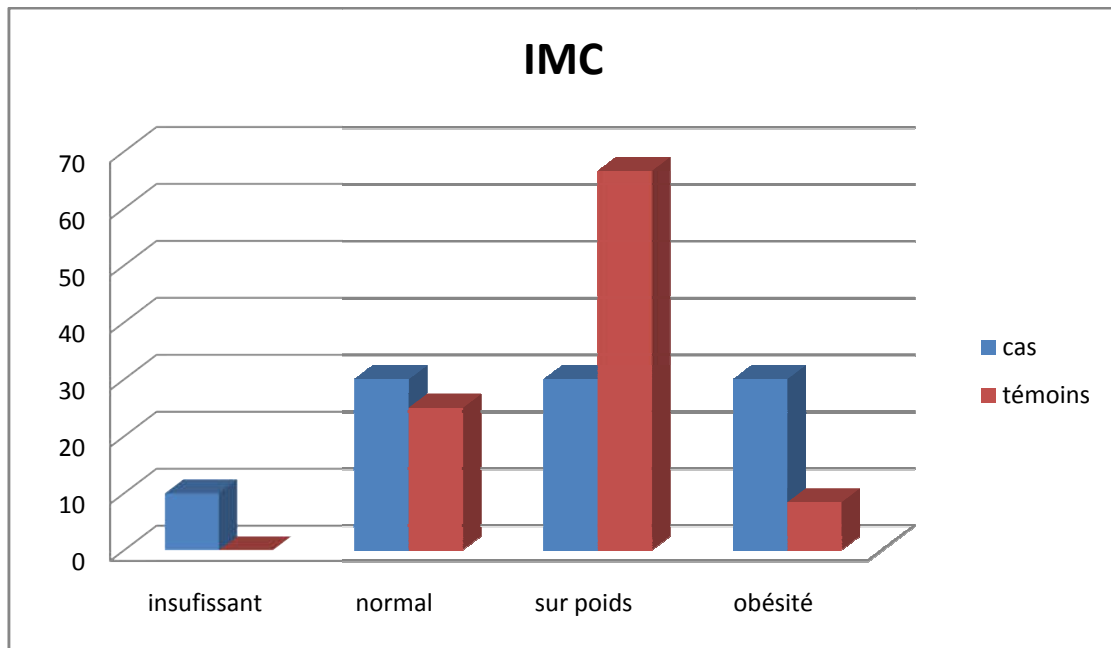
### 1.2 Le Sexe :

Les études de population atteintes de schizophrénie montrent que 100% sont des hommes.

### 1.2 L'IMC :

L'IMC est calculé par le rapport entre le poids corporel en kg et la taille en m<sup>2</sup>. Moyenne de l'IMC de la population de patients de l'étude était de  $27,17 \pm 5,622$  kg/m<sup>2</sup> et l'IMC des témoins était de  $26,846 \pm 3,129$ kg/m<sup>2</sup>.

Nous avons remarqué que la plupart des cas relèvent de la catégorie du surpoids et de normal et en surpoids dans les témoins.

