

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID 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



THESE

Présentée par

Melle SAIDANE Latefa

En vue de l'obtention du

Diplôme de Doctorat

Option : Biologie Moléculaire

Thème

**Impact de la variabilité génétique des sélénoprotéines et du
statut en micronutriment sur le développement de la
schizophrénie ; étude transversale**

Soutenue le _____, devant le jury composé de:

Présidente	Mme DALI YUCEF-SAHY Majda	Professeur	Université de Tlemcen
Examinatrice	Mme BENMANSOUR Meriem	MCA	Université de Tlemcen
Examinatrice	Mme TABET AOUL Nacera	Professeur	Université d'Oran 1
Examinatrice	Mme BELKESSAM Yamina	MCA	Université de Sidi Bel Abbas
Directrice	Mme MEDJATI-DENNOUNI Nouria	Professeur	Université de Tlemcen

Année universitaire : 2025 / 2026

Dédicaces

Je tiens à dédier ce modeste travail :

A ma très chère mère

A mes chers frères et chères sœurs

A mes chers neveux et chères nièces

A tous ceux qui me sont chers.

Remerciements

Je remercie **ALLAH**, de m'avoir donnée la force pour réaliser cette thèse.

Cette recherche n'aurait jamais vu le jour sans la compétence et la grande patience de la directrice de thèse Mme **DENNOUNI-MEDJATI Nouria**, Professeur à l'université de Tlemcen. Je la remercie pour la confiance qu'elle m'a accordée en acceptant de diriger cette thèse de doctorat. Je lui suis reconnaissante pour sa patience, sa sympathie et sa disponibilité à tout moment. Egalement, je la remercie pour ses encouragements durant mes années d'étude. Sa générosité scientifique, ses orientations, ses conseils, commentaires, et ses qualités scientifiques ont été très précieux pour mener à bien ce travail. Enfin, je suis infiniment heureuse et honorée d'avoir fait ma thèse sous sa direction. Aucune expression de gratitude ne sera suffisante pour vous exprimer Madame mon respect et ma reconnaissance. J'espère être à la hauteur.

Ce travail a été réalisé en grande partie au laboratoire de Chimie Analytique et d'Electrochimie, de l'université de Tlemcen. Je tiens à adresser mes sincères remerciements à son directeur, professeur **HAREK Yahia** d'avoir accepté de nous y accueillir, et surtout pour les moyens qu'il a mis à notre disposition ainsi que pour nous avoir initié aux techniques d'analyse électrochimique.

Je tiens à adresser mes sincères remerciements à Madame **DALI YUCEF-SAHI Majda**, Professeur à l'Université de Tlemcen, pour l'honneur qu'elle me fait en acceptant de présider le jury de cette thèse. Je lui exprime également ma profonde reconnaissance pour ses précieux conseils, son encadrement éclairé et pour tout ce qu'elle nous a transmis tout au long de nos années d'études. Veuillez recevoir, Madame, l'expression de mon profond respect et de ma sincère gratitude.

J'exprime également mes remerciements à Madame **BENMANSOUR Meriem**, Maître de Conférences à l'Université de Tlemcen, qui m'a fait l'honneur d'accepter d'examiner ce travail. Je lui témoigne ici toute ma reconnaissance et ma haute considération.

Mes remerciements vont aussi à Madame **TABET-AOUL Nacera**, Professeur à l'Université d'Oran, pour l'honneur qu'elle me fait en acceptant d'examiner cette thèse. Je lui adresse mes remerciements les plus chaleureux pour l'intérêt porté à ce travail et pour sa bienveillance.

Je suis également très honorée de la présence de Madame **BELKESSAM Yamina**, Maître de Conférences à l'Université de Sidi Bel Abbès, parmi les membres du jury en qualité d'examinatrice. Je lui exprime toute ma reconnaissance et ma profonde considération.

J'adresse mes sincères remerciements à Monsieur le Professeur **BABA HAMED Mohammed Bey**, directeur de l'entreprise WIRAGEN, spécialisée dans le domaine de la biologie moléculaire, pour m'avoir accueillie au sein de son laboratoire et permis d'effectuer une partie de ce travail dans d'excellentes conditions. Je tiens également à exprimer ma gratitude à Monsieur le Directeur et à l'ensemble du personnel de Dar El Kheiria de Maghnia pour leur accueil et leur précieuse collaboration.

Mes remerciements vont aussi à Monsieur le Directeur ainsi qu'à tous les membres du laboratoire de l'EPSP de Maghnia « **Guennad Mohammed** » pour leur disponibilité, leur aide et leur soutien technique durant la réalisation de ce travail.

J'adresse également mes sincères remerciements au Docteur **BENNALI**, spécialiste en neuropsychiatrie à Maghnia, pour sa collaboration et ses précieux conseils.

Enfin, je souhaite exprimer toute ma reconnaissance et mon affection à ma chère mère, ainsi qu'à mes frères et sœurs, pour leur soutien constant, leur patience et leurs encouragements tout au long de la préparation de cette thèse.

Mes remerciements s'adressent également à l'ensemble de mes collègues, et plus particulièrement à **Ammaria, Ikram, Nawel et Salim**, pour leur esprit de camaraderie, leur soutien, leur bonne humeur et leur précieuse amitié au sein de notre équipe. Je leur suis profondément reconnaissante pour toutes les contributions et l'entraide dont ils ont fait preuve.

Enfin, mes remerciements vont à toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail.

Résumé

La schizophrénie (SCZ) est le résultat d'une combinaison de plusieurs facteurs : génétiques, environnementaux, neurobiologiques et nutritionnels.

L'objectif principal de cette thèse est d'explorer le rôle combiné des facteurs nutritionnels et génétiques dans la susceptibilité à la SCZ au sein de la population de la wilaya de Tlemcen, en particulier dans la région de Maghnia.

La première partie de cette thèse a porté sur une enquête menée auprès de 47 patients atteints de SCZ et de 74 témoins en bonne santé, dans le but d'établir un profil épidémiologique et nutritionnel des participants.

La deuxième partie a consisté en l'évaluation de l'homéostasie plasmatique de certains micronutriments — le sélénium (Se), le cuivre (Cu) et le zinc (Zn) — ainsi que de leurs ratios, utilisés comme biomarqueurs potentiels du stress oxydatif, estimé à travers la mesure du malondialdéhyde (MDA) plasmatique et de l'activité érythrocytaire de la glutathion peroxydase (GPx-1).

La troisième partie a porté sur l'étude du polymorphisme d'un seul nucléotide (SNP) rs1050450 (C/T) localisé dans l'exon 2 du gène GPX1, associé à une réduction de l'activité enzymatique de GPx-1 et à diverses pathologies. Une analyse similaire a été réalisée pour le SNP rs3877899 (G/A) du gène codant la sélénoprotéine P (SEPP1).

L'enquête épidémiologique a mis en évidence une association significative entre le niveau d'instruction et la SCZ (OR = 8,805 ; IC95% = 1,490 - 52,042 ; p = 0,016 pour un niveau d'instruction inférieur au secondaire). Le tabagisme s'est également révélé être un facteur fortement associé à la SCZ (OR=21,549; IC95% = 4,216 - 110,131) ; p < 0,001).

L'évaluation du profil alimentaire en énergie, macro- et micronutriments a montré des apports inadéquats en énergie, Cu, Zn, fer, Ca, et Mg. Nos résultats suggèrent qu'un apport énergétique adéquat pourrait contribuer à l'amélioration de l'état clinique des patients (OR = 0,995 ; IC95% = 0,991 - 0,999; p = 0,008).

Le dosage plasmatique des micronutriments a montré que les taux en Cu, Zn et Se étaient plus faibles chez les patients ($1,21 \pm 0,08$ mg/L vs $1,28 \pm 0,10$ mg/L ; $0,74 \pm 0,11$ mg/L vs $0,84 \pm 0,11$ mg/L ; $63,90 \pm 6,02$ µg/L vs $78,55 \pm 7,21$ µg/L ; p<0,05, respectivement). En revanche, les ratios Cu/Zn, Cu/Se et Zn/Se étaient plus élevés (p < 0,05).

L'évaluation du système oxydant/antioxydant a mis en évidence une diminution de l'activité érythrocytaire de la GPx-1 concomitante à une élévation du taux de MDA chez les patients, avec des différences significatives par rapport aux témoins sains.

Nos résultats suggèrent que le ratio Cu/Se pourrait constituer un biomarqueur périphérique associé à la SCZ (OR = 1,535 ; IC95 % = 1,046-2,254 ; p = 0,029), dont le risque semble modulé à la fois par des facteurs environnementaux et une susceptibilité génétique individuelle.

Cependant, aucune différence significative n'a été observée dans la distribution des fréquences génotypiques et alléliques des polymorphismes étudiés entre les patients et les témoins, suggérant que l'influence génétique de ces variants pourrait dépendre d'interactions plus complexes.

Ces résultats soulignent l'importance d'une approche intégrée, combinant les dimensions nutritionnelle, biochimique et génétique, pour une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de la schizophrénie et une amélioration potentielle de sa prise en charge.

Mots clés : Schizophrénie, micronutriments, Glutathion peroxydase 1, Malondialdéhyde, SNP C/T (rs1050450), Sélénoprotéine P, SNP G/A (rs3877899).

Summary

Schizophrenia (SCZ) is the result of a combination of genetic, environmental, neurobiological and nutritional factors.

The main aim of this thesis is to explore the combined role of nutritional and genetic factors in susceptibility to SCZ in the population of the wilaya of Tlemcen, particularly in the Maghnia region.

The first part of this thesis involved a survey of 47 patients with SCZ and 74 healthy controls, with the aim of establishing an epidemiological and nutritional profile of the participants.

The second part consisted in assessing the plasma homeostasis of certain micronutrients — selenium (Se), copper (Cu) and zinc (Zn) — and their ratios used as potential biomarkers of oxidative stress, estimated by measuring plasma malondialdehyde (MDA) and erythrocyte glutathione peroxidase activity (GPx-1).

The third part of the study focused on the single nucleotide polymorphism (SNP) rs1050450 (C/T) located in exon 2 of the GPX1 gene, associated with a reduction in enzymatic activity of GPx-1 and various pathologies. A similar analysis was carried out for the SNP rs3877899 (G/A) of the gene coding for selenoprotein P (SEPP1).

The epidemiological survey revealed a significant association between education level and SCZ (OR = 8.805; CI 95% = 1.490 – 52.042; $p = 0.016$ for less than secondary education). Smoking has also been shown to be strongly associated with SCZ (OR = 21.549; CI 95% = 4.216 – 110.131; $p < 0.001$).

Assessing of the dietary profile of energy, macro- and micronutrients showed inadequate intakes of energy, Cu, Zn, iron (Fe), calcium (Ca) and magnesium (Mg). Our results suggest that adequate energy intake could contribute to improving the clinical status of patients (OR=0.995; IC95% = 0.991- 0.999; $p = 0.008$).

Plasma micronutrient measurements showed that Cu, Zn and Se levels were lower in patients (1.21 ± 0.08 mg/L vs 1.28 ± 0.10 mg/L; 0.74 ± 0.11 mg/L vs 0.84 ± 0.11 mg/L; 63.90 ± 6.02 µg/L vs 78.55 ± 7.21 µg/L; $p < 0.05$ respectively). However, Cu/Zn, Cu/Se and Zn/Se ratios were higher in patients ($p < 0.05$).

The evaluation of the oxidant/antioxidant system revealed a decline in erythrocyte GPx-1 activity concomitant with an increase in MDA levels in patients, with significant differences compared with healthy controls.

Our results suggest that Cu/Se ratio could be a peripheral biomarker associated with SCZ (OR=1.53; IC95 % = 1.046-2.254; $p = 0.029$), the risk of which appears to be modulated by both environmental factors and individual genetic susceptibility. However, no significant differences were observed in the distribution of genotypic and allelic frequencies of the polymorphisms studied between patients and controls, suggesting that the genetic influence of these variants may depend on more complex interactions.

These results underline the importance of an integrated approach, combining nutritional, biochemical and genetic aspects, for a better understanding of the pathophysiological mechanisms of SCZ and a potential improvement in its management.

Key words: Schizophrenia, micronutrients, Glutathione peroxidase 1, Malondialdehyde, SNP C/T (rs1050450), Selenoproteine P, SNP G/A (rs3877899).

ملخص

الهدف الرئيسي من هذه الرسالة هو تحديد الدور المشترك للعوامل الغذائية والوراثية في قابلية الإصابة بالفصام لدى سكان ولاية تلمسان، ولا سيما في منطقة مغنية.

أشتمل الجزء الأول من هذه الأطروحة على دراسة استطلاعية أجريت على 47 مريضاً مصاباً بالفصام و74 شخصاً سليماً بهدف وضع صورة وبائية وتغذوية للمشاركين.

أما الجزء الثاني فقد تمثل في تقييم التوازن البلازمي لبعض المغذيات الدقيقة — السيلينيوم (Se) والنحاس (Cu) والزنك (Zn) — وكذلك نسبها، المستخدمة كمؤشرات حيوية محتملة للإجهاد التأكسدي، المقدر من خلال قياس المالونديالدهيد (MDA) البلازمي ونشاط الجلوتاثيون بيروكسيداز (GPx-1) في كريات الدم الحمراء.

بينما تناول الجزء الثالث دراسة تعدد أشكال النوكليوتيدات (C/T) rs1050450 (SNP) الموجود في الإكسون 2 من جين GPX1، المرتبط بانخفاض النشاط الإنزيمي لـ GPX-1 وبأمراض مختلفة. وقد أجري تحليل مماثل لـ SNP rs3877899 (G/A) من الجين الذي يرمز لبروتين السيلينيوم (SEPP1).

أظهرت الدراسة الوبائية وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين مستوى التعليم والفصام ; للمستوى التعليمي دون الثانوي (OR = 8,805 ; IC95% = 1,490 - 52,042 ; p = 0,016

(OR = 21,549 ; IC95% = 4,216 - 110,131) ;
p < 0,001

كما كشف تقييم الملف الغذائي من حيث الطاقة والمغذيات الكبيرة والصغيرة عن نقص في كمية الطاقة والنحاس والزنك والحديد والكالسيوم والمغنيسيوم. تشير نتائجنا إلى أن تناول كمية كافية من الطاقة قد يساهم في تحسين الحالة السريرية للمرضى (OR = 0,995 ; IC95% = 0,991- 0,999 ; p = 0,008).

أظهرت تحاليل البلازما للمغذيات الدقيقة أن مستويات النحاس والزنك والسيلينيوم كانت أقل لدى المرضى. $1,21 \pm 0,08 \text{ mg/L}$ مقابل $1,28 \pm 0,10 \text{ mg/L}$; $0,74 \pm 0,11 \text{ mg/L}$ مقابل $0,84 \pm 0,11 \text{ mg/L}$; $63,90 \pm 6,02 \text{ }\mu\text{g/L}$ مقابل $78,55 \pm 7,21 \text{ }\mu\text{g/L}$ (p<0,05 على التوالي) في المقابل، نسب، Zn/Se, Cu/Zn, Cu/Se، كانت أعلى لدى المرضى (p < 0,05).

تقييم نظام الأكسدة/مضادات الأكسدة أظهر انخفاضاً في نشاط GPX-1 في كريات الدم الحمراء مصحوباً بارتفاع في مستوى MDA لدى المرضى، مع وجود فروق ذات دلالة إحصائية مقارنةً بالمجموعة الضابطة السليمة. تشير نتائجنا إلى أن نسبة Cu/Se قد تكون مؤشراً حيوياً مرتبطاً بمرض الفصام، والتي يبدو أن مخاطرها تتأثر بالعوامل البيئية والقابلية الوراثية الفردية ($OR = 1,535$; $IC95 \% = 1,046-2,254$; $p = 0,029$). ومع ذلك، لم يلاحظ أي فرق كبير في توزيع الترددات الجينية والأليلية للأشكال المتعددة التي تمت دراستها بين المرضى والأشخاص الأصحاء الذين شاركوا في الدراسة، مما يشير إلى أن التأثير الجيني لهذه المتغيرات قد يعتمد على تفاعلات أكثر تعقيداً.

تسلط هذه النتائج الضوء على أهمية اتباع نهج متكامل يجمع بين الأبعاد الغذائية والكيميائية الحيوية والوراثية من أجل فهم أفضل للآليات الفيزيولوجية المرضية للفصام وتحسين إمكانية علاجه.

الكلمات الرئيسية : الفصام، المغذيات الدقيقة، جلوتاثيون بيروكسيداز 1، مالونديالدهيد، SNP C/T (rs1050450)، سيليونيروتين P، SNP G/A (rs3877899).

Production scientifique

1. Publication

1.1 Articles

Saidane, L., Medjati, N., H Harek et al., (2025). Peripheral Oxidative Stress Markers in Schizophrenia: Insights from Erythrocyte Glutathione Peroxidase, Plasma Malondialdehyde, and Trace Element Ratios in Algerian Patients. Biological Trace Element Research. <https://doi.org/10.1007/s12011-025-04789-6>

2. Communications

2.1. Communications internationales

Saidane, L., Dali-sahi, M., Medjati, N.D., BEHAR, A., Harek, Y. Statut en fer chez des schizophrènes dans la wilaya de Tlemcen. Séminaire International sur la Biodiversité, Environnement et Santé. Tlemcen ; 21 et 22 Septembre 2021.

Saidane, L., Medjati, N.D., Dali-sahi, M., Harek, Y. Evaluation du statut nutritionnel en zinc chez une population de schizophrènes dans la wilaya de Tlemcen. 2^{ème} journée internationale de psychiatrie. Tlemcen , Le 28 Octobre 2023

2.2. Communications nationales

Saidane, L., Medjati, N.D., Dali-sahi, M., Behar, A., Harek, Y. Evaluation du statut micronutritionnel chez une population de schizophrènes de l'extrême ouest d'Algérie. 1^{ère} conférence nationale sur R et D en compléments alimentaires (RCDA 2022). Constantine, Le 21-21 Janvier 2022.

Saidane, L., Medjati, N.D., Dali-sahi, M., Harek, Y. L'effet du magnésium et le risque du tabagisme chez une population des schizophrènes dans la wilaya de Tlemcen. Première journée nationale de la faculté de médecine Taleb Mourad à Sidi Belabbès, le 16 Décembre 2023.

Liste des figures

Chapitre 1

Figure 1. L'IMC des patients atteints de SCZ en fonction du type de traitement. ns: non significatif ($p=0.537$).....-21-

Figure 2. L'AAJ en macro et micronutriment chez les cas et témoins. A : AAJ en énergie ($p<0,001$), B : AAJ en Cu ($p=0,021$), C : AAJ en Zn ($p=0,010$), D : AAJ en Se ($p=0,186$), E:AAJ en Mg ($p=0,090$), F: AAJ en Fe ($p<0,001$), G: AAJ en Ca ($p=0,027$).....-23-

Chapitre 3

Figure 3.1. Le taux plasmatique du Se et l'activité de la GPx-1 dans la population d'étude selon le SNP rs1050450 C>T.....-83-

Figure 3.2. Le taux plasmatique du Se et l'activité de la GPx-1 dans la population d'étude selon le SNP rs3877899 G>A.....-84-

Liste des tableaux

Chapitre 1

Tableau 1. Caractéristiques descriptives de la population.....	-19-
Tableau 2. Les comorbidités associés à la SCZ.....	-20-
Tableau 3. Caractéristiques sociodémographiques chez les cas et témoins séparées par sexe.....	-22-
Tableau 4. Apports alimentaires journaliers de la population d'étude.....	-24-
Tableau 5. Comparaison de l'apport alimentaire journalier entre cas et témoins selon le sexe.....	-25-
Tableau 6. Modèle prédictif de la SCZ.....	-26-

Chapitre 2

Tableau 2.1. Caractéristiques de la population d'étude.....	-42-
Tableau 2.2. Éléments traces plasmatiques, taux de MDA et activité GPx-1 érythrocytaire chez les patients et les témoins.....	-43-
Tableau 2.3. Répartition des concentrations en oligo-éléments dans la population étudiée selon les fourchettes de référence internationales.....	-44-
Tableau 2.4. Comparaison des taux d'oligo-éléments et des marqueurs oxydants/antioxydants selon le type de traitement chez les patients.....	-45-
Tableau 2.5. Résultats de l'analyse multivariée.....	-46-

Chapitre 3

Tableau 3.1. Caractéristiques générales de la population d'étude.....	-80-
Tableau 3.2. Fréquences génotypiques de GPX1 rs1050450 et SEPP1 rs3877899 dans la population étudiée.....	-81-
Tableau 3.3. Distribution des fréquences alléliques et génotypiques du SNP du gène GPX1 chez les cas et témoins.....	-82-
Tableau 3.4. Distribution des fréquences alléliques et génotypiques du SNP du gène SEPP1 chez les cas et témoins.....	-83-
Tableau 3.5. Association du SNP du GPX1 aux différents paramètres dans la population d'étude.....	-86-
Tableau 3.6. Association du polymorphisme SEPP1 rs3877899 G>A aux différents paramètres chez les cas et témoins.....	-88-

Listes des abréviations

AAJ :	Apport alimentaire journalier
ADN :	Acide désoxyribonucléique
BBB :	blood–brain barrier (Barrière hémato-encéphalique)
CAT :	Catalase
CIM :	Classification Internationale des Maladies
DSM :	Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)
FGA :	Antipsychotiques de première génération
GABA :	Acide Gamma-Aminobutyrique
GPx-1:	Enzyme glutathion peroxydase 1
GPX1	Gène codant la glutathion peroxydase 1
IC	Intervalle de confiance
IL-:	Interleukine
IMC:	Indice de la masse corporelle
LCR :	Liquide céphalorachidien
MDA :	Malondialdéhyde
NF-κB	Nuclear factor kappa B
NGS	Séquençage de nouvelle génération
NMDA :	Récepteur au N-méthyl-D-aspartate
Nrf2 :	Nuclear factor erythroid 2-related factor 2
OMS :	Organisation Mondiale de la santé
OR :	Odds ratio
RBC :	Globule rouge (Red blood cells)
RDA :	Recommended Dietary Allowance
RFLP-PCR :	Réaction en chaîne par polymérase suivie d'une analyse par polymorphisme de longueur des fragments de restriction (Restriction Fragment Length Polymorphism - Polymerase Chain Reaction)
ROS :	Espèces réactives de l'oxygène (Reactive oxygen species)
SCZ :	Schizophrénie
Sec :	Sélénocystéine
SePP1 :	Sélénoprotéine P
SEPP1 :	Gène codant la sélénoprotéine P
SGA	Antipsychotiques de deuxième génération
SNC :	Système nerveux centrale
SNP :	Polymorphisme d'un Seul Nucléotide (Single-nucleotide-polymorphisme)
SO	Stress oxydatif
SOD	Superoxyde dismutase
t-Bu-OOH	Hydroperoxyde de tert-butyle
TNF-α :	Facteur de nécrose tumorale (tumor necrosis factor-α)

Table des matières

Dédicaces	I
Remerciements	II
Résumé	IV
Summary	V
ملخص	VI
Production scientifique.....	VII
Liste des figures	VIII
Liste des tableaux	IX
Listes des abréviations	X
Introduction générale.....	- 1 -
1. Justification et originalité du travail :	- 7 -
2. Hypothèses et organisation de la thèse :	- 8 -
Références bibliographiques	- 9 -
Chapitre 1: Profil épidémiologique, clinique et nutritionnel des patients atteints de schizophrénie dans l'Ouest Algérien : évaluation globale des facteurs de risque.....	- 13 -
Résumé	- 14 -
1 Introduction.....	- 14 -
2 Matériel et méthodes.....	- 16 -
2.1 Population d'étude.....	- 16 -
2.2 Évaluation de l'apport alimentaire en micronutriments.....	- 17 -
2.3 Analyse statistique	- 17 -
3 Résultats	- 18 -
3.1 Description de la population d'étude.....	- 18 -
3.1.1 Caractéristiques sociodémographiques	- 18 -
3.1.2 Comorbidités associées à la schizophrénie	- 19 -
3.2 L'effet du traitement sur l'indice de la masse corporelle	- 21 -
3.3 Caractéristiques sociodémographiques selon le sexe	- 21 -
3.4 L'évaluation de l'apport alimentaire journalier	- 23 -
3.4.1 Chez l'ensemble de la population d'étude	- 23 -
3.4.2 Comparaison entre les cas et témoins selon le sexe.....	- 25 -
3.5 Modèle de prédiction	- 26 -
4 Discussion	- 26 -

5 Conclusion	30 -
Références bibliographiques	31 -
Chapitre 2 : Marqueurs périphériques du stress oxydatif dans la schizophrénie	34 -
Résumé	35 -
1. Introduction.....	36 -
2. Matériel et méthodes.....	38 -
2.1. Population d'étude.....	38 -
2.2. Mesure des concentrations plasmatiques en Cu, Zn et Se.....	39 -
2.3. Évaluation du statut de peroxydation lipidique et de l'activité érythrocytaire de la GPx-1	40 -
2.4. Analyse statistique.....	40 -
3. Résultats.....	41 -
3.1. Population d'étude.....	41 -
3.2. Taux plasmatiques des éléments traces et marqueurs du système oxydant /antioxydant.....	43 -
3.3. Éléments traces et marqueurs du stress oxydatif selon le type de traitement.....	44 -
3.4. Modèles prédictifs de l'association entre la SCZ et les paramètres étudiés.....	45 -
4. Discussion	46 -
5. Conclusion	52 -
Références bibliographiques :	53 -
Article publié.....	62 -
Chapitre 3 : Polymorphismes d'un seul nucléotide des gènes codant pour les sélénoprotéines (GPX1 rs1050450 et SEPP1 rs3877899) : impact sur le statut en sélénium chez des patients atteints de schizophrénie.....	74 -
Résumé	75 -
1. Introduction.....	75 -
2. Matériel et méthodes.....	77 -
2.1. Population d'étude.....	77 -
2.2. Génotypage des polymorphismes.....	78 -
2.3. Analyses Statistiques	79 -
3. Résultats.....	79 -
3.1. Population d'étude.....	79 -
3.2. Equilibre de Hardy-Weinberg	81 -

3.3. La distribution des génotypes et des fréquences alléliques dans la population d'étude.....	- 81 -
3.4. Evaluation du statut en Se chez les cas et témoins selon le SNP rs1050450	- 83 -
3.5. Evaluation du statut en Se chez les cas et témoins selon le SNP rs3877899	- 84 -
3.6. Association du polymorphisme GPX1 rs1050450 C>T avec les différents paramètres étudiés.....	- 84 -
3.7. Association du polymorphisme SEPP1 rs3877899 G>A avec les différents paramètres.....	- 87 -
4. Discussion.....	- 89 -
5. Conclusion	- 92 -
Références bibliographiques	- 92 -
Discussion générale.....	- 96 -
Références bibliographiques	- 104 -
Conclusion générale et perspective	- 111 -
Annexes	- 114 -

INTRODUCTION GENERALE

La schizophrénie (SCZ) est souvent considérée comme l'un des troubles mentaux les plus débilissants et les plus invalidants au monde, principalement en raison de son taux de mortalité élevé. Les personnes atteintes de SCZ ont une espérance de vie exceptionnellement courte, environ 20 ans de moins que la population générale (**Laursen et al. 2014; Oakley et al. 2018**).

Au XXe siècle, le psychiatre Kurt Schneider a répertorié les formes de symptômes psychotiques qui, selon lui, distinguaient la schizophrénie (SCZ) des autres troubles psychotiques ; ceux-ci ont été appelés « symptômes de premier rang » ou « symptômes de Schneider ». La classification traditionnelle distingue la SCZ à quatre formes principales : schizophrénie catatonique, hébéphrénique (ou désorganisé), paranoïde et typique (**Perrotta, 2020**).

La publication du DSM-5-TR (American Psychiatric Association, 2022) a défini les critères actuels pour diagnostiquer la SCZ, qui nécessitent la présence d'au moins deux des symptômes positifs : délires, hallucinations, troubles de la pensée (discours), comportement désorganisé/catatonique ou symptômes négatifs par exemple, alogie, aplatissement affectif, amotivation. De plus, ces symptômes doivent être présents de manière active pendant environ un mois ou plus, et l'altération significative du fonctionnement doit durer environ six mois. Le DSM-5-TR précise également que ces symptômes ne doivent pas être le résultat d'une toxicomanie ou d'une affection médicale (**Biedermann and Fleischhacker, 2016**).

À l'échelle mondiale, environ 25 millions de personnes sont atteintes de SCZ, un trouble qui touche environ 1,4 fois plus fréquemment les hommes que les femmes. La maladie se manifeste généralement plus précocement chez les hommes, avec un âge d'apparition maximal compris entre 20 et 28 ans, contre 26 à 32 ans chez les femmes. L'apparition à l'âge pédiatrique est beaucoup plus rare, tout comme l'apparition à un âge avancé (**Perrotta, 2020**).

En Algérie, selon les chiffres du Bureau national des statistiques, trois millions d'Algériens souffrent de troubles schizophréniques, soit environ 0,5 % de la population (**Laoudj, 2024**).

Bien que les mécanismes étiopathogéniques de la SCZ ne soient pas encore entièrement élucidés, un consensus général se dégage quant au rôle déterminant de l'interaction entre les facteurs de risque environnementaux et les gènes de susceptibilité. Cette interaction contribuerait au développement de la maladie, une grande partie de la prédisposition étant déclenchée par des agressions survenant à différents stades du développement cérébral, depuis la période prénatale jusqu'à l'adolescence (**Brown and Lau, 2016**).

Le système nerveux central (SNC), composé du cerveau et de la moelle épinière, assure la régulation des réponses corporelles aux stimuli internes et externes grâce à l'activité des neurones. Ces derniers dépendent d'un contrôle précis des signaux électriques et chimiques, et, en raison de leur faible capacité de régénération, le maintien d'une homéostasie stricte dans le SNC est crucial pour préserver leur santé et leur intégrité. Un contrôle rigoureux du microenvironnement synaptique est donc indispensable pour assurer une signalisation efficace et gérer la complexité des informations traitées par le SNC **(Kealy et al. 2020)**.

La dopamine, l'acide Gamma-aminobutyrique (GABA) et le glutamate font partie des principaux neurotransmetteurs impliqués dans la pathogenèse de la SCZ. Le rôle de la dopamine dans la SCZ s'appuie sur l'hypothèse dopaminergique, selon laquelle une hyperactivité du système dopaminergique, en particulier une stimulation excessive des récepteurs D₂, serait à l'origine des symptômes positifs de la maladie **(Perrotta, 2020)**. Les recherches récentes se sont également focalisées sur le rôle du glutamate, suggérant qu'une hypofonction des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) du glutamate contribuerait aux altérations neurobiologiques observées dans la pathologie. Ce mécanisme est associé aux symptômes négatifs et aux troubles cognitifs **(Lejeune et al. 2019)**.

Sur le plan étiologique, la SCZ résulte d'une interaction complexe entre facteurs génétiques et environnementaux. Les sujets ayant des antécédents familiaux présentent un risque nettement accru de développer la maladie, atteignant 40 à 50 % chez les jumeaux monozygotes **(Perrotta, 2020)**. Parallèlement, divers facteurs environnementaux — tels que le stress prénatal, les infections virales, les complications obstétricales, les traumatismes précoces ou encore certains stress psychosociaux — peuvent contribuer à son déclenchement ou à son aggravation chez les individus génétiquement prédisposés.

Cette prédisposition génétique n'entraîne pas directement la SCZ, mais accroît la sensibilité aux effets délétères de l'environnement. En particulier, les événements stressants et la consommation de substances psychoactives, notamment le cannabis, majorent considérablement le risque de survenue de la maladie. Chez les personnes présentant une vulnérabilité familiale, les épisodes psychotiques transitoires évoluent vers une schizophrénie avérée dans 20 à 40 % des cas au cours de l'année suivante, illustrant la forte synergie entre composantes génétiques et environnementales dans la genèse du trouble **(Perrotta, 2020)**.

Plusieurs facteurs environnementaux spécifiques ont ainsi été associés à la SCZ. L'exposition prénatale à certaines infections, notamment *Toxoplasma gondii*, peut induire des altérations neurodéveloppementales susceptibles d'affecter les fonctions cognitives. La malnutrition prénatale, et en particulier les déficits en folates, vitamines B₆, B₁₂, D, A et en fer, représente également un facteur de risque majeur **(Brown and Lau 2016)**. Par ailleurs, la forte comorbidité entre SCZ et tabagisme est bien établie **(Dervaux and Laqueille 2016)**, tandis que la consommation de cannabis augmente le risque de développer un trouble schizophrénique selon un effet dose-réponse **(Thomas et al. 2016)**, potentiellement modulé par une susceptibilité génétique partagée **(Power et al. 2014)**. L'alcoolisme, quant à lui, concernerait jusqu'à 50 % des patients atteints de SCZ **(Thoma and Daum 2013)**.

Enfin, la barrière hémato-encéphalique (BHE), interface dynamique entre la circulation sanguine périphérique et le parenchyme cérébral, joue un rôle essentiel dans la régulation du passage des substances vers et depuis le cerveau. Une altération de son intégrité, se traduisant par une perméabilité accrue, favorise l'infiltration de composés périphériques dans le tissu cérébral, induisant une neuroinflammation et un stress oxydatif (SO) **(Kealy et al. 2020)**.

La membrane neuronale, indispensable au bon fonctionnement du SNC par son rôle dans la neurotransmission, est particulièrement vulnérable au SO. Sa richesse en acides gras polyinsaturés la rend sujette à la peroxydation lipidique, phénomène conduisant à une augmentation de la perméabilité membranaire et à une altération de la neurotransmission **(Fendri et al. 2006)**. L'un des derniers produits de la peroxydation des lipides, le malondialdéhyde (MDA), a fait l'objet de nombreuses recherches en tant que biomarqueur du SO.

La microglie, principal compartiment immunitaire du SNC, exerce des fonctions protectrices et immuno-régulatrices essentielles. Ces cellules libèrent diverses cytokines ainsi que des médiateurs moléculaires tels que le glutamate et les espèces réactives de l'oxygène (ROS) **(Miller and Goldsmith 2019)**. Ces molécules interviennent comme acteurs centraux des systèmes effecteurs extracellulaires et de signalisation intracellulaire, régulant respectivement les réponses anti-inflammatoires et antioxydantes, notamment via les voies de transcription dépendantes de NF- κ B et Nrf2.

La production excessive de ROS par la microglie est considérée comme une cause majeure du dysfonctionnement neuronal. Dans la SCZ, une activation microgliale exacerbée a été observée,

entraînant une augmentation du SO et le développement d'un état neuroinflammatoire chronique (**Ermakov et al. 2021**).

L'excès de ROS peut se produire dans le cerveau en raison d'une saturation élevée en oxygène résultant d'une activité métabolique neuronale intense qui endommage les tissus, les lipides membranaires, les protéines, les enzymes et l'ADN. Dans ce cas, la peroxydation lipidique peut générer des biomarqueurs du SO tel que le MDA (**Buosi et al. 2021**). Ces mécanismes sont régulés par les enzymes antioxydantes, la catalase (CAT), la glutathion peroxydase (GPx) et la superoxyde dismutase (SOD), qui maintiennent la concentration du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) dans l'état physiologique, c'est-à-dire à une concentration allant de 1 à 100 nM (**Dorđević et al. 2017; Djordjević et al. 2022**).

Ces enzymes agissent conjointement pour inactiver le radical superoxyde ($O_2^{\cdot-}$). Ce dernier est transformé en H_2O_2 par l'ajout d'un électron dans une réaction catalysée par la SOD. Le H_2O_2 produit par cette réaction est ensuite décomposé en eau et en oxygène inoffensifs par la CAT et la GPx (**Jiang et al. 2021**).