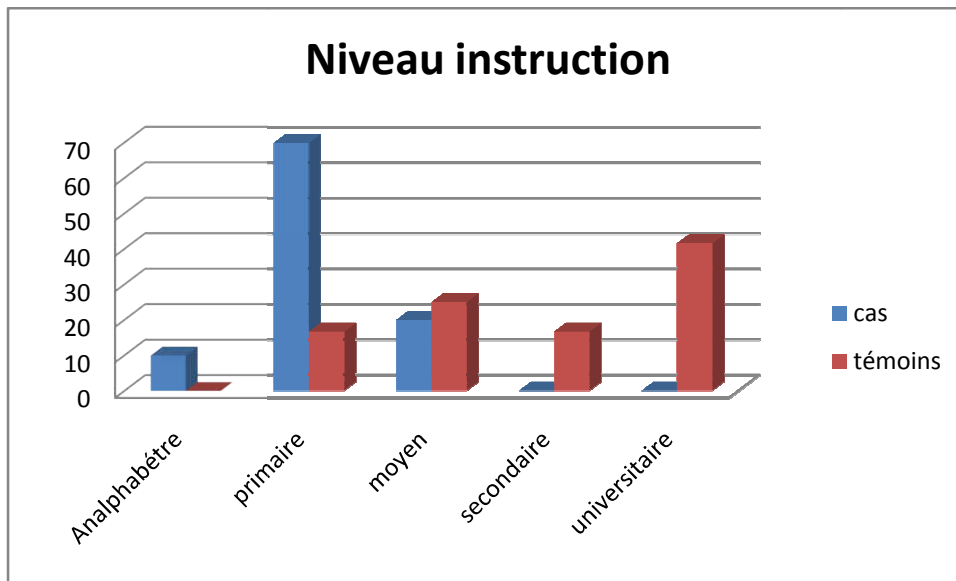


**Figure 05:** Histogramme des différents classes de IMC chez les sujets atteints des schizophrénies et les témoins.

#### 1.4 Niveau instruction :

Nous avons noté que chez nos patients, la fréquence était de 10 % au niveau primaire, 20 % au niveau secondaire et 0 % au niveau universitaire, alors que la fréquence au niveau moyenne était de 70 %. Dans le groupe témoin, il était de 41,66 % après le cycle collégial, de 25 % en moyenne et de 16,67 % dans les autres cycles (primaire et secondaire)

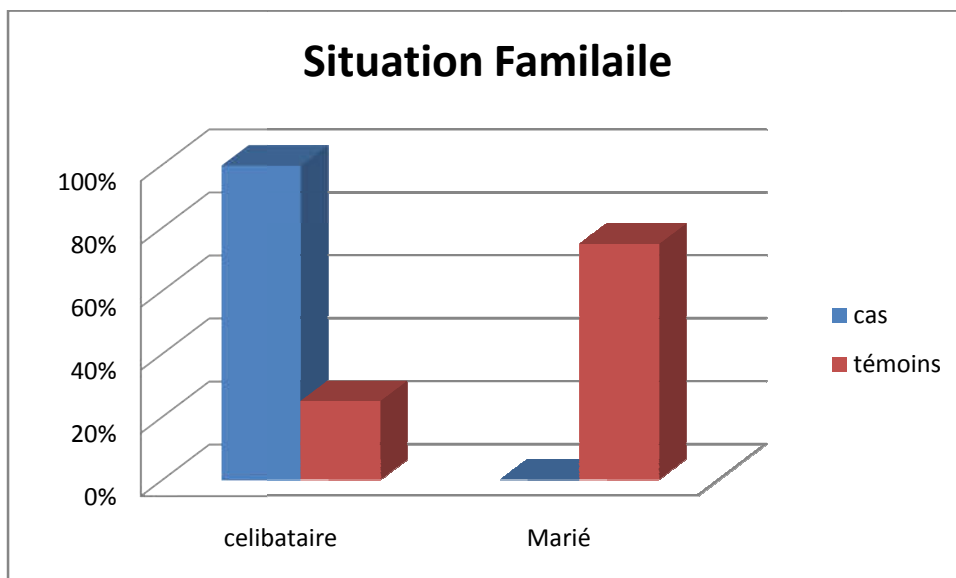
La P-value calculée par test de Khi deux est de ( $P=0.000$ ), on déduit qu'il n'existe aucune différence significative entre les cas et les témoins.



**Figure06** : Histogrammes des niveaux d'instruction chez les sujets schizophrènes et les témoins.

### 1.5 Situation familiales :

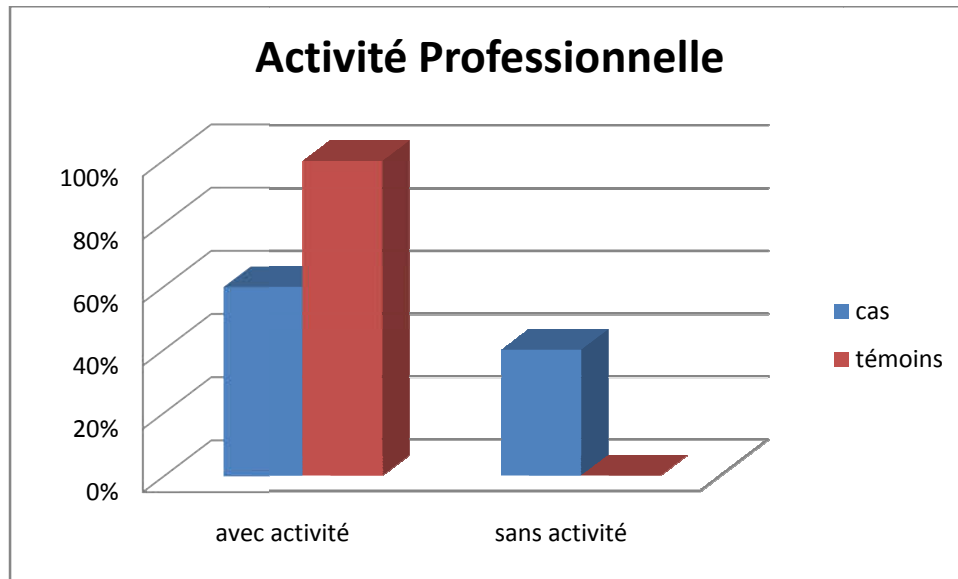
De tous les patients, 100 % étaient célibataires et 0 % étaient mariés. Même si Dans les témoins 75% étaient mariés et 25% étaient célibataires.



**Figure07** : Histogramme des situations familiales chez les sujets schizophrènes et les témoins.

### 1.6 Activité professionnelle :

L'activité professionnelle des patients était de 60 % active et 40 % inactive. Par contre, parmi les témoins, 100% avaient une activité et 0% n'avaient aucune activité.



**Figure08 :** Histogramme des activités professionnelles chez les sujets schizophrènes et les témoins.

## 2 Caractéristique médicale de la population :

**Tableau 03:** Caractéristique médicale de la population

	Cas	Témoins
L'âge de découverte de maladie.	23,1±5,174	/

Selon le tableau 03:

La moyenne de l'âge de découverte de la maladie est 23,1±5,174 ans.

## 3 Les antécédents :

### 3.1 Familiaux :

**Tableau 04 :** les antécédents familiaux.

		Cas	Témoins	P-value
Antécédents familiaux	<b>oui</b>	50% (5)	8,33%(1)	0,000
	Non	50%(5)	91,67% (11)	

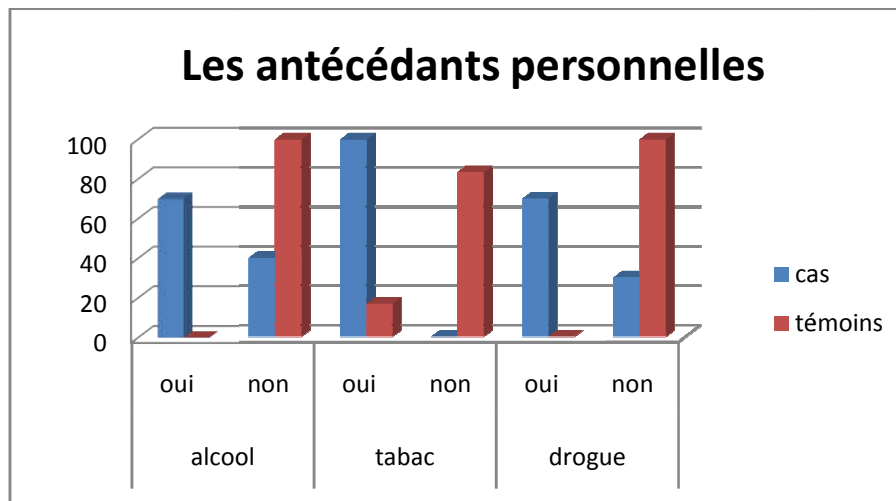
Les antécédents en schizophrénies prédominent chez les cas avec un pourcentage de 50%.Cependant chez les cas cette fréquence est de 8,33%.

### 3.2 Les antécédents personnels :

**Tableau 05:** Les antécédents personnels

		Cas	Témoins	P-value
<b>Alcool</b>	<b>Oui</b>	60% (6)	0% (0)	0,000
	<b>Non</b>	40% (4)	100% (12)	
<b>Tabac</b>	<b>Oui</b>	100% (10)	16,67% (2)	0,000
	<b>Non</b>	0% (0)	83,33% (10)	
<b>Drogue</b>	<b>Oui</b>	70% (7)	0% (0)	0,000
	<b>Non</b>	30% (3)	100% (12)	

A partir de tableaux 05, on remarque que, chez les cas plus de la moitié sont des consommateurs de l'alcool et la drogue et tous sont des fumeurs. Tandis que, chez les témoins, on ne retrouve aucun alcoolique ni consommateur de la drogue, en revanche, 16,67% était fumeurs. Un lien statistiquement significatif est retrouvé juste pour l'alcool.



**Figure09 :** Histogramme des activités professionnelles chez les sujets schizophrènes et les témoins.

### 4 Dosage plasmatique de cuivre et zinc :

**Tableau 06 :** Dosage de cuivre et zinc chez les cas et les témoins

	Cas	Témoins	P-value
Cuivre (µg/L)	1187±78,99	1190,2±240,3	0,967
Zinc (µg/L)	728±120,4	730,9±163,7	0,962

Le tableau 6 montre que la moyenne de la concentration plasmatique du cuivre chez les cas était 1187±78,99 µg/ml, et 1190,2±240,3 µg/ml chez les témoins. On constate qu'il y a pas une différence significative entre les cas et les témoins avec un P-value = 0,967.