Parmi les GPxs, la GPx-1 est une isoenzyme majeure dépendante du sélénium (Se) qui est exprimée de manière ubiquitaire. Cependant, elle est fortement exprimée dans les globules rouges (**Lei et al. 2007**). La GPx-1 est l'une des sélénoprotéines la plus sensible aux variations du statut en Se et aux conditions de stress oxydatif (**Roman et al. 2014**). Elle intègre le Se sous forme d'un 21^{ème} acide aminé, la sélénocystéine. Au niveau du cerveau, elle joue un rôle majeur dans la protection des neurones et des astrocytes contre les dommages oxydatifs (**Ferguson et al. 2012**).

La sélénoprotéine P (SePP1) est l'une des 25 sélénoprotéines identifiées chez l'humain. Unique par sa capacité à contenir jusqu'à dix résidus de sélénocystéine, elle représente la principale protéine de transport du Se dans l'organisme des mammifères. Dans le cerveau, la SePP1 joue un rôle fondamental dans le maintien de l'homéostasie du Se, en assurant son acheminement vers les neurones et les cellules gliales, qui utilisent cet oligo-élément pour la synthèse de sélénoprotéines antioxydantes, telles que les GPxs (**Solovyev et al. 2018**). Une altération de l'expression ou de la fonctionnalité de la SePP1 peut conduire à un déséquilibre redox, favorisant le SO et une vulnérabilité accrue des cellules nerveuses, processus susceptibles de contribuer aux mécanismes physiopathologiques de la SCZ (**Solovyev et al. 2018**).

Le sélénium est un élément trace essentiel pour la santé humaine. Un apport alimentaire adéquat en Se est important pour le maintien de la fonction cérébrale **(Steinbrenner and Sies, 2013)**. En effet, le cerveau présente une priorité élevée pour l'apport et la rétention du Se en cas de carence alimentaire **(Combs 2015)**. Bien que la teneur en Se du cerveau ne représente qu'environ 2,3 % du Se total de l'organisme **(Solovyev et al. 2018)**, cet élément trace y joue un rôle essentiel. Un taux plasmatique faible en Se est associé à une augmentation du risque de mortalité, à une altération de la fonction immunitaire ainsi qu'à un déclin cognitif, soulignant l'importance du maintien de son homéostasie pour la santé cérébrale **(Cao et al. 2022)**.

Le cuivre (Cu) et le zinc (Zn) sont des éléments traces essentiels qui participent à la régulation de multiples voies de signalisation intracellulaire par l'intermédiaire de facteurs de transcription et de l'expression d'un grand nombre de gènes **(Vidović et al. 2013)**. Ce sont également des cofacteurs essentiels de la superoxyde dismutase de type 1 (SOD1), une enzyme clé du système antioxydant cellulaire. Une diminution de l'activité de la SOD1 est associée à diverses pathologies neurologiques sévères, se traduisant notamment par une perte progressive des fonctions motrices et une atrophie cérébrale **(Park et al. 2019)**. La carence en Zn peut affecter les fonctions cognitives, le comportement et les voies de neurotransmission glutamatergiques impliquées dans la SCZ **(Cao et al. 2019)**.

Au cours des dernières années, la nutrition a suscité un intérêt croissant dans la recherche biomédicale, en raison de son potentiel à améliorer la santé mentale et physique des populations vulnérables **(Aucoin et al. 2021)**. Bien que le cerveau ne représente qu'environ 2 % de la masse corporelle totale, il consomme près de 20 % de l'énergie de l'organisme. Plusieurs éléments minéraux, tels que le Cu, le Zn, le Se, le fer (Fe), le calcium (Ca) et le magnésium (Mg), sont reconnus comme des micro- et macronutriments essentiels. Leur dyshoméostasie a été associé à diverses affections neurologiques, psychiatriques et auto-immunes **(Uddin et al. 2021)**.

Les facteurs de risque génétiques jouent un rôle central dans l'étiologie et la pathogenèse de la SCZ. En effet, la dérégulation de l'expression génique et la présence de variations génétiques, notamment les polymorphismes mononucléotidiques (SNPs), contribuent de manière significative à la susceptibilité à la maladie. Les études d'association pangénomique (GWAS) ont largement soutenu cette hypothèse, révélant la nature complexe, hétérogène et multifactorielle de la SCZ. Dans ce contexte, plusieurs gènes impliqués dans le SO et la défense antioxydante ont suscité un intérêt particulier. Parmi eux, le gène humain GPX1, localisé sur le chromosome 3p21.3, code pour la GPx-1, l'enzyme clé de la détoxification du peroxyde

d'hydrogène. Le SNP du gène GPX1, situé au nucléotide 593, correspond à une substitution cytosine-par-thymine (C>T) (rs1050450) au codon 200 de l'exon 2, entraînant le remplacement d'une proline (Pro) par une leucine (Leu). Cette variation peut altérer l'activité enzymatique et, par conséquent, influencer la capacité antioxydante cellulaire, contribuant potentiellement à la vulnérabilité à la SCZ (**Hong et al. 2013; Wang et al. 2017**). Ce polymorphisme influence l'activité érythrocytaire de la GPx-1, laquelle reflète en grande partie son niveau d'expression. Des études antérieures ont rapporté que la présence de l'allèle rare T était associée à une réduction de l'activité de la GPx-1 et à une réduction de l'expression de son ARNm (**Méplan et al. 2013**).

De même, le gène codant pour la sélénoprotéine P (SEPP1), principale protéine de transport du Se dans l'organisme, joue un rôle crucial dans le maintien de l'homéostasie du Se et la protection du SNC contre le SO. Ce gène présente plusieurs SNPs susceptibles d'influencer à la fois le niveau d'expression et la fonction de la protéine (**Solovyev et al. 2018**). Parmi eux, un SNP caractérisé par une substitution de la guanine (G) par l'adénine (A) entraîne le remplacement d'un acide aminé alanine par une thréonine en position 234. Cette substitution (Ala234Thr, rs3877899) pourrait modifier la conformation de la protéine, perturber sa capacité de liaison au Se et altérer son efficacité de transport, affectant ainsi les mécanismes de défense antioxydante dans le cerveau et contribuant au développement de la SCZ (**Geybels et al. 2013**).

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, il apparaît que la SCZ résulte d'interactions complexes entre des facteurs génétiques, environnementaux et nutritionnels, impliquant des déséquilibres du système oxydant/antioxydant et des altérations du métabolisme des micronutriments essentiels tels que le Cu, le Zn et le Se. Les sélénoprotéines, en particulier la GPx-1 et la SePP1, jouent un rôle clé dans la défense antioxydante et le maintien de l'homéostasie redox cérébrale. Les polymorphismes génétiques dans les gènes codant ces protéines pourraient ainsi influencer leur activité et contribuer à la susceptibilité individuelle à la SCZ.

1. Justification et originalité du travail :

Cette thèse s'inscrit dans le cadre d'un projet socioéconomique intitulé « Implication des micronutriments dans le développement de certaines pathologies dans l'Ouest Algérien (Projet No.12/Univ-Tlemcen/DGRSDT,2019, Algérie).

Malgré les avancées réalisées dans la compréhension de la SCZ, les mécanismes physiopathologiques reliant les facteurs nutritionnels, la dyshoméostasie métallique, le SO et la

variabilité génétique demeurent encore peu élucidés, notamment dans les populations nord-africaines. La population de la wilaya de Tlemcen, caractérisée par une spécificité génétique et nutritionnelle marquée, constitue ainsi un modèle pertinent pour étudier ces interactions complexes.

Le cerveau, particulièrement vulnérable au SO, dépend d'un équilibre fin entre les systèmes pro- et antioxydants, dans lequel les micronutriments tels que le Cu, le Zn et le Se jouent un rôle essentiel. Une carence ou un déséquilibre dans ces éléments peut favoriser des altérations neurochimiques et des perturbations de la neurotransmission.

Par ailleurs, les polymorphismes des gènes codant pour les sélénoprotéines – notamment GPX1 et SEPP1 – pourraient moduler l'efficacité des défenses antioxydantes et influencer la susceptibilité à la schizophrénie.

Ainsi, l'étude conjointe de ces paramètres dans une population locale pourrait contribuer à une meilleure compréhension des interactions entre nutrition, SO et génétique dans la physiopathologie de la SCZ. Dans ce contexte, le présent travail de thèse s'inscrit dans une approche intégrée visant à mieux comprendre l'impact combiné de ces facteurs sur la survenue de la schizophrénie, au sein de la population de la wilaya de Tlemcen, précisément dans la ville de Maghnia (Ouest Algérien). Il permettra aussi de proposer une meilleure prise en charge pour ces patients.

2. Hypothèses et organisation de la thèse :

Cette thèse comprend trois chapitres complémentaires. Chacun aborde une facette spécifique de la problématique globale, avec ses hypothèses propres :

Chapitre I : Profil épidémiologique, clinique et nutritionnel des patients atteints de schizophrénie dans l'Ouest Algérien : évaluation globale des facteurs de risque.

Hypothèse 1 :

Les patients atteints de schizophrénie présentent un profil nutritionnel déséquilibré et des facteurs socio-épidémiologiques spécifiques pouvant influencer la susceptibilité à la maladie.

Objectif spécifique : identifier les paramètres cliniques, démographiques et nutritionnels associés à la SCZ dans la population étudiée.

Chapitre II : Marqueurs périphériques du stress oxydatif dans la schizophrénie.

Hypothèse 2 :

La schizophrénie est associée à une altération du métabolisme des oligoéléments (Cu, Zn, Se) et à un déséquilibre du système oxydant/antioxydant, se traduisant par une augmentation du stress oxydatif et une diminution de l'activité enzymatique antioxydante (notamment la GPx1).
Objectif spécifique : évaluer le lien entre la dyshoméostasie métallique (appréciée par les ratios : Cu/Zn ; Cu/Se et Zn/Se), le SO et la SCZ.

Chapitre III : Polymorphismes d'un seul nucléotide des gènes codant pour les sélénoprotéines (GPX1 rs1050450 et SEPP1 rs3877899) : impact sur le statut en sélénium chez les patients atteints de schizophrénie.

Hypothèse 3 :

Les polymorphismes rs1050450 (GPX1) et rs3877899 (SEPP1) modulent la réponse antioxydante et influencent la vulnérabilité génétique à la schizophrénie, en interaction avec le statut nutritionnel et oxydant.

Objectif spécifique : analyser la distribution génotypique et allélique des variants GPX1 et SEPP1 et explorer leurs associations potentielles avec la SCZ.

Références bibliographiques

Aucoin M, LaChance L, Naidoo U, et al (2021) Diet and Anxiety: A Scoping Review. *Nutrients* 13:4418. <https://doi.org/10.3390/nu13124418>

Biedermann F, Fleischhacker WW (2016) Psychotic disorders in DSM-5 and ICD-11. *CNS Spectr* 21:349–354. <https://doi.org/10.1017/S1092852916000316>

Brown AS, Lau FS (2016) A Review of the Epidemiology of Schizophrenia. In: *Handbook of Behavioral Neuroscience*. Elsevier, pp 17–30

Buosi P, Borghi FA, Lopes AM, et al (2021) Oxidative stress biomarkers in treatment-responsive and treatment-resistant schizophrenia patients. *Trends Psychiatry Psychother* 43:278–285. <https://doi.org/10.47626/2237-6089-2020-0078>

Cao B, Yan L, Ma J, et al (2019) Comparison of serum essential trace metals between patients with schizophrenia and healthy controls. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 51:79–85. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2018.10.009>

Cao Y, Zhang H, Yang J, et al (2022) Reference Ranges of Selenium in Plasma and Whole Blood for Child-Bearing-Aged Women in China. *Int J Environ Res Public Health* 19:4908. <https://doi.org/10.3390/ijerph19084908>

Combs GF (2015) Biomarkers of selenium status. *Nutrients* 7:2209–2236. <https://doi.org/10.3390/nu7042209>

Dervaux A, Laqueille X (2016) Tabagisme et comorbidités psychiatriques. *La Presse Médicale* 45:1133–1140. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.03.011>

Djordjević VV, Kostić J, Krivokapić Ž, et al (2022) Decreased Activity of Erythrocyte Catalase and Glutathione Peroxidase in Patients with Schizophrenia. *Medicina (Kaunas)* 58:1491. <https://doi.org/10.3390/medicina58101491>

Đorđević VV, Lazarević D, Ćosić V, et al (2017) Age-related changes of superoxide dismutase activity in patients with schizophrenia. *Vojnosanit Pregl* 74:31–37. <https://doi.org/10.2298/VSP141202142D>

Ermakov EA, Dmitrieva EM, Parshukova DA, et al (2021) Oxidative Stress-Related Mechanisms in Schizophrenia Pathogenesis and New Treatment Perspectives. *Oxid Med Cell Longev* 2021:8881770. <https://doi.org/10.1155/2021/8881770>

Fendri C, Mechri A, Khiari G, et al (2006) Implication du stress oxydant dans la physiopathologie de la schizophrénie : revue de la littérature. *L'Encéphale* 32:244–252. [https://doi.org/10.1016/S0013-7006\(06\)76151-6](https://doi.org/10.1016/S0013-7006(06)76151-6)

Ferguson LR, Karunasinghe N, Zhu S, Wang AH (2012) Selenium and its' role in the maintenance of genomic stability. *Mutat Res* 733:100–110. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2011.12.011>

Geybels MS, Hutter CM, Kwon EM, et al (2013) Variation in selenoenzyme genes and prostate cancer risk and survival. *Prostate* 73:734–742. <https://doi.org/10.1002/pros.22617>

Hong Z, Tian C, Zhang X (2013) GPX1 gene Pro200Leu polymorphism, erythrocyte GPX activity, and cancer risk. *Mol Biol Rep* 40:1801–1812. <https://doi.org/10.1007/s11033-012-2234-3>

Jiang S, Liu H, Li C (2021) Dietary Regulation of Oxidative Stress in Chronic Metabolic Diseases. *Foods* 10:1854. <https://doi.org/10.3390/foods10081854>

Kealy J, Greene C, Campbell M (2020) Blood-brain barrier regulation in psychiatric disorders. *Neuroscience Letters* 726:133664. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.06.033>

Laoudj M (2024) Psychosocial mutations in Algeria and mental illnesses: What's the relationship? 58–15:47 *مجلة الباحث*

Laursen TM, Nordentoft M, Mortensen PB (2014) Excess early mortality in schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol* 10:425–448. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032813-153657>

Lei XG, Cheng W-H, McClung JP (2007) Metabolic regulation and function of glutathione peroxidase-1. *Annu Rev Nutr* 27:41–61. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.27.061406.093716>

Lejeune A, Lemey C, Berrouiguet S, Walter M (2019) Neurobiologie de la schizophrénie : avancées dans le modèle glutamatergique. *French Journal of Psychiatry* 1:S108–S109. <https://doi.org/10.1016/j.fjpsy.2019.10.334>

Méplan C, Dragsted LO, Ravn-Haren G, et al (2013) Association between Polymorphisms in Glutathione Peroxidase and Selenoprotein P Genes, Glutathione Peroxidase Activity, HRT Use and Breast Cancer Risk. *PLOS ONE* 8:e73316. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073316>

Miller BJ, Goldsmith DR (2019) Inflammatory biomarkers in schizophrenia: Implications for heterogeneity and neurobiology. *Biomarkers in Neuropsychiatry* 1:100006. <https://doi.org/10.1016/j.bionps.2019.100006>

Oakley P, Kisely S, Baxter A, et al (2018) Increased mortality among people with schizophrenia and other non-affective psychotic disorders in the community: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res* 102:245–253. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.04.019>

Park JH, Elpers C, Reunert J, et al (2019) SOD1 deficiency: a novel syndrome distinct from amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 142:2230–2237. <https://doi.org/10.1093/brain/awz182>

Perrotta G (2020) Psychotic spectrum disorders: definitions, classifications, neural correlates and clinical profiles. *Ann Psychiatry Treatm* 4:070–084

Power RA, Verweij KJH, Zuhair M, et al (2014) Genetic predisposition to schizophrenia associated with increased use of cannabis. *Mol Psychiatry* 19:1201–1204. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.51>

Roman M, Jitaru P, Barbante C (2014) Selenium biochemistry and its role for human health. *Metallomics* 6:25–54. <https://doi.org/10.1039/c3mt00185g>

Solovyev N, Drobyshev E, Bjørklund G, et al (2018) Selenium, selenoprotein P, and Alzheimer's disease: is there a link? *Free Radical Biology and Medicine* 127:124–133. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.02.030>

Steinbrenner H, Sies H (2013) Selenium homeostasis and antioxidant selenoproteins in brain: Implications for disorders in the central nervous system. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 536:152–157. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2013.02.021>

Thoma P, Daum I (2013) Comorbid substance use disorder in schizophrenia: a selective overview of neurobiological and cognitive underpinnings. *Psychiatry Clin Neurosci* 67:367–383. <https://doi.org/10.1111/pcn.12072>

Thomas P, Amad A, Fovet T (2016) Schizophrénie et addictions : les liaisons dangereuses. *L'Encéphale* 42:S18–S22. [https://doi.org/10.1016/S0013-7006\(16\)30218-4](https://doi.org/10.1016/S0013-7006(16)30218-4)

Uddin SMN, Sultana F, Uddin MG, et al (2021) Effect of antioxidant, malondialdehyde, macro-mineral, and trace element serum concentrations in Bangladeshi patients with schizophrenia: A case-control study. *Health Sci Rep* 4:e291. <https://doi.org/10.1002/hsr2.291>

Vidović B, Dorđević B, Milovanović S, et al (2013) Selenium, zinc, and copper plasma levels in patients with schizophrenia: relationship with metabolic risk factors. *Biol Trace Elem Res* 156:22–28. <https://doi.org/10.1007/s12011-013-9842-1>

Wang C, Zhang R, Chen N, et al (2017) Association between glutathione peroxidase-1 (GPX1) Rs1050450 polymorphisms and cancer risk. *Int J Clin Exp Pathol* 10:9527–9540

CHAPITRE 1

Profil épidémiologique, clinique et nutritionnel des patients atteints de schizophrénie dans l'Ouest Algérien : évaluation globale des facteurs de risque

Résumé

De nombreux facteurs biologiques, psychologiques, nutritionnels et sociaux sont impliqués dans la physiopathologie de la SCZ.

Il s'agit d'une étude observationnelle, transversale réalisée sur 121 individus (47 patients atteints de SCZ et 74 témoins en bonne santé). L'objectif étant d'identifier les facteurs de risque liés à la survenue de la SCZ. Des données sociodémographiques ont été collectées et une enquête alimentaire a été appliquée.

L'étude analytique a montré que l'apport alimentaire journalier (AAJ) en Cu, Zn, Fe et Mg ainsi que l'apport énergétique quotidien des patients sont inférieurs à ceux des témoins, alors que l'AAJ en Ca est plus élevé ($p < 0,05$). Le modèle de régression logistique binaire a montré que le niveau d'éducation inférieur au secondaire ainsi que la consommation du tabac sont associés à la SCZ (OR= 8,805; IC à 95 % = 1,490 - 52,042; $p = 0,016$ et OR= 21,549; IC à 95 % = 4,216 - 110,131 ; $p < 0,001$, respectivement). Le modèle prédictif a également révélé qu'un apport énergétique quotidien élevé pourrait être un facteur protecteur contre le risque de développer une SCZ (OR=0,995; IC à 95 % = 0,991- 0,999 ; $p=0,008$).

La présente étude a révélé que le tabagisme ainsi qu'un niveau d'instruction bas sont associés à la SCZ. Tandis qu'un apport en énergie adéquat pourrait améliorer l'état des patients atteints de SCZ.

Mots clés : schizophrénie, facteurs de risque, enquête alimentaire, modèles prédictifs.

1 Introduction

Dans les pays en développement, les troubles mentaux n'ont jamais été considérés comme une priorité de santé publique par rapport à d'autres urgences sanitaires. De plus, les conséquences économiques et sociales qu'ils entraînent ne sont pas évoquées dans tous les pays du monde (**Serid and Belaadi 2022**). La recherche épidémiologique s'est révélée être une bonne source pour mieux comprendre la distribution ainsi que les facteurs de risque liés aux troubles mentaux dans ces population.

Les trois-quarts des trouble mentaux débutent entre 15 et 25 ans, période durant laquelle certaines formes peuvent s'aggraver et évoluer vers un trouble de l'humeur ou une schizophrénie

(SCZ) chez l'adulte (**Vacheron et al. 2017**). Par lifetime, la prévalence de survenue de la SCZ a été estimée à 1% de la population mondiale. Un taux d'incidence annuel moyen de 0,2 pour 1000, avec une variation de 0,04 à 0,58 pour 1000 individus a été proposé (**Brown and Lau 2016**).

La plupart des recherches rapportent que l'exposition à des facteurs environnementaux joue un rôle important dans l'étiopathologie de la SCZ (**Brown 2011**). Ces facteurs peuvent intervenir à différentes périodes de la vie — fœtale, enfance, adolescence, début de l'âge adulte — et à différents niveaux, individuel ou populationnel (**Janoutová et al. 2016**). Dans ce contexte, les épisodes psychotiques de la SCZ apparaissent comme la conséquence d'anomalies cérébrales précoces résultant de l'interaction entre facteurs génétiques et environnementaux (**Volkan 2020**). Parmi ces derniers, la consommation de tabac, l'abus d'alcool et l'usage de substances illicites telles que le cannabis sont particulièrement impliqués dans la physiopathologie de la maladie. En effet, la consommation de cannabis augmente le risque de SCZ de façon dose-dépendante, un risque d'autant plus marqué lorsque l'initiation a lieu précocement, avant l'âge de 14 ans (**Janoutová et al. 2016**).

La barrière hémato-encéphalique (BHE) est généralement considérée comme la première ligne de défense du cerveau contre les substances nocives circulant dans le sang. La perturbation du système vasculaire pourrait affecter simultanément plusieurs processus au cerveau y compris le neurodéveloppement, la neurogenèse et la fonction des neurotransmetteurs. Ce qui aurait un impact sur plusieurs fonctions cognitives et comportementales en même temps (**Miller and Goldsmith 2019**).

En raison de mauvaises habitudes alimentaires, d'une activité physique insuffisante et de la consommation de nicotine, les patients atteints de SCZ peuvent développer des maladies liées au mode de vie, telles que l'hypertension, l'obésité et le diabète de type 2 (**Kalinowska et al. 2021**). Par conséquent, un régime alimentaire sain peut améliorer la santé mentale des patients atteints de SCZ.

D'un autre côté, l'impact de la micronutrition sur la santé mentale est de plus en plus souligné. En effet, des déséquilibres dans les apports ou les niveaux de micro- et macronutriments ont été suggérés comme pouvant contribuer à la physiopathologie de différents troubles cérébraux, dont la SCZ (**Kozyra et al. 2020**). Plusieurs oligoéléments et minéraux, tels que le cuivre (Cu),

le zinc (Zn), le sélénium (Se), le fer (Fe), le magnésium (Mg) et le calcium (Ca), ont ainsi fait l'objet d'études dans divers troubles psychiatriques (**Santa Cruz et al. 2020**).

En Algérie, il n'existe pas d'études épidémiologiques à grande échelle sur la SCZ (**Serid and Belaadi 2022**) et encore moins de l'impact des micronutriments. La présente étude a pour objectif d'évaluer l'association de la SCZ avec différents paramètres pouvant constituer des facteurs de risque dans l'Ouest Algérien. Le second objectif est l'évaluation des apports nutritionnels chez les patients atteints de SCZ afin d'identifier des déséquilibres alimentaires pouvant être associés à la SCZ.

2 Matériel et méthodes

2.1 Population d'étude

La population étudiée comprenait 121 individus, répartis en 47 cas et 74 témoins sains originaires de l'Ouest Algérien. Les patients de sexe masculin résidaient dans une maison de bienfaisance (Dar El Kheiria) située dans la Daïra de Maghnia (wilaya de Tlemcen), où ils étaient pris en charge. Les patientes de sexe féminin, quant à elles, ont été recrutées dans un cabinet privé de consultation neuropsychiatrique, également dans la même Daira. Tous les patients avaient déjà été hospitalisés lors des premiers stades de la maladie, et le diagnostic de la SCZ avait été établi par des psychiatres selon les critères du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5). Ils étaient tous sous traitement antipsychotique au moment de l'étude. Le recrutement des patients atteints de SCZ s'est déroulé en présence d'un psychiatre en juillet 2019. Les données médicales (âge d'apparition de la maladie, durée d'évolution, pathologies associées, traitements, etc.) ont été collectées à partir des dossiers médicaux.

Les données personnelles ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire et d'un entretien individuel avec chaque patient, en présence du personnel ou des parents. Pour chaque patient, la taille a été mesurée et le poids a été pris à l'aide d'une balance électronique (Inner Scan, moniteur de composition corporelle). Ces données ont été utilisées pour calculer l'indice de la masse corporelle (IMC).

Les témoins sains appartiennent à la même tranche d'âge que les patients atteints de SCZ et n'ont aucun antécédent de pathologies ou de troubles neurologiques. Un questionnaire comprenant les données sociodémographiques était rempli grâce à un entretien personnel.

Tous les participants et leurs tuteurs ont donné leur consentement éclairé. Cette étude a été approuvée par le conseil scientifique de la faculté ainsi que par le comité d'éthique et de déontologie de l'université de Tlemcen.

2.2 Évaluation de l'apport alimentaire en micronutriments

L'enquête alimentaire consistait en un enregistrement alimentaire sur 24 heures, également appelé registre alimentaire. C'est une méthode prospective permettant de mesurer la consommation d'aliments et de boissons au fur et à mesure qu'ils sont consommés au cours d'une journée. Le principe de cette méthode réside dans le fait qu'elle ne repose pas sur la mémorisation. Il existe deux types de registres alimentaires : ceux basés sur la pesée et ceux basés sur l'estimation (**Gurinovic et al. 2017**).

Les participants, aidés par le personnel, ont noté la taille des portions et la quantité de nourriture consommée en utilisant des mesures domestiques standard, le poids/volume indiqué sur les emballages et les étiquettes. Une série de photos d'échantillons alimentaires avec indication du poids a été fournie afin d'aider les participants à faire leurs choix de manière aussi précise que possible (<https://dietcie.com/wp-content/uploads/2021>). Les quantités d'aliments ont été converties en apport quotidien en Cu, Zn, Se, Fe, Ca et Mg à l'aide du fichier Ciqal (2020), un tableau de composition nutritionnelle des aliments disponible en ligne et gratuit. Ce fichier permet aussi de calculer l'apport énergétique quotidien.

2.3 Analyse statistique

Les analyses statistiques des caractéristiques démographiques et des AAJ ont été réalisées à l'aide du logiciel IBM SPSS Statistics version 25. La distribution normale des valeurs quantitatives a été évaluée par le test de Shapiro–Wilk ou le test de Kolmogorov–Smirnov, suivant la taille de l'échantillon. Les données ont été décrites sous forme de la moyenne arithmétique $\pm$ un écart-type ($\bar{X} \pm \sigma$) ou de médiane (Q1, Q3).

Le test du chi carré (χ^2) a été utilisé pour analyser la différence entre les variables qualitatives, pour les échantillons de petite taille, le test exact de Fisher a été utilisé. Le test *t* de Student a permis de comparer les moyennes des valeurs normales et le test de Mann-Whitney U a été utilisé pour comparer la différence entre les variables dont la distribution est non Gaussienne.

La comparaison entre les différents groupes d'IMC a été réalisée grâce au test de Kruskal-Wallis. Graph Pad Prism 9.3.1 (CA, États-Unis) a été utilisé pour visualiser les données.

Le risque de SCZ associé aux facteurs sociodémographiques et à l'apport alimentaire journalier a été estimé à l'aide d'un modèle de régression logistique binaire. Les variables présentant des différences significatives entre les cas et les témoins ont été ajustées. Les Odds ratios (OR) et les intervalles de confiance à 95 % (IC à 95 %) ont été calculés. Une valeur de P inférieure à 0,05 est considérée comme significative.

3 Résultats

3.1 Description de la population d'étude

3.1.1 Caractéristiques sociodémographiques

Les caractéristiques sociodémographiques des patients atteints de SCZ et des témoins sains sont présentées dans **le tableau 1**. La moyenne d'âge des patients était de $47,64 \pm 11,96$ ans, et la majorité étaient des hommes (91%). Dans le groupe témoin, la moyenne d'âge était de $43,85 \pm 10,97$ ans. Il n'y avait pas de différences significatives dans l'âge et le sexe entre les deux groupes d'étude ($P > 0,05$). Les patients avaient un IMC inférieur à celui des témoins sains ($P < 0,05$).

Dans cette étude, une différence significative a été observée dans le niveau d'éducation ($P < 0,001$). Tous les patients avaient un niveau inférieur au secondaire, à l'exception de 11 % qui avaient terminé leurs études secondaires. Environ 81 % des patients étaient sans profession et 89 % étaient célibataires, 43 % des patients avaient des antécédents familiaux de troubles mentaux et 21 % étaient issus d'un mariage consanguin, mais aucune différence significative de consanguinité n'a été observée entre les patients atteints de SCZ et les témoins sains ($P > 0,05$).

L'âge moyen d'apparition de la SCZ était de $20,96 \pm 8,83$ ans. La durée médiane de la maladie était de 20 ans (Q1, Q3 : 16, 34 ans). Parmi les patients, 68 % présentaient une SCZ de type paranoïde, 24 % un type indifférencié, 6 % un type désorganisé et 2 % un type catatonique. Concernant le traitement, 28 % des patients recevaient des antipsychotiques de première génération (FGA), principalement l'halopéridol, 30 % des antipsychotiques de deuxième génération (SGA) tels que la rispéridone ou l'olanzapine, et 42 % un traitement combinant FGA et SGA.

Tableau 1. Caractéristiques descriptives de la population

	Patients atteints de SCZ n (%)	Témoins n (%)	P-value
Moyenne d'âge (ans) ^a	47,64 ± 11,96	43,85 ± 10,97	0,077
Sexe (%)			
Hommes	43 (91)	64 (86)	0,297
Femmes	04 (9)	10 (14)	
IMC (KG/m²) ^a	24,53 ± 4,67	26,22 ± 3,78	0,031
Normale (%)	49	28	0,067
Surpoids (%)	38	57	
Obèse (%)	13	15	
Situation familiale (%)			
Célibataire	42 (89)	13 (17)	<0,001
Marié	03 (7)	59 (80)	
Divorcé	02 (4)	02 (3)	
Niveau d'instruction (%)			
< Secondaire	42 (89)	28 (38)	<0,001
≥ Secondaire	5 (11)	46 (62)	
Profession (%)			
Non	38 (81)	06 (8)	<0,001
Oui	09 (19)	68 (92)	
Consanguinité (%)			
Non	37 (79)	54 (73)	0,312
Oui	10 (21)	20 (27)	
ATCD familiaux de troubles mentaux (%)			
Non	27 (57)	73 (98)	<0,001
Oui	20 (43)	1 (2)	
Age de début de la SCZ (ans) ^a	20,96 ± 8,83		
Enfance	13 (28)		
Adolescence	09 (17)		
Adule	25 (55)		
Ancienneté de la SCZ (ans) ^b	20,00 (16-34)		
Type de SCZ (%)			
Paranoïde	32 (68)		
Indifférenciée	11 (24)		
Disorganisé	3 (6)		
Catatonique	1(2)		
Traitements (%)			
FGA	13 (28)		
SGA	14 (30)		
FGA+SGA	20 (42)		

a : $\bar{X} \pm \sigma$; b : médiane ; IMC : indice de la masse corporelle

3.1.2 Comorbidités associées à la schizophrénie

Le **Tableau 2** représente les comorbidités associées à la SCZ ainsi que les caractéristiques cliniques des patients atteints de SCZ. Nos données montrent une différence significative entre les patients atteints de SCZ et les sujets sains à savoir le tabagisme, l'abus d'une drogues illégales telles que le cannabis et l'abus d'alcool ($P < 0,001$). Parmi les patients, 10,6 % sont déprimés, 10,6 % sont diabétiques, 6,4 % ont une hypertension et 2,1% ont la cardiopathie. De plus 38% des patient étaient souffre de diarrhée fréquente.

Tableau 2. Les comorbidités associés à la SCZ

	Patients atteints de SCZ n (%)	Témoins n (%)	P-value
Tabagisme			
Non	05 (10,6)	53 (71,6)	<0,001
Oui	42 (89,4)	21 (28,4)	
Abus de drogues			
Non	26 (55,3)	74 (100)	<0,001
Oui	21 (44,7)	0 (0)	
Abus d'alcool			
Non	27 (57,4)	74 (100)	<0,001
Oui	20 (42,6)	0 (0)	
Hypertension			
Non	44 (93,6)	74 (100)	0,056
Oui	03 (6,4)	0 (0)	
Cardiovasculaire			
Non	46 (97,9)	74 (100)	0,388
Oui	01 (2,1)	0 (0)	
Diabète			
Non	42 (89,4)	74 (100)	0,008
Oui	05 (10,6)	0 (0)	
Dépression			
Non	42 (89,4)	74 (100)	0,008
Oui	05 (10,6)	0 (0)	
Diarrhée fréquente			
Non	29 (62)		
Oui	18 (38)		

3.2 L'effet du traitement sur l'indice de la masse corporelle

Les moyennes d'IMC selon les classes du traitement chez les patients atteints de SCZ sont présentées sur la **figure 1**. Nos résultats ont montré que le traitement thérapeutique n'affecte pas significativement la moyenne d'IMC ($p > 0,05$).

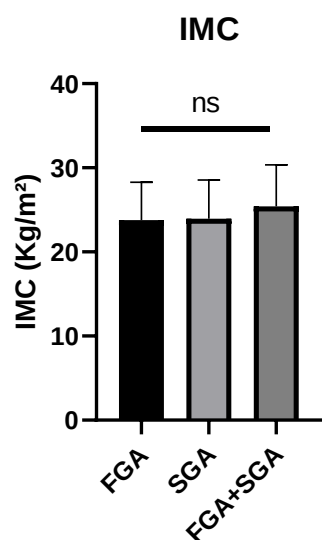


Figure 1. L'IMC des patients atteints de SCZ en fonction du type de traitement.
ns : non significatif ($p = 0.537$).

3.3 Caractéristiques sociodémographiques selon le sexe

Notre échantillon a été apparié par sexe et par âge ($p > 0,05$) entre les cas et les témoins. D'après le tableau 3, il n'y a pas de différence significative concernant l'IMC et la consanguinité entre les cas et les témoins chez les deux sexes ($p > 0,05$). Cependant, nos résultats ont montré que la fréquence des antécédents familiaux des troubles mentaux est significativement élevée chez les hommes ($p < 0,05$), tandis qu'elle n'est pas significative chez les femmes ($p > 0,05$). Nous avons observé une différence significative entre cas et témoins chez les deux sexes concernant le niveau d'instruction, la situation familiale et l'emploi ($p < 0,05$).