Et pour le zinc la moyenne était 728±120,4 µg/ml chez cas, et 730,9±163,7 µg/ml chez les témoins. On remarque qu'il n y a pas une différence significative entre les cas et les témoins (P= 0,962).

### 5 Dosage de rapport de cuivre/zinc :

**Tableau7** : Rapport de cuivre/zinc chez les cas et les témoins

	Cas	Témoins	P-value
Cu/Zn (µg/ml)	1,665±0,2722	1,644±0,1954	0,839

Le rapport Cu/Zn chez les patients schizophrènes était 1,665±0,2722 µg/ml, et 1,644±0,1954 µg/ml chez les témoins. On remarque il n y a pas une différence significative entre les cas et les témoins (P=0,839).



# *Discussion*

L'âge moyen de nos patients est de  $39,70 \pm 6,13$  ans. Nos résultats concordent avec ceux du littérateur qui indique que la population considérée comme étant à risque est comprise entre 15 à 44 ans (**Pierre. 2004**).

La moyenne de l'IMC dans le groupe cas est de  $27,17 \pm 5,62 \text{ kg/m}^2$  et dans le groupe témoins, il est  $26,84 \pm 3,12 \text{ kg/m}^2$ , on remarque la plupart des cas relèvent de la catégorie du surpoids (30%).

Pour les caractéristiques socio-démographiques de notre échantillon, nous avons constaté que la schizophrénie touchait surtout les sujets célibataires (100%) et sans profession. Ce résultat a été d'accord avec le résultat d'Otheman Yassine et al, 2014 qu'ils ont fait leur étude sur 46 personnes et ils ont constaté que la schizophrénie touchée plus les personnes célibataires (82,6%) et sans profession (77,3%) (**Eugenio Aguglia et al. 2002**).

A propos des différents niveaux d'instruction, on note que 90% des cas ont le niveau primaire et moyen, par contre, chez les témoins, on remarque que 41,66 % ont le niveau universitaire. Selon le travail Eugenio et al. 2002 qu'il se trouve que 9,1% des personnes à un niveau primaire 59,1% moyen et 31,8% secondaire. On remarque que les résultats proches de celle que nous avons retrouvée dans notre étude.

L'âge de début de la schizophrénie dans notre population est de moyenne  $23,1 \pm 5,17$  ans. Parmi l'ensemble des schizophrènes : 80 % ont touché après 19 ans, 4 % avant 15 ans et 1 % avant 10 ans. Nos résultats concordent avec ceux du littérateur qui indique que l'âge de début de la schizophrénie est entre 20 et 30 ans (**Kocak ; Fagnère. 2018**), et selon l'étude d'Otheman Yassine et al. 2014, avait trouvé un âge de début de la schizophrénie entre 21 ans et 26 ans.

Dans notre étude, les antécédents familiaux prédominent chez les cas avec un pourcentage de 50%. Cependant chez les témoins seulement 8,33% ont des antécédents familiaux.

Pour les antécédents personnels, 100% des cas sont des fumeurs, 70% ont l'abus d'une drogue et 60% ont l'abus d'alcool. Ce résultat est d'accord avec l'étude qui a été faite en 2014 au niveau de l'institut national de la santé et de la recherche médicale française qui a trouvé que plus de 80 % des schizophrènes sont des fumeurs, et ils ont l'abus d'alcool, et d'une drogue illicite.

Les résultats de notre étude avaient montré que le taux plasmatique du zinc chez les cas de moyenne de  $728 \pm 120,4 \mu\text{g/L}$  et  $730,9 \pm 163,7 \mu\text{g/L}$  chez les témoins, donc on remarque qu'il n'y a aucune différence significative entre les cas et les témoins ( $P=0,962$ ). Selon l'étude d'Elisa et al en 2020, les chercheurs n'ont trouvé aucune différence significative dans la concentration plasmatique entre les deux groupes (**Elisa et al. 2020**).

Et pour le dosage du cuivre, la moyenne de la concentration plasmatique est  $1187 \pm 78,99 \mu\text{g/L}$  chez les cas et  $1190,2 \pm 240,3 \mu\text{g/L}$  chez les témoins. Ce résultat montre qu'il n'y a aucune différence significative entre les deux groupes ( $P=0,967$ ).

On remarque dans notre étude que pour le ratio Cu/Zn, qu'il n'y a aucune différence significative entre les cas et les témoins ( $P > 0.05$ ), et par contre dans l'étude d'Elisa et al.2020, les chercheurs ont trouvé une différence significative entre les cas et les témoins, ce qui signifie que le stress oxydatif associé à la schizophrénie ( $P < 0.05$ ) (**Elisa et al.2020**).

# *Conclusion*

La schizophrénie est une maladie psychiatrique complexe dont les facteurs de risque sont méconnus. Des recherches récentes montrent que les facteurs socio-démographiques, et la malnutrition sont associés à l'apparition de cette pathologie.

Nous avons observé dans notre population qu'il y a une différence significative ( $P < 0,05$ ) entre les deux groupes cas et témoins pour les facteurs socio-démographiques, les antécédents familiaux, le niveau d'instruction, le tabac, la prise d'une drogue et la consommation d'alcool.

Donc on peut conclure que ces facteurs de risques sont associés à l'apparition de la schizophrénie dans notre population.

Et pour les micronutriments cuivre et zinc, le dosage de la concentration plasmatique a été révélé qu'il n'y a aucune différence significative entre les deux groupes cas et témoins ( $P > 0,05$ ), donc à partir de nos résultats on peut conclure que ces éléments trace n'ont pas été associés au développement de la schizophrénie dans notre population.

Les résultats de notre recherche restent très limités car elle a été réalisée sur une petite population, et pour mettre en évidence l'importance de ces éléments trace au développement de la schizophrénie, nous devons augmenter la population.

*Références*  
*Bibliographiques*

## A

- **Ait BentalebLahsen, Stip Emmanuel, Beauregard M.** Psychopathologie et bases neurobiologiques des hallucinations auditives dans la schizophrénie, Santé mentale au Québec (2000).
- **ASHE P.C, BERRY M.D, BOUTON A.A, Schizophrenia:** a neurodegenerative disorder with neurodevelopmental antecedents (2001).
- **Attar, T.** (2009, 07 02). Dosage de quelques éléments trace - Zn, Cd, Pb,Se,Cu - dans le sang humain par voltamètre anodique ou cathodique inverse à impulsion différentielle. Université Abu Bekr Belkaid Tlemcen / Department de Chimie.
- **Austin Mardon.** Schizophrénie, (1e 22 février 2009).
- **Avramopoulos Dimitrios .**Recent Advances in the Genetics of Schizophrenia. Mol Neuropsychiatry 2018; 4:35–51, (2018).
- **Ayano G.** Schizophrenia: A Concise Overview of Etiology, Epidemiology Diagnosis and Management: Review of literatures. 2016; 3(2): 1026.

## B

- **Bahari-JavanSanaz,HristoVarbanov, RashiHalder, and André Fischer et al.HDAC1 links early life stress to schizophrenia-like phenotypes,**( May 22, 2017).
- **Bailly D, Viellard M, Duverger H, Rufo M -** Annales Médico-psychologiques : Un diagnostic méconnu : la schizophrénie chez l'enfant (2003).
- **Baudin ,Bruno.**Déficits nutritionnels en oligoéléments Nutritional defects in oligo-éléments, (2021).
- **Beards Stephanie, Charlotte Gayer-Anderson, Susana Borges, Michael E Dewey, Helen L Fisher, Craig Morgan.** Life events and psychosis: a review and meta-analysis. Schizophr. Bull. 39, 740–747 (2013).
- **Benhamed, I.**Contribution à l'évaluation de la pollution métallique chez un. Université de Tlemcen / Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de l'Univers, (2015, 06 29).
- **Bentayeb, M.** La détermination phénotypique du statut sélénite chez des sujets âge de 60 and et plus dans la ville de Tlemcen. Université Abou-Bakr Belkaid Tlemcen - Département de biologie, (2016).
- **Beshgetoo.D, R, M.** Hambidge Clinical conditions altering copper metabolism in humans

Am J Clin Nutr, 67 (1998), pp. 1017S-1021S.

- **BLANCHARD J.J, Cohen Alex S.** The structure of negative symptoms within schizophrenia: implications for assessment. Schizophr. Bull.32, 238-245(2006).
- **Bohic S, J.-F. Gheresi-Egea .Gibon, P.** Paoletti, J. Arnaud, S. Hunot, A. Boom, A. Bouron .Rôles biologiques des éléments traces dans le cerveau exemples du Zn et du Fe, (2011).
- **Bonaventura Paola, Benedetti G, Albarède F, Miossec P .**Zinc and its role in immunity and inflammation. Auto immun Rev 14: 277-285, (2015).
- **Boudehane A,Haddouche, T., Delloul, S., &Koucem, K.** Validation d'une méthode analytique de dosage du cuivre urinaire par Spectrométrie d'Absorption Atomique Flamme. Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou Faculté de médecine, (2020, 07 05).
- **Brion Luc P, Roy Heyne, Cheryl S Lair.** Role of zinc in neonatal growth and brain growth: review and scoping review, May 2021.
- **Browing Ethel.** Toxicity of industrial metals. 2e édition. Butterworths, Londres. p. 348 (1969).