Tableau 3. Caractéristiques sociodémographiques chez les cas et témoins selon le sexe

	Femme			Homme		
	Cas	Témoins	p-value	Cas	Témoins	p-value
Age(ans)^a	48,0 ±20,80	46,10 ±11,95	0,832	47,60 ±11,22	43,50 ±10,88	0,118
IMC (kg/m²)^a	25,80 ±4,57	28,51 ±3,96	0,258	24,42 ±4,71	25,87 ±3,65	0,056
Classes d'IMC (%)						
Insuffisance pondérale	0	0	0,511	5	0	0,076
Normal	50	20		44	30	
Surpoids	25	30		39	61	
Obèse	25	50		12	9	
Niveau d'instruction (%)						
<Secondaire	100	30	0,035	88	39	<0,001
≥ Secondaire	0	70		12	61	
Situation familiale (%)						
Célibataire	100	30	0,035	93	19	<0,001
Marié	0	70		7	81	
Emploi (%)						
Oui	0	70	0,035	21	95	<0,001
Non	100	30		79	5	
Consanguinité (%)						
Oui	50	40	0,594	19	25	0,297
Non	50	60		81	75	
Antécédents familiaux des troubles mentaux (%)						
Oui	50	0	0,066	42	2	<0,001
Non	50	100		58	98	
Tabagisme						
Oui	0	0	-		33	<0,001
Non	0	0			67	

a : $\bar{X} \pm \sigma$; IMC : indice de la masse corporelle

3.4 L'évaluation de l'apport alimentaire journalier

3.4.1 Chez l'ensemble de la population d'étude

L'AAJ en micro et macronutriments (Cu, Zn, Se, Fe, Ca et Mg), ainsi que l'énergie journalière consommée, ont été comparés entre les patients atteints de SCZ et les témoins sains (**Figure 2**). Nous avons observé une différence significative dans l'apport énergétique ainsi que dans l'AAJ en Cu, Zn et Fe ($P < 0,05$), les patients présentant des apports inférieurs à ceux des témoins. En revanche, l'AAJ en Ca était plus élevé chez les patients atteints de SCZ par rapport aux sujets sains, avec une différence significative ($P < 0,05$). Aucune différence n'a été observée pour l'AAJ en Se et Mg entre les deux groupes ($P > 0,05$). De plus, une différence significative a été relevée pour l'AAJ en Zn et Fe entre patients et témoins lorsque les apports ont été comparés aux recommandations nutritionnelles (RDA) ($P < 0,05$) (**Tableau 4**).

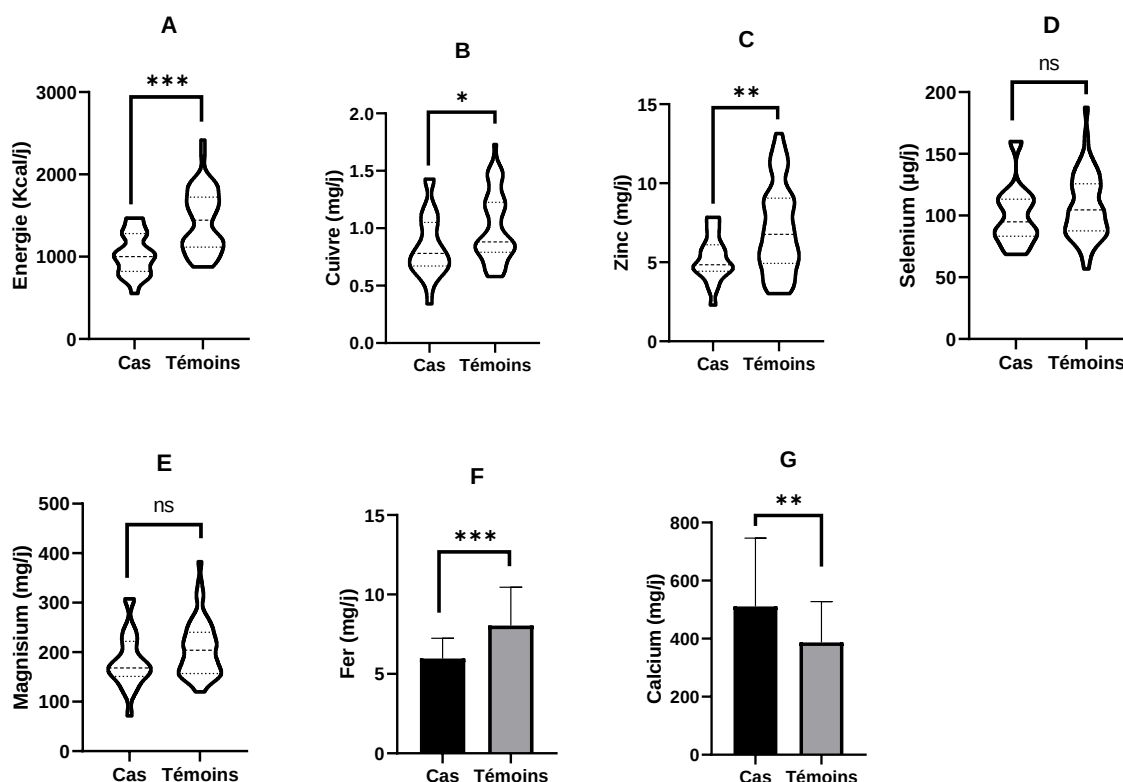


Figure 2: L'AAJ en macro et micronutriment chez les cas et témoins. **A:** AAJ en énergie ($p < 0,001$), **B:** AAJ en Cu ($p = 0,021$), **C:** AAJ en Zn ($p = 0,010$), **D:** AAJ en Se ($p = 0,186$), **E:** AAJ en Mg ($p = 0,090$), **F:** AAJ en Fe ($p < 0,001$), **G:** AAJ en Ca ($p = 0,027$).

Tableau 4. Apports alimentaires journaliers de la population d'étude

	Patients atteints de SCZ	Témoins	p-value	AAR (RDA)
Energie totale (Kcal/j)^b	1001,18 (822,48 ;1280,32)	1443,92 (1115,75 ;1722,62)	<0,001	2000-2500
Cu (mg/j)^b	0,78 (0,67 ; 1,05)	0,88 (0,79 ; 1,23)	0,021	0,9 mg/j
Cu < AAR (%)	65,2	53,1	0,238	
Cu ≥ AAR (%)	34,8	46,9		
Zn (mg/j)^b	4,85 (4,43; 6,11)	6,77 (4,93 ; 9,05)	0,010	H : 11 mg/j F : 8 mg/j
Zn < AAR (%)	100	63,3	<0,001	
Zn ≥ AAR (%)	0	36,7		
Se (µg/j)^b	94,95 (83,25; 113,24)	104,65 (87,57 ; 125,68)	0,186	55 µg/j
Se < AAR (%)	0	0		
Se ≥ AAR (%)	100	100		
Fe (mg/j)^a	5,97 ± 1,27	8,05 ± 2,40	<0,001	8 mg/j
Fe < AAR (%)	95,7	57,1	0,001	
Fe ≥ AAR (%)	4,3	42,9		
Ca (mg/j)^a	510,68 ± 235,34	387,29 ± 140,37	0,027	1000 mg/j
Ca < AAR (%)	100	100		
Ca ≥ AAR (%)	0	0		
Mg (mg/j)^b	168,21 (151,12;221,79)	204,00 (156,84 ; 240,39)	0,090	H : 400 mg/j F : 320 mg/j
Mg < AAR (%)	100	100		
Mg ≥ AAR (%)	0	0		

a (X±σ) : moyenne arithmétique ± écart-type, b : médiane (Q1 ; Q3). AAJ : Apport Alimentaire Journalier. J : jour.
RDA :Recommended Dietary Allowance pour un adulte (Oria et al. 2019).

3.4.2 Comparaison entre les cas et témoins selon le sexe

Les AAJ des macro et micronutriments chez les femmes et les hommes dans la population d'étude sont présentés dans le **Tableau 5**. Les résultats obtenus montrent que chez les femmes, l'AAJ en Cu et Ca est plus élevé chez les témoins que chez les cas avec une différence significative ($p < 0,05$).

Concernant les hommes, l'apport énergétique est plus élevé chez les témoins par rapport aux cas avec une différence significative ($p < 0,05$). Il en est de même pour l'AAJ en Zn et Fe ($p < 0,05$). Tandis que, l'AAJ en Ca est plus élevé chez les patients par rapport aux témoins ($p < 0,05$).

Pour le Se et le Mg, les résultats obtenus sont similaires chez les deux sexes, aucune différence significative n'a été observée ($p > 0,05$).

Tableau 5. Comparaison de l'apport alimentaire journalier entre cas et témoins selon le sexe

	Femme			Homme		
	Cas	Témoins	p-value	Cas	Témoins	p-value
Energie totale (Kcal/j)	1100,29 ±199,25	1274,70 ±307,51	0,396	1016,70 ±265,69	1474,74 ±388,02	<0,001
Cu (mg/j)	0,73 ±0,05	1,09 ±0,34	0,047	0,87 ±0,30	0,98 ±0,29	0,134
Zn (mg/j)	5,04 ±1,02	6,17 ±1,97	0,322	5,30 ±1,51	7,28 ±2,90	0,017
Se (µg/j)	87,41 ±15,77	107,34 ±23,75	0,090	102,45 ±25,72	107,37 ±27,36	0,375
Fe (mg/j)	5,59 ±0,64	7,82 ±2,46	0,090	6,05 ±1,36	8,11 ±2,42	0,001
Ca (mg/j)	330,59 ±44,47	450,12 ±118,74	0,024	548,60 ±242,15	371,18 ±142,29	0,006
Mg (mg/j)	168,41 ±15,43	226,05 ±67,08	0,157	185,83 ±61,58	202,36 ±53,55	0,285

j : jour

3.5 Modèle de prédiction

Afin d'examiner l'association entre l'AAJ en macro- et micronutriments, les facteurs de risque sociodémographiques et la SCZ, une régression logistique binaire a été réalisée (**Tableau 6**). Le modèle a montré que les patients ayant un niveau d'instruction inférieur au secondaire présentaient un risque multiplié par 8 de développer une SCZ par rapport à ceux ayant un niveau d'instruction égal ou supérieur au secondaire (OR = 8,805 ; IC à 95 % = 1,490 – 52,042 ; P = 0,016). De plus, une association significative a été observée entre le tabagisme et la SCZ (OR = 21,549 ; IC à 95 % = 4,216 – 110,131 ; P < 0,001). Concernant l'apport alimentaire, l'énergie journalière a montré un effet protecteur contre le risque de développer une SCZ (OR = 0,995 ; IC à 95 % = 0,991 – 0,999 ; P = 0,008). En revanche, un AAJ élevé en calcium était significativement associé à un risque accru de SCZ (OR = 1,005 ; IC à 95 % = 1,000 – 1,010 ; P = 0,044).

Tableau 6. Modèle prédictif de la SCZ

	Coefficients	OR	IC 95%	p-value
Constante	0,334	1,396		
Niveau d'instruction				
<Secondaire	2,175	8,805	(1,490 - 52,042)	0,016
≥Secondaire [Réf]				
Tabac	3,070	21,549	(4,216 - 110,131)	<0,001
Energie (Kcal/j)	-0,005	0,995	(0,991- 0,999)	0,008
Ca (mg/j)	0,005	1,005	(1,000 - 1,010)	0,044

OR: odds ratio, CI: intervalle de confiance

4 Discussion

La schizophrénie est un trouble mental chronique qui se caractérise par un syndrome clinique associant des symptômes psychologiques et des changements comportementaux. Les résultats de recherches menées à l'échelle mondiale et les sources littéraires soulignent le lien entre les caractéristiques sociodémographiques et les troubles de la SCZ (**Hany and Rizvi 2025**).

Dans notre échantillon, l'âge de début de SCZ est généralement tôt ($20,96 \pm 8,83$ ans en moyenne), 28% des patients ont été diagnostiqués dans l'enfance, 17% à l'adolescence et 55% à l'âge adulte. Selon Demily and Thibaut (2008), l'âge de survenue de la SCZ varie de 14 à 30 ans, jusqu'à 35 ans dans certains cas.

Bien que le recrutement des patients masculins s'est fait dans une maison de charité qui ne reçoit que les hommes, la prédominance masculine dans la littérature indique que le ratio de la SCZ est de 2 hommes pour 1 femme chez les individus âgés de 15 à 25 ans (**Obacz et al. 2012**). Cependant, plusieurs études ont suggéré que les patients de sexe homme et femme peuvent différer en ce qui concerne l'âge d'apparition et d'expression des symptômes cliniques (**Demily and Thibaut 2008**).

La majorité de nos patients présentant un niveau d'instruction inférieur au secondaire et sans profession étaient célibataires, contrairement aux témoins qui avaient, pour la plupart, un niveau d'instruction secondaire ou supérieur, exerçaient une activité professionnelle et étaient mariés. La présente étude met ainsi en évidence l'existence d'un lien entre le niveau d'instruction, la profession, la situation familiale et la SCZ. En effet, plusieurs recherches épidémiologiques ont montré que le capital culturel, le milieu familial et les conditions socio-économiques jouent un rôle déterminant dans la santé mentale, y compris dans la survenue de la SCZ (**Demily and Thibaut 2008; Vacheron et al. 2017**).

L'abus de substances toxiques a été largement impliqué dans la SCZ, en particulier le tabac, l'alcool et le cannabis (**Demily and Thibaut 2008; Vacheron et al. 2017**). Dans notre étude, nous avons observé une forte prévalence de comorbidités addictives chez les patients atteints de SCZ, incluant le tabagisme, la consommation de drogues (notamment le cannabis) et l'abus d'alcool. Il est bien établi que l'exposition au cannabis durant l'adolescence augmente le risque de développer une SCZ, en particulier chez les sujets vulnérables, tels que ceux ayant des antécédents familiaux de la maladie. Cette exposition précoce est associée à des déficits neurologiques et cognitifs qui peuvent contribuer à la physiopathologie de la SCZ (**Manseau and Goff 2015**).

Les données disponibles sur la relation entre la nutrition et la SCZ restent limitées par rapport à d'autres troubles mentaux tels que la dépression ou le trouble bipolaire. Récemment, il a été rapporté que les nutriments, leurs carences ou leurs excès, étaient associés à divers troubles psychiatriques, y compris la SCZ (**Tang et al. 2024**). Plusieurs études ont également fourni des preuves convergentes suggérant que l'apport alimentaire en micronutriments peut altérer la signalisation dopaminergique, ce qui évoque un lien indirect avec la physiopathologie de la schizophrénie (**Kozyra et al. 2020**).

En Algérie, les données spécifiques sur l'apport alimentaire et l'état nutritionnel des patients atteints de SCZ restent limitées. Les résultats de notre étude visent à mieux comprendre et à évaluer l'AAJ en macro- et micronutriments chez les patients atteints de SCZ de notre population, ainsi que le risque associé de développer une SCZ.

Nos résultats montrent que l'IMC était significativement inférieur chez les patients comparés au groupe témoin ($P < 0,05$). Par ailleurs, des troubles gastro-intestinaux, tels que le syndrome de l'intestin irritable, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ou la maladie cœliaque, sont fréquemment rapportés comme comorbidités dans la SCZ (**Rantala et al. 2022**). Dans notre cohorte, 38 % des patients souffraient de diarrhées fréquentes. En revanche, l'IMC ne présentait aucune différence significative entre les différents sous-groupes de patients selon le type de traitement antipsychotique reçu. Concernant l'IMC chez les cas et témoins selon le sexe, aucune différence significative n'a été observée chez les femmes que chez les hommes ($p > 0,05$), bien que, les hommes ont d'IMC plus élevée chez les témoins.

De plus, l'apport énergétique était significativement inférieur chez les patients par rapport aux témoins ($P < 0,05$). Ce résultat est en accord avec une étude clinique d'intervention alimentaire menée sur 12 semaines chez des adolescents âgés de 15 à 25 ans présentant un premier épisode psychotique, qui a montré une réduction significative de l'apport énergétique (**Vacheron et al. 2017**).

Les neurones du SNC sont l'un des principaux consommateurs de glucose, d'oxygène et d'ATP, dont des niveaux élevés sont nécessaires pour maintenir les potentiels membranaires, synthétiser les neurotransmetteurs et assurer la réorganisation des connexions synaptiques et la plasticité au cours du développement postnatal (**Ermakov et al. 2021**).

Dans notre étude, l'évaluation de l'AAJ en micronutriments a révélé que les apports en Cu étaient significativement plus faibles chez les patients atteints de SCZ que chez les témoins ($P < 0,05$). Toutefois, selon les recommandations de la RDA (**Oria et al. 2019**), une carence en Cu a été observée dans les deux groupes (65,2 % des cas vs 53,1 % des témoins). De même, l'AAJ en Zn présentait une différence significative entre les deux groupes ($P < 0,05$). Tous les patients (100 %) avaient un apport inférieur à la RDA (8 mg/j), contre 63,3 % des témoins. À l'inverse, d'autres études ont rapporté des apports conformes aux recommandations nutritionnelles pour ces minéraux (**Stefańska et al. 2019**).

Les éléments traces Cu et Zn sont des cofacteurs des enzymes impliquées dans la transmission des catécholamines. Les carences en Zn peuvent entraîner des troubles du goût et de l'odorat et altérer la fonction immunitaire **(Stefańska et al. 2019)**.

Cependant, nous n'avons pas trouvé dans notre étude une différence significative de l'AAJ en Se entre les patients et le groupe témoin ($P > 0.05$). La médiane de l'AAJ en Se chez les deux groupes a dépassé l'apport recommandé par la RDA ($55\mu\text{g/j}$). L'apport alimentaire en Se varie considérablement en fonction de la localisation géographique **(Roman et al. 2014)**. Le régime alimentaire de notre population est souvent basé sur les produits céréaliers **(Belhadj et al. 2020)**, ce qui rend l'AAJ riche en Se chez les cas aussi bien que chez les témoins. En revanche, d'autres recherches ont montré que les patients atteints de SCZ présentent un apport inadéquat en Se **(Li et al. 2018)**.

La carence en Fe est la plus fréquente chez les patients atteints de SCZ (95,7 % des patients vs 57,1 % de témoins) selon les RDA, et la différence est significative entre les deux groupes d'étude ($P < 0.05$). Des résultats similaires ont été observés dans les recherches menées par **Stefańska et al. (2019)**. La carence en ce micronutriment dans l'alimentation peut réduire la capacité de concentration et les performances intellectuelles. De plus, le Fe est le métal de transition le plus abondant dans le cerveau et joue un rôle essentiel dans plusieurs fonctions neurologiques, notamment la synthèse des neurotransmetteurs, la myélinisation des neurones, la fonction mitochondriale et le transfert d'électrons. **(Kim et al. 2018)**.

En ce qui concerne l'AAJ des macronutriments, aucune différence significative de l'AAJ en Mg n'a été observée entre les deux groupes d'étude ($P > 0.05$). Tous les participants avaient un apport inférieur au RDA ($320\text{--}400\text{mg/j}$). De même, l'AAJ en Ca était nettement inférieur aux RDA chez les deux groupes d'étude, tandis que les patients atteints de SCZ présentent des apports alimentaires élevés par rapport aux témoins ($P < 0.05$). Le Ca^{2+} intracellulaire régule la libération des neurotransmetteurs dans les terminaisons synaptiques, modulant ainsi l'activité synaptique et la plasticité. Dans l'état de stress oxydatif, les espèces réactive d'oxygène (ROS) bloquent les pompes Ca^{2+} du réticulum endoplasmique et du neurolemma, entraînant une concentration excessive d'ions Ca^{2+} dans le cytoplasme du neurone, et en conséquence l'altération de l'activité du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDAR). Ce déséquilibre du Ca^{2+} a été impliqué dans la SCZ **(Ermakov et al. 2021)**.

Les carences alimentaires en Mg et Ca ont été constatées par (Stefańska et al. 2019), montrant que les apports de ces minéraux étaient déficients chez les patients atteints de SCZ et ne répondaient pas aux recommandations journalières. Ce qui peut avoir un impact sur la santé mentale. Les carences en Mg provoquent des troubles neuromusculaires et cardiovasculaires. Cet élément joue un rôle important dans la transmission glutamatergique. Le Mg régule l'action de la glycoprotéine P, qui est l'une des protéines de transport responsable de la perméabilité adéquate de la barrière hémato-encéphalique pour de nombreuses substances, notamment les glucocorticoïdes et les minéralocorticoïdes. Les aliments riches en Mg comprennent les céréales complètes, les légumineuses, les noix, le cacao et le chocolat noir. Ce sont des produits qui ne sont souvent pas inclus dans le régime alimentaire des personnes diagnostiquées schizophrènes.

Concernant l'AAJ entre les cas et les témoins selon le sexe, nos résultats ont révélé que l'apport énergétique, l'AAJ en Zn et Fe sont significativement élevés chez témoins hommes ($p < 0,05$). Cependant l'AAJ en Ca est élevée chez les cas hommes avec une différence significative ($p < 0,05$). Ce qui peut expliquer un déséquilibre alimentaire chez les patients hommes plus que les femmes.

Le modèle prédictif obtenu dans notre étude a retenu l'apport alimentaire énergétique comme facteur protecteur. Alors que, l'AAJ en Ca semblait être associé à un risque accru de développer une SCZ. Il en est de même pour le tabagisme et le niveau d'éducation bas.

5 Conclusion

Dans notre étude, il apparaît que la schizophrénie de type paranoïde est le type le plus fréquemment observé. La consommation de substances psychoactives, telles que l'alcool, le tabac, le cannabis ou d'autres drogues, constitue un facteur associé, influencé par des dimensions culturelles, cognitives et sociales. À l'inverse, un niveau d'éducation élevé semble jouer un rôle protecteur contre le risque de développer une schizophrénie.

Les résultats ont également mis en évidence une inadéquation aux apports nutritionnels recommandés en micro- et macronutriments chez les patients atteints de schizophrénie. Cette inadéquation pourrait être attribuée à des troubles du comportement alimentaire ou à des facteurs intrinsèquement liés à la pathologie. Par ailleurs, une corrélation possible a été observée entre des niveaux de calcium et la consommation de tabac, suggérant que ce minéral pourrait représenter un facteur de risque potentiel en lien avec la pathologie.

Références bibliographiques

- Belhadj M, Kazi Tani LS, Dennouni Medjati N, et al (2020) Se Status Prediction by Food Intake as Compared to Circulating Biomarkers in a West Algerian Population. *Nutrients* 12:3599. <https://doi.org/10.3390/nu12123599>
- Brown AS (2011) The environment and susceptibility to schizophrenia. *Progress in Neurobiology* 93:23–58. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.09.003>
- Brown AS, Lau FS (2016) A Review of the Epidemiology of Schizophrenia. In: *Handbook of Behavioral Neuroscience*. Elsevier, pp 17–30
- Demily C, Thibaut F (2008) Facteurs de risque environnementaux à la schizophrénie. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* 166:606–611. <https://doi.org/10.1016/j.amp.2006.09.016>
- Ermakov EA, Dmitrieva EM, Parshukova DA, et al (2021) Oxidative Stress-Related Mechanisms in Schizophrenia Pathogenesis and New Treatment Perspectives. *Oxid Med Cell Longev* 2021:8881770. <https://doi.org/10.1155/2021/8881770>
- Gurinovic M, Zeković M, Milešević J, et al (2017) Nutritional Assessment. In: *Reference Module in Food Science*
- Hany M, Rizvi A (2025) Schizophrenia. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL)
- Janoutová J, Janácková P, Serý O, et al (2016) Epidemiology and risk factors of schizophrenia. *Neuro Endocrinol Lett* 37:1–8
- Kalinowska S, Trześniowska-Drukała B, Kłoda K, et al (2021) The Association between Lifestyle Choices and Schizophrenia Symptoms. *J Clin Med* 10:165. <https://doi.org/10.3390/jcm10010165>
- Kim S-W, Stewart R, Park W-Y, et al (2018) Latent Iron Deficiency as a Marker of Negative Symptoms in Patients with First-Episode Schizophrenia Spectrum Disorder. *Nutrients* 10:1707. <https://doi.org/10.3390/nu10111707>

- Kozyra M, Klas J, Szabat M, et al (2020) The relationship between the diet, microelements, macronutrients and vitamins on the schizophrenia – literature analysis. *Journal of Education, Health and Sport* 10:369–377. <https://doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.09.043>
- Li Z, Liu Y, Li X, et al (2018) Association of Elements with Schizophrenia and Intervention of Selenium Supplements. *Biol Trace Elem Res* 183:16–21. <https://doi.org/10.1007/s12011-017-1105-0>
- Manseau MW, Goff DC (2015) Cannabinoids and Schizophrenia: Risks and Therapeutic Potential. *Neurotherapeutics* 12:816–824. <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0382-6>
- Miller BJ, Goldsmith DR (2019) Inflammatory biomarkers in schizophrenia: Implications for heterogeneity and neurobiology. *Biomarkers in Neuropsychiatry* 1:100006. <https://doi.org/10.1016/j.bionps.2019.100006>
- Obacz C, Jay N, Ligier F, Kabuth B (2012) Clinique de l'enfance d'une population d'adultes schizophrènes. Étude rétrospective à propos de 50 cas. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence* 60:526–533. <https://doi.org/10.1016/j.neurenf.2012.06.007>
- Oria, M., Harrison, M., Stallings, V.A., 2019. Dietary reference intakes for sodium and potassium.
- Rantala MJ, Luoto S, Borráz-León JI, Krams I (2022) Schizophrenia: The new etiological synthesis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 142:104894. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104894>
- Roman M, Jitaru P, Barbante C (2014) Selenium biochemistry and its role for human health. *Metallomics* 6:25–54. <https://doi.org/10.1039/c3mt00185g>
- Santa Cruz EC, Madrid KC, Arruda MAZ, Sussulini A (2020) Association between trace elements in serum from bipolar disorder and schizophrenia patients considering treatment effects. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 59:126467. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126467>
- Serid MEM, Belaadi B (2022) État des lieux des troubles mentaux et de leur prise en charge en Algérie. *East Mediterr Health J* 28:532–538. <https://doi.org/10.26719/emhj.22.054>

Stefańska E, Wendołowicz A, Lech M, et al (2019) Does the usual dietary intake of schizophrenia patients require supplementation with vitamins and minerals? *Psychiatr Pol* 53:599–612. <https://doi.org/10.12740/PP/92280>

Tang M, Zhao T, Liu T, et al (2024) Nutrition and schizophrenia: associations worthy of continued revaluation. *Nutr Neurosci* 27:528–546. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2023.2233176>

Vacheron M-N, Veyrat-Masson H, Wehbe E (2017) Quelle prise en charge du jeune présentant un premier épisode psychotique, quand la scolarité est mise à mal ? *L'Encéphale* 43:570–576. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2017.10.001>

Volkan K (2020) Schizophrenia: Epidemiology, causes, neurobiology, pathophysiology, and treatment. *Journal of Health and Medical Sciences* 3:487–521

<https://dietcie.com/wp-content/uploads/2021/02/Guide-des-portions-pdf-compresse.pdf>

<https://ciqual.anses.fr/>

CHAPITRE 2

Marqueurs périphériques du stress oxydatif dans la schizophrénie

Résumé

De nouvelles preuves suggèrent un déséquilibre entre les processus oxydatifs et les défenses antioxydantes, conduisant à un stress oxydatif (SO) dans la physiopathologie de la schizophrénie (SCZ). Les éléments traces essentiels aux fonctions neurophysiologiques et aux défenses antioxydantes, peuvent contribuer à l'apparition et à la progression de la SCZ lorsqu'ils sont dérégulés. Cette étude a évalué les taux plasmatiques de malondialdéhyde (MDA) et l'activité de la glutathion peroxydase érythrocytaire (GPx-1) chez des patients Algériens atteints de SCZ. Elle a également mesuré les concentrations plasmatiques de cuivre (Cu), de zinc (Zn) et de sélénium (Se), ainsi que les ratios Cu/Zn, Cu/Se et Zn/Se. Ces paramètres ont été étudiés afin d'évaluer leur potentiel en tant que biomarqueurs périphériques du stress oxydatif central. Au total, 42 patients de sexe masculin et 54 témoins appariés en fonction de l'âge et du sexe ont été recrutés. Les patients ont été recrutés dans un établissement caritatif. Les taux des éléments traces ont été déterminés à l'aide d'un analyseur polarographique. Les concentrations plasmatiques de MDA et l'activité de la GPx-1 dans les érythrocytes ont été mesurées à l'aide de méthodes spectrophotométriques.

Les niveaux de MDA plasmatique étaient plus élevés chez les patients que chez les témoins ($0,748 \pm 0,117 \mu\text{mol/L}$ contre $0,655 \pm 0,080 \mu\text{mol/L}$; $p < 0,05$), et l'activité de GPX1 était plus faible chez les patients ($86,17 \pm 14,95 \text{ U/gHb}$ contre $111,20 \pm 22,65 \text{ U/gHb}$; $p < 0,05$). Les taux plasmatiques de Cu, Zn et Se étaient plus faibles chez les patients, et les ratios Cu/Zn, Cu/Se et Zn/Se étaient plus élevés chez les patients que chez les témoins ($p < 0,05$). Le modèle de régression logistique a identifié le ratio Cu/Se comme un facteur associé au risque de SCZ (OR = 1,535 ; IC à 95 % = 1,046-2,254 ; $p = 0,029$).

L'élévation du MDA, une réduction de l'activité de GPx-1 et un déséquilibre des éléments traces pourraient être liés au SO chez les patients Algériens. Le ratio Cu/Se apparaît comme un biomarqueur périphérique potentiel associé à la SCZ.

Mots clés : Schizophrénie, Malondialdéhyde, Glutathion peroxydase érythrocytaire, Eléments traces, Ratio Cu/Se.

1. Introduction

La schizophrénie (SCZ) est un trouble psychiatrique grave et chronique caractérisé par un large éventail de symptômes et une déficience à long terme. Elle affecte profondément le comportement et la fonction cognitif, entraînant une altération de la perception de la réalité **(Murray et al. 2021)**. Ce trouble se manifeste généralement à l'adolescence ou au début de l'âge adulte, avec une prévalence mondiale d'environ 1 % **(Safiri et al. 2024)**. En Algérie, la SCZ représente près de 7 % de toutes les maladies chroniques et touche environ 0,5 % de la population **(Serid and Belaadi 2022)**.

Le cerveau est particulièrement sensible aux dommages oxydatifs, en raison de sa forte consommation d'oxygène, ce qui fait du stress oxydatif (SO), une hypothèse centrale dans la physiopathologie de la SCZ. Cette vulnérabilité est exacerbée par l'activité limitée du système de défense antioxydant et par une teneur élevée en acides gras polyinsaturés membranaires facilement oxydables **(Murray et al. 2021)**.

Dans des conditions physiologiques normales, les espèces réactives de l'oxygène (ROS) sont produites dans le cerveau pour assurer la signalisation redox **(Lee et al. 2025)**. Dans le cas d'un déséquilibre de l'homéostasie redox, une production excessive de ROS favorise la peroxydation lipidique, exacerbant les dommages oxydatifs dans les tissus neural **(Murray et al. 2021)**. En outre, d'autres mécanismes pathologiques ont été signalés dans le SO, notamment un dysfonctionnement mitochondrial et neuroglial, une neuroinflammation, des anomalies dans les interneurones à acide gamma-aminobutyrique (GABA) à décharge rapide et une hypoactivité des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA), qui sont essentiels pour la signalisation glutamatergique et dopaminergique. Ces perturbations contribuent de manière significative à la manifestation des symptômes psychotiques dans la SCZ **(Murray et al. 2021 ; Bhatt et al. 2023)**.

Les niveaux de malondialdéhyde (MDA) chez les patients atteints de SCZ servent de biomarqueur des dommages peroxydatifs causés aux phospholipides membranaires résultant de l'interactions avec les ROS. En tant que produit final de la peroxydation lipidique, des concentrations élevées de MDA dans le liquide céphalo-rachidien et le plasma indiquent une augmentation du stress oxydatif **(O et al. 2021)**.

En très petites quantités, les éléments traces sont essentiels pour la santé humaine. Dans le système nerveux central (SNC), ils jouent un rôle dans le maintien des activités enzymatiques,

des fonctions mitochondriales, de la neurotransmission, de la myélinisation, de la synaptogenèse et de la plasticité (**Scassellati et al. 2020**). Il a été suggéré que des déséquilibres dans les niveaux de certains métaux contribuent à la physiopathologie de divers troubles cérébraux, y compris la SCZ (**Santa Cruz et al. 2020**). Parmi ceux-ci, le cuivre (Cu) et le zinc (Zn) ont fait l'objet de nombreuses études ; le sélénium (Se), en revanche, a été relativement moins étudié (**Santa Cruz et al. 2020**). Le Cu sert de cofacteur à plusieurs métalloenzymes, notamment la cytochrome C oxydase et la tyrosine hydroxylase, qui catalyse la conversion de la L-tyrosine en L-DOPA. De plus, le Cu est un cofacteur de la dopamine β -hydroxylase, une enzyme impliquée dans la synthèse de la dopamine et de la noradrénaline, qui jouent un rôle clé dans la neurotransmission et la fonction cognitive (**Lutsenko et al. 2019**).

Le maintien de l'homéostasie du zinc est essentiel pour le système nerveux central, où le Zn^{2+} est abondamment distribué et s'accumule dans les vésicules présynaptiques. Le Zn^{2+} synaptique est crucial pour la transmission neuronale, jouant un rôle clé dans la neurogenèse, la cognition, la mémoire et l'apprentissage. De nouvelles preuves suggèrent que les perturbations de l'homéostasie du Zn sont liées à plusieurs troubles du système nerveux central, dont la SCZ (**Wang et al. 2023**). De plus, le Cu et le Zn sont des cofacteurs essentiels de l'enzyme antioxydante superoxyde dismutase 1 (SOD1), qui est localisée dans le cytosol (**Banks and Andersen 2019**).

Le sélénium joue un rôle fondamental dans le système de défense antioxydant en modulant l'homéostasie redox cellulaire et en neutralisant le stress oxydatif grâce à son intégration dans les sélénoprotéines.

Ces protéines sont essentielles pour préserver l'intégrité neuronale et assurer un fonctionnement optimal du cerveau (**Maia et al. 2024 ; Shahidin et al. 2025**). La glutathion peroxydase 1 (GPx1) est l'une des cinq isoenzymes sélénoprotéiques connues (GPx-1 à GPx-4 et GPx-6), qui contiennent toutes l'acide aminé sélénocystéine au niveau de leur site actif. La GPx-1, une enzyme antioxydante importante, est présente à la fois dans le cytoplasme et les mitochondries des cellules mammifères (**Brigelius-Flohé and Maiorino 2013**), où elle réduit le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et aide à maintenir l'équilibre redox (**Handy and Loscalzo 2022**). La sélection de la GPx-1 comme biomarqueur du statut antioxydant est très pertinent, car il s'agit de la première sélénoprotéine dont la régulation transcriptionnelle réduit de façon significative en réponse à une carence modérée en Se (**Brigelius-Flohé and Maiorino 2013**). La GPx-1

érythrocytaire catalyse la dégradation des peroxydes générés à la fois par le métabolisme intracellulaire et par des sources exogènes, atténuant ainsi la propagation des ROS (**Handy and Loscalzo 2022**). Cette fonction protectrice contribue à protéger les autres tissus contre les dommages oxydatifs, faisant de la GPx-1 érythrocytaire un biomarqueur périphérique précieux de la défense antioxydante dans le SCZ (**Sharma et al. 2021**).

Cette étude vise à évaluer les concentrations plasmatiques de Cu, Zn et Se, ainsi que les ratios Cu/Zn, Cu/Se et Zn/Se, en tant que biomarqueurs de l'homéostasie métallique et du stress oxydatif. Elle évalue également l'activité de la GPx-1 et les niveaux plasmatiques de MDA en tant qu'indicateurs périphériques du stress oxydatif chez les patients atteints de SCZ dans l'Ouest Algérien.

2. Matériel et méthodes

2.1. Population d'étude

Cette étude transversale a été menée dans l'ouest de l'Algérie, plus précisément dans la ville de Maghnia (wilaya de Tlemcen). L'échantillon comprenait quarante-deux patients masculins atteints de schizophrénie et cinquante-quatre hommes témoins. Tous les patients vivaient dans un établissement caritatif (Dar Elkheiria), où ils étaient pris en charge. Chaque individu disposait d'un dossier médical dédié. Les patients, sélectionnés en collaboration avec un psychiatre, avaient déjà été hospitalisés au début de leur maladie, avec des diagnostics établis par des psychiatres sur la base des critères énoncés dans la classification DSM-5. Ils suivaient un traitement antipsychotique. Les données médicales (âge d'apparition de la SCZ, durée, pathologies associées...) ont été recueillies à partir des dossiers médicaux. Les autres données (âge, niveau d'instruction, situation familiale, profession, consommation de tabac, consanguinité et antécédents familiaux de troubles mentaux) ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire et d'un entretien individuel avec chaque patient en présence d'un membre du personnel ou d'un tuteur. Pour chaque patient, la taille a été mesurée et le poids a été pris à l'aide d'une balance électronique (Inner Scan, moniteur de composition corporelle), ces données ont été utilisées pour calculer l'indice de masse corporelle (IMC).