## C

- **Cannon Mary, Jones Peter B. & Murray Robin M.** Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. Psychiatry 159, 1080–1092 (2002).
- **Castle, D. J. & Murray, R. M.** The neurodevelopmental basis of sex differences in schizophrenia. Psychol. Med. 21, 565–575 (1991).
- **Chen Xuefei & Yinghui Li & Ting Zhang & Yingshui Yao2 & Chong Shen & Yong Xue .**Association of Serum Trace Elements with Schizophrenia and Effects of Antipsychotic Treatment,(May 2017).

## D

- **Daléry Jean, Thierry, Saoud Mohamed .**Livre de PATHOLOGIE SCHIZOPHRENIE, (2012).
- **Das.S, Green.A.** Importance of zinc in crops and human health, (2013).
- **DeLisi .Lynn E, William Tew, Shu-hongXie, Anne L. Hoff, Michael Sakuma, Maureen Kushner, Gregory Lee, Karen Shedlack, Angela M. Smith, and Roger Grimson.** A Prospective follow-up study of brain morphology and cognition in first-episode schizophrenic patients: preliminary findings, (1995).
- **Dennouni-Medjati, N. (2013).** Détermination du statut d'un élément trace essentiel - le



sélénium - chez la population saine de l'extrême Ouest algérien.

- **Dimitrios Avramopoulos**, Recent Advances in the Genetics of Schizophrenia. *Mol Neuropsychiatry* 2018;4:35–51.
- **Dominic E Job , Heather C Whalley, Sarah McConnell, Mike Glabus, Eve C Johnstone, Stephen M Lawrie**. Structural gray matter differences between first-episode schizophrenics and normal controls using voxel-based morphometry (2002).
- **Dumas N et Bonnot O**. Schizophrénies à début précoce. 19/03/13

## E

- **Eugenio Aguglia, Maurizio De Vanna, Maria Luisa Onor, Domenico Ferrara**. Insight in persons with schizophrenia Effects of switching from conventional neuroleptics to atypical antipsychotics, May 2002.
- **Elisa C, Katherine C, Marco A.Z, Alessandra**. Association between trace elements in serum from bipolar disorder and schizophrenia patients considering treatment effects. 10 January 2020.

## F

- **Franques.J, Gazzola.s**. Neuropathies métaboliques et carencielles : mise au point sur le diabète, les carences en vitamine B12 et les carences en cuivre Metabolic and nutritional neuropathies: Update in diabetes, vitamin B12 and copper deficiency, (2013).

## G

- **Guiraud, P., Horn, A.F.N.** (2003). Metabolism of copper. *EncyclMédChir*, 10-359.
- **Gourevitch.R, Gourion. D & Krebs. 2003, M.-O.** Une anomalie du développement. Dossier psychiatrie: la schizophrénie. *Cerveau & Psycho*, 2, 74-76.

## H

- **Haouzir S, Bernoussi A**. Les schizophrénies. Paris : Armand Colin, (2010).
- **Halfdanarson Thorvardur R, N. Kumar, C.Y. Li, R.L. Phyliky, W J.Hogan** . Hematological manifestations of copper deficiency: a retrospective review *Eur J Haematol*,

80 (6) (2008), pp. 523-531.

- **Hantouche E.G**, Akiskal H .S, Demonfaucon C, I Barrot, F Kochman, B Millet, S Lancrenon, J.FAllilaire.Elsevier Bipolarité cachée dans le trouble obsessionnel compulsif : enquête collaborative avec l'Association française des personnes souffrant de TOC (AFTOC), (2002).
- **Howes Oliver D, Murray Robin M**. Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *Lancet* 383, 1677–1687 (2014).

## I

- **IFEN**. "La pollution diffuse des sols par les éléments traces." *Le sol*, (2010).

## J

- **Jiahui Ma, LailaiYan, TongjunGuo6, SiyuYang7, Yaqiong Liu, QingXie, Dawei Ni &JingyuWang**. Association between Serum Essential Metal Elements and the Risk of Schizophrenia in China, (2020).