Les témoins en bonne santé étaient appariés aux patients en fonction du sexe et de l'âge, sans antécédents médicaux ou neurologiques majeurs, comme l'a déterminé un examen médical lors de l'inscription. Un questionnaire comprenant des données sociodémographiques a été rempli lors d'un entretien individuel. Tous les participants et leurs tuteurs ont donné leur consentement éclairé. L'étude a été approuvée par le conseil scientifique de la faculté ainsi que par le comité

d'éthique et de déontologie de l'université de Tlemcen, conformément à la déclaration des principes d'Helsinki.

Des échantillons sanguins ont été prélevés par ponction veineuse après une nuit de jeûne dans des tubes contenant de l'héparine de lithium (BD Vacutainer®, Becton Dickinson, États-Unis), puis immédiatement placés sur la glace jusqu'à leur traitement. Le plasma et les érythrocytes ont été séparés par centrifugation à 1100 g à l'aide d'une centrifugeuse Sigma 2-16P pendant 15 minutes, puis congelés à -80 °C jusqu'à leur analyse.

2.2. Mesure des concentrations plasmatiques en Cu, Zn et Se

Les concentrations plasmatiques en éléments traces ont été mesurées par voltamétrie à stripping cathodique à impulsions différentielles (DPCSV) à l'aide d'un analyseur polarographique (Metrohm, Suisse), selon la méthode décrite par Attar et al. (**Attar et al. 2013, 2014, 2015**). Cette méthode nécessite la minéralisation des échantillons avant analyse.

Pour la minéralisation du Cu et du Zn, 500 µL d'échantillons de plasma ont été digérés avec 8 mL de HNO₃ (≥65 %, HoneywellFluka™, Darmstadt, Allemagne) et de H₂O₂ (30 %, Merck, Darmstadt, Allemagne) (6:2, v/v) à l'aide d'un système de digestion par micro-ondes (Topwave, Analytik Jena, Allemagne). Après digestion et refroidissement, les résidus d'échantillons ont été dissous dans 5 ml d'acide nitrique à 0,25 % et transférés dans un tube en polyéthylène pour analyse ultérieure.

La méthode de digestion pour le Se était légèrement différente de celle utilisée pour le Cu et le Zn. En effet, la DPCSV est une technique électroanalytique qui nécessite que le Se soit à l'état d'oxydation +4. Dans ce cas, 500 µL de plasma ont été placés dans un récipient de digestion et traités avec 8 mL d'un mélange d'acide nitrique (≥ 65 %, Honeywell-Fluka™, Darmstadt, Allemagne) et de peroxyde d'hydrogène (30 %, Merck, Darmstadt, Allemagne) (6:2, v/v), puis on a ajouté du NaCl à une concentration de 0,25 g/mL (4,3 M). Après l'étape de minéralisation, les récipients de digestion ont été refroidis et leur contenu a été transféré dans des flacons volumétriques en verre de 10 ml. Les échantillons digérés ont ensuite été dilués jusqu'au repère avec du 0,1 M (37 %, Merck, Darmstadt, Allemagne) afin de réduire le Se⁶⁺ en Se⁴⁺ (**Toniolo et al. 2009**). La précision et l'exactitude de la méthode ont été évaluées à l'aide de 10 mesures répétées d'un matériau de référence, Seronorm™ Trace Elements Serum Level 1 (REF : 201 405, Sero AS, Billingstad, Norvège). Tous les échantillons et étalons ont été analysés en double.

La précision a été évaluée en calculant le coefficient de variation intra-essai, qui était d'environ 7 % pour le Se, 4 % pour le Cu et 5 % pour le Zn, ce qui indique une bonne reproductibilité. L'exactitude a été déterminée en comparant les valeurs mesurées aux valeurs de référence de la norme Seronorm, et était d'environ 95 % pour le Se, 97 % pour le Cu et le Zn.

Tous les produits chimiques et étalons utilisés étaient de qualité analytique. Des solutions étalons mères de Se (1000 ppm), Cu (1000 ppm) et Zn (1000 ppm) (étalons d'absorption atomique ; Aldrich) ont été utilisées pour l'étalonnage.

2.3. Évaluation du statut de peroxydation lipidique et de l'activité érythrocytaire de la GPx-1

Le dosage plasmatique du MDA est la méthode la plus couramment utilisée pour déterminer la peroxydation lipidique, notamment en raison de sa simplicité et de son faible coût. Le MDA a été dosé selon la méthode de Nourooz-Zadeh (**Nourooz-Zadeh 1999**).

L'activité de la glutathion peroxydase 1 a été analysée dans le culot érythrocytaire selon un protocole décrit par Flohé et Günzler (**Flohé and Günzler 1984**). La quantité de glutathion oxydé par l'hydroperoxyde de tert-butyle (t-Bu-OOH), spécifique à la GPx dépendante du sélénium, est mesurée en suivant la cinétique enzymatique d'absorption du NADPH à 340 nm dans des conditions de 25 °C et d'un pH de 7, sur un spectrophotomètre à double faisceau SPECORD® 210 plus (Analytik Jena, Allemagne).

2.4. Analyse statistique

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel IBM SPSS Statistics (version 25, IBM Corporation, Caroline du Nord, États-Unis).

La distribution normale des données a été évaluée à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Les résultats sont présentés sous forme de moyenne $\pm$ écart-type ($X \pm \sigma$) pour les variables continues ou de pourcentages (%) pour les variables catégorielles. La comparaison des variables quantitatives a été effectuée à l'aide d'un test t indépendant à deux échantillons.

Les différences dans les données qualitatives ont été évaluées à l'aide du test du Chi carré ou du test exact de Fisher pour les échantillons de petite taille. Le test ANOVA a été utilisé pour comparer les différents groupes de traitement chez les patients en ce qui concerne les niveaux de Cu, Zn, Se, MDA et l'activité de GPx-1.

Une étude de régression logistique binaire a été menée afin de déterminer un modèle prédictif de la SCZ associé aux facteurs mesurés. Le statut de la SCZ a été considéré comme la variable dépendante (codée 1 pour les patients et 0 pour les témoins), les témoins servant de groupe de référence. L'OR avec un intervalle de confiance (IC) à 95 % a été calculé. Auparavant, une analyse univariée avait été utilisée. Cette étape consistait à estimer l'association entre la SCZ et chaque variable en effectuant une régression logistique simple. Toutes les variables dont le degré de signification est inférieur à 0,20 seront incluses dans le modèle de régression logistique final. Ce seuil de signification de 0,20 permettrait de prendre en compte les variables pouvant constituer des facteurs de confusion **(El Sanharawi and Naudet 2013)**. Des différences significatives ont été désignées lorsque $p < 0,05$, et aucune différence significative (ns) n'a été désignée lorsque $p > 0,05$.

3. Résultats

3.1. Population d'étude

L'échantillon était composé de 96 hommes, dont 42 patients et 54 témoins en bonne santé. Leurs caractéristiques sont résumées dans **le Tableau 1**. Il n'y avait pas de différences significatives entre les deux groupes en termes d'âge, d'IMC et de consanguinité. Des différences significatives ont été observées en ce qui concerne le niveau d'instruction, la situation professionnelle, l'état civil et le tabagisme. Seuls 17 % des patients atteints de SCZ avaient un niveau d'éducation supérieur ou égal au secondaire, contre 69 % des témoins ($p < 0,001$). De même, 81 % des patients étaient sans emploi, contre 9 % des témoins ($p < 0,001$) ; 93 % étaient célibataires, contre 22 % des témoins ($p < 0,001$) ; et 88 % étaient fumeurs, contre 24 % des témoins ($p < 0,001$).

Tableau 2.1. Caractéristiques de la population d'étude

	Patients	Témoins	p-value
Age (ans)	46,17 ± 9,84 ^a	42,46 ± 11,61 ^a	0,101 ^{ns}
IMC (Kg/m²)	25,19 ± 4,74 ^a	26,37 ± 3,59 ^a	0,158 ^{ns}
Normale (%)	41	26	
Surpoids (%)	45	59	0,297 ^{ns}
Obèse (%)	14	15	
Situation familiale (%)			
Célibataire	93	22	<0,001
Marié	7	78	
Niveau d'instruction (%)			
<Secondaire	83	31	<0,001
≥Secondaire	17	69	
Emploi (%)			
Non	81	9	<0,001
Oui	19	91	
Ancienneté de SCZ (ans)	23,29 ± 11,53 ^a		
≤10 ans (%)	10		
>10 ans (%)	90		
Age de début de SCZ (ans)	22,74 ± 9,18 ^a	-	
Enfants (%)	19		
Adolescents (%)	24		
Adultes (%)	57		
Consanguinité (%)			
Oui	24	30	0,344 ^{ns}
Non	76	70	
ATCD familiaux de trouble mentaux (%)			
Non	52	98	<0,001
Oui	48	2	
Tabagisme (%)			
Non	12	76	<0,001
Oui	88	24	
Hypertension (%)			
Non	93	100	0,080 ^{ns}
Oui	7	0	
Diabète (%)			
Non	90	100	0,034
Oui	10	0	
Traitements (%)			
FGA	21		
SGA	32		
FGA +SGA	47		

a : $\bar{X} \pm \sigma$; IMC : indice de la masse corporelle. ns : non significatif.

En termes de caractéristiques cliniques, l'âge moyen d'apparition de la SCZ était de $22,74 \pm 9,18$ ans, avec une durée moyenne de la maladie de $23,29 \pm 11,53$ ans. Des antécédents familiaux de troubles mentaux ont été signalés chez 48 % des patients, contre 2 % des témoins ($p < 0,001$). Parmi les patients, 10 % souffraient de diabète et 7 % d'hypertension. En ce qui concerne la prise de médicaments, 21 % des patients étaient traités par des antipsychotiques de première génération (FGA), principalement l'halopéridol ; 32 % recevaient des antipsychotiques de deuxième génération (SGA), tels que la rispéridone ou l'olanzapine ; et 47 % étaient traités par une combinaison de FGA et SGA.

3.2. Taux plasmatiques des éléments traces et marqueurs du système oxydant/antioxydant

Les concentrations plasmatiques de Cu, Zn, Se et les différents ratios sont présentés dans le **Tableau 2**. Les résultats ont montré que les niveaux de Cu, Zn et Se étaient significativement plus faibles chez les patients atteints de SCZ que chez les témoins sains ($p < 0,05$). Cependant, les ratios Cu/Zn, Cu/Se et Zn/Se étaient significativement plus élevés chez les patients que chez les témoins ($p < 0,05$).

La mesure de l'activité érythrocytaire de la GPx et des taux de MDA a révélé que l'activité de la GPx-1 était significativement plus faible chez les patients que chez les témoins sains ($p < 0,001$), tandis que le taux plasmatique de MDA était significativement plus élevé chez les patients que chez les témoins ($p < 0,001$).

Tableau 2.2. Éléments traces plasmatiques, taux de MDA et l'activité de la GPx-1 érythrocytaire chez les patients et les témoins

	Patients	Témoins	p-value
Se ($\mu\text{g/L}$)	$63,90 \pm 6,02$	$78,55 \pm 7,21$	<0,001
Cu (mg/L)	$1,21 \pm 0,08$	$1,28 \pm 0,10$	0,005
Zn (mg/L)	$0,74 \pm 0,11$	$0,84 \pm 0,11$	0,001
Cu/Zn	$1,67 \pm 0,29$	$1,54 \pm 0,17$	0,034
Cu/Se	$19,17 \pm 2,52$	$16,50 \pm 2,13$	<0,001
Zn/Se	$11,73 \pm 2,22$	$10,76 \pm 1,42$	0,038
GPx-1 (U/gHb)	$86,17 \pm 14,95$	$111,20 \pm 22,65$	<0,001
MDA ($\mu\text{mol/L}$)	$0,748 \pm 0,117$	$0,655 \pm 0,080$	<0,001

La population étudiée a été classée selon les valeurs plasmatiques de référence internationales pour le Cu, Zn et Se (**Tableau 3**). En ce qui concerne le Cu, aucune différence significative n'a été observée entre les patients et les témoins ($p > 0,05$). Tous les patients présentaient des taux de Cu compris à la plage de référence (0,6-1,4 µg/L (**Caroli et al. 1994**), contre 92,1 % des témoins ; seuls 7,9 % des témoins présentaient des taux élevés de Cu.

Pour le Zn, 56,3 % des patients présentaient des concentrations plasmatiques inférieures à la plage de référence (0,78-1,57 µg/L) (**Ivanova et al. 2022**), contre 28,9 % des témoins ($p < 0,05$).

Tableau 2.3. Répartition des concentrations en éléments traces dans la population étudiée selon les plages de références internationales

	Patients	Témoins	p-value	Références
Cu (mg/L)				
Cu < 0.6 (n%)	0	0	0,154^{ns}	(Caroli et al. 1994)
0.6 < Cu < 1.4 (n%)	100	92,1		
Cu ≥ 1.4 (n%)	0	7,9		
Zn (mg/L)				
Zn < 0.78 (n%)	56,3	28,9	0,019	(Ivanova et al. 2022)
0.78 < Zn < 1.57 (n%)	43,8	71,1		
Zn ≥ 1.57 (n%)	0	0		
Se (µg/L)				
Se < 70 (n%)	76,2	22,7	0,001	(Combs 2015)
Se ≥ 70 (n%)	23,8	77,3		
Niveau optimal de Se pour l'activité de GPx-1 (µg/L)				
89 < Se ≤ 114 (n%)	0	4	0,337^{ns}	(Vidović et al. 2013)

ns : non significatif.

Des concentrations plasmatiques de Se inférieures à 70 µg/L sont généralement considérées comme indicatives d'une carence en Se (**Combs 2015**), tandis qu'une activité optimale de la GPx-1 est observée dans une plage comprise entre 89 et 114 µg/L (**Combs 2015**). Dans notre étude, seuls 4 % des témoins ont atteint le niveau optimal de Se. La carence en Se était significativement plus fréquente chez les patients (76,2 %) que chez les témoins (22,7 %) ($p < 0,05$).

3.3. Éléments traces et marqueurs du stress oxydatif selon le type de traitement

Le **Tableau 4** présente les concentrations plasmatiques de Cu, Zn, Se et MDA, ainsi que l'activité de GPx-1, stratifiées par type de traitement. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes de traitement ($p > 0,05$).

Tableau 2.4. Comparaison des taux des éléments traces et des marqueurs oxydants / antioxydants selon le type de traitement chez les patients

Parameters	FGA	SGA	FGA+SGA	p-value
Cu (mg/L)	1,19 ± 0,03	1,18 ± 0,09	1,24 ± 0,08	0,085^{ns}
Zn (mg/L)	0,73 ± 0,13	0,74 ± 0,12	0,749 ± 0,106	0,933^{ns}
Se (µg/L)	62,14 ± 6,57	62,95 ± 7,22	65,26 ± 5,12	0,441^{ns}
GPx-1(U/gHb)	88,43 ± 13,02	87,91 ± 14,08	84,01 ± 16,71	0,709^{ns}
MDA (µMol/L)	0,756 ± 0,147	0,726 ± 0,108	0,759 ± 0,113	0,745^{ns}

ns : non significatif.

3.4. Modèles prédictifs de l'association entre la SCZ et les paramètres étudiés

Les résultats des modèles de régression logistique binaire sont présentés dans le **Tableau 5**. Le premier modèle a montré que le facteur MDA et le ratio Cu/Se élevé sont tous deux significativement associés au risque de SCZ (MDA : OR = 1,008 ; IC à 95 % = 1,001-1,016 ; p = 0,030 ; Cu/Se : OR = 1,535 ; IC à 95 % = 1,046-2,254 ; p = 0,029). De plus, l'activité de la GPx-1 a été significativement retenue comme facteur protecteur, avec un Odds ratio de 0,925 (IC à 95 % = 0,870-0,984 ; p = 0,014). En outre, le modèle a montré que les personnes ayant un niveau d'instruction secondaires ou supérieur étaient moins susceptibles d'être classées à risque de SCZ que celles ayant un niveau d'instruction inférieur à secondaires (OR = 10,381 ; IC à 95 % = 1,963-54,901). Le deuxième modèle, ajusté en fonction des antécédents familiaux de troubles mentaux et du tabagisme, a montré que les personnes ayant des antécédents familiaux de troubles psychiatriques sont significativement plus susceptibles de développer une SCZ (OR = 14,625 ; IC à 95 % = 1,016-210,568 ; p = 0,049). De plus, le modèle a montré une association significative entre le tabagisme et la SCZ (OR = 20,233 ; IC à 95 % = 2,048–199,934 ; p = 0,010). Cependant, l'association entre MDA et la pathologie, ainsi que l'effet protecteur de l'activité de la GPx-1, ont perdu leur signification. Néanmoins, le risque associé au ratio Cu/Se tend à augmenter.

Tableau 2.5. Résultats de l'analyse multivariée

	Coefficients	OR	IC 95%	p-value
Modèle 1				
Constante	-7,307	0,001		0,185
GPx-1 (U/gHb)	-0,078	0,925	(0,870 – 0,984)	0,014
MDA (µmol/L)	0,008	1,008	(1,001 – 1,016)	0,030
Cu/Se	0,429	1,535	(1,046 – 2,254)	0,029
Niveau d'instruction				
<Secondaire	2,340	10,381	(1,963 – 54,901)	0,006
≥Secondaire [Référence]				
Modèle 2(ajusté)				
Constante	-11,287			0,121
GPx-1 (U/gHb)	-0,068	0,934	0,850 – 1,027	0,157
MDA (µmol/L)	0,006	1,006	0,996 – 1,016	0,224
Cu/Se	0,585	1,796	0,990 – 3,258	0,050
Antécédents familiaux de troubles mentaux	2,683	14,625	1,016 – 210,568	0,049
Tabagisme	3,007	20,233	2,048 – 199,934	0,010
Niveau d'instruction				
<Secondaire	1,855	6,389	0,605 – 67,407	0,123
≥Secondaire [Référence]				

OR: odds ratio, IC: intervalle de confiance

4. Discussion

Le SO est devenu un sujet important dans la recherche sur la physiopathologie de la SCZ, en raison de sa contribution potentielle aux lésions neuronales et à la progression de la maladie. Conformément aux résultats précédents (**Murray et al. 2021 ; Lee et al. 2025**), notre étude a observé une augmentation des taux plasmatiques de MDA ainsi qu'une réduction de l'activité de la GPx érythrocytaire. Cette diminution, également rapportée dans la plupart des études sur les patients atteints de SCZ, met en évidence un déséquilibre significatif de redox (**Altuntas et al. 2000 ; Ben Othmen et al. 2008 ; Padurariu et al. 2010 ; Tsugawa et al. 2019; Djordjević et al. 2022**).

MDA est reconnu comme l'aldéhyde le plus abondant résultant de la peroxydation lipidique. Les taux élevés de MDA observés chez les patients atteints de SCZ peuvent être considérés comme un marqueur des dommages oxydatifs causés aux phospholipides membranaires. Ce processus de peroxydation peut finalement compromettre la stabilité de la membrane neuronale, entraînant des perturbations dans la signalisation cellulaire, notamment la libération et l'absorption des neurotransmetteurs (**O et al. 2021**).

En outre, les concentrations plasmatiques de Cu, Zn et Se étaient significativement plus faibles chez les patients que chez les témoins, parallèlement à une augmentation des ratios de ces éléments, ce qui suggère également une perturbation de l'homéostasie des éléments traces.

Les marqueurs périphériques peuvent refléter des changements oxydatifs centraux. Cette hypothèse est étayée par des preuves montrant que les exosomes peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique (BBB) par transcytose (**Abdelsalam et al. 2023 ; Wu et al. 2024**). En outre, on sait que la perméabilité de la BBB est altérée dans des conditions pathologiques telles que l'inflammation et la SCZ, ce qui peut faciliter un échange bidirectionnel accru entre le système périphérique et le SNC (**Tomasik et al. 2016**).

Les radicaux libres jouent un rôle physiologique dans la neurorégulation, et plusieurs médiateurs et hormones ont la capacité de générer des ROS (**Ermakov et al. 2021**). Cependant, les neurones possèdent des défenses antioxydantes relativement faibles par rapport à d'autres types de cellules, ce qui les rend particulièrement vulnérables aux dommages oxydatifs (**Ermakov et al. 2021**). Ces ROS, en plus de leurs fonctions régulatrices, activent des facteurs de transcription sensibles à l'oxydoréduction tels que NF- κ B, qui induisent la libération de cytokines pro-inflammatoires, notamment IL-6 et TNF- α (**Tomasik et al. 2016**). Ces cytokines, à leur tour, renforcent encore la production de ROS, créant ainsi une boucle auto-entretenu qui perturbe la BBB et amplifie les processus neuro-inflammatoires. Cette interaction contribue probablement aux perturbations neurobiologiques observées dans la SCZ (**Tomasik et al. 2016**).

Le sélénium, à des niveaux adéquats, est essentiel au maintien de l'homéostasie du SNC, car sa carence peut entraîner des lésions neuronales irréversibles et des troubles cognitifs (**Dominiak et al. 2016**). Dans notre étude, nous avons confirmé que les taux plasmatiques en Se significativement plus faibles chez les patients atteints de SCZ, ce qui correspond aux rapports précédents (**Liu et al. 2015 ; Cai et al. 2015 ; Li et al. 2018 ; Baj et al. 2020 ; Jamilian and Ghaderi 2021**), 76,2 % des patients présentant des concentrations en Se inférieures au seuil de carence ($<70 \mu\text{g/L}$), contre seulement 22,7 % du groupe témoin ($p<0,05$). Des taux plasmatiques élevés en Cu ont été fréquemment rapportés dans divers troubles psychiatriques, notamment la SCZ et les troubles bipolaires (**Yanik et al. 2004 ; Saghazadeh et al. 2020 ; Chebieb et al. 2024**). Ce dérèglement peut refléter une altération du métabolisme du Cu ou une déficience des mécanismes de défense antioxydants. Le Cu joue un double rôle dans le cerveau,

étant essentiel pour les fonctions enzymatiques, mais aussi redox-actif, ce qui lui permet de participer à des réactions de type Fenton qui génèrent des ROS et favorisent le SO (**Gromadzka et al. 2020**). En outre, des études ont montré que l'augmentation des concentrations en Cu chez les patients atteints de SCZ est corrélée au gène TNF- α et l'expression des protéines et peut exacerber la gravité de la SCZ à travers les cytokines inflammatoires (**Ray et al. 2025**).

Il est intéressant de noter que la carence en Cu a également été associée à une neuroinflammation, comme en témoigne l'activation microgliale et astrocytaire chez les souris présentant une carence en Cu, ce qui souligne l'importance d'une homéostasie du Cu étroitement régulée pour le maintien de la santé cérébrale (**Zucconi et al. 2007**).

Dans notre étude, bien que les taux plasmatiques en Cu aient été plus faibles chez les patients que chez les témoins, ils sont restés dans les limites de la plage de référence acceptées au niveau international (0,60 à 1,40 mg/L) (**Caroli et al. 1994**). Notamment, 7,9 % du groupe témoin a dépassé la limite supérieure.

Les taux plasmatiques en Zn étaient également significativement réduits chez nos patients, ce qui correspond aux résultats de la méta-analyse (**Joe et al. 2018**). Sur la base d'une comparaison avec les plages de référence internationales (0,78-1,57 mg/L) (**Ivanova et al. 2022**), nous avons observé que 56,3 % des patients présentaient des concentrations plasmatiques en Zn inférieures à la plage normale, contre 28,9 % des témoins. La carence en Zn peut affecter les fonctions cognitives, le comportement et les voies de neurotransmission glutamatergiques impliquées dans la SCZ (**Cao et al. 2019**). L'altération de l'équilibre glutamate/GABA peut perturber la signalisation dopaminergique, entraînant une neurotoxicité (**Cao et al. 2018**).

De plus, Cu et Zn jouent un rôle antioxydant essentiel grâce à leur implication dans l'activité de la superoxyde dismutase (SOD). La SOD1 intracellulaire catalyse la dismutation des radicaux superoxydes ($O_2^{\cdot-}$) en H_2O_2 (**Banks and Andersen 2019**). L'équilibre entre ces métaux est donc crucial.

L'association entre la SOD et la SCZ a été bien documentée. Zhang et al. (2003) ont signalé une augmentation de l'activité enzymatique chez les patients chinois, et d'autres études ont également observé une activité SOD érythrocytaire élevée dans la SCZ, ce qui peut entraîner une augmentation des niveaux de H_2O_2 et stimuler par la suite les activités de la catalase et de la GPx (**Đorđević et al. 2017**). En revanche, une étude tunisienne a rapporté une diminution de

l'activité SOD, reflétant des incohérences entre les populations (**Ben Othmen et al. 2008**). Malgré le rôle important de cette enzyme dans la défense contre le SO, son activité n'a pas été mesurée dans notre étude, ce qui représente une limite de notre méthodologie.

Plusieurs études suggèrent que l'expression des taux des éléments traces sous forme de ratio fournit des informations précieuses sur le SO et les réponses inflammatoires dans les troubles neurologiques et autres (**Santa Cruz et al. 2020**).

En Algérie, nous avons précédemment signalé des ratios Cu/Zn élevés chez les patients atteints de troubles bipolaires, attribuables à une augmentation des concentrations plasmatiques en Cu par rapport aux témoins (**Chebieb et al. 2024**).

Dans la SCZ, peu d'études ont porté sur le ratio Cu/Zn (**Santa Cruz et al. 2020**). Le ratio Cu/Se a été examiné dans le contexte de l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu et a été associé au SO et à des états inflammatoires (**Mirończuk et al. 2021**). À notre connaissance, il n'a pas encore été exploré dans la SCZ. De même, le ratio Zn/Se n'a fait l'objet d'aucune étude et pourrait constituer une cible potentielle pour de futures recherches. Dans notre étude, le ratio Cu/Zn était significativement plus élevé chez les patients atteints de SCZ que chez les témoins, en raison d'une réduction des taux plasmatiques en Zn. Ce résultat concorde avec l'étude de Santa Cruz et al. (2020), mais contraste avec celle de Yılmaz et al, qui ont rapporté un ratio Cu/Zn plus faible chez les patients atteints de SCZ (**Yılmaz et al. 2023**). De même, les ratios Cu/Se et Zn/Se étaient élevés chez nos patients. Comme ces marqueurs n'ont pas été signalés précédemment dans la SCZ, aucune comparaison n'a pu être effectuée. Dans des conditions physiologiques, les concentrations sériques en Cu et en Zn sont maintenues dans des plages de référence étroites — environ 0,60 à 1,40 mg/L pour le Cu (**Caroli et al. 1994**) et 0,78 à 1,57 mg/L pour le Zn (**Ivanova et al. 2022**) — grâce à des mécanismes d'homéostasie (**Malavolta et al. 2015**). Cependant, lorsque ces mécanismes sont perturbés, la nature redox active du Cu peut favoriser les dommages oxydatifs s'il n'est pas correctement équilibré par le Zn. Un mécanisme similaire peut être impliqué dans la carence en Se. Schwarz et al. (2020) ont démontré une corrélation jusqu'alors inconnue entre le statut en Cu et en Se. Plus précisément, il a été démontré que le Cu réduit l'expression de l'ARNm de sélénoprotéines clés telles que GPx-1 et SELENOW, indiquant une suppression transcriptionnelle. De plus, le Cu interfère avec l'efficacité du recodage UGA, le mécanisme de traduction par lequel la sélénocystéine est insérée au niveau des codons UGA, réduisant ainsi la synthèse des sélénoprotéines

fonctionnelles. Cette double interférence peut altérer l'équilibre redox, en particulier dans des conditions telles que le vieillissement ou la maladie où le ratio Cu/Se est altéré (**Brigelius-Flohé and Maiorino 2013; Schwarz et al. 2020**).

De plus, Zn et Se semblent être fonctionnellement liés. Rahmanto et Davies ont suggéré que les acides aminés contenant du Se, tels que la sélénocystéine, pourraient influencer l'homéostasie du Zn en interagissant avec les clusters Zn-S, affectant ainsi la biodisponibilité et la capacité antioxydante du Zn (**Rahmanto and Davies 2012**). Ces ratios altérés des éléments traces pourraient donc refléter un changement plus large dans l'homéostasie redox et les réseaux d'interaction des métaux.

Bien que les carences nutritionnelles en Zn, Cu et Se puissent augmenter le risque de SCZ, il est tout aussi possible que la SCZ elle-même entraîne une altération du métabolisme (**Cai et al. 2015**). En fin de compte, le comportement humain, ainsi que le développement et le fonctionnement du système nerveux, sont profondément influencés par des altérations mineures cumulatives (**Cai et al. 2015**). D'autres études sont nécessaires pour élucider plus clairement la nature de ces interactions et déterminer leurs implications cliniques potentielles dans la SCZ.

La GPx-1 et la catalase (CAT) sont des enzymes antioxydantes clés qui dégradent le H₂O₂ intracellulaire, maintenant ainsi des niveaux physiologiques (1-100 nM) (**Di Marzo et al. 2018**). Dans le cerveau, la GPx-1 est la principale enzyme de détoxification du H₂O₂, en particulier dans les microglies, où son expression dépasse celle des neurones, ce qui compense la faible activité de la CAT dans le cerveau, principalement confinée aux peroxysomes (**Power and Blumbergs 2009; Lismont et al. 2019**). Comme les neurones, les globules rouges (RBCs) sont constamment exposés à l'oxygène et sont donc vulnérables au SO. La CAT et la GPx-1 jouent également un rôle important dans l'élimination des ROS générés pendant le transport de l'oxygène (**Cho and Rhee 2012**). De plus, les érythrocytes ont été proposés comme modèle périphérique potentiel pour évaluer le SO dans le SNC. En effet, une étude précédente a démontré que le SO est associé à l'âge-liée à une diminution de l'activité de l'acétylcholinestérase érythrocytaire, et suggéré que les RBCs pourraient refléter les altérations neuronales observées dans le vieillissement et la démence (**Jha and Rizvi 2009**). Ces résultats suggèrent que les érythrocytes pourraient servir de modèle périphérique pour étudier le SO dans les troubles psychiatriques.

En plus de leur rôle antioxydant dans le cerveau, la GPx-1 présente des effets neuromodulateurs, offrant une neuroprotection contre la perte de neurones dopaminergiques et la toxicité induite par l'A β (1–42), ce qui suggère son potentiel en tant que cible thérapeutique dans les maladies neurodégénératives (**Sharma et al. 2021**). Parmi les sélénoprotéines, la GPx-1 est considérée comme la plus sensible au statut en sélénium (**Brigelius-Flohé and Maiorino 2013**), son activité optimale étant généralement observée à des concentrations plasmatiques en Se comprises entre 89 et 114 $\mu\text{g/L}$ (**Vidović et al. 2013**). Dans notre population étudiée, la plupart des individus présentaient un taux plasmatique en Se inférieur à ce seuil, seuls 4 % des témoins atteignant des niveaux adéquats. L'activité du GPx érythrocytaire était significativement plus faible chez les patients que chez les témoins sains. Ce résultat est conforme aux rapports précédents montrant une diminution de l'activité du GPx dans le sang et les érythrocytes des patients atteints de SCZ (**Tsugawa et al. 2019; Djordjević et al. 2022**). Des preuves de plus en plus nombreuses soulignent la nécessité de mener d'autres études afin de mieux comprendre la régulation complexe de la GPx-1 en relation avec les mécanismes pathologiques et la modification de la signalisation redox.

Selon certains auteurs, le type de traitement antipsychotique pourrait être lié à une augmentation du SO et à des taux élevés de MDA chez les patients atteints de SCZ (**Kropp et al. 2005**). Cependant, nous n'avons pas observé cette association dans notre étude. Flatow et al. (2013) ont rapporté que les anomalies du SO dans les premiers épisodes psychotiques peuvent survenir indépendamment du traitement antipsychotique. Certains paramètres, tels que le statut antioxydant total, la catalase des globules rouges et le nitrite plasmatique, pourraient servir de marqueurs d'état pour les épisodes psychotiques aigus, tandis que d'autres, comme la SOD des globules rouges, pourraient fonctionner comme des marqueurs de trait (**Flatow et al. 2013**). Li et al. ont comparé les effets du traitement entre le début de l'étude et le suivi. Leurs résultats suggèrent que le système de régulation redox et les enzymes antioxydantes pourraient prédire les réponses à la rispéridone chez les patients en premier épisode n'ayant jamais pris d'antipsychotiques. Par rapport aux témoins, les patients présentaient une augmentation de l'activité de la SOD, de la catalase et de la capacité antioxydante totale, ainsi qu'une diminution des niveaux de MDA et de l'activité de la GPx. Au début de l'étude et 12 semaines après le traitement, les répondeurs et les non-répondeurs ont montré un déclin de l'activité de la GPx, les répondeurs conservant des niveaux d'activité plus élevés que les non-répondeurs lors du suivi (**Li et al. 2021**). D'autre part, il a été rapporté que le traitement antipsychotique peut

diminuer les concentrations de Cu chez les patients atteints de SCZ par rapport aux témoins sains (**Chen et al. 2018**). Dans notre cohorte, les patients traités à la fois par des FGA et SGA présentaient des taux de Cu plus élevés que ceux des autres groupes de traitement, bien que la différence ne soit pas statistiquement significative.

Le modèle prédictif de notre étude a identifié l'activité de la GPx érythrocytaire comme un facteur protecteur, tandis que les niveaux de MDA et le ratio Cu/Se semblaient être associés à un risque accru. De plus, un faible niveau d'instruction a été observé chez les personnes atteintes de SCZ. Dans notre population étudiée, 48 % des patients ont déclaré avoir des antécédents familiaux de maladie mentale, tandis que 88 % étaient des fumeurs actifs. Lorsque ces deux facteurs ont été introduits dans les modèles prédictifs, le MDA a perdu sa signification statistique, tandis que le risque associé au ratio Cu/Se avait tendance à augmenter. Cela suggère que le tabagisme et la prédisposition génétique peuvent moduler les marqueurs du SO tels que le MDA, tandis que le ratio Cu/Se peut représenter un déséquilibre redox plus stable et plus pertinent pour la maladie. Le tabagisme, dont il a été démontré qu'il altère le statut en Se et exacerbe le SO (**Kocyigit et al. 2001 ; Ellingsen et al. 2009 ; Haj Mouhamed et al. 2012**), pourrait amplifier davantage ces effets, en particulier chez les personnes présentant une vulnérabilité génétique.

Cette étude présente plusieurs limites. Le recrutement de patients atteints de schizophrénie a été difficile en raison d'un accès limité et d'un manque de coopération, en particulier dans le contexte des soins psychiatriques de notre région. De plus, tous les participants atteints de SCZ étaient des hommes, car le recrutement a été effectué dans un établissement caritatif réservé aux hommes. Cela pourrait limiter la généralisation de nos conclusions aux patientes féminines et aux personnes vivant dans des conditions différentes.

5. Conclusion

Cette étude souligne la pertinence potentielle de l'activité de GPx érythrocytaire, des taux plasmatiques de MDA et des ratios des éléments trace en tant que biomarqueurs périphériques du stress oxydatif dans la schizophrénie. Parmi ceux-ci, un ratio Cu/Se élevé est apparu comme un facteur potentiellement associé à la maladie.

La modélisation prédictive indique que ces biomarqueurs peuvent être influencés à la fois par une vulnérabilité génétique sous-jacente et par des facteurs environnementaux tels que le

tabagisme, ce qui pourrait confirmer leur pertinence potentielle dans le cadre d'approches thérapeutiques personnalisées.

Compte tenu du peu de recherches menées dans ce domaine, des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux élucider leurs implications cliniques et valider leur utilité tant dans le diagnostic précoce que dans le suivi du traitement. L'élargissement de la recherche dans ce domaine pourrait contribuer à combler une lacune importante dans notre compréhension neurobiologique de la SCZ et contribuer au développement d'interventions plus ciblées et plus efficaces.

Références bibliographiques:

- Abdelsalam M, Ahmed M, Osaïd Z, et al (2023) Insights into Exosome Transport through the Blood-Brain Barrier and the Potential Therapeutical Applications in Brain Diseases. *Pharmaceuticals (Basel)* 16:571. <https://doi.org/10.3390/ph16040571>
- Altuntas I, Aksoy H, Coskun I, et al (2000) Erythrocyte superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities, and malondialdehyde and reduced glutathione levels in schizophrenic patients. *Clin Chem Lab Med* 38:1277–1281. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2000.201>
- Attar T, Ferrah N, Dennouni N, et al (2015) Serum concentration of selenium among healthy adult in the west of Algeria. *Der Pharma Chemica* 7:102–104
- Attar T, Harek Y, Dennouni-Medjati N (2013) Determination of zinc levels in healthy adults from the west of algeria by differential pulse anodic stripping voltammetry. *Journal: Journal of Advances in Chemistry* 6:
- Attar T, Harek Y, Larabi LL (2014) Determination of copper in whole blood by differential pulse adsorptive stripping voltammetry. *Mediterranean Journal of Chemistry* 2:691–700
- Baj J, Forma A, Sitarz E, et al (2020) Beyond the Mind-Serum Trace Element Levels in Schizophrenic Patients: A Systematic Review. *Int J Mol Sci* 21:9566. <https://doi.org/10.3390/ijms21249566>
- Banks CJ, Andersen JL (2019) Mechanisms of SOD1 regulation by post-translational modifications. *Redox Biol* 26:101270. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101270>

- Ben Othmen L, Mechri A, Fendri C, et al (2008) Altered antioxidant defense system in clinically stable patients with schizophrenia and their unaffected siblings. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32:155–159. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.08.003>
- Bhatt S, Upadhyay T, Patil C, et al (2023) Role of Oxidative Stress in Pathophysiological Progression of Schizophrenia. *Current Psychiatry Research and Reviews* 19:11–27. <https://doi.org/10.2174/2666082218666220822154558>
- Brigelius-Flohé R, Maiorino M (2013) Glutathione peroxidases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* 1830:3289–3303. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.11.020>
- Cai L, Chen T, Yang J, et al (2015) Serum trace element differences between Schizophrenia patients and controls in the Han Chinese population. *Sci Rep* 5:15013. <https://doi.org/10.1038/srep15013>
- Cao B, Wang D, Brietzke E, et al (2018) Characterizing amino-acid biosignatures amongst individuals with schizophrenia: a case–control study. *Amino Acids* 50:1013–1023. <https://doi.org/10.1007/s00726-018-2579-6>
- Cao B, Yan L, Ma J, et al (2019) Comparison of serum essential trace metals between patients with schizophrenia and healthy controls. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 51:79–85. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2018.10.009>
- Caroli S, Alimonti A, Coni E, et al (1994) The Assessment of Reference Values for Elements in Human Biological Tissues and Fluids: A Systematic Review. *Critical Reviews in Analytical Chemistry* 24:363–398. <https://doi.org/10.1080/10408349408048824>
- Chebieb I, Medjati ND, Harek Y, et al (2024) Imbalance of Plasma Copper and Zinc Levels and the Association Between the Cu/Zn Ratio and Lipid Peroxidation in Algerian Bipolar Patients. *Biol Trace Elem Res* 202:2450–2456. <https://doi.org/10.1007/s12011-023-03858-y>

- Chen X, Li Y, Zhang T, et al (2018) Association of Serum Trace Elements with Schizophrenia and Effects of Antipsychotic Treatment. *Biol Trace Elem Res* 181:22–30. <https://doi.org/10.1007/s12011-017-1039-6>
- Cho C-S, Rhee SG (2012) Inactivation of Glutathione Peroxidase 1 and Peroxiredoxin 2 by Peroxides in Red Blood Cells. In: Hatfield DL, Berry MJ, Gladyshev VN (eds) *Selenium: Its Molecular Biology and Role in Human Health*. Springer, New York, NY, pp 493–503
- Combs GF (2015) Biomarkers of selenium status. *Nutrients* 7:2209–2236. <https://doi.org/10.3390/nu7042209>
- Di Marzo N, Chisci E, Giovannoni R (2018) The Role of Hydrogen Peroxide in Redox-Dependent Signaling: Homeostatic and Pathological Responses in Mammalian Cells. *Cells* 7:156. <https://doi.org/10.3390/cells7100156>
- Djordjević VV, Kostić J, Krivokapić Ž, et al (2022) Decreased Activity of Erythrocyte Catalase and Glutathione Peroxidase in Patients with Schizophrenia. *Medicina (Kaunas)* 58:1491. <https://doi.org/10.3390/medicina58101491>
- Dominiak A, Wilkaniec A, Wroczyński P, Adamczyk A (2016) Selenium in the Therapy of Neurological Diseases. Where is it Going? *Curr Neuroparmacol* 14:282–299. <https://doi.org/10.2174/1570159x14666151223100011>
- Đorđević VV, Lazarević D, Ćosić V, et al (2017) Age-related changes of superoxide dismutase activity in patients with schizophrenia. *Vojnosanit Pregl* 74:31–37. <https://doi.org/10.2298/VSP141202142D>
- El Sanharawi M, Naudet F (2013) Comprendre la régression logistique. *Journal Français d’Ophtalmologie* 36:710–715. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2013.05.008>
- Ellingsen DG, Thomassen Y, Rustad P, et al (2009) The time-trend and the relation between smoking and circulating selenium concentrations in Norway. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 23:107–115. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2009.01.004>

- Ermakov EA, Dmitrieva EM, Parshukova DA, et al (2021) Oxidative Stress-Related Mechanisms in Schizophrenia Pathogenesis and New Treatment Perspectives. *Oxid Med Cell Longev* 2021:8881770. <https://doi.org/10.1155/2021/8881770>
- Flatow J, Buckley P, Miller BJ (2013) Meta-analysis of oxidative stress in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 74:400–409. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.03.018>
- Flohé L, Günzler WA (1984) [12] Assays of glutathione peroxidase. In: *Methods in Enzymology*. Academic Press, pp 114–120
- Gromadzka G, Tarnacka B, Flaga A, Adamczyk A (2020) Copper Dyshomeostasis in Neurodegenerative Diseases—Therapeutic Implications. *International Journal of Molecular Sciences* 21:9259. <https://doi.org/10.3390/ijms21239259>
- Haj Mouhamed D, Ezzaher A, Neffati F, et al (2012) Étude d'un marqueur du stress oxydant chez les fumeurs : le malondialdéhyde. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* 27:153–158. <https://doi.org/10.1016/j.immbio.2012.04.001>
- Handy DE, Loscalzo J (2022) The role of glutathione peroxidase-1 in health and disease. *Free Radic Biol Med* 188:146–161. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.06.004>
- Ivanova ID, Pal A, Simonelli I, et al (2022) Evaluation of zinc, copper, and Cu:Zn ratio in serum, and their implications in the course of COVID-19. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 71:126944. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2022.126944>
- Jamilian H, Ghaderi A (2021) The Effects of Probiotic and Selenium Co-supplementation on Clinical and Metabolic Scales in Chronic Schizophrenia: a Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trial. *Biol Trace Elem Res* 199:4430–4438. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02572-3>
- Jha R, Rizvi SI (2009) Age-dependent decline in erythrocyte acetylcholinesterase activity: correlation with oxidative stress. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 153:195–198. <https://doi.org/10.5507/bp.2009.032>
- Joe P, Petrilli M, Malaspina D, Weissman J (2018) Zinc in schizophrenia: A meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry* 53:19–24. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2018.04.004>

- Kocyigit A, Erel O, Gur S (2001) Effects of tobacco smoking on plasma selenium, zinc, copper and iron concentrations and related antioxidative enzyme activities. *Clinical Biochemistry* 34:629–633. [https://doi.org/10.1016/S0009-9120\(01\)00271-5](https://doi.org/10.1016/S0009-9120(01)00271-5)
- Kropp S, Kern V, Lange K, et al (2005) Oxidative Stress During Treatment With First- and Second-Generation Antipsychotics. *JNP* 17:227–231. <https://doi.org/10.1176/jnp.17.2.227>
- Lee KH, Kim UJ, Lee BH, Cha M (2025) Safeguarding the brain from oxidative damage. *Free Radical Biology and Medicine* 226:143–157. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2024.11.019>
- Li XR, Xiu MH, Guan XN, et al (2021) Altered Antioxidant Defenses in Drug-Naive First Episode Patients with Schizophrenia Are Associated with Poor Treatment Response to Risperidone: 12-Week Results from a Prospective Longitudinal Study. *Neurotherapeutics* 18:1316–1324. <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01036-3>
- Li Z, Liu Y, Li X, et al (2018) Association of Elements with Schizophrenia and Intervention of Selenium Supplements. *Biol Trace Elem Res* 183:16–21. <https://doi.org/10.1007/s12011-017-1105-0>
- Lismont C, Revenco I, Fransen M (2019) Peroxisomal Hydrogen Peroxide Metabolism and Signaling in Health and Disease. *IJMS* 20:3673. <https://doi.org/10.3390/ijms20153673>
- Liu T, Lu Q-B, Yan L, et al (2015) Comparative Study on Serum Levels of 10 Trace Elements in Schizophrenia. *PLoS One* 10:e0133622. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133622>
- Lutsenko S, Washington-Hughes C, Ralle M, Schmidt K (2019) Copper and the brain noradrenergic system. *J Biol Inorg Chem* 24:1179–1188. <https://doi.org/10.1007/s00775-019-01737-3>
- Maia LB, Maiti BK, Moura I, Moura JJG (2024) Selenium—More than Just a Fortuitous Sulfur Substitute in Redox Biology. *Molecules* 29:120. <https://doi.org/10.3390/molecules29010120>

- Malavolta M, Piacenza F, Basso A, et al (2015) Serum copper to zinc ratio: Relationship with aging and health status. *Mech Ageing Dev* 151:93–100. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2015.01.004>
- Mironczuk A, Kapica-Topczewska K, Socha K, et al (2021) Selenium, Copper, Zinc Concentrations and Cu/Zn, Cu/Se Molar Ratios in the Serum of Patients with Acute Ischemic Stroke in Northeastern Poland—A New Insight into Stroke Pathophysiology. *Nutrients* 13:2139. <https://doi.org/10.3390/nu13072139>
- Murray AJ, Rogers JC, Katshu MZUH, et al (2021) Oxidative Stress and the Pathophysiology and Symptom Profile of Schizophrenia Spectrum Disorders. *Front Psychiatry* 12:703452. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.703452>
- Nourooz-Zadeh J (1999) Ferrous ion oxidation in presence of xylenol orange for detection of lipid hydroperoxides in plasma. In: *Methods in Enzymology*. Academic Press, pp 58–62
- O H, Fö O, Eb K, et al (2021) Diagnostic Performance of Increased Malondialdehyde Level and Oxidative Stress in Patients with Schizophrenia. *Noro psikiyatri arsivi* 58:. <https://doi.org/10.29399/npa.27372>
- Padurariu M, Ciobica A, Dobrin I, Stefanescu C (2010) Evaluation of antioxidant enzymes activities and lipid peroxidation in schizophrenic patients treated with typical and atypical antipsychotics. *Neurosci Lett* 479:317–320. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.05.088>
- Power JHT, Blumbergs PC (2009) Cellular glutathione peroxidase in human brain: cellular distribution, and its potential role in the degradation of Lewy bodies in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Acta Neuropathol* 117:63–73. <https://doi.org/10.1007/s00401-008-0438-3>
- Rahmanto AS, Davies MJ (2012) Selenium-containing amino acids as direct and indirect antioxidants. *IUBMB Life* 64:863–871. <https://doi.org/10.1002/iub.1084>
- Ray A, Birdi A, Nebhinani N, et al (2025) Correlation Between Severity of Schizophrenia with Certain Trace Elements and TNF- α Gene Expression and Its Circulatory Level in the

- Population of Western India. *Biol Trace Elem Res* 203:2159–2169. <https://doi.org/10.1007/s12011-024-04301-6>
- Safiri S, Noori M, Nejadghaderi SA, et al (2024) The burden of schizophrenia in the Middle East and North Africa region, 1990–2019. *Sci Rep* 14:9720. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-59905-8>
- Saghazadeh A, Mahmoudi M, Shahrokhi S, et al (2020) Trace elements in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of 39 studies (N = 5151 participants). *Nutr Rev* 78:278–303. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz059>
- Santa Cruz EC, Madrid KC, Arruda MAZ, Sussulini A (2020) Association between trace elements in serum from bipolar disorder and schizophrenia patients considering treatment effects. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 59:126467. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126467>
- Scassellati C, Bonvicini C, Benussi L, et al (2020) Neurodevelopmental disorders: Metallomics studies for the identification of potential biomarkers associated to diagnosis and treatment. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 60:126499. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126499>
- Schwarz M, Lossow K, Schirl K, et al (2020) Copper interferes with selenoprotein synthesis and activity. *Redox Biology* 37:101746. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101746>
- Serid MEM, Belaadi B (2022) État des lieux des troubles mentaux et de leur prise en charge en Algérie. *East Mediterr Health J* 28:532–538. <https://doi.org/10.26719/emhj.22.054>
- Shahidin, Wang Y, Wu Y, et al (2025) Selenium and Selenoproteins: Mechanisms, Health Functions, and Emerging Applications. *Molecules* 30:437. <https://doi.org/10.3390/molecules30030437>
- Sharma G, Shin E-J, Sharma N, et al (2021) Glutathione peroxidase-1 and neuromodulation: Novel potentials of an old enzyme. *Food Chem Toxicol* 148:111945. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111945>

- Tomasik J, Rahmoune H, Guest PC, Bahn S (2016) Neuroimmune biomarkers in schizophrenia. *Schizophr Res* 176:3–13. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.07.025>
- Toniolo R, Tubaro F, Bin S, et al (2009) Single-step microwave digestion of food and biological samples for the quantitative conversion of Se into the +4 oxidation state. *Talanta* 78:753–758. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2008.12.045>
- Tsugawa S, Noda Y, Tarumi R, et al (2019) Glutathione levels and activities of glutathione metabolism enzymes in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol* 33:1199–1214. <https://doi.org/10.1177/0269881119845820>
- Vidović B, Dorđević B, Milovanović S, et al (2013) Selenium, zinc, and copper plasma levels in patients with schizophrenia: relationship with metabolic risk factors. *Biol Trace Elem Res* 156:22–28. <https://doi.org/10.1007/s12011-013-9842-1>
- Wang B, Fang T, Chen H (2023) Zinc and Central Nervous System Disorders. *Nutrients* 15:2140. <https://doi.org/10.3390/nu15092140>
- Wu S, Shang X, Guo M, et al (2024) Exosomes in the Diagnosis of Neuropsychiatric Diseases: A Review. *Biology* 13:387. <https://doi.org/10.3390/biology13060387>
- Yanik M, Kocyigit A, Tutkun H, et al (2004) Plasma manganese, selenium, zinc, copper, and iron concentrations in patients with schizophrenia. *Biol Trace Elem Res* 98:109–117. <https://doi.org/10.1385/BTER:98:2:109>
- Yılmaz S, Kılıç N, Kaya Ş, Taşçı G (2023) A Potential Biomarker for Predicting Schizophrenia: Metallothionein-1. *Biomedicines* 11:590. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020590>
- Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, et al (2003) Blood superoxide dismutase level in schizophrenic patients with tardive dyskinesia: association with dyskinetic movements. *Schizophr Res* 62:245–250. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(02\)00352-3](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(02)00352-3)

Zucconi GG, Cipriani S, Scattoni R, et al (2007) Copper deficiency elicits glial and neuronal response typical of neurodegenerative disorders. *Neuropathol Appl Neurobiol* 33:212–225. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2006.00793.x>

ARTICLE PUBLIE



Peripheral Oxidative Stress Markers in Schizophrenia: Insights from Erythrocyte Glutathione Peroxidase, Plasma Malondialdehyde, and Trace Element Ratios in Algerian Patients

Latefa Saidane¹ · Nouria Dennonni Medjati¹ · Yahia Harek² · Houria Rouabhi² · Baya Guermouche³ · Cherifa Benosman⁴ · Majda Dali Sahi¹

Received: 9 May 2025 / Accepted: 9 August 2025

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2025

Abstract

Emerging evidence implicates an imbalance between oxidative processes and antioxidant defense, leading to oxidative stress (OS) in the pathophysiology of schizophrenia (SCZ). Trace elements, essential for neurophysiological functions and antioxidant defenses, may contribute to SCZ onset and progression when dysregulated. This study assessed the plasma levels of malondialdehyde (MDA) and erythrocyte glutathione peroxidase (GPX1) activity in Algerian patients with SCZ. It also measured the plasma concentrations of copper (Cu), zinc (Zn), and selenium (Se), as well as the Cu/Zn, Cu/Se, and Zn/Se ratios. These parameters were studied to evaluate their potential as peripheral biomarkers of central OS. A total of 42 male patients and 54 age- and sex-matched controls were enrolled. The patients were recruited from a charitable facility. Trace element levels were determined using a polarographic analyzer. MDA concentrations in plasma and GPX1 activity in erythrocytes were measured using spectrophotometric methods. Plasma MDA levels were higher in patients than in controls ($0.748 \pm 0.117 \mu\text{mol/L}$ vs $0.655 \pm 0.080 \mu\text{mol/L}$; $p < 0.05$), and GPX1 activity was lower in patients ($86.17 \pm 14.95 \text{ U/gHb}$ vs $111.20 \pm 22.65 \text{ U/gHb}$; $p < 0.05$). Plasma Cu, Zn, and Se levels were lower in patients, and the Cu/Zn, Cu/Se, and Zn/Se ratios were higher than in controls ($p < 0.05$). The logistic regression model identified the Cu/Se ratio as a factor associated with SCZ risk (OR = 1.535; 95% CI = 1.046–2.254; $p = 0.029$). Elevated MDA, reduced GPX1 activity, and trace element imbalance may be linked to OS in Algerian patients. The Cu/Se ratio is emerging as a potential peripheral biomarker associated with SCZ.

Keywords Schizophrenia · Malondialdehyde · Erythrocyte glutathione peroxidase · Trace elements · Cu/Se ratio

Introduction

Schizophrenia (SCZ) is a severe and chronic psychiatric disorder characterized by a wide range of symptoms and long-term functional impairment. It profoundly affects behavior and cognitive processing, leading to altered perception of reality [1]. The disorder typically manifests during adolescence or early adulthood, with a global prevalence of approximately 1% [2]. In Algeria, SCZ accounts for nearly 7% of all chronic diseases and affects an estimated 0.5% of the population [3].

Due to its high oxygen consumption, the brain is particularly susceptible to oxidative damage, making oxidative stress (OS) a central hypothesis in the pathophysiology of SCZ. This vulnerability is exacerbated by the limited activity of the antioxidant defense system and a high content of easily oxidized membrane polyunsaturated fatty acids [1].

✉ Latefa Saidane
 saidanelatefa@gmail.com; latefa.saidane@univ-tlemcen.dz

¹ Analytical Chemistry and Electrochemistry Laboratory, Department of Biology, University of Abou Bekr Belkaid, 13000 Tlemcen, Algeria

² Analytical Chemistry and Electrochemistry Laboratory, Department of Chemistry, University of Abou Bekr Belkaid, 13000 Tlemcen, Algeria

³ Physiology, Physiopathology and Biochemistry of Nutrition Laboratory, Department of Biology, University of Abou Bekr Belkaid, 13000 Tlemcen, Algeria

⁴ Division of Adults, Hospital Center of Rouvray, 76600 Rouen, France

Under normal physiological conditions, reactive oxygen species (ROS) are produced in the brain for redox signaling [4]. In the case of an imbalance in redox homeostasis, excessive production of ROS promotes lipid peroxidation, further exacerbating oxidative damage in neural tissue [1]. Additionally, other pathological mechanisms have been reported in OS, including mitochondrial and neuroglial dysfunction, neuroinflammation, abnormalities in fast-spiking gamma-aminobutyric acid (GABA) interneurons, and hypoactivity of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors, which are crucial for glutamatergic and dopaminergic signaling. These disruptions contribute significantly to the manifestation of psychotic symptoms in SCZ [1, 5].

Malondialdehyde (MDA) levels in patients with SCZ serve as a biomarker of peroxidative damage to membrane phospholipids resulting from interactions with ROS. As a final product of lipid peroxidation, elevated MDA concentrations in cerebrospinal fluid and plasma are indicative of increased OS [6].

In small amounts, trace elements are important for human health. In the central nervous system (CNS), they play a role in maintaining enzyme activities, mitochondrial functions, neurotransmission, myelination, synaptogenesis, and plasticity [7]. Imbalances in metal levels have been suggested to contribute to the pathophysiology of various brain disorders, including SCZ [8]. Among them, copper (Cu) and zinc (Zn) have been widely studied; selenium (Se), in contrast, has been relatively less investigated [8]. Cu serves as a cofactor for several metalloenzymes, including cytochrome C oxidase and tyrosine hydroxylase, which catalyzes the conversion of L-tyrosine into L-DOPA. Additionally, Cu is a cofactor for dopamine β -hydroxylase, an enzyme involved in the synthesis of dopamine and norepinephrine, both of which play key roles in neurotransmission and cognitive function [9].

The maintenance of Zn homeostasis is essential for the central nervous system, where Zn^{2+} is abundantly distributed and accumulates in presynaptic vesicles. Synaptic Zn^{2+} is crucial for neural transmission, playing a key role in neurogenesis, cognition, memory, and learning. Emerging evidence suggests that disruptions in Zn homeostasis are linked to several central nervous system disorders, including SCZ [10]. Moreover, Cu and Zn are essential cofactors for the antioxidant enzyme superoxide dismutase 1 (SOD1), which is localized in the cytosol [11].

Se plays a fundamental role in the antioxidant defense system by modulating cellular redox homeostasis and counteracting OS through its integration into selenoproteins. These proteins are essential for preserving neuronal integrity and ensuring optimal brain function [12, 13]. Glutathione peroxidase 1 (GPX1) is one of five known selenoprotein isoforms (GPX1 to GPX4 and GPX6), all of which contain the amino acid selenocysteine at their active site. GPX1, an important antioxidant enzyme, is present in both the

cytoplasm and mitochondria of mammalian cells [14], where it reduces hydrogen peroxide (H_2O_2) and helps maintain redox balance [15]. The selection of GPX1 as a biomarker of antioxidant status is highly relevant, as it represents the first selenoprotein to exhibit a marked transcriptional downregulation in response to moderate Se deficiency [14]. Erythrocyte GPX1 catalyzes the degradation of peroxides generated from both intracellular metabolism and exogenous sources, thereby mitigating the propagation of ROS [15]. This protective function helps safeguard other tissues against oxidative damage, making erythrocyte GPX1 a valuable peripheral biomarker of antioxidant defense in SCZ [16].

This study aims to assess the plasma concentrations of Cu, Zn, and Se, along with the Cu/Zn, Cu/Se, and Zn/Se ratios, as biomarkers of metal homeostasis and OS. Additionally, it evaluates erythrocyte GPX1 activity and plasma MDA levels as peripheral indicators of OS in patients with SCZ from Western Algeria.

Material and Methods

Study Population

This cross-sectional study was carried out in Western Algeria, precisely in the town of Maghnia (Wilaya of Tlemcen). The sample included forty-two male patients with SCZ and fifty-four male controls. All patients lived in a charitable home (Dar Elkheiria), where they were taken in charge. Each individual had a dedicated medical record. The patients, selected in collaboration with a psychiatrist, had already been hospitalized at the onset of their illness, with diagnoses established by psychiatrists based on the criteria outlined in the DSM-5 classification. They were under antipsychotic treatment. Medical data (the age of onset of SCZ, its duration, associated pathologies...) were collected from medical files. Other data (age, level of education, family situation, occupation, tobacco consumption, consanguinity, and family history of mental disorders) were collected using a questionnaire and a face-to-face interview with each patient, in the presence of staff or a guardian. For each patient, height was measured and weight was taken using an electronic scale (Inner Scan, Body composition monitor), these data were used to calculate the body mass index (BMI).

Healthy controls were sex- and age-matched to the patients, with no personal history of major medical or neurological conditions, as determined by a medical screening at enrollment. A questionnaire including sociodemographic data was completed through a personal interview. All participants and their guardians provided informed consent. The study was approved by the scientific council of the faculty as well as by the ethics and deontology committee of

the University of Tlemcen, under the Helsinki Principles Declaration.

Blood samples were collected by venipuncture after overnight fasting into lithium heparin tubes (BD Vacutainer®, Becton Dickinson, USA), and immediately placed onto ice until processing. Plasma and erythrocytes were separated by centrifugation at 1100 g using a Sigma 2-16P centrifuge for 15 min, and then they were frozen at -80°C until the analysis.

Measurement of Plasma Cu, Zn, and Se Concentrations

Plasma trace element levels were measured by differential pulse cathodic stripping voltammetry (DPCSV) using a polarographic analyzer (Metrohm, Switzerland), according to the method described by Attar et al. [17–19]. This method requires the mineralization of the samples before analysis.

For Cu and Zn mineralization, 500 μL of plasma samples was digested with 8 mL of HNO_3 ($\geq 65\%$, Honeywell-Fluka™, Darmstadt, Germany) and H_2O_2 (30%, Merck, Darmstadt, Germany) (6:2, v/v) using a microwave digestion system (Topwave, Analytik Jena, Germany). After digestion and cooling, the sample residues were dissolved in 5 mL of 0.25% nitric acid and transferred to a polyethylene tube for subsequent analysis.

The digestion method for Se was slightly different from that used for Cu and Zn. Indeed, DPCSV is an electroanalytical technique that requires Se to be in the +4 oxidation state. In this case, 500 μL of plasma was placed into a digestion vessel and treated with 8 mL of a mixture of nitric acid ($\geq 65\%$, Honeywell-Fluka™, Darmstadt, Germany) and hydrogen peroxide (30%, Merck, Darmstadt, Germany) (6:2, v/v), followed by the addition of NaCl at a concentration of 0.25 g/mL (4.3 M). After the mineralization step, the digestion vessels were cooled, and their contents were transferred into 10 mL glass volumetric flasks. The digested samples were then diluted to the mark with 0.1 M (37%, Merck, Darmstadt, Germany) to reduce Se^{6+} to Se^{4+} , as described by Toniolo et al. [20]. The accuracy and precision of the method were evaluated using 10 replicate measurements of a reference material, Seronorm™ Trace Elements Serum Level 1 (REF: 201.405, Sero AS, Billingstad, Norway). All samples and standards were analyzed in duplicate.

Precision was assessed by calculating the intra-assay coefficient of variation, which was approximately 7% for Se, 4% for Cu, and 5% for Zn, indicating good reproducibility. Accuracy was determined by comparing the measured values to the reference values of the Seronorm standard, and was approximately 95% for Se, 97% for Cu and Zn.

All chemicals and standards used were of analytical grade. Stock standard solutions of Se (1000 ppm), Cu

(1000 ppm), and Zn (1000 ppm) (atomic absorption standards; Aldrich) were used for calibration.

Evaluation of Lipid Peroxidation Status and Erythrocyte GPX1 Activity

Plasma MDA assay is the most widely used method for the determination of lipid peroxidation, especially due to its simplicity and cheapness. MDA was determined by the method of Nourooz-Zadeh [21].

Glutathione Peroxidase 1 activity was analyzed in the erythrocyte pellet according to a protocol described by Flohé and Günzler [22]. The quantity of glutathione oxidized by tert-butyl hydroperoxide (t-Bu-OOH), specific to selenodependent GPX, is measured following the enzymatic kinetics absorption of NADPH at 340 nm under the conditions of 25°C and pH of 7, on a double beam spectrophotometer SPECORD® 210 plus (Analytik Jena, Germany).

Statistical Analysis

All statistical analyses were performed with IBM SPSS Statistics software (version 25, IBM Corporation, NC, USA). Normal distribution of the data was assessed by the Shapiro–Wilk test. Results are presented as mean $\pm$ Standard Deviation ($\bar{X} \pm \sigma$) for continuous variables or percentages (%) for categorical variables. Comparison of quantitative variables was done using a two-sample independent *t*-test. Differences in the qualitative data were assessed by the chi-square test or by the Fisher's exact test for small size sample. ANOVA test was used to compare the different treatment groups in patients with regard to Cu, Zn, Se, MDA levels, and GPX1 activity.

The binary logistic regression study was conducted to determine a predictive model of SCZ associated with the measured factors. SCZ status was considered the dependent variable (coded 1 for patients and 0 for controls), with controls serving as the reference group. The OR with 95% confidence interval (CI) were calculated. Previously, a univariate analysis had been used. This step consisted in estimating the association between SCZ and each variable by performing a simple logistic regression. All variables whose degree of significance is less than 0.20 will be included in the final logistic regression model. This significance threshold of 0.20 would allow variables that could be possible confusion factors to be considered [23]. Significant differences were designated when $p < 0.05$, and no significant difference (ns) was designated when $p > 0.05$.

Results

Study Population

The sample consisted of 96 men, including 42 patients and 54 healthy controls. Their characteristics are summarized in Table 1. There were no significant differences between the

two groups regarding age, BMI, and consanguinity. Significant differences were observed regarding education level, employment status, marital status, and smoking habits. Only 17% of patients with SCZ had an education level greater than or equal to secondary school, compared to 69% of controls ($p < 0.001$). Similarly, 81% of patients were unemployed compared to 9% of controls ($p < 0.001$); 93% were single

Table 1 Characteristics of the study population

	Patients with SCZ	Controls	<i>p</i> -value
Age (years)	46.17 ± 9.84 ^a	42.46 ± 11.61 ^a	0.101^{ns}
BMI ^b (Kg/m ²)	25.19 ± 4.74 ^a	26.37 ± 3.59 ^a	0.158^{ns}
Normal (%)	41	26	
Overweight (%)	45	59	0.297^{ns}
Obese (%)	14	15	
Marital status (%)			
Single	93	22	< 0.001
Married	7	78	
Education level (%)			
< Secondary	83	31	< 0.001
≥ Secondary	17	69	
Employment (%)			
No	81	9	< 0.001
Yes	19	91	
Duration of SCZ (years)	23.29 ± 11.53 ^a		
≤ 10 years (%)	10		
> 10 years (%)	90		
Age of onset of SCZ (years)	22.74 ± 9.18 ^a	-	
Childhood (%)	19		
Adolescence (%)	24		
Adult (%)	57		
Consanguinity (%)			
Consanguineous family	24	30	0.344^{ns}
Not consanguineous family	76	70	
Family history of mental disorders (%)			
No	52	98	< 0.001
Yes	48	2	
Smoking (%)			
No	12	76	< 0.001
Yes	88	24	
Hypertension (%)			
No	93	100	0.080^{ns}
Yes	7	0	
Diabetes (%)			
No	90	100	0.034
Yes	10	0	
Treatment (%)			
FGA (classic antipsychotics)	21		
SGA (atypical antipsychotics)	32		
FGA + SGA	47		

^a $\bar{X} \pm \sigma$. ^bBMI, body mass index. ^{ns}not significant

versus 22% of controls ($p < 0.001$); and 88% were smokers compared to 24% of controls ($p < 0.001$).

In terms of clinical characteristics, the mean age of onset of SCZ was 22.74 ± 9.18 years, with a mean disease duration of 23.29 ± 11.53 years. A family history of mental disorders was reported in 48% of patients compared to 2% of controls ($p < 0.001$). Among patients, 10% had diabetes and 7% had hypertension. As for medication use, 21% of patients were treated with first-generation antipsychotics (FGA), mainly haloperidol; 32% were receiving second-generation antipsychotics (SGA), such as risperidone or olanzapine; and 47% were treated with a combination of FGA and SGA.

Plasma Levels of Trace Elements and Markers of the Oxidant/Antioxidant System

The plasma concentrations of Cu, Zn, Se, and the various ratios are presented in Table 2. The results showed that Cu, Zn, and Se levels were significantly lower in patients with SCZ compared to healthy controls ($p < 0.05$). However, the Cu/Zn, Cu/Se, and Zn/Se ratios were significantly higher in patients than in controls ($p < 0.05$).

The measurement of erythrocyte GPX activity and MDA levels revealed that GPX1 activity was significantly lower in patients compared to healthy controls ($p < 0.001$), while the plasma MDA level was significantly higher in patients than in controls ($p < 0.001$).

The study population was categorized according to the international reference plasma values for Cu, Zn, and Se (Table 3). Regarding Cu, no significant difference was found between patients and controls ($p > 0.05$). All patients had Cu levels within the reference range (0.6–1.4 $\mu\text{g/L}$) [24], compared with 92.1% of controls; only 7.9% of controls had elevated Cu levels.

For Zn, 56.3% of patients exhibited plasma concentrations below the reference range (0.78–1.57 $\mu\text{g/L}$) [25], compared to 28.9% of controls ($p < 0.05$).

Table 3 Distribution of trace element concentrations in the study population according to international reference ranges

	Patients	Controls	<i>p</i> -value	References
Cu (mg/L)				
Cu < 0.6 (n%)	0	0	0.154 ns	[24]
0.6 < Cu < 1.4 (n%)	100	92.1		
Cu $\geq$ 1.4 (n%)	0	7.9		
Zn (mg/L)				
Zn < 0.78 (n%)	56.3	28.9	0.019	[25]
0.78 < Zn < 1.57 (n%)	43.8	71.1		
Zn $\geq$ 1.57 (n%)	0	0		
Se ($\mu\text{g/L}$)				
Se < 70 (n%)	76.2	22.7	0.001	[26]
Se $\geq$ 70 (n%)	23.8	77.3		
Optimal Se level for GPX1 activity ($\mu\text{g/L}$)				
89 < Se $\leq$ 114 (n%)	0	4	0.337^{ns}	[27]

ns not significant

Plasma Se concentrations below 70 $\mu\text{g/L}$ are generally considered indicative of Se deficiency [26], while optimal GPX1 activity is observed within the range of 89–114 $\mu\text{g/L}$ [26]. In our study, only 4% of controls reached the optimal Se level. Se deficiency was significantly more prevalent in patients (76.2%) compared to controls (22.7%) ($p < 0.05$).

Trace Elements and Oxidative Stress Markers According to Treatment Type

Table 4 presents plasma concentrations of Cu, Zn, Se, and MDA, as well as GPX1 activity, stratified by treatment type. No statistically significant differences were detected among the treatment groups ($p > 0.05$).