## K

- **Kacha Farid**, "Le schizophrène peut avoir une vie socialement adaptée," *Santé Mag*, no. 43, Septembre 2015.
- **Kambe Taiho** .Overview of and update on the physiological functions of mammalian zinc transporters, (2013).
- **Kapur, S**.Psychosis as a state of aberrant salien a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 16012003; 13-23. (2003).
- **Katz Julien**. SCHIZOPHRENIE ET AUTISME : ETUDE COMPARATIVE EN NEUROIMAGERIE, THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDCINE Discipline : médecine spécialité (psychiatrie) ,2015.
- **Kim T**. Mueser and Susan Gingerich, the Complete Family Guide to Schizophrenia (2006).
- **Kirkbride James B, Boydell J, Ploubidis GB, C Morgan, P Dazzan, K McKenzie, R M Murray, P B Jones**. Testing the association between the incidence of schizophrenia and social capitaln an urban area. *Psychol Med* (2008);38(8):1083-94.
- **Kirkbride James B , Fearon Paul , Morgan Craig, Paola Dazzan, Kevin Morgan, Jane**

**Tarrant, Tuhina Lloyd, John Holloway, Gerard Hutchinson, Julian P Leff, Rosemarie M Mallett, Glynn L Harrison, Robin M Murray, Peter B Jones.** Heterogeneity in incidence rates of schizophrenia and other psychotic syndromes: findings from the 3-center AESOP study. *Psychiatry* 63, 250–258 (2006).

- **Kirkbride James B, Paul Fearon, Craig Morgan, Paola Dazzan, Kevin Morgan, Robin M Murray, Peter B Jones.** Neighbourhood variation in the incidence of psychotic disorders in Southeast London. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 42, 438–445 (2007).
- **Kocak Ferhat.** La schizophrénie, une psychose chronique (2018).
- **Krabbendam Lydia, Van Os Jim.** Schizophrenia and urbanicity: a major environmental influence conditional on genetic risk. *Schizophr Bull* (2005);31(4):795—9.
- **Kumar.N, J.E. Ahlskog, C.J. Klein, J.D.** Port Imaging features of copper deficiency myelopathy: a study of 25 cases *Neuroradiology*, 48 (2) (2006), pp. 78-83.
- **Kumar Vijay , Ashok Kumar, Sandeep Kumar Singh, Sanjeev Kumar Tripathi, Dinesh Kumar, Ragni Singh and Seema Dwivedi .** Zinc Deficiency and Its Effect on the Brain: An Update 2016.

## L

- **Larry E. Johnson , CARENCE EN CUIVRE MD, PhD,** University of Arkansas for Medical Sciences Dernière révision totale déc (2021).
- **Larry E. Johnson, MD, PhD,** University of Arkansas for Medical Sciences .INTOXICATION DE CUIVRE. Déc. 2021.
- **Luc P Brion , Roy Heyne , Cheryl S Lair.** Role of zinc in neonatal growth and brain growth: review and scoping review. May 2021.
- **Lutsenko S., Barnes N.L., Bartee M.Y., Dmitriev O.Y.** Function and regulation of human copper-transporting ATPases *Physiol Rev.*, 87 (2007), pp. 1011-1046.

## M

- **Mabrouk.H, Mechria.H, Hellara .L, BenOmrane.C, Neffati.F, Mechri.A, Douki.W, Gaha.L, Najjar.M.F.** » Profil lipidique et risque cardiovasculaire chez 121 patients schizophrènes, 2012.
- **Malaspina Dolores, MD; Susan Harlap, MBBS; Shmuel Fennig, MD et al.** Advancing paternal age and the risk of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 58, 361–367 (2001).
- **MCDONALD C, MURRAY R M .** Early and late environmental risk factors for

schizophrenia .Brain Res Brain Res Rev 31: 130-137, (2000).

- **Michalczyk kaja and Aneta Cymbaluk-Płoska** .The Role of Zinc and Copper in Gynecological Malignancies, (13 November 2020).
- **Michelle L Schlief, Tim West, Ann Marie Craig, David M Holtzman, Jonathan D Gitlin.**Role of the Menkes copper-transporting ATPase in NMDA receptor-mediated neuronal toxicity (2006).
- **Michel-Pierre Llorca. Janvier 2004.** LA SCHIZOPHRENIE.
- **Mintz Elisabeth, Laurence VIAN et al.** Comparaison des mécanismes de toxicité redox du cadmium, du cuivre et du zinc : place des métallothionéines et de p53, (2008).
- **Murray Robin M, Paparelli, A., Morrison, P. D., Marconi, A. & Di Forti, M.** What can we learn about schizophrenia from studying the human model, drug-induced psychosis? Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet. 162, 661–670 (2013).

## O

- **Os Jim van.** A salience dysregulation syndrome, 02 January 2018.
- **Osredkar Josko and Natasa Sustar.** Copper and Zinc, Biological Role and Significance of Copper/Zinc Imbalance, (2011).
- **OthemanYassine, Doufiq Jalal, Kasouati Jalal, AzeddineYahia, Mehssani Jamal, OuanassAbderrazzak et ZakariaBchraMohammed.**Étude comparative de l'insight et des facteurs l'influençant dans la schizophrénie et le trouble bipolaire chez une population de patients marocains hospitalisés. July 2014

## P

- **Prasad AS. Zinc: an overview.** Nutrition 11:93-99, (1995).
- **PERALTA V, Cuesta MJ, Leon J.** Positive and negative symptoms/syndromes in schizophrenia: reliability and validity of different diagnostic systems, (1995).
- **Pierre-Michel Llorca1.** La schizophrénie, Date de création : janvier 2004.
- **Proc Natl AcadSci U S A.** 2017 Jun 6; 114(23): E4686–E4694. Published online 2017 May 22. PNAS plus Neuroscience HDAC1 links early life stress to schizophrenia-like phenotypes.

## R

- **Razi K, Greene KP, Sakuma M, Ge S, Kushner M, DeLisi LE** 1999, Reduction of the parahippocampalgyrus and the hippocampus in patients with chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry J Ment Sci.*;174:512–9.
- **Régis Patouillard.** (2011) La schizophrénie : cent ans encore ? Dans *La revue lacanienne* 2011/2 (n° 10), pages 105 à 112 -LLORCA PIERRE-MICHEL. « La schizophrénie », (2004).

## S

- **Saha S, Chant D, McGrath J.** A systematic review of mortality in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1123–31
- **Sandstead HH, Frederickson CJ, Penland JG** (2000) .History of zinc as related to brain function. *J Nutr*, (2000).
- **Saghazadeh Amene, Maryam Mahmoudi, Shayan Shahrokhi, Maryam Mojarrad, Maedeh Dastmardi, Mon a Mirbeyk, and Nima Rezaei.** Trace elements in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of 39 studies (N 5 5151 participants), (9 December 2019).
- **Sayeh.A, N. Fekih-Mrissa, C.B. Cheikh, A. Oumaya and S. Galleli.** Implication de la mutation A1298C du gène MTHFR dans la survenue de la schizophrénie, (16 April 2020).
- **Shannon D. Gower-Winter and Cathy W Levenson** .Zinc in the central nervous system: From molecules to behavior, (May 2012).
- **Siwek MS, Wróbel A, Dudek D, Nowak G, Zieba A.** The role of zinc in the pathogenesis and treatment of affective disorders. *Psychiatr Pol* 39: 899-909, (2005).
- **Soumitra Das1 and Andrew Green.** Importance of zinc in crops and human health, (2013).
- **Sternlieb.I, H.D. Janowitz** .Absorption of copper in malabsorption syndromes *J Clin Invest*, 43 (1964), pp. 1049-1055.
- **Stilo Simona A, Robin M Murray.** The epidemiology of schizophrenia: replacing dogma with knowledge. (2010).

## T

- **Torrey Edwin.** Fuller, *Surviving Schizophrenia: A Manual for Families, Consumers and Providers* (2001).

- **Trocello J.M, P. Chappuis, S. El Balkhi, J. Poupon, A. Leyendecker, P. Chaine, F. Woimant.** Anomalies du métabolisme du cuivre chez l'adulte Rev Med Interne, 31 (2010), pp. 750-756.

## V

- **Van Os J, Driessen G, Gunther N, et al.** Neighbourhoodvariation in incidence of schizophrenia. Evidence for personenvironment interaction. Br J Psychiatry2000;176:243-8.
- **Vijay Kumar, Ashok Kumar, Sandeep Kumar Singh, Sanjeev Kumar Tripathi, Dinesh Kumar, Ragni Singh and Seema Dwivedi .** Zinc Deficiency and Its Effect on the Brain: An Update, (2016).
- **Vilain , A.-M. Galliot , J. Durand-Roger , M. Leboyer , P.-M. Llorca , F. Schürhoff , A. Szöke.** Les facteurs de risque environnementaux de la schizophrénie (2013).
- **Vonsy, A.-L.** Nutrition parentérale adulte : rôles et importance des éléments trace au royaume uni. Université Toulouse III Paul sabatier Faculté des sciences pharmaceutiques, (2013, 12 09).

## W

- **Wong Carmen P, Emily Ho .**Zinc and its role in age-related inflammation and immune dysfunction, (2012).

## Z

- **Zarifian Edouard.** (1999) - books.google.com [LIVRE] Jardiniers de la folie (Les).
- **Zhou B. and Gitschier J.** (1997) hCTR1: a human gene for copper uptake identified by complementation in yeast. Proc Natl Acad Sci U S A 94, 7481-7486.