Table 2 Plasma trace elements, MDA levels, and erythrocyte GPX1 activity in patients and controls

	Patients	Controls	<i>p</i> -value
Se ($\mu\text{g/L}$)	63.90 ± 6.02	78.55 ± 7.21	< 0.001
Cu (mg/L)	1.21 ± 0.08	1.28 ± 0.10	0.005
Zn (mg/L)	0.74 ± 0.11	0.84 ± 0.11	0.001
Cu/Zn	1.67 ± 0.29	1.54 ± 0.17	0.034
Cu/Se	19.17 ± 2.52	16.50 ± 2.13	< 0.001
Zn/Se	11.73 ± 2.22	10.76 ± 1.42	0.038
GPX1 (U/gHb)	86.17 ± 14.95	111.20 ± 22.65	< 0.001
MDA ($\mu\text{mol/L}$)	0.748 ± 0.117	0.655 ± 0.080	< 0.001

Table 4 Comparison of trace element levels and oxidant/antioxidant markers by treatment type in patients

Parameters	FGA	SGA	FGA + SGA	<i>p</i> -value
Cu (mg/L)	1.19 ± 0.03	1.18 ± 0.09	1.24 ± 0.08	0.085^{ns}
Zn (mg/L)	0.73 ± 0.13	0.74 ± 0.12	0.749 ± 0.106	0.933^{ns}
Se ($\mu\text{g/L}$)	62.14 ± 6.57	62.95 ± 7.22	65.26 ± 5.12	0.441^{ns}
GPX1 (U/gHb)	88.43 ± 13.02	87.91 ± 14.08	84.01 ± 16.71	0.709^{ns}
MDA ($\mu\text{mol/L}$)	0.756 ± 0.147	0.726 ± 0.108	0.759 ± 0.113	0.745^{ns}

ns not significant

Predictive Models of the Association Between Schizophrenia and the Studied Parameters

The results of the binary logistic regression models are presented in Table 5. The first model showed that both the MDA factor and the high Cu/Se ratio are significantly associated with the risk of SCZ (MDA: OR = 1.008; 95% CI = 1.001–1.016; $p = 0.030$; Cu/Se: OR = 1.535; 95% CI = 1.046–2.254; $p = 0.029$). Additionally, GPX1 activity was significantly retained as a protective factor, with an odds ratio of 0.925 (95% CI = 0.870–0.984; $p = 0.014$). Furthermore, the model showed that individuals with a secondary education level or higher were less likely to be classified at risk for SCZ compared to those with lower secondary education (OR = 10.381; 95% CI = 1.963–54.901). The second model, adjusted for family history of mental disorders and smoking, showed that individuals with a family history of psychiatric disorders are significantly more likely to develop SCZ (OR = 14.625; 95% CI = 1.016–210.568; $p = 0.049$). Additionally, the model showed a significant association between smoking status and SCZ (OR = 20.233; 95% CI = 2.048–199.934; $p = 0.010$). However, the association between MDA and the pathology, as well as the protective effect of GPX1 activity, lost their significance. Nevertheless, the risk associated with the Cu/Se ratio tends to increase.

Discussion

OS has become an important focus in SCZ pathophysiology research, due to its potential contribution to neuronal damage and disease progression. Consistent with previous findings [1, 4], our study observed increased plasma MDA levels along with reduced erythrocyte GPX activity. This decrease, also reported in most studies of patients with SCZ, highlights a significant redox imbalance [28–32].

MDA is recognized as the most abundant aldehyde resulting from lipid peroxidation. Elevated MDA levels observed in patients with SCZ can serve as a marker of oxidative damage to membrane phospholipids. This peroxidative process may ultimately compromise neuronal membrane stability, leading to disruptions in cell signaling, including neurotransmitter release and uptake [6].

Furthermore, plasma concentrations of Cu, Zn, and Se were significantly lower in patients compared to controls, along with increased ratios of these elements, further suggesting disrupted trace element homeostasis.

Peripheral markers may reflect central oxidative changes. This is supported by evidence showing that exosomes can cross the blood–brain barrier (BBB) via transcytosis [33, 34]. Furthermore, BBB permeability is known to be altered under pathological conditions such as inflammation and SCZ, which may facilitate enhanced bidirectional exchange between the peripheral system and the CNS [35].

Free radicals play physiological roles in neuroregulation, and several mediators and hormones have the

Table 5 Results of the multivariate analysis

	Coefficients	OR	IC 95%	<i>p</i> -value
<i>Model 1</i>				
Constant	−7.307	0.001		0.185
GPX1 (U/gHb)	−0.078	0.925	(0.870–0.984)	0.014
MDA (μmol/L)	0.008	1.008	(1.001–1.016)	0.030
Cu/Se	0.429	1.535	(1.046–2.254)	0.029
Education level				
<Secondary	2.340	10.381	(1.963–54.901)	0.006
≥Secondary [Reference]				
<i>Model 2 (adjusted)</i>				
Constant	−11.287			0.121
GPX1 (U/gHb)	−0.068	0.934	0.850–1.027	0.157
MDA (μmol/L)	0.006	1.006	0.996–1.016	0.224
Cu/Se	0.585	1.796	0.990–3.258	0.050
Family history of mental disorders	2.683	14.625	1.016–210.568	0.049
Smoking	3.007	20.233	2.048–199.934	0.010
Education level				
<Secondary	1.855	6.389	0.605–67.407	0.123
≥Secondary [Reference]				

OR odds ratio, CI confidence interval

capacity to generate ROS [36]. However, neurons possess relatively weak antioxidant defenses compared to other cell types, making them particularly vulnerable to oxidative damage [36]. These ROS, in addition to their regulatory functions, activate redox-sensitive transcription factors such as NF- κ B, which induce the release of pro-inflammatory cytokines, including IL-6 and TNF- α [35]. These cytokines, in turn, further enhance ROS generation, establishing a self-perpetuating loop that disrupts the BBB and amplifies neuro-inflammatory processes. This interplay likely contributes to the neurobiological disturbances observed in SCZ [35].

Se, at adequate levels, is essential for maintaining CNS homeostasis, as its deficiency can lead to irreversible neuronal damage and cognitive disorders [37]. In our study, we confirmed significantly lower plasma Se levels in patients with SCZ, consistent with previous reports [38–42], with 76.2% of patients exhibiting Se concentrations below the deficiency threshold ($<70 \mu\text{g/L}$), compared to only 22.7% of the control group ($p < 0.05$).

Elevated plasma Cu levels have been frequently reported in various psychiatric disorders, including SCZ and bipolar disorders [43–45]. This dysregulation may reflect altered Cu metabolism or impaired antioxidant defense mechanisms. Cu plays a dual role in the brain, being essential for enzymatic functions but also redox-active, which allows it to participate in Fenton-like reactions that generate ROS and promote OS [46]. In addition, studies have shown that increased Cu concentrations in patients with SCZ are correlated with TNF- α gene and protein expression and may exacerbate SCZ severity through inflammatory cytokines [47].

Interestingly, Cu deficiency has also been associated with neuroinflammation, as evidenced by microglial and astrocytic activation in Cu-deficient mice, highlighting the importance of tightly regulated Cu homeostasis for maintaining brain health [48].

In our study, although plasma Cu levels were lower in patients compared to controls, they remained within internationally accepted reference ranges ($0.60\text{--}1.40 \text{ mg/L}$) [24]. Notably, 7.9% of the control group exceeded the upper limit.

Plasma Zn levels were also significantly reduced in our patients, consistent with the findings of the meta-analysis by Joe et al. [49]. Based on a comparison with international reference ranges ($0.78\text{--}1.57 \text{ mg/L}$) [25], we observed that 56.3% of patients had plasma Zn concentrations below the normal range, compared to 28.9% of controls. Zn deficiency may affect cognition, behavior, and glutamatergic neurotransmission pathways implicated in SCZ [50]. Altered glutamate/GABA balance may disrupt dopamine signaling, leading to neurotoxicity [51].

Moreover, Cu and Zn play a key antioxidant role through their involvement in superoxide dismutase activity. Intracellular SOD1 catalyzes the dismutation of superoxide radicals

($\text{O}_2^{\cdot-}$) into H_2O_2 [11]. The balance between these metals is therefore crucial.

The association between SOD and SCZ has been well documented. Zhang et al. [52] reported increased enzymatic activity in Chinese patients, and other studies have also observed elevated erythrocyte SOD activity in SCZ, which may lead to increased H_2O_2 levels and subsequently stimulate catalase and GPX activities [53]. In contrast, a Tunisian study reported decreased SOD activity, reflecting inconsistencies across populations [29]. Despite the important role of this enzyme in the defense against OS, its activity was not measured in our study, representing a limitation in our methodology.

Several studies suggest that expressing trace element levels as a ratio provides valuable insights into OS and inflammatory responses in neurological and other disorders [8]. In Algeria, we previously reported elevated Cu/Zn ratios in patients with bipolar disorders, attributable to increased plasma Cu concentrations relative to controls [45].

In SCZ, few studies have investigated the Cu/Zn ratios [8]. While Cu/Se has been examined in the context of acute ischemic stroke and has been associated with OS and inflammation conditions [54]. In our knowledge, it has not yet been explored in SCZ. Similarly, the Zn/Se ratio remains completely uninvestigated and may represent a potential target for future research. In our study, the Cu/Zn ratio was significantly higher in patients with SCZ than in controls, due to reduced plasma Zn levels. This result aligns with the study by Santa Cruz et al. [8], but contrasts with Yilmaz et al. [55], who reported a lower Cu/Zn ratio in SCZ patients. Similarly, Cu/Se and Zn/Se ratios were elevated in our patients. As these markers have not been previously reported in SCZ, no comparisons could be made. Under physiological conditions, serum Cu and Zn concentrations are maintained within narrow reference ranges—approximately $0.60\text{--}1.40 \text{ mg/L}$ for Cu [24] and $0.78\text{--}1.57 \text{ mg/L}$ for Zn [25]—through homeostatic mechanisms [56]. However, in cases where these mechanisms are disrupted, the redox-active nature of Cu can promote oxidative damage when not adequately balanced by Zn. A similar mechanism may be involved in Se deficiency. Schwarz et al. [57] have demonstrated a previously unknown correlation between Cu and Se status. Specifically, Cu has been shown to downregulate the mRNA expression of key selenoproteins such as GPX1 and SELENOW, indicating a transcriptional suppression. Moreover, Cu interferes with the efficiency of UGA recoding—the translational mechanism by which selenocysteine is inserted at UGA codons—thereby reducing the synthesis of functional selenoproteins. This dual interference may impair redox balance, particularly under conditions like aging or disease where the Cu/Se ratio is altered [14, 57].

Moreover, Zn and Se appear to be functionally inter-related. Rahmanto and Davies [58] have suggested that

Se-containing amino acids such as selenocysteine may influence Zn homeostasis by interacting with Zn–S clusters, thereby affecting zinc's bioavailability and antioxidant capacity. These altered trace element ratios may therefore reflect a broader shift in redox homeostasis and metal interaction networks.

Although nutritional deficiencies in Zn, Cu, and Se may increase the risk of SCZ, it is equally plausible that SCZ itself leads to altered metabolism [39]. Ultimately, human behavior, along with the development and function of the nervous system, is profoundly influenced by cumulative minor alterations [39]. Further studies are needed to elucidate the nature of these interactions more clearly and to determine their potential clinical implications in SCZ.

GPX1 and catalase are key antioxidant enzymes that degrade intracellular H_2O_2 , maintaining physiological levels (1–100 nM) [59]. In the brain, GPX1 is the primary enzyme for H_2O_2 detoxification, especially in microglia, where its expression exceeds that in neurons, this compensates for the brain's low catalase activity, mainly confined to peroxisomes [60, 61]. Like neurons, red blood cells (RBCs) are constantly exposed to oxygen and are therefore vulnerable to OS. Catalase and GPX 1 also play an important role in ROS scavenging, generated during oxygen transport [62]. Moreover, erythrocytes have been proposed as a potential peripheral model for assessing OS in the CNS. Indeed, a previous study demonstrated that OS is associated with an age-related decline in erythrocyte acetylcholinesterase activity, and suggested that RBCs may mirror neuronal alterations observed in aging and dementia [63]. These findings suggest that erythrocytes could serve as a peripheral model for studying OS in psychiatric disorders.

Beyond its antioxidant role in the brain, GPX1 exhibits neuromodulatory effects, providing neuroprotection against dopaminergic neuron loss and $A\beta(1-42)$ -induced toxicity, suggesting its potential as a therapeutic target in neurodegenerative diseases [16]. Among selenoproteins, GPX1 is considered the most sensitive to Se status [14], with optimal activity generally observed at plasma Se concentrations between 89 and 114 $\mu\text{g/L}$ [27]. In our study population, most individuals had plasma Se below this threshold, with only 4% of controls reaching adequate levels. Erythrocyte GPX activity was significantly lower in patients compared to healthy controls. This finding is consistent with previous reports showing decreased GPX activity in the blood and erythrocytes of patients with SCZ [31, 32]. Accumulating evidence underscores the need for further studies to better understand the complex regulation of GPX1 in relation to disease mechanisms and altered redox signaling.

According to some authors, the type of antipsychotic treatment may be linked to increased OS and elevated MDA levels in patients with SCZ [64]. However, we did not observe this association in our study. Flatow et al. [65]

reported that OS abnormalities in first-episode psychosis may occur independently of antipsychotic treatment. Some parameters, such as total antioxidant status, RBC catalase, and plasma nitrite, could serve as state markers for acute psychotic episodes, while others, like RBC SOD, may function as trait markers [65]. Li et al. [66] compared treatment effects between baseline and follow-up. Their findings suggest that the redox regulatory system and antioxidant enzymes may predict responses to risperidone in antipsychotic-naïve first-episode patients. Compared to controls, patients exhibited increased activities of SOD, catalase, and total antioxidant capacity, along with decreased MDA levels and GPX activity. At baseline and 12 weeks post-treatment, responders and non-responders showed a decline in GPX activity, with responders maintaining higher activity levels than non-responders at follow-up. On the other hand, it has been reported that antipsychotic treatment may decrease Cu concentrations in patients with SCZ compared to healthy controls [67]. In our cohort, patients treated with both FGA and SGA showed higher Cu levels than those in other treatment groups, although the difference was not statistically significant.

Predictive model in our study identified erythrocyte GPX activity as a protective factor, whereas both MDA levels and the Cu/Se ratio appeared to be associated with an increased risk. In addition, lower educational attainment has been observed in individuals with SCZ. In our study population, 48% of patients reported a family history of mental illness, while 88% were active smokers. When these two factors were introduced into the predictive models, MDA lost its statistical significance, whereas the risk associated with the Cu/Se ratio tended to increase. This suggests that smoking and genetic predisposition may modulate OS markers such as MDA, while the Cu/Se ratio may represent a more stable and disease-relevant redox imbalance. Smoking, which has been shown to impair Se status and exacerbate OS [68–70], could further amplify these effects, particularly in individuals with genetic vulnerability.

This study has several limitations. Recruitment of patients with SCZ was challenging due to limited accessibility and cooperation, particularly within the psychiatric care context of our region. Furthermore, all participants with SCZ were male, as recruitment was conducted in a charitable facility for men only. This may possibly limit the generalizability of our findings to female patients and to individuals living under different conditions. In addition, dietary intake was not controlled for in our analysis and may represent a confounding factor, particularly with respect to trace elements. Although preliminary data from a dietary survey did not show significant differences between patients and controls in Se intake, this aspect warrants further investigation.

Conclusion

This study highlights the potential relevance of erythrocyte GPX activity, plasma MDA levels, and trace element ratios as peripheral biomarkers of oxidative stress in schizophrenia. Among these, an elevated Cu/Se ratio emerged as a possible factor associated with the disease. Predictive modeling indicates that these biomarkers may be influenced by both underlying genetic vulnerability and environmental factors such as smoking, which may support their potential relevance in personalized approaches to care.

Given the limited research in this area, further studies are warranted to better elucidate their clinical implications and to validate their usefulness in both early diagnosis and treatment monitoring. Expanding research in this field could help close a critical gap in our neurobiological understanding of SCZ and contribute to the development of more targeted and effective interventions.

Acknowledgements The authors are grateful to the patients and healthy volunteers who participated in this study as well as all the staff of Dar Elkheiria of Maghnia.

Author Contributions N.D.M. conceived the study design. L.S. and C.B. collected the sample and data via face-to-face interviews. Y.H. and H.R. performed the Cu, Zn and Se measurements. L.S. and B.G. analyzed MDA and GPX1 activity. L.S. and N.D. M. performed the statistical analysis. L.S. and M.D.S. prepared the first draft of the manuscript. N.D.M. and M.D.S. corrected the final version. All authors read and approved the final version.

Data Availability The datasets generated during and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Declarations

Ethics Approval Ethics approval for this study was performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki. Approval was granted by the scientific council of the faculty as well as the ethics and deontology committee of the University of Tlemcen (CEDUT 03/07/2018).

Consent to Participate Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Consent for Publication Not applicable.

Competing interests The authors declare no competing interests.

References

- Murray AJ, Rogers JC, Katshu MZUH et al (2021) Oxidative stress and the pathophysiology and symptom profile of schizophrenia spectrum disorders. *Front Psychiatry* 12:703452. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.703452>
- Safiri S, Noori M, Nejadghaderi SA et al (2024) The burden of schizophrenia in the Middle East and North Africa region, 1990–2019. *Sci Rep* 14:9720. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-59905-8>
- Serid MEM, Belaadi B (2022) État des lieux des troubles mentaux et de leur prise en charge en Algérie. *East Mediterr Health J* 28:532–538. <https://doi.org/10.26719/emhj.22.054>
- Lee KH, Kim UJ, Lee BH, Cha M (2025) Safeguarding the brain from oxidative damage. *Free Radic Biol Med* 226:143–157. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2024.11.019>
- Bhatt S, Upadhyay T, Patil C et al (2023) Role of oxidative stress in pathophysiological progression of schizophrenia. *Curr Psychiatry Res Rev* 19:11–27. <https://doi.org/10.2174/2666082218666220822154558>
- O H, Fö O, Eb K, et al (2021) Diagnostic performance of increased malondialdehyde level and oxidative stress in patients with schizophrenia. *Noro psikiyatri arsi vi* 58. <https://doi.org/10.29399/npa.27372>
- Scassellati C, Bonvicini C, Benussi L et al (2020) Neurodevelopmental disorders: metallomics studies for the identification of potential biomarkers associated to diagnosis and treatment. *J Trace Elem Med Biol* 60:126499. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126499>
- Santa Cruz EC, Madrid KC, Arruda MAZ, Sussulini A (2020) Association between trace elements in serum from bipolar disorder and schizophrenia patients considering treatment effects. *J Trace Elem Med Biol* 59:126467. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126467>
- Lutsenko S, Washington-Hughes C, Ralle M, Schmidt K (2019) Copper and the brain noradrenergic system. *J Biol Inorg Chem* 24:1179–1188. <https://doi.org/10.1007/s00775-019-01737-3>
- Wang B, Fang T, Chen H (2023) Zinc and central nervous system disorders. *Nutrients* 15:2140. <https://doi.org/10.3390/nu15092140>
- Banks CJ, Andersen JL (2019) Mechanisms of SOD1 regulation by post-translational modifications. *Redox Biol* 26:101270. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101270>
- Maia LB, Maiti BK, Moura I, Moura JGG (2024) Selenium—more than just a fortuitous sulfur substitute in redox biology. *Molecules* 29:120. <https://doi.org/10.3390/molecules29010120>
- Shahidin WY, Wu Y et al (2025) Selenium and selenoproteins: mechanisms, health functions, and emerging applications. *Molecules* 30:437. <https://doi.org/10.3390/molecules30030437>
- Brigelius-Flohé R, Maiorino M (2013) Glutathione peroxidases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)* 1830:3289–3303. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.11.020>
- Handy DE, Loscalzo J (2022) The role of glutathione peroxidase-1 in health and disease. *Free Radic Biol Med* 188:146–161. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.06.004>
- Sharma G, Shin E-J, Sharma N et al (2021) Glutathione peroxidase-1 and neuromodulation: novel potentials of an old enzyme. *Food Chem Toxicol* 148:111945. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111945>
- Attar T, Harek Y, Larabi LL (2014) Determination of copper in whole blood by differential pulse adsorptive stripping voltammetry. *Mediterr J Chem* 2:691–700
- Attar T, Harek Y, Dennouni-Medjati N (2013) Determination of zinc levels in healthy adults from the west of Algeria by differential pulse anodic stripping voltammetry. *J J Adv Chem* 6(1):855–860. <https://doi.org/10.24297/jac.v6i1.964>
- Attar T, Ferrah N, Dennouni N et al (2015) Serum concentration of selenium among healthy adult in the west of Algeria. *Der Pharma Chem* 7:102–104
- Toniolo R, Tubaro F, Bin S et al (2009) Single-step microwave digestion of food and biological samples for the quantitative conversion of Se into the +4 oxidation state. *Talanta* 78:753–758. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2008.12.045>

21. Nourooz-Zadeh J (1999) Ferrous ion oxidation in presence of xylenol orange for detection of lipid hydroperoxides in plasma. In: *Methods in enzymology*, vol 300. Academic Press, pp 58–62. [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(99\)99018-1](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(99)99018-1)
22. Flohé L, Günzler WA (1984) [12] Assays of glutathione peroxidase. In: *Methods in enzymology*, vol 105. Academic Press, pp 114–120. [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(84\)05015-1](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(84)05015-1)
23. El Sanharawi M, Naudet F (2013) Comprendre la régression logistique. *J Fr Ophthalmol* 36:710–715. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2013.05.008>
24. Caroli S, Alimonti A, Coni E et al (1994) The assessment of reference values for elements in human biological tissues and fluids: a systematic review. *Crit Rev Anal Chem* 24:363–398. <https://doi.org/10.1080/10408349408048824>
25. Ivanova ID, Pal A, Simonelli I et al (2022) Evaluation of zinc, copper, and Cu:Zn ratio in serum, and their implications in the course of COVID-19. *J Trace Elem Med Biol* 71:126944. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2022.126944>
26. Combs GF (2015) Biomarkers of selenium status. *Nutrients* 7:2209–2236. <https://doi.org/10.3390/nu7042209>
27. Vidović B, Dordević B, Milovanović S et al (2013) Selenium, zinc, and copper plasma levels in patients with schizophrenia: relationship with metabolic risk factors. *Biol Trace Elem Res* 156:22–28. <https://doi.org/10.1007/s12011-013-9842-1>
28. Altuntas I, Aksoy H, Coskun I et al (2000) Erythrocyte superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities, and malondialdehyde and reduced glutathione levels in schizophrenic patients. *Clin Chem Lab Med* 38:1277–1281. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2000.201>
29. Ben Othmen L, Mechri A, Fendri C et al (2008) Altered antioxidant defense system in clinically stable patients with schizophrenia and their unaffected siblings. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32:155–159. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.08.003>
30. Padurariu M, Ciobica A, Dobrin I, Stefanescu C (2010) Evaluation of antioxidant enzymes activities and lipid peroxidation in schizophrenic patients treated with typical and atypical antipsychotics. *Neurosci Lett* 479:317–320. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.05.088>
31. Tsugawa S, Noda Y, Tarumi R et al (2019) Glutathione levels and activities of glutathione metabolism enzymes in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol* 33:1199–1214. <https://doi.org/10.1177/0269881119845820>
32. Djordjević VV, Kostić J, Krivokapić Ž et al (2022) Decreased activity of erythrocyte catalase and glutathione peroxidase in patients with schizophrenia. *Medicina (Kaunas)* 58:1491. <https://doi.org/10.3390/medicina58101491>
33. Abdelsalam M, Ahmed M, Osaid Z et al (2023) Insights into exosome transport through the blood-brain barrier and the potential therapeutic applications in brain diseases. *Pharmaceuticals (Basel)* 16:571. <https://doi.org/10.3390/ph16040571>
34. Wu S, Shang X, Guo M et al (2024) Exosomes in the diagnosis of neuropsychiatric diseases: a review. *Biology* 13:387. <https://doi.org/10.3390/biology13060387>
35. Tomasik J, Rahmouni H, Guest PC, Bahn S (2016) Neuroimmune biomarkers in schizophrenia. *Schizophr Res* 176:3–13. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.07.025>
36. Ermakov EA, Dmitrieva EM, Parshukova DA et al (2021) Oxidative stress-related mechanisms in schizophrenia pathogenesis and new treatment perspectives. *Oxid Med Cell Longev* 2021:8881770. <https://doi.org/10.1155/2021/8881770>
37. Dominiak A, Wilkaniec A, Wroczyński P, Adamczyk A (2016) Selenium in the therapy of neurological diseases. Where is it going? *Curr Neuropharmacol* 14:282–299. <https://doi.org/10.2174/1570159x14666151223100011>
38. Liu T, Lu Q-B, Yan L et al (2015) Comparative study on serum levels of 10 trace elements in schizophrenia. *PLoS One* 10:e0133622. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133622>
39. Cai L, Chen T, Yang J et al (2015) Serum trace element differences between schizophrenia patients and controls in the Han Chinese population. *Sci Rep* 5:15013. <https://doi.org/10.1038/srep15013>
40. Li Z, Liu Y, Li X et al (2018) Association of elements with schizophrenia and intervention of selenium supplements. *Biol Trace Elem Res* 183:16–21. <https://doi.org/10.1007/s12011-017-1105-0>
41. Baj J, Forma A, Sitarz E et al (2020) Beyond the mind-serum trace element levels in schizophrenic patients: a systematic review. *Int J Mol Sci* 21:9566. <https://doi.org/10.3390/ijms21249566>
42. Jamilian H, Ghaderi A (2021) The effects of probiotic and selenium co-supplementation on clinical and metabolic scales in chronic schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Biol Trace Elem Res* 199:4430–4438. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02572-3>
43. Yanik M, Kocyigit A, Tutkun H et al (2004) Plasma manganese, selenium, zinc, copper, and iron concentrations in patients with schizophrenia. *Biol Trace Elem Res* 98:109–117. <https://doi.org/10.1385/BTER:98:2:109>
44. Saghazadeh A, Mahmoudi M, Shahrokhi S et al (2020) Trace elements in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of 39 studies (N = 5151 participants). *Nutr Rev* 78:278–303. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz059>
45. Chebieb I, Medjati ND, Harek Y et al (2024) Imbalance of plasma copper and zinc levels and the association between the Cu/Zn ratio and lipid peroxidation in Algerian bipolar patients. *Biol Trace Elem Res* 202:2450–2456. <https://doi.org/10.1007/s12011-023-03858-y>
46. Gromadzka G, Tarnacka B, Flaga A, Adamczyk A (2020) Copper dyshomeostasis in neurodegenerative diseases—therapeutic implications. *Int J Mol Sci* 21:9259. <https://doi.org/10.3390/ijms21239259>
47. Ray A, Birdi A, Nebhinani N et al (2025) Correlation between severity of schizophrenia with certain trace elements and TNF- α gene expression and its circulatory level in the population of Western India. *Biol Trace Elem Res* 203:2159–2169. <https://doi.org/10.1007/s12011-024-04301-6>
48. Zucconi GG, Cipriani S, Scattoni R et al (2007) Copper deficiency elicits glial and neuronal response typical of neurodegenerative disorders. *Neuropathol Appl Neurobiol* 33:212–225. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2006.00793.x>
49. Joe P, Petrilli M, Malaspina D, Weissman J (2018) Zinc in schizophrenia: a meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry* 53:19–24. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2018.04.004>
50. Cao B, Yan L, Ma J et al (2019) Comparison of serum essential trace metals between patients with schizophrenia and healthy controls. *J Trace Elem Med Biol* 51:79–85. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2018.10.009>
51. Cao B, Wang D, Brietzke E et al (2018) Characterizing amino-acid biosignatures amongst individuals with schizophrenia: a case-control study. *Amino Acids* 50:1013–1023. <https://doi.org/10.1007/s00726-018-2579-6>
52. Zhang XY, Zhou DF, Cao LY et al (2003) Blood superoxide dismutase level in schizophrenic patients with tardive dyskinesia: association with dyskinetic movements. *Schizophr Res* 62:245–250. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(02\)00352-3](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(02)00352-3)
53. Đorđević VV, Lazarević D, Čosić V et al (2017) Age-related changes of superoxide dismutase activity in patients with schizophrenia. *Vojnosanit Pregl* 74:31–37. <https://doi.org/10.2298/VSP141202142D>
54. Mirończuk A, Kapica-Topczewska K, Socha K et al (2021) Selenium, copper, zinc concentrations and Cu/Zn, Cu/Se molar ratios in the serum of patients with acute ischemic stroke in Northeastern

- Poland—a new insight into stroke pathophysiology. *Nutrients* 13:2139. <https://doi.org/10.3390/nu13072139>
55. Yılmaz S, Kılıç N, Kaya Ş, Taşçı G (2023) A potential biomarker for predicting schizophrenia: metallothionein-1. *Biomedicines* 11:590. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020590>
 56. Malavolta M, Piacenza F, Basso A et al (2015) Serum copper to zinc ratio: relationship with aging and health status. *Mech Ageing Dev* 151:93–100. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2015.01.004>
 57. Schwarz M, Lossow K, Schirl K et al (2020) Copper interferes with selenoprotein synthesis and activity. *Redox Biol* 37:101746. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101746>
 58. Rahmanto AS, Davies MJ (2012) Selenium-containing amino acids as direct and indirect antioxidants. *IUBMB Life* 64:863–871. <https://doi.org/10.1002/iub.1084>
 59. Di Marzo N, Chisci E, Giovannoni R (2018) The role of hydrogen peroxide in redox-dependent signaling: homeostatic and pathological responses in mammalian cells. *Cells* 7:156. <https://doi.org/10.3390/cells7100156>
 60. Power JHT, Blumbergs PC (2009) Cellular glutathione peroxidase in human brain: cellular distribution, and its potential role in the degradation of Lewy bodies in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Acta Neuropathol* 117:63–73. <https://doi.org/10.1007/s00401-008-0438-3>
 61. Lismont C, Revenco I, Franssen M (2019) Peroxisomal hydrogen peroxide metabolism and signaling in health and disease. *IJMS* 20:3673. <https://doi.org/10.3390/ijms20153673>
 62. Cho C-S, Rhee SG (2012) Inactivation of glutathione peroxidase 1 and peroxiredoxin 2 by peroxides in red blood cells. In: Hatfield DL, Berry MJ, Gladyshev VN (eds) *Selenium: its molecular biology and role in human health*. Springer, New York, NY, pp 493–503. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1025-6_39
 63. Jha R, Rizvi SI (2009) Age-dependent decline in erythrocyte acetylcholinesterase activity: correlation with oxidative stress. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 153:195–198. <https://doi.org/10.5507/bp.2009.032>
 64. Kropp S, Kern V, Lange K et al (2005) Oxidative stress during treatment with first- and second-generation antipsychotics. *JNP* 17(2):227–231. <https://doi.org/10.1176/jnp.17.2.227>
 65. Flatow J, Buckley P, Miller BJ (2013) Meta-analysis of oxidative stress in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 74:400–409. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.03.018>
 66. Li XR, Xiu MH, Guan XN et al (2021) Altered antioxidant defenses in drug-naïve first episode patients with schizophrenia are associated with poor treatment response to risperidone: 12-week results from a prospective longitudinal study. *Neurotherapeutics* 18:1316–1324. <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01036-3>
 67. Chen X, Li Y, Zhang T et al (2018) Association of serum trace elements with schizophrenia and effects of antipsychotic treatment. *Biol Trace Elem Res* 181:22–30. <https://doi.org/10.1007/s12011-017-1039-6>
 68. Kocyigit A, Erel O, Gur S (2001) Effects of tobacco smoking on plasma selenium, zinc, copper and iron concentrations and related antioxidative enzyme activities. *Clin Biochem* 34:629–633. [https://doi.org/10.1016/S0009-9120\(01\)00271-5](https://doi.org/10.1016/S0009-9120(01)00271-5)
 69. Ellingsen DG, Thomassen Y, Rustad P et al (2009) The time-trend and the relation between smoking and circulating selenium concentrations in Norway. *J Trace Elem Med Biol* 23:107–115. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2009.01.004>
 70. Haj Mouhamed D, Ezzaher A, Neffati F et al (2012) Étude d'un marqueur du stress oxydant chez les fumeurs : le malondialdéhyde. *Immuno-analyse Biologie Spécialisée* 27:153–158. <https://doi.org/10.1016/j.immbio.2012.04.001>

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Springer Nature or its licensor (e.g. a society or other partner) holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

CHAPITRE 3

Polymorphismes d'un seul nucléotide des gènes codant pour les sélénoprotéines (GPX1 rs1050450 et SEPP1 rs3877899) : impact sur le statut en sélénium chez des patients atteints de schizophrénie

Résumé

De nombreuses études ont rapporté un déficit en sélénium (Se) chez les patients atteints de schizophrénie (SCZ). Le Se est un élément trace essentiel, constituant clé de la glutathion peroxydase érythrocytaire (GPx-1) et de la sélénoprotéine P (SePP). Les variations génétiques des gènes GPX1 et SEPP1 peuvent influencer le statut en Se et potentiellement la susceptibilité à la SCZ. La présente étude vise à examiner l'association entre les polymorphismes rs1050450 (GPX1) et rs3877899 (SEPP1) et le risque de SCZ chez la population de la ville de Maghnia. Une étude transversale cas-témoins a été menée auprès de 36 patients atteints de SCZ et de 30 témoins sains appariés selon l'âge et le sexe. Le génotypage du polymorphisme rs1050450 (GPX1) a été réalisé par RFLP-PCR, tandis que le génotypage de rs3877899 (SEPP1) a été effectué par séquençage de nouvelle génération (NGS).

Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes en termes de fréquences génotypiques ou alléliques pour GPX1 et SEPP1. Cependant, une association significative a été mise en évidence entre ces polymorphismes et une diminution de la concentration plasmatique en Se chez les patients atteints de SCZ ($p < 0,05$). En revanche, aucun lien n'a été trouvé entre ces polymorphismes et l'activité enzymatique de la GPx-1 ($p > 0,05$).

En conclusion, ces résultats suggèrent que rs1050450 (GPX1) et rs3877899 (SEPP1) influencent le statut en Se, mais ne semblent pas être associés à la susceptibilité à la SCZ ni au métabolisme enzymatique de la GPx-1.

Mots clés : Schizophrénie, Glutathion Peroxydase 1, Sélénoprotéine P, Polymorphismes d'un seul nucléotide, rs1050450 (GPX1), rs3877899 (SEPP1).

1. Introduction

Les facteurs de risque de la schizophrénie (SCZ) sont multiples et incluent à la fois la susceptibilité génétique et les facteurs environnementaux. La prédisposition génétique influence notamment les voies de signalisation impliquées dans le système immunitaire et le fonctionnement synaptique (**Kezai et al. 2020**). Par ailleurs, les mécanismes du stress oxydatif jouent également un rôle dans plusieurs troubles mentaux, y compris la SCZ. Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) sont à l'origine du stress oxydatif, pouvant induire des processus inflammatoires et des lésions cellulaires importantes en raison des dommages causés à l'ADN (**Bai et al. 2013**).

Le stress oxydatif est le résultat d'un déséquilibre entre le processus oxydatif et le système antioxydant. Malondialdéhyde (MDA) est le produit secondaire de la peroxydation lipidique.

Le taux élevé de MDA est considérée comme un signe de dommages aux phospholipides membranaires des neurones chez les patients SCZ (**Piatokina et al. 2022**).

La glutathion peroxydase érythrocytaire (GPx-1) est l'une des enzymes antioxydantes les plus importantes qui catalyse la dégradation du H_2O_2 en eau et en alcool, empêchant la propagation des dommages oxydatifs à l'ADN, aux protéines et aux lipides en détoxifiant les H_2O_2 et les hydroperoxydes (ROOH) (**Tran et al. 2017**). Le H_2O_2 ne constitue pas en lui-même une espèce radicalaire hautement réactive, mais il agit comme précurseur de dérivés beaucoup plus délétères, en particulier le radical hydroxyle ($\bullet OH$), considéré comme l'un des principaux responsables des dommages oxydatifs au niveau cellulaire. En outre, cette enzyme joue un rôle majeure dans la protection des neurones contre le stress oxydatif (**Power and Blumbergs 2009**). En effet, il a même été démontré que la déficience en GPx-1 endothéliale perturbe l'équilibre redox dans les cellules endothéliales cérébrales, entraînant une surproduction de ROS, une altération des protéines des jonctions serrées (occludine, claudines, ZO-1), l'activation des métalloprotéinases matricielles et une augmentation de la perméabilité endothéliale, compromettant ainsi l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique (BHE) (**Handy and Loscalzo 2022; Sugiyama et al. 2023**).

La GPx-1 est une sélénoprotéine intracellulaire exprimée de manière ubiquitaire. La synthèse des sélénoprotéines dépend étroitement de la concentration en sélénium (Se). Il a été rapporté que certains polymorphismes nucléotidiques simples (SNP) dans les gènes codant pour les sélénoprotéines peuvent influencer la concentration globale en Se ainsi que le taux de synthèse de ces protéines en réponse à l'apport alimentaire, ce qui pourrait compromettre leurs rôles protecteurs vis-à-vis du stress oxydatif (**Almond et al. 2018**).

Le gène humain GPX1 est localisé sur le chromosome 3p21.3 et comprend deux exons dans une région d'environ 1,42 kb (**Shinkai et al. 2004**). Un SNP du gène GPX1, situé au nucléotide 593, correspond à une substitution cytosine-par-thymine (C>T) (rs1050450) au codon 200 de l'exon 2, entraînant la substitution de la proline (Pro) par la leucine (Leu), connue sous le nom de polymorphisme Pro200Leu (**Hong et al. 2013; Wang et al. 2017**). Ce polymorphisme influence l'activité érythrocytaire de la GPx-1, laquelle reflète en grande partie son niveau d'expression (**Méplan et al. 2013**).

La sélénoprotéine P (SePP1) constitue le principal transporteur du Se dans le sang, assurant son acheminement vers divers tissus, y compris le cerveau. Sa synthèse est dépendante de la

disponibilité en Se, et elle se distingue des autres sélénoprotéines par la présence unique de dix résidus de sélénocystéine (Sec) **(Torres et al. 2021)**.

Le gène SEPP1, localisé sur le chromosome 5q31, est constitué de six exons **(Gharipour et al. 2019)**. Le polymorphisme SEPP1 rs3877899 (G>A), situé dans la séquence codante, entraîne une substitution de l'alanine par la thréonine au codon 234 (Ala234Thr) **(Geybels et al. 2013)**. L'allèle G de ce polymorphisme favorise la production d'une isoforme de 60 kDa riche en Se, tandis que l'allèle A conduit à une isoforme de 50 kDa relativement appauvrie en Se **(Karunasinghe et al. 2012)**.

Compte tenu du rôle majeur du Se dans le fonctionnement cérébral et de l'absence d'une étiologie clairement définie de la SCZ, de nombreuses études ont exploré l'éventuel lien entre différentes variantes du gène GPX1 et la SCZ. Toutefois, l'implication de ce gène dans la physiopathologie de la maladie demeure incertaine **(Tran et al. 2017)**. Dans ce contexte, la présente étude a sélectionné les polymorphismes GPX1 rs1050450 et SEPP1 rs3877899 afin d'évaluer leurs associations potentielles avec la SCZ au niveau d'une population de l'Ouest Algérien.

2. Matériel et méthodes

2.1. Population d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle transversale réalisée sur 36 patients atteints de SCZ et 30 individus sains (témoins). La plupart des patients (32 hommes) vivaient dans une maison de bienfaisance (Dar Elkheiria), où ils étaient pris en charge, alors que 4 femmes ont été recrutés au niveau de cabinet de consultation (neuropsychiatre). Chaque patient avait son propre dossier médical. Les patients avaient déjà été hospitalisés au début de la maladie, et le diagnostic posé par les psychiatres selon la classification du DSM-IV. La sélection des patients avait été réalisée en présence d'un psychiatre en juillet 2019. Les témoins sains appartiennent à la même tranche d'âge que les patients atteints de SCZ et n'ont pas d'antécédents de pathologies ou de troubles psychiatriques. Un questionnaire comprenant les données sociodémographiques était rempli grâce à un entretien personnel avec le patient, en présence du tuteur et du personnel de santé qui leur administre les médicaments.

Tous les participants et leurs tuteurs ont donné leur consentement éclairé. Cette étude a été approuvée par le conseil scientifique de la faculté ainsi que par le comité d'éthique et de déontologie de l'université de Tlemcen, conformément à la déclaration des principes d'Helsinki.

2.2. Génotypage des polymorphismes

Les échantillons de sang ont été prélevés par ponction veineuse pour chaque participant dans un tube contenant de l'EDTA et conservé à -80 °C jusqu'à l'extraction de l'ADN.

L'extraction de l'ADN génomique a été réalisée selon la technique NaCl dite salting out (**Miller et al. 1988**). La détection des SNPs, incluant GPX1 rs1050450 et SEPP1 rs3877899, a été effectuée par une stratégie d'amplification basée sur la PCR (voir détails en annexe). La qualité et la quantité de l'ADN génomique extrait ont été déterminées à l'aide d'un spectrophotomètre Nanodrop (Thermo Scientific, Waltham, MA, USA).

Pour le gène GPX1, l'analyse a été réalisée par la technique RFLP (Polymorphisme de Longueur de Fragments de Restriction) à l'aide de l'enzyme de restriction *ApaI*. Les amorces spécifiques de la PCR ont été conçues à l'aide d'outils bioinformatiques : Forward primer 5'-CTTTGAGAAGTTCCTGGTGGG-3' et reverse primer 5'TGCTGGTCCTGTTGATCCC-3'.

Les produits de PCR ont été vérifiés par électrophorèse sur gel d'agarose à 1 %. Les fragments obtenus présentaient des tailles de 88 pb, 166 pb et 278 pb. Le génotype CC correspond à la forme homozygote sauvage (88 et 166 pb), le génotype CT à la forme hétérozygote (88, 166 et 278 pb), tandis que le génotype TT correspond à la forme homozygote mutée (278 pb). Par ailleurs, un petit fragment supplémentaire de 24 pb, issu de la digestion enzymatique, n'était pas visualisé sur gel d'agarose en raison de sa faible taille.

La détermination du polymorphisme rs3877899 dans le gène SEPP1 a été réalisée par séquençage des amplicons utilisant la technologie de séquençage de nouvelle génération (NGS) (voir détails en annexe). Les amorces utilisées construites par bioinformatique sont : 5'-ATGTCGACAATGGCAGCATC-3', R: 5'-ACTCCATCGCCTCATTACCA -3'.

2.3. Analyses Statistiques

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel « IBM SPSS Statistics 25 ». Graph Pad Prism 9.3.1 (CA, États-Unis) a été utilisé pour visualiser les données. La distribution normale des valeurs quantitatives a été évaluée par le test de Shapiro-Wilk et les résultats ont été exprimés en moyenne $\pm$ un écart-type ($\bar{X} \pm \sigma$) ou en médiane (Q1 ; Q3). Le test *t* de Student a été utilisé pour comparer les moyennes. Les variables qualitatives sont exprimées en pourcentages (%). Leur comparaison a été réalisée par le test Khi-deux ou le test exact de Fisher. Les valeurs de *p*-value < 0,05 ont été considérées comme statistiquement significatives.

3. Résultats

3.1. Population d'étude

La population étudiée comprenait 66 individus, 36 cas et 30 témoins sains de l'Ouest Algérien. Le tableau 1 décrit les données sociodémographiques et cliniques de la population d'étude. Les patients étaient majoritairement des hommes (88,9% de cas vs 69,6% de témoins). L'âge et l'IMC ne présentaient aucune différence significative entre les deux groupes (*p*>0,05). En revanche, une différence significative a été observée concernant le niveau d'éducation (*p* < 0,001). La majorité des patients avaient un niveau d'instruction inférieur au secondaire, 11,1 % seulement avaient atteint au moins le niveau secondaire (vs 56,5 % des témoins). Par ailleurs, 75 % des patients étaient sans profession (vs 21,7 % des témoins) et 94,4 % étaient célibataires (vs 34,8 % des témoins). Nos données ont également montré une différence significative de la consommation de tabac entre les deux groupes (*p* < 0,001), avec 88,9 % de patients fumeurs contre 21,7 % des témoins. En ce qui concerne les caractéristiques cliniques, la moyenne d'âge d'apparition de la schizophrénie était de $22,56 \pm 8,19$ ans. La valeur médiane de l'ancienneté de la SCZ était 20,00 ans (15,00 ; 32,75) ans. Environ 46,9 % des patients présentaient des antécédents familiaux (vs 0% de témoins) et 22,6 % étaient issus d'un mariage consanguin (vs 21,7% de témoins, *P*>0,05). On observe que 63,9% des patients sont diagnostiqués avec la SCZ paranoïde, 25% avec la SCZ indifférencié, 8,3 % avec la SCZ désorganise et 2,8 % avec la SCZ catatonique.

Tableau 3.1. Caractéristiques générales de la population d'étude

	Patients	Témoins	p-value
Moyenne d'âge (ans) ^a	45,11±11,71	40,39± 9,49	0,111
Sexe (%)			
Homme	88,9	69,6	0,066
Femme	11,1	30,4	
IMC (Kg/m²) ^a	25,02 ± 4,77	26,86± 4,05	0,133
Statut marital (%)			
Célibataire	94,4	34,8	<0,001
Marié	5,6	65,2	
Niveau d'instruction (%)			
<Secondaire	88,9	43,5	<0,001
≥Secondaire	11,1	56,5	
Profession (%)			
Non	75,0	21,7	<0,001
Oui	25,0	78,3	
Consanguinité			
Non	77,4	78,3	0,605
Oui	22,6	21,7	
ATCD familiaux			
Non	53,1	100	<0,001
Oui	46,9	0	
Tabagisme (%)			
Non	11,1	78,3	<0,001
Oui	88,9	21,7	
Age de début de SCZ (ans) ^a	22,56 ± 8,19	-	
Ancienneté de la SCZ (ans)	20,00 (15,00 ; 32,75)	-	
Médiane (Q1 ; Q3)			
Type de SCZ (%)		-	
Catatonique	2,8		
Disorganisé	8,3		
Indifférenciée	25,0		
Paranoïde	63,9		

a : $\bar{X} \pm \sigma$; IMC : Indice de la masse corporelle ; ATCD familiaux : antécédant familiaux, Q: quartile

3.2. Equilibre de Hardy-Weinberg

Les polymorphismes (SNPs) rs1050450 et rs3877899 ont été génotypés par PCR-RFLP et NGS respectivement. Le tableau 2 décrit les résultats des estimations de l'équilibre de Hardy-Weinberg ainsi que les fréquences des génotypes de GPX1 rs1050450 et SEPP1 rs3877899 chez les deux groupes d'étude. Ces données montrent que les deux polymorphismes (SNPs ; rs1050450 et rs3877899) étaient en accord avec l'équilibre de Hardy-Weinberg. Par conséquent, les échantillons sélectionnés étaient représentatifs de la population.

Tableau 3.2. Fréquences génotypiques de GPX1 rs1050450 et SEPP1 rs3877899 dans la population étudiée

SNP	Génotype	Observé (%)	Prévue (%)	p-value
GPX1 rs1050450	CC	54,2	47,6	0,366
	CT	30,5	42,8	
	TT	15,3	9,6	
SEPP rs3877899	GG	50,8	54,4	0,591
	AG	45,8	38,7	
	AA	3,4	6,9	

3.3. La distribution des génotypes et des fréquences alléliques dans la population d'étude

Le tableau 3 présente la distribution des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme GPX1 (rs1050450) chez les cas et les témoins. Les résultats indiquent que la distribution des génotypes de rs1050450 ne différait pas significativement entre les deux groupes ($p > 0,05$), de même que pour les allèles C/T ($OR = 1,42$; $IC\ 95\ \% = 0,62 - 3,22$; $p = 0,404$). L'évaluation des fréquences de GPX1 rs1050450 selon les modèles dominants et récessifs n'a pas non plus révélé de différences significatives entre les patients et les témoins ($p > 0,05$). Le modèle dominant de l'allèle variant T correspond à CT + TT vs CC et le modèle récessif à TT vs CC + CT. L'allèle C (Pro) a été considéré comme l'allèle de référence, tandis que l'allèle T (Leu) a été considéré comme l'allèle variant.

Tableau 3.3. Distribution des fréquences alléliques et génotypiques du SNP du gène GPX1 chez les cas et témoins

SNP rs1050450	Cas (%)	Témoins (%)	OR	IC	p-value
CC	50	60,9	1,31	0,63 - 2,73	0,716
CT	33,3	26,1			
TT	16,7	13,0			
Allèles					
C	66,67	73,91	1,42	0,62 - 3,22	0,404
T	33,33	26,09			
Modèle dominant					
CC	50	60,9	1,56	0,53- 4,49	0,292
CT +TT	50	39,1			
Modèle récessif					
TT	16,7	13,0	1,33	0,29 - 5,95	0,505
CT + CC	83,3	87,0			

OR: Odd ratio (rapport de cote) ; IC : Intervalle de confiance à 95%

Le Tableau 4 présente la distribution des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme SEPP1 (rs3877899) chez les cas et les témoins. Les résultats montrent que la distribution de ce génotype ne différait pas significativement entre les deux groupes ($p > 0,05$), de même que pour les allèles G/A (OR = 0,706 ; IC 95 % = 0,30 – 1,62 ; $p = 0,411$).

L'évaluation de la fréquence du SEPP1 (rs3877899) selon les modèles dominants et récessifs n'a pas non plus révélé de différences significatives entre les patients et les témoins ($p > 0,05$). L'allèle G (Ala) a été considéré comme l'allèle de référence, tandis que l'allèle A (Thr) a été considéré comme l'allèle variant. Les analyses ont été réalisées selon un modèle dominant (AA+ AG vs GG) et un modèle récessif (AA vs AG + GG).

Tableau 3.4. Distribution des fréquences alléliques et génotypiques du SNP du gène SEPP1 chez les cas et témoins

SNP rs3877899	Cas (%)	Témoins (%)	OR	IC	p-value
GG	58,3	39,1	0,651	0,26 - 1,65	0,124
AG	36,1	60,9			
AA	5,6	0			
Allèles					
G	76,39	69,57	0,706	0,30 - 1,62	0,411
A	23,61	30,43			
Modèle dominant					
GG	58,3	39,1	0,459	0,15 -1,33	0,121
AG +AA	41,7	60,9			
Modèle récessif					
AA	5,6	0	0,596	0,48- 0,74	0,368
AG + GG	94,4	100			

OR: Odd ratio (rapport de cote) ; IC : Intervalle de confiance à 95%

3.4. Evaluation du statut en Se chez les cas et témoins selon le SNP rs1050450

La distribution de la teneur plasmatique en sélénium ainsi que l'activité enzymatique de la GPx-1 selon les différents génotypes du SNP rs1050450 n'a montré aucune différence significative tant chez les cas que chez les témoins ($p > 0,05$), et les résultats sont présentés sur la **Figure 1**.

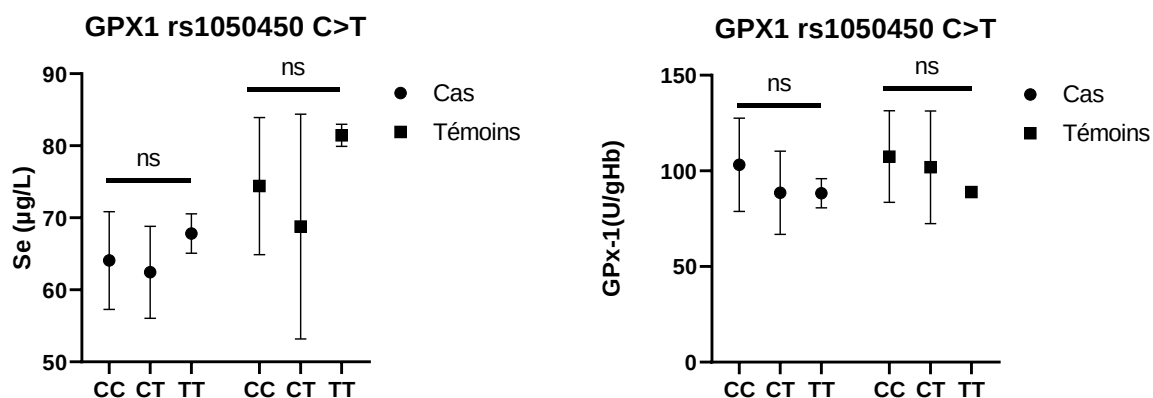


Figure 3.1. Le taux plasmatique du Se et l'activité de la GPx-1 dans la population d'étude selon le SNP rs1050450 C>T.

3.5. Evaluation du statut en Se chez les cas et témoins selon le SNP rs3877899

La distribution de la teneur plasmatique en Se et l'activité enzymatique de la GPx-1 selon les différents génotypes du SNP rs3877899 n'a montré aucune différence significative tant chez les cas que chez les témoins ($p > 0,05$). La **Figure 2** montre les résultats obtenus.

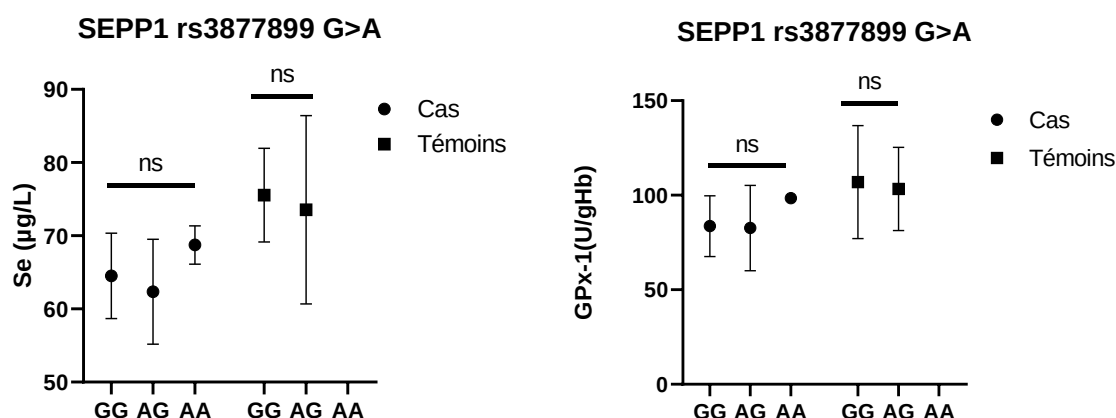


Figure 3.2. Le taux plasmatique du Se et l'activité de la GPx-1 dans la population d'étude selon le SNP rs3877899 G>A.

3.6. Association du polymorphisme GPX1 rs1050450 C>T avec les différents paramètres étudiés

Lors de l'analyse réalisée selon le modèle dominant (**Tableau 5**), nous avons observé que les patients porteurs des génotypes CC et CT+TT présentaient une proportion significativement plus élevée d'antécédents familiaux de troubles mentaux que les témoins de même génotype (43,8 % vs 0 %, $p < 0,05$; 47,1 % vs 0 %, $p < 0,05$, respectivement).

De plus, la proportion de patients consommateurs de tabac était significativement plus élevée que celle des témoins pour les deux groupes génotypiques : 94,4 % vs 21,4 % ($p < 0,001$) chez les porteurs du génotype CC, et 83,3 % vs 22,2 % ($p < 0,05$) chez les porteurs du génotype CT+TT.

Nous avons également observé que le taux plasmatique de Se était significativement plus faible chez les patients porteurs du génotype CC par rapport aux témoins sains ($p < 0,05$). Par ailleurs, parmi les individus porteurs du génotype CT+TT, 92,3 % des patients présentaient une concentration plasmatique inférieure à 70 µg/L contre 28,6 % des témoins, cette différence étant

également significative ($p < 0,05$). En outre, les cas avec le génotype CC présentaient une activité enzymatique de la GPx-1 inférieure aux témoins avec le même génotype ($p < 0,05$).

Les autres paramètres, à savoir l'âge, la consanguinité et le taux de MDA, ne présentaient pas de différence significative entre les deux groupes étudiés selon le modèle dominant ($p > 0,005$).

Les patients ont été répartis en groupes selon le type de SCZ. Les caractéristiques cliniques en fonction des génotypes du GPX1 rs1050450 sont présentées dans le **Tableau 6**. Les résultats montrent qu'il n'existe pas de différences significatives entre les groupes de patients selon les génotypes du GPX1 rs1050450 ($p > 0,05$). Il est à noter que le génotype CC est absent chez les patients de type catatonique, tandis que le génotype CT+TT est absent chez les patients de type désorganisé. Par ailleurs, l'âge au diagnostic et l'ancienneté de la SCZ ne diffèrent pas significativement entre les deux génotypes ($p > 0,05$).

Tableau 3.5. Association du SNP (rs1050450) du GPX1 aux différents paramètres dans la population d'étude

C>T	CC			CT+TT		
	Cas	Témoins	p-value	Cas	Témoins	p-value
Sexe (%)						
Femme	5,6	28,6	0,099	16,7	33,3	0,305
Homme	94,4	71,4		83,3	66,7	
Age (ans) ^a	42,44 ±12,62	40,50 ±10,09	0,641	47,78 ±10,39	40,22 ±9,08	0,076
Consanguinité (%)						
Présence	20,0	21,4	0,639	25,0	22,2	0,637
Absence	80,0	78,6		75,0	77,8	
Antécédents familiaux de troubles mentaux (%)						
Présence	43,8	0	0,006	47,1	0	0,016
Absence	56,3	100		52,9	100	
Tabagisme (%)						
Présence	94,4	21,4	<0,001	83,3	22,2	0,004
Absence	5,6	78,6		16,7	77,8	
Se plasmatique (µg/L) ^a	64,07 ±6,78	74,41 ±9,52	0,003	63,68 ±6,12	74,21 ±12,98	0,080
Se (µg/L) (%)						
< 70	73,3	36,4	0,069	92,3	28,6	0,007
≥70	26,7	63,6		7,7	71,4	
GPx-1(U/gHb) ^a	79,10 ±18,43	107,48 ±23,97	0,008	88,52 ±18,82	98,63 ±24,92	0,402
MDA (µMol/L) ^a	0,768 ±0,140	0,686 ±0,063	0,094	0,672 ±0,113	0,684 ±0,034	0,892
Type de SCZ (%)						
Paranoïde	66,70			61,10		0,169
Désorganisé	16,70			0		
Indifférencié	16,70			33,30		
Catatonique	0			5,60		
Age au diagnostic (ans) ^a	22,17 ±6,66			22,94 ±9,66		0,780
Ancienneté de SCZ (ans) ^a	20,28 ±12,28			24,83 ±9,87		0,228

a : $\bar{X} \pm \sigma$

3.7. Association du polymorphisme SEPP1 rs3877899 G>A avec les différents paramètres

Le **tableau 6** présente les caractéristiques sociodémographiques, cliniques et les paramètres du système oxydant/antioxydant en fonction des génotypes du rs3877899 G>A. Nous avons observé que les patients porteurs des génotypes GG et AG+AA présentent une proportion plus élevée d'antécédents familiaux de troubles mentaux par rapport aux témoins porteurs des mêmes génotypes (47,4 % vs 0 %, $p < 0,05$; 42,9 % vs 0 %, $p < 0,05$, respectivement).

Par ailleurs, la proportion de patients consommateurs de tabac est significativement plus élevée que celle observée chez les témoins du même génotype (90,5 % vs 22,2 %, $p < 0,05$ pour le génotype GG ; 86,7 % vs 21,4 %, $p < 0,05$ pour le génotype AG+AA).

En ce qui concerne la concentration plasmatique en sélénium, une différence significative a également été observée entre les cas et les témoins porteurs d'un même génotype ($p < 0,05$). En effet, 85,7 % des patients porteurs du génotype GG présentaient une carence en Se contre 28,6 % des témoins ($p < 0,05$), tandis que 78,6 % des patients porteurs du génotype AG+AA étaient carencés contre 36,4 % des témoins ($p < 0,05$).

Les autres paramètres à savoir la GPx-1 et le MDA ne différaient pas significativement entre les patients atteints de SCZ et les témoins selon les sous-groupes des génotypes (GG ou AG+AA) ($p > 0,05$).

Les caractéristiques cliniques des patients selon les génotypes du polymorphisme SEPP1 rs3877899 ont montré que le génotype GG est absent chez les patients atteints de SCZ de type catatonique, tandis qu'aucune différence significative n'a été observée entre les autres groupes de patients selon les génotypes de ce polymorphisme ($p > 0,05$). De même, l'âge au diagnostic et l'ancienneté de la schizophrénie ne différaient pas significativement selon les génotypes du SEPP1 rs3877899 ($p > 0,05$).

Tableau 3.6. Association du polymorphisme SEPP1 rs3877899 G>A aux différents paramètres étudiés chez les cas et témoins

G>A	GG			AG + AA		
	Cas	Témoins	p-value	Cas	Témoins	p-value
Sexe (%)						
Femme	9,5	11,1	0,672	13,3	42,9	0,086
Homme	90,5	88,9		86,7	57,1	
Age (ans) ^a	45,43 ±11,95	42,00 ±11,03	0,468	44,67 ±11,75	39,36 ±8,64	0,180
Consanguinité (%)						
Présence	17,6	33,3	0,332	28,6	14,3	0,324
Absence	82,4	66,7		71,4	85,7	
Antécédents familiaux de troubles mentaux (%)						
Présence	47,4	0	0,013	42,9	0	0,008
Absence	52,6	100		57,1	100	
Tabagisme (%)						
Présence	90,5	22,2	0,001	86,7	21,4	0,001
Absence	9,5	77,8		13,3	78,6	
Se (µ/L) ^a	64,52 ±5,83	75,55 ±6,39	0,001	63,25 ±7,02	73,55 ±12,86	0,031
Se (µ/L) (%)						
< 70	85,7	28,6	0,017	78,6	36,4	0,042
≥70	14,3	71,4		21,4	63,6	
GPx-1(U/gHb) ^a	83,65 ±16,04	106,92 ±29,83	0,062	83,96 ±22,01	103,34 ±22,00	0,070
MDA (µMol/L) ^a	0,770 ±0,140	0,690 ±0,071	0,257	0,686 ±0,122	0,681 ±0,046	0,927
Type de SCZ (%)						
Paranoïde	71,4			53,3		0,449
Désorganisé	4,8			13,3		
Indifférencié	23,8			26,7		
Catatonique	0			6,7		
Age de diagnostique (ans) ^a	22,43 ±8,50			22,73 ±8,08		0,914
Ancienneté de SCZ (ans) ^a	23,00 ±12,18			21,93 ±10,11		0,783

a : $\bar{X} \pm \sigma$

4. Discussion

Le déséquilibre redox observé chez les patients atteints de schizophrénie est en accord avec les données de la littérature **(Piatoikina et al. 2022)**. L'excès de ROS peut avoir des effets délétères en altérant l'état normal des nucléotides d'adénine et de pyridine, compromettant ainsi l'intégrité de l'ADN, favorisant l'apparition de mutations et modulant l'expression génique. Ces altérations peuvent induire des modifications des acides aminés rendant certaines protéines non fonctionnelles, tout en provoquant des dommages peroxydatifs aux lipides, qui se traduisent par une atteinte des membranes cellulaires **(Salim 2014)**.

Le sélénium par l'intermédiaire des sélénoprotéines exerce des effets antioxydants en limitant l'impact biologique des ROS **(Ferguson et al. 2012)**. Par ailleurs, il a été rapporté que l'activité de la GPx est diminuée dans le sang des patients atteints de SCZ **(Tran et al. 2017)**, ce qui pourrait contribuer à l'apparition de troubles cognitifs et neurologiques **(Ferreira et al. 2024)**.

La SePP, la forme la plus abondante dans le plasma, joue un rôle central dans l'homéostasie du Se au niveau cérébral. C'est un élément essentiel dans la synthèse des principales sélénoprotéines antioxydantes, dont la GPx-1.

Le gène codant pour la SePP présente plusieurs SNP qui influencent à la fois le niveau d'expression et la fonction de la protéine **(Solovyev et al. 2018)**. Deux SNP, associés à une substitution de la guanine (G) par l'adénine (A), ont été décrits. Le premier correspond au remplacement d'un acide aminé alanine par une thréonine en position 234 (Ala234Thr, rs3877899), tandis que le second est localisé dans la région 3' non traduite (UTR) (rs7579).

Parmi les polymorphismes du gène GPX1, le rs1050450 est celui qui a été le plus étudié. Il s'agit d'une variation au niveau du nucléotide 593, entraînant une substitution C → T dans l'exon 2, responsable du remplacement d'une proline par une leucine. Cette substitution est associée à une diminution de l'activité de la GPx-1 **(Shao et al. 2020)**. De plus, l'allèle T (Pro→Leu) semble conférer une moindre réactivité à la stimulation par une supplémentation en sélénium **(Zhang et al. 2014)**.

Dans la présente étude, aucune différence significative n'a été observée dans la distribution des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme rs1050450 (GPX1) entre les patients atteints de SCZ et les témoins sains.

Des résultats similaires ont été rapportés par **Shao et al. (2020)** dans une population chinoise de patients schizophrènes, ainsi que par dans une population turque, en accord avec nos observations (**Tekedereli et al. 2011**).

De même, aucune différence significative dans les fréquences alléliques ou génotypiques du polymorphisme rs3877899 (SEPP1) n'a été observée entre les cas et les témoins dans notre étude. À notre connaissance, ce polymorphisme n'a pas encore été étudié dans le cadre des troubles neuropsychiatriques, ce qui ne permet pas de comparer nos résultats à ceux de la littérature. Par ailleurs, l'analyse des fréquences génotypiques selon les modèles dominant et récessif n'a révélé aucune différence significative entre les cas et les témoins pour les deux polymorphismes étudiés, rs1050450 et rs3877899.

L'analyse d'association réalisée dans la présente étude entre le polymorphisme rs1050450 (GPX1) et le statut en sélénium a montré que le génotype CT+TT était significativement plus fréquent chez les patients atteints de SCZ carencés en sélénium ($<70 \mu\text{g/L}$) que chez les témoins (92,3 % vs 28,6 % ; $p < 0,05$). Un lien entre un faible taux circulant de Se et la schizophrénie a déjà été rapporté dans une étude génétique menée par **Deng et al. (2022)**, suggérant qu'une diminution du Se sérique est associée à un risque accru de SCZ. Ce polymorphisme a également été étudié chez des patients brésiliens atteints de la maladie d'Alzheimer, où une association entre la concentration sérique en Se et l'activité de la GPx érythrocytaire, influençant la fonction protéique, a été mise en évidence (**Cardoso et al. 2012**). Par ailleurs, les porteurs du génotype GPX1 rs1050450 CC ont montré des effets protecteurs en termes de stabilité de l'ADN en présence de concentrations optimales de sélénium sérique (**Ferreira et al. 2024**).

Dans notre étude, l'activité enzymatique de la GPx-1 différait significativement entre les cas et les témoins chez les individus porteurs du génotype CC ($79,10 \pm 18,43$ vs $107,48 \pm 23,97$ U/Hgb ; $p < 0,05$). En revanche, une méta-analyse portant sur l'effet du polymorphisme Pro200Leu (rs1050450) du gène GPX1 sur le risque de cancer a montré une activité érythrocytaire de la GPx significativement plus faible chez les individus porteurs du génotype TT (**Hong et al. 2013**). Donc, des études portant sur un plus grand nombre d'échantillons et menées dans différentes populations sont nécessaires afin de confirmer ces résultats.

Par ailleurs, nos résultats ont montré que l'activité de la GPx-1 ne différait pas entre cas et témoins selon les sous-groupes du génotype rs3877899 (SEPP1, G>A). En revanche, la concentration plasmatique en sélénium était significativement plus faible chez les patients par

rapport aux témoins porteurs des mêmes génotypes ($p < 0,05$). **Karunasinghe et al. (2012)** ont rapporté que le taux sérique de sélénium était associé aux génotypes SEPP1 rs3877899 GG et AG ainsi qu'au stress oxydatif chez les hommes. De plus, des études in vivo suggèrent que SEPP1 pourrait exercer des fonctions additionnelles, notamment dans la régulation du redox (**Solovyev et al. 2018**). Les mécanismes redox interviennent en effet dans la régulation cellulaire à plusieurs niveaux, y compris au niveau de l'expression génique, à travers des régulations transcriptionnelles et même post-transcriptionnelles (**Sies et al. 2024**).

L'étude d'association entre les variations des polymorphismes rs1050450 (GPX1), rs3877899 (SEPP1) et de MDA n'a pas montré de significativité. A notre connaissance, les variantes génétiques rs1050450 (GPX1) et rs3877899 (SEPP1) n'ont pas encore été étudiées en relation avec les concentrations de MDA.

Plusieurs études ont montré que les variations génétiques du gène SEPP1 étaient associées à diverses pathologies, notamment le diabète et certains cancers. Toutefois, aucune étude n'a, à ce jour, évalué la relation entre ce polymorphisme et la schizophrénie. Le SNP rs3877899 a par ailleurs été associé à un risque accru d'échec du traitement du cancer de la prostate au cours des deux premières années suivant l'intervention chirurgicale chez les hommes afro-américains, suggérant une probabilité plus élevée de récurrence. Dans ce même groupe, des taux sériques de Se significativement plus faibles ont été observés par rapport aux sujets caucasiens (**Ferreira et al. 2024**).

En outre, dans une cohorte de 334 individus au Brésil, les patients homozygotes TT pour le polymorphisme rs1050450 (GPX1) présentaient des scores inférieurs de mémoire visuelle à long terme dans le contexte de la maladie d'Alzheimer, comparativement aux génotypes CC et CT (**da Rocha et al. 2018**). De même, dans une cohorte de 1 244 patients polonais atteints de diabète de type 2, l'allèle T et le génotype TT étaient associés à un risque accru de développer une neuropathie périphérique (**Ferreira et al. 2024**). Cependant, dans notre étude, aucune différence significative n'a été observée entre les variations des polymorphismes rs1050450 (GPX1) et rs3877899 (SEPP1) et les différents types cliniques de SCZ. Des études à plus grande échelle sont donc nécessaires afin de confirmer cette observation.

5. Conclusion

Les résultats de la présente étude n'ont pas mis en évidence une différence significative dans la distribution des fréquences génotypiques et alléliques des polymorphismes des gènes GPX1 et SEPP1 entre les patients atteints de SCZ et les témoins sains. En revanche, en ce qui concerne le polymorphisme rs1050450 (GPX1), le génotype CC chez les cas semble être associé à une diminution des concentrations plasmatiques de Se ainsi qu'à une baisse de l'activité enzymatique de la GPx-1, comparativement aux témoins. Toutefois, ce génotype ne semble pas influencer de manière significative l'activité enzymatique de la GPx-1 à l'échelle globale.

Dans la population étudiée, aucune association directe n'a été mise en évidence entre ces polymorphismes et le risque de développer la SCZ. Cependant, cette absence d'association directe ne permet pas d'exclure formellement un lien potentiel, qui pourrait être mis en évidence dans des études incluant des effectifs plus importants et une puissance statistique accrue.

Par ailleurs, aucune association significative n'a été observée entre les polymorphismes rs1050450 (GPX1) et rs3877899 (SEPP1) et les concentrations plasmatiques de MDA, suggérant une absence d'impact direct sur le stress oxydatif évalué par ce biomarqueur.

Ainsi, des études complémentaires, impliquant des cohortes plus larges et intégrant d'autres marqueurs du stress sont nécessaires afin de mieux élucider le rôle des micronutriments, notamment du sélénium dans la survenue de la schizophrénie.

Références bibliographiques

- Almondes KGS, Cardoso BR, Cominetti C, et al (2018) The redox balance of healthy Brazilian adults is associated with GPX1 Pro198Leu and -602A/G polymorphisms, selenium status, and anthropometric and lifestyle parameters. *Food Funct* 9:5313–5322. <https://doi.org/10.1039/c8fo01621f>
- Bai X, Fernandez E, Gould G, Strong R (2013) Homozygous Deletion of Glutathione Peroxidase 1 and Aldehyde Dehydrogenase 1a1 Genes Is Not Associated with Schizophrenia-Like Behavior in Mice. *J Biochem Pharmacol Res* 1:228–235
- Cardoso BR, Ong TP, Jacob-Filho W, et al (2012) Glutathione peroxidase 1 Pro198Leu polymorphism in Brazilian Alzheimer's disease patients: relations to the enzyme activity and to selenium status. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 5:72–80. <https://doi.org/10.1159/000338682>

- da Rocha TJ, Silva Alves M, Guisso CC, et al (2018) Association of GPX1 and GPX4 polymorphisms with episodic memory and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 666:32–37. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.12.026>
- Deng M-G, Cui H-T, Nie J-Q, et al (2022) Genetic association between circulating selenium level and the risk of schizophrenia in the European population: A two-sample Mendelian randomization study. *Front Nutr* 9:969887. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.969887>
- Ferguson LR, Karunasinghe N, Zhu S, Wang AH (2012) Selenium and its' role in the maintenance of genomic stability. *Mutat Res* 733:100–110. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2011.12.011>
- Ferreira RR, Carvalho RV, Coelho LL, et al (2024) Current Understanding of Human Polymorphism in Selenoprotein Genes: A Review of Its Significance as a Risk Biomarker. *International Journal of Molecular Sciences* 25:1402. <https://doi.org/10.3390/ijms25031402>
- Geybels MS, Hutter CM, Kwon EM, et al (2013) Variation in selenoenzyme genes and prostate cancer risk and survival. *Prostate* 73:734–742. <https://doi.org/10.1002/pros.22617>
- Gharipour M, Ouguerram K, Nazih E-H, et al (2019) Effect of single nucleotide polymorphisms in SEPS1 and SEPP1 on expression in the protein level in metabolic syndrome in subjects with cardiovascular disease. *Mol Biol Rep* 46:5685–5693. <https://doi.org/10.1007/s11033-019-05000-5>
- Handy DE, Loscalzo J (2022) The role of glutathione peroxidase-1 in health and disease. *Free Radic Biol Med* 188:146–161. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.06.004>
- Hong Z, Tian C, Zhang X (2013) GPX1 gene Pro200Leu polymorphism, erythrocyte GPX activity, and cancer risk. *Mol Biol Rep* 40:1801–1812. <https://doi.org/10.1007/s11033-012-2234-3>
- Karunasinghe N, Han DY, Zhu S, et al (2012) Serum selenium and single-nucleotide polymorphisms in genes for selenoproteins: relationship to markers of oxidative stress in men from Auckland, New Zealand. *Genes Nutr* 7:179–190. <https://doi.org/10.1007/s12263-011-0259-1>

- Kezai AM, Lecoecur C, Hot D, et al (2020) Association between schizophrenia and *Toxoplasma gondii* infection in Algeria. *Psychiatry Res* 291:113293. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113293>
- Méplan C, Dragsted LO, Ravn-Haren G, et al (2013) Association between Polymorphisms in Glutathione Peroxidase and Selenoprotein P Genes, Glutathione Peroxidase Activity, HRT Use and Breast Cancer Risk. *PLOS ONE* 8:e73316. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073316>
- Miller SA, Dykes DD, Polesky HF (1988) A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucl Acids Res* 16:1215–1215. <https://doi.org/10.1093/nar/16.3.1215>
- Piatokina AS, Lyakhova AA, Semennov IV, et al (2022) Association of antioxidant deficiency and the level of products of protein and lipid peroxidation in patients with the first episode of schizophrenia. *J Mol Neurosci* 72:217–225. <https://doi.org/10.1007/s12031-021-01884-w>
- Power JHT, Blumbergs PC (2009) Cellular glutathione peroxidase in human brain: cellular distribution, and its potential role in the degradation of Lewy bodies in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Acta Neuropathol* 117:63–73. <https://doi.org/10.1007/s00401-008-0438-3>
- Salim S (2014) Oxidative stress and psychological disorders. *Curr Neuropharmacol* 12:140–147. <https://doi.org/10.2174/1570159X11666131120230309>
- Shao X, Yan C, Sun D, et al (2020) Association Between Glutathione Peroxidase-1 (GPx-1) Polymorphisms and Schizophrenia in the Chinese Han Population. *Neuropsychiatr Dis Treat* 16:2297–2305. <https://doi.org/10.2147/NDT.S272278>
- Shinkai T, Luca VD, Zai G, et al (2004) No association between the Pro197Leu polymorphism in the glutathione peroxidase (GPX1) gene and schizophrenia. *Psychiatric Genetics* 14:177–180. <https://doi.org/10.1097/00041444-200409000-00012>
- Sies H, Mailloux RJ, Jakob U (2024) Fundamentals of redox regulation in biology. *Nat Rev Mol Cell Biol* 25:701–719. <https://doi.org/10.1038/s41580-024-00730-2>

- Solovyev N, Drobyshev E, Bjørklund G, et al (2018) Selenium, selenoprotein P, and Alzheimer's disease: is there a link? *Free Radical Biology and Medicine* 127:124–133. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.02.030>
- Sugiyama S, Sasaki T, Tanaka H, et al (2023) The tight junction protein occludin modulates blood-brain barrier integrity and neurological function after ischemic stroke in mice. *Sci Rep* 13:2892. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-29894-1>
- Tekedereli İ, Kara M, Namlı MN, et al (2011) Lack of association between glutathione peroxidase 1 (pro197leu) polymorphism and schizophrenia in a Turkish population. Şizofreni ve glutatyon peroksidaz 1 (pro197leu) polimorfizmi arasındaki ilişkinin bir Türk hasta grubunda araştırılması
- Torres DJ, Yorgason JT, Mitchell CC, et al (2021) Selenoprotein P Modulates Methamphetamine Enhancement of Vesicular Dopamine Release in Mouse Nucleus Accumbens Via Dopamine D2 Receptors. *Front Neurosci* 15:. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.631825>
- Tran T-V, Shin E-J, Jeong JH, et al (2017) Protective Potential of the Glutathione Peroxidase-1 Gene in Abnormal Behaviors Induced by Phencyclidine in Mice. *Mol Neurobiol* 54:7042–7062. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-0239-y>
- Wang C, Zhang R, Chen N, et al (2017) Association between glutathione peroxidase-1 (GPX1) Rs1050450 polymorphisms and cancer risk. *Int J Clin Exp Pathol* 10:9527–9540
- Zhang J-X, Wang Z-M, Zhang J-J, et al (2014) Association of glutathione peroxidase-1 (GPx-1) rs1050450 Pro198Leu and Pro197Leu polymorphisms with cardiovascular risk: a meta-analysis of observational studies. *J Geriatr Cardiol* 11:141–150. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-5411.2014.02.003>

DISCUSSION GENERALE

Les statistiques ont montré que trois millions d'Algériens souffrent de troubles mentaux, soit environ 1 % de la population **(Laoudj, 2024)**. Cependant, il n'existe pas d'étude à grande échelle sur la schizophrénie en Algérie **(Serid and Belaadi 2022)**.

Dans ce contexte, cette recherche vise à mieux comprendre l'origine de ces troubles et les facteurs de risque associés, afin d'améliorer les approches de prise en charge au sein de la population Algérienne.

Bien que, les mécanismes étiopathogéniques de la SCZ ne soient pas encore entièrement élucidés, un consensus général se dégage quant au rôle déterminant de l'interaction entre les facteurs de risque environnementaux et les gènes de susceptibilité. Cette interaction contribuerait au développement de la SCZ. Une grande partie de la prédisposition étant déclenchée par des agressions survenant à différents stades du développement cérébral, depuis la période prénatale jusqu'à l'adolescence **(Brown and Lau 2016)**. En particulier, les événements stressants et la consommation de substances psychoactives, notamment le cannabis **(Perrotta, 2020)**. Par ailleurs, la forte comorbidité entre SCZ, tabagisme et alcool est bien établie **(Thomas et al. 2016; Dervaux and Laqueille 2016)**. Dans notre étude, nous avons observé une forte prévalence de comorbidités addictives chez les patients atteints de SCZ, incluant le tabagisme, la consommation de drogues (notamment le cannabis) et l'abus d'alcool.

En outre, cette étude met en évidence une grande disparité dans le niveau socio-économique entre patients et témoins, notamment en ce qui concerne le niveau d'instruction, la situation professionnelle et la situation familiale. La majorité des patients présentent un niveau d'instruction inférieur au secondaire et sont sans profession. La plupart sont célibataires, contrairement aux témoins. Plusieurs recherches épidémiologiques ont montré que le capital culturel, le milieu familial et les conditions socio-économiques jouent un rôle déterminant dans la santé mentale, y compris dans la survenue de la SCZ **(Demily and Thibaut 2008; Vacheron et al. 2017)**. Ainsi la précarité socio-économique peut constituer un facteur de stress chronique susceptible d'altérer les mécanismes d'adaptation psychologique et biologique, favorisant ainsi l'émergence ou l'aggravation des troubles psychiatriques.

En ce qui concerne la prédisposition génétique, nous avons remarqué que les antécédents familiaux de troubles mentaux sont signalés chez 48 % des patients, contre 2 % des témoins ($p < 0,001$). Ces observations suggèrent que les facteurs socio-économiques défavorables

pourraient agir en interaction avec la vulnérabilité génétique, en exacerbant l'expression de la maladie chez des individus génétiquement prédisposés.

D'un autre côté, l'impact de la micronutrition sur la santé mentale est de plus en plus souligné. En effet, des déséquilibres dans les apports ou les niveaux de micro- et macronutriments ont été suggérés comme pouvant contribuer à la physiopathologie de différents troubles cérébraux, dont la SCZ (**Kozyra et al. 2020**).

Les données disponibles sur la relation entre la nutrition et la SCZ restent limitées par rapport à d'autres troubles mentaux tels que la dépression ou le trouble bipolaire. Récemment, il a été rapporté que les nutriments, leurs carences ou leurs excès, étaient associés à divers troubles psychiatriques (**Tang et al. 2024**). Plusieurs micronutriments et minéraux, tels que le cuivre, le zinc, le sélénium, le fer, le magnésium et le calcium, ont ainsi fait l'objet d'études dans divers troubles psychiatriques (**Santa Cruz et al. 2020**).

En Algérie, les données spécifiques sur l'apport alimentaire et l'état nutritionnel des patients atteints de SCZ restent limitées. Nos résultats montrent que l'IMC était significativement inférieur chez les patients comparés au groupe témoin ($P < 0,05$). De même que l'apport énergétique ($p < 0,05$).

Les neurones du SNC sont l'un des principaux consommateurs de glucose, d'oxygène et d'ATP. En effet, des niveaux élevés sont nécessaires pour maintenir les potentiels membranaires, synthétiser les neurotransmetteurs et assurer la réorganisation des connexions synaptiques et la plasticité au cours du développement postnatal (**Ermakov et al. 2021**).

L'évaluation de l'AAJ en micronutriments a révélé que les apports en Cu, Zn, Fe sont significativement plus faibles chez les patients atteints de SCZ que chez les témoins ($P < 0,05$). Tandis que, l'AAJ en Ca est élevée chez les patients par rapport aux témoins ($P < 0,05$). Pour le Mg, aucune différence significative n'a été observée entre les cas et les témoins ($P > 0,05$). Bien que, l'AAJ en Cu, Zn, Fe, Mg et Ca chez les deux groupes d'étude ne répondaient pas aux recommandations journalières (RDA). La carence en ces nutriments dans l'alimentation peut réduire la capacité de la concentration et les performances intellectuelles, ce qui peut avoir un impact sur la santé mentale (**Stefańska et al. 2019**).

Cependant, nous n'avons pas trouvé dans notre étude une différence significative de l'AAJ en Se entre les patients et le groupe témoin ($P > 0,05$). Le régime alimentaire de notre population

est souvent basé sur les produits céréaliers **(Belhadj et al. 2020)**, ce qui rend l'AAJ riche en Se chez les cas aussi bien que chez les témoins.

Le modèle prédictif obtenu dans notre étude a retenu l'apport alimentaire énergétique comme facteur protecteur contre la SCZ. Alors que, l'AAJ en Ca semblait être associé à un risque accru de développer une SCZ. Il en est de même pour le tabagisme et le niveau d'éducation bas.

Le maintien de l'homéostasie du Cu, Zn et Se est essentiel pour le système nerveux central. le Cu est un cofacteur de la dopamine β -hydroxylase, une enzyme impliquée dans la synthèse de la dopamine et de la noradrénaline, qui jouent un rôle clé dans la neurotransmission et la fonction cognitive **(Lutsenko et al. 2019)**. Le Zn joue un rôle crucial dans la transmission neuronale, la neurogenèse, la cognition, la mémoire et l'apprentissage **(Wang et al. 2023)**. De plus, le Cu et le Zn sont des cofacteurs essentiels de l'enzyme antioxydante superoxyde dismutase 1 **(Banks and Andersen 2019)**.

Le sélénium joue un rôle fondamental dans le système de défense antioxydant en modulant l'homéostasie redox cellulaire et en neutralisant le stress oxydatif grâce à son intégration dans les sélénoprotéines. Ces protéines sont essentielles pour préserver l'intégrité neuronale et assurer la fonction optimale du cerveau **(Maia et al. 2024; Shahidin et al. 2025)**.

La glutathion peroxydase 1 est l'une des sélénoprotéines ayant une activité antioxydante importante. Elle réduit le peroxyde d'hydrogène et aide à maintenir l'équilibre redox, atténuant ainsi la propagation des ROS **(Handy and Loscalzo 2022)**. Cette fonction protectrice contribue à protéger les autres tissus contre les dommages oxydatifs, faisant de la GPx-1 érythrocytaire un biomarqueur périphérique précieux de la défense antioxydante dans le SCZ **(Sharma et al. 2021)**. Dans le cas d'un déséquilibre de l'homéostasie redox, une production excessive de ROS favorise la peroxydation lipidique, exacerbant les dommages oxydatifs dans les tissus nerveux **(Murray et al. 2021)**.

Le cerveau est particulièrement sensible aux dommages oxydatifs, en raison de sa forte consommation d'oxygène, ce qui fait du SO, une hypothèse centrale dans la physiopathologie de la SCZ. Cette vulnérabilité est exacerbée par l'activité limitée du système de défense antioxydant et par une teneur élevée en acides gras polyinsaturés membranaires facilement oxydables **(Murray et al. 2021)**.

Les niveaux de malondialdéhyde chez les patients atteints de SCZ servent de biomarqueur des dommages peroxydatifs causés aux phospholipides membranaires résultant de l'interaction avec les ROS. En tant que produit final de la peroxydation lipidique, des concentrations élevées de MDA dans le liquide céphalo-rachidien et le plasma indiquent une augmentation du SO (**O et al. 2021**).

Dans notre étude, nous avons confirmé des taux plasmatiques en Se significativement plus faibles chez les patients atteints de SCZ, ce qui correspond aux données de la littérature (**Liu et al. 2015; Cai et al. 2015; Li et al. 2018; Baj et al. 2020; Jamilian and Ghaderi 2021**). En effet, 76,2 % des patients présentaient des concentrations en Se inférieures au seuil de carence (<70 µg/L), contre seulement 22,7 % du groupe témoin ($p < 0,05$).

Bien que, les taux plasmatiques en Cu aient été plus faibles chez les patients que chez les témoins, ils sont restés dans les limites de la plage de référence acceptées au niveau international (0,60 à 1,40 mg/L) (**Caroli et al. 1994**). Seulement 7,9 % du groupe témoin a dépassé la limite supérieure.

Les taux plasmatiques en Zn étaient également significativement réduits chez nos patients, ce qui correspond aux résultats déjà établis (**Joe et al. 2018**). Sur la base d'une comparaison avec les plages de référence internationales (0,78-1,57 mg/L) (**Ivanova et al. 2022**), nous avons observé que 56,3 % des patients présentaient des concentrations plasmatiques en Zn inférieures à la plage normale, contre 28,9 % des témoins.

Plusieurs études suggèrent que l'expression des niveaux des éléments traces sous forme de ratio fournit des informations précieuses sur le SO et les réponses inflammatoires dans les troubles neurologiques et autres (**Santa Cruz et al. 2020**).

Dans la SCZ, peu d'études ont porté sur les ratios Cu/Zn (**Santa Cruz et al. 2020**). Le ratio Cu/Se a été examiné dans le contexte de l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu et a été associé au SO et à des états inflammatoires (**Mirończuk et al. 2021**). À notre connaissance, il n'a pas encore été exploré dans le SCZ. De même, le ratio Zn/Se n'a fait l'objet d'aucune étude et pourrait constituer une cible potentielle pour de futures recherches. Dans notre étude, le rapport Cu/Zn était significativement plus élevé chez les patients atteints de SCZ que chez les témoins, en raison d'une réduction des taux plasmatiques en Zn. Ce résultat concorde avec l'étude de Santa Cruz et al. (2020), mais contraste avec celle de Yılmaz et al, qui ont rapporté

un ratio Cu/Zn plus faible chez les patients atteints de SCZ (**Yilmaz et al. 2023**) . De même, les ratios Cu/Se et Zn/Se étaient élevés chez nos patients. Comme ces marqueurs n'ont pas été signalés précédemment dans la SCZ, aucune comparaison n'a pu être effectuée.

Dans des conditions physiologiques, les concentrations sériques en Cu et en Zn sont maintenues dans des plages de référence étroites — environ 0,60 à 1,40 mg/L pour le Cu (**Caroli et al. 1994**) et 0,78 à 1,57 mg/L pour le Zn (**Ivanova et al. 2022**) — grâce à des mécanismes homéostatiques (**Malavolta et al. 2015**). Cependant, lorsque ces mécanismes sont perturbés, la nature redox active du Cu peut favoriser les dommages oxydatifs s'il n'est pas correctement équilibré par le Zn. Un mécanisme similaire peut être impliqué dans la carence en Se. **Schwarz et al. (2020)** ont démontré une corrélation jusqu'alors inconnue entre le statut en Cu et en Se. Plus précisément, il a été démontré que le Cu réduit l'expression de l'ARNm de sélénoprotéines clés telles que GPx-1 et SELENOW, indiquant une suppression transcriptionnelle.

De plus, Zn et Se semblent être fonctionnellement liés. Rahmanto et Davies ont suggéré que les acides aminés contenant du Se, tels que la sélénocystéine, pourraient influencer l'homéostasie du Zn en interagissant avec les clusters Zn-S, affectant ainsi la biodisponibilité et la capacité antioxydante du Zn (**Rahmanto and Davies 2012**) . Ces ratios altérés des oligo-éléments pourraient donc refléter un changement plus large dans l'homéostasie redox et les réseaux d'interaction des métaux.

Dans notre étude, l'activité de la GPx érythrocytaire était significativement plus faible chez les patients que chez les témoins sains. Ce résultat est conforme aux rapports précédents montrant une diminution de l'activité de la GPx dans le sang et les érythrocytes des patients atteints de SCZ (**Tsugawa et al. 2019; Djordjević et al. 2022**). Par ailleurs, une augmentation des taux plasmatiques de MDA a été observée chez les patient, conformément aux résultats d'études précédentes (**Murray et al. 2021; Lee et al. 2025**).

Selon certains auteurs, le type de traitement antipsychotique pourrait être lié à une augmentation du SO et à des taux élevés de MDA chez les patients atteints de SCZ (**Kropp et al. 2005**). Cependant, nous n'avons pas observé cette association dans notre étude. **Flatow et al. (2013)** ont rapporté que les anomalies du SO dans les premiers épisodes psychotiques peuvent survenir indépendamment du traitement antipsychotique. D'autre part, il a été rapporté que le traitement antipsychotique peut diminuer les concentrations de Cu chez les patients atteints de SCZ par rapport aux témoins sains (**Chen et al. 2018**). Dans notre cohorte, les patients traités à la fois

par des FGA et SGA présentait des taux de Cu plus élevés que ceux des autres groupes de traitement, bien que la différence ne soit pas statistiquement significative.

Le modèle prédictif de notre étude a identifié l'activité de la GPx-1 comme un facteur protecteur de la SCZ, tandis que les niveaux de MDA et le ratio Cu/Se semblaient être associés à un risque accru. Si on inclut les facteurs sociodémographiques au modèle prédictif, nous remarquons qu'un faible niveau d'instruction, le tabagisme et les antécédents familiaux de maladie mentale sont retenus comme des facteurs de risque associés à la SCZ.

Cela suggère que le tabagisme et la prédisposition génétique peuvent moduler les marqueurs du SO tels que le MDA, tandis que le ratio Cu/Se peut représenter un déséquilibre redox plus stable et plus pertinent pour la maladie. Le tabagisme, dont il a été démontré qu'il altère le statut en Se et exacerbe le SO (**Kocyigit et al. 2001 ; Ellingsen et al. 2009 ; Haj Mouhamed et al. 2012**), pourrait amplifier davantage ces effets, en particulier chez les personnes présentant une vulnérabilité génétique.

La synthèse des sélénoprotéines dépend étroitement de la concentration en Se. Il a été rapporté que certains polymorphismes nucléotidiques simples (SNP) dans les gènes codant pour les sélénoprotéines peuvent influencer la concentration globale en Se ainsi que le taux de synthèse de ces protéines en réponse à l'apport alimentaire, ce qui pourrait compromettre leurs rôles protecteurs vis-à-vis du OS (**Almondés et al. 2018**).

Un SNP du gène GPX1, correspond à une substitution cytosine-par-thymine (C>T) (rs1050450) au codon 200 de l'exon 2, entraînant la substitution de la proline (Pro) par la leucine (Leu), connue sous le nom de polymorphisme Pro200Leu (**Hong et al. 2013; Wang et al. 2017**). Ce polymorphisme influence l'activité érythrocytaire de la GPx-1, laquelle reflète en grande partie son niveau d'expression (**Méplan et al. 2013**).

De nombreuses études ont exploré l'éventuel lien entre différentes variantes du gène GPX1 et la SCZ. Toutefois, l'implication de ce gène dans la physiopathologie de la maladie demeure incertaine (**Tran et al. 2017**).

Dans la présente étude, aucune différence significative n'a été observée dans la distribution des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme rs1050450 (GPX1) entre les patients atteints de SCZ et les témoins sains.

Des résultats similaires ont été rapportés par **Shao et al. (2020)** dans une population chinoise de patients atteints de SCZ , ainsi que par dans une population turque, en accord avec nos observations (**Tekedereli et al. 2011**).

L'analyse d'association réalisée dans notre étude entre le polymorphisme rs1050450 (GPX1) et le statut en sélénium a montré que le génotype CT+TT était significativement plus fréquent chez les patients atteints de SCZ carencés en sélénium ($<70 \mu\text{g/L}$) que chez les témoins (92,3% vs 28,6 % ; $p < 0,05$). Un lien entre un faible taux circulant de Se et la SCZ a déjà été rapporté dans une étude génétique menée par **Deng et al. (2022)**.

Par ailleurs, les porteurs du génotype GPX1 rs1050450 CC ont montré des effets protecteurs en termes de stabilité de l'ADN en présence de concentrations optimales de Se sérique (**Ferreira et al. 2024**). En outre, dans une cohorte de 1 244 patients polonais atteints de diabète de type 2, l'allèle T et le génotype TT étaient associés à un risque accru de développer une neuropathie périphérique (**Ferreira et al. 2024**).

Cependant, dans notre étude, l'activité enzymatique de la GPx-1 différait significativement entre les cas et les témoins chez les individus porteurs du génotype CC ($p < 0,05$).

De même, aucune différence significative dans les fréquences alléliques ou génotypiques du polymorphisme rs3877899 (SEPP1) n'a été observée entre les cas et les témoins dans notre étude. À notre connaissance, ce polymorphisme n'a pas encore été étudié dans le cadre des troubles neuropsychiatriques, ce qui ne permet pas de comparer nos résultats à ceux de la littérature. Plusieurs études ont montré que les variations génétiques du gène SEPP1 étaient associées à diverses pathologies, notamment le diabète et certains cancers. Toutefois, aucune étude n'a, à ce jour, évalué la relation entre ce polymorphisme et la schizophrénie.

Nos résultats ont montré que l'activité de la GPx-1 ne différait pas entre cas et témoins selon les sous-groupes du génotype rs3877899 (SEPP1, G>A). En revanche, la concentration plasmatique en sélénium était significativement plus faible chez les patients par rapport aux témoins porteurs des mêmes génotypes ($p < 0,05$). Des études récentes ont rapporté que le taux sérique de sélénium était associé aux génotypes SEPP1 rs3877899 GG et AG ainsi qu'au stress oxydatif chez les hommes (**Karunasinghe et al. 2012; Solovyev et al. 2018**). De plus, des études in vivo suggèrent que SEPP1 pourrait exercer des fonctions additionnelles, notamment dans la régulation du redox (**Solovyev et al. 2018**).

Les mécanismes redox interviennent en effet dans la régulation cellulaire à plusieurs niveaux, y compris au niveau de l'expression génique, à travers des régulations transcriptionnelles et même post-transcriptionnelles (Sies et al. 2024).

L'étude d'association entre les variations des polymorphismes rs1050450 (GPX1), rs3877899 (SEPP1) et de MDA n'a pas montré de significativité. A notre connaissance, les variations génétiques rs1050450 (GPX1) et rs3877899 (SEPP1) n'ont pas encore été étudiées en relation avec les concentrations de MDA. Des études portant sur un plus grand nombre d'échantillons et menées dans différentes populations sont nécessaires afin de confirmer ces résultats.

Références bibliographiques

Almondes KGS, Cardoso BR, Cominetti C, et al (2018) The redox balance of healthy Brazilian adults is associated with GPX1 Pro198Leu and -602A/G polymorphisms, selenium status, and anthropometric and lifestyle parameters. *Food Funct* 9:5313–5322. <https://doi.org/10.1039/c8fo01621f>

Baj J, Forma A, Sitarz E, et al (2020) Beyond the Mind-Serum Trace Element Levels in Schizophrenic Patients: A Systematic Review. *Int J Mol Sci* 21:9566. <https://doi.org/10.3390/ijms21249566>

Banks CJ, Andersen JL (2019) Mechanisms of SOD1 regulation by post-translational modifications. *Redox Biol* 26:101270. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101270>

Belhadj M, Kazi Tani LS, Dennouni Medjati N, et al (2020) Se Status Prediction by Food Intake as Compared to Circulating Biomarkers in a West Algerian Population. *Nutrients* 12:3599. <https://doi.org/10.3390/nu12123599>

Brown AS, Lau FS (2016) A Review of the Epidemiology of Schizophrenia. In: *Handbook of Behavioral Neuroscience*. Elsevier, pp 17–30

Cai L, Chen T, Yang J, et al (2015) Serum trace element differences between Schizophrenia patients and controls in the Han Chinese population. *Sci Rep* 5:15013. <https://doi.org/10.1038/srep15013>

Caroli S, Alimonti A, Coni E, et al (1994) The Assessment of Reference Values for Elements in Human Biological Tissues and Fluids: A Systematic Review. *Critical Reviews in Analytical Chemistry* 24:363–398. <https://doi.org/10.1080/10408349408048824>

Chen X, Li Y, Zhang T, et al (2018) Association of Serum Trace Elements with Schizophrenia and Effects of Antipsychotic Treatment. *Biol Trace Elem Res* 181:22–30. <https://doi.org/10.1007/s12011-017-1039-6>

Demily C, Thibaut F (2008) Facteurs de risque environnementaux à la schizophrénie. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* 166:606–611. <https://doi.org/10.1016/j.amp.2006.09.016>

Deng M-G, Cui H-T, Nie J-Q, et al (2022) Genetic association between circulating selenium level and the risk of schizophrenia in the European population: A two-sample Mendelian randomization study. *Front Nutr* 9:969887. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.969887>

Dervaux A, Laqueille X (2016) Tabagisme et comorbidités psychiatriques. *La Presse Médicale* 45:1133–1140. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.03.011>

Djordjević VV, Kostić J, Krivokapić Ž, et al (2022) Decreased Activity of Erythrocyte Catalase and Glutathione Peroxidase in Patients with Schizophrenia. *Medicina (Kaunas)* 58:1491. <https://doi.org/10.3390/medicina58101491>

Ellingsen DG, Thomassen Y, Rustad P, et al (2009) The time-trend and the relation between smoking and circulating selenium concentrations in Norway. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 23:107–115. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2009.01.004>

Ermakov EA, Dmitrieva EM, Parshukova DA, et al (2021) Oxidative Stress-Related Mechanisms in Schizophrenia Pathogenesis and New Treatment Perspectives. *Oxid Med Cell Longev* 2021:8881770. <https://doi.org/10.1155/2021/8881770>

Ferreira RR, Carvalho RV, Coelho LL, et al (2024) Current Understanding of Human Polymorphism in Selenoprotein Genes: A Review of Its Significance as a Risk Biomarker. *International Journal of Molecular Sciences* 25:1402. <https://doi.org/10.3390/ijms25031402>

Flatow J, Buckley P, Miller BJ (2013) Meta-analysis of oxidative stress in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 74:400–409. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.03.018>

Haj Mouhamed D, Ezzaher A, Neffati F, et al (2012) Étude d'un marqueur du stress oxydant chez les fumeurs : le malondialdéhyde. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* 27:153–158. <https://doi.org/10.1016/j.immbio.2012.04.001>

Handy DE, Loscalzo J (2022) The role of glutathione peroxidase-1 in health and disease. *Free Radic Biol Med* 188:146–161. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.06.004>

Hong Z, Tian C, Zhang X (2013) GPX1 gene Pro200Leu polymorphism, erythrocyte GPX activity, and cancer risk. *Mol Biol Rep* 40:1801–1812. <https://doi.org/10.1007/s11033-012-2234-3>

Ivanova ID, Pal A, Simonelli I, et al (2022) Evaluation of zinc, copper, and Cu:Zn ratio in serum, and their implications in the course of COVID-19. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 71:126944. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2022.126944>

Jamilian H, Ghaderi A (2021) The Effects of Probiotic and Selenium Co-supplementation on Clinical and Metabolic Scales in Chronic Schizophrenia: a Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trial. *Biol Trace Elem Res* 199:4430–4438. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02572-3>

Joe P, Petrilli M, Malaspina D, Weissman J (2018) Zinc in schizophrenia: A meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry* 53:19–24. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2018.04.004>

Karunasinghe N, Han DY, Zhu S, et al (2012) Serum selenium and single-nucleotide polymorphisms in genes for selenoproteins: relationship to markers of oxidative stress in men from Auckland, New Zealand. *Genes Nutr* 7:179–190. <https://doi.org/10.1007/s12263-011-0259-1>

Kocyigit A, Erel O, Gur S (2001) Effects of tobacco smoking on plasma selenium, zinc, copper and iron concentrations and related antioxidative enzyme activities. *Clinical Biochemistry* 34:629–633. [https://doi.org/10.1016/S0009-9120\(01\)00271-5](https://doi.org/10.1016/S0009-9120(01)00271-5)

Kozyra M, Klas J, Szabat M, et al (2020) The relationship between the diet, microelements, macronutrients and vitamins on the schizophrenia – literature analysis. *Journal of Education, Health and Sport* 10:369–377. <https://doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.09.043>

Kropp S, Kern V, Lange K, et al (2005) Oxidative Stress During Treatment With First- and Second-Generation Antipsychotics. *JNP* 17:227–231. <https://doi.org/10.1176/jnp.17.2.227>

Laoudj M (2024) Psychosocial mutations in Algeria and mental illnesses: What's the relationship? 58–15:47 مجلة الباحث

Lee KH, Kim UJ, Lee BH, Cha M (2025) Safeguarding the brain from oxidative damage. *Free Radical Biology and Medicine* 226:143–157. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2024.11.019>

Li Z, Liu Y, Li X, et al (2018) Association of Elements with Schizophrenia and Intervention of Selenium Supplements. *Biol Trace Elem Res* 183:16–21. <https://doi.org/10.1007/s12011-017-1105-0>

Liu T, Lu Q-B, Yan L, et al (2015) Comparative Study on Serum Levels of 10 Trace Elements in Schizophrenia. *PLoS One* 10:e0133622. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133622>

Lutsenko S, Washington-Hughes C, Ralle M, Schmidt K (2019) Copper and the brain noradrenergic system. *J Biol Inorg Chem* 24:1179–1188. <https://doi.org/10.1007/s00775-019-01737-3>

Maia LB, Maiti BK, Moura I, Moura JJG (2024) Selenium—More than Just a Fortuitous Sulfur Substitute in Redox Biology. *Molecules* 29:120. <https://doi.org/10.3390/molecules29010120>

Malavolta M, Piacenza F, Basso A, et al (2015) Serum copper to zinc ratio: Relationship with aging and health status. *Mech Ageing Dev* 151:93–100. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2015.01.004>

Méplan C, Dragsted LO, Ravn-Haren G, et al (2013) Association between Polymorphisms in Glutathione Peroxidase and Selenoprotein P Genes, Glutathione Peroxidase Activity, HRT Use and Breast Cancer Risk. *PLOS ONE* 8:e73316. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073316>

Mirończuk A, Kapica-Topczewska K, Socha K, et al (2021) Selenium, Copper, Zinc Concentrations and Cu/Zn, Cu/Se Molar Ratios in the Serum of Patients with Acute Ischemic Stroke in Northeastern Poland—A New Insight into Stroke Pathophysiology. *Nutrients* 13:2139. <https://doi.org/10.3390/nu13072139>

Murray AJ, Rogers JC, Katshu MZUH, et al (2021) Oxidative Stress and the Pathophysiology and Symptom Profile of Schizophrenia Spectrum Disorders. *Front Psychiatry* 12:703452. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.703452>

O H, Fö O, Eb K, et al (2021) Diagnostic Performance of Increased Malondialdehyde Level and Oxidative Stress in Patients with Schizophrenia. *Noro psikiyatri arsivi* 58:. <https://doi.org/10.29399/npa.27372>

Perrotta G (2020) Psychotic spectrum disorders: definitions, classifications, neural correlates and clinical profiles. *Ann Psychiatry Treatm* 4:070–084

Rahmanto AS, Davies MJ (2012) Selenium-containing amino acids as direct and indirect antioxidants. *IUBMB Life* 64:863–871. <https://doi.org/10.1002/iub.1084>

Santa Cruz EC, Madrid KC, Arruda MAZ, Sussulini A (2020) Association between trace elements in serum from bipolar disorder and schizophrenia patients considering treatment effects. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 59:126467. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126467>

Schwarz M, Lossow K, Schirl K, et al (2020) Copper interferes with selenoprotein synthesis and activity. *Redox Biology* 37:101746. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101746>

Serid MEM, Belaadi B (2022) État des lieux des troubles mentaux et de leur prise en charge en Algérie. *East Mediterr Health J* 28:532–538. <https://doi.org/10.26719/emhj.22.054>

Shahidin, Wang Y, Wu Y, et al (2025) Selenium and Selenoproteins: Mechanisms, Health Functions, and Emerging Applications. *Molecules* 30:437. <https://doi.org/10.3390/molecules30030437>

Shao X, Yan C, Sun D, et al (2020) Association Between Glutathione Peroxidase-1 (GPx-1) Polymorphisms and Schizophrenia in the Chinese Han Population. *Neuropsychiatr Dis Treat* 16:2297–2305. <https://doi.org/10.2147/NDT.S272278>

Sharma G, Shin E-J, Sharma N, et al (2021) Glutathione peroxidase-1 and neuromodulation: Novel potentials of an old enzyme. *Food Chem Toxicol* 148:111945. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111945>

Sies H, Mailloux RJ, Jakob U (2024) Fundamentals of redox regulation in biology. *Nat Rev Mol Cell Biol* 25:701–719. <https://doi.org/10.1038/s41580-024-00730-2>

Solovyev N, Drobyshev E, Bjørklund G, et al (2018) Selenium, selenoprotein P, and Alzheimer's disease: is there a link? *Free Radical Biology and Medicine* 127:124–133. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.02.030>

Stefańska E, Wendołowicz A, Lech M, et al (2019) Does the usual dietary intake of schizophrenia patients require supplementation with vitamins and minerals? *Psychiatr Pol* 53:599–612. <https://doi.org/10.12740/PP/92280>

Tang M, Zhao T, Liu T, et al (2024) Nutrition and schizophrenia: associations worthy of continued revaluation. *Nutr Neurosci* 27:528–546. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2023.2233176>

Tekedereli İ, Kara M, Namlı MN, et al (2011) Lack of association between glutathione peroxidase 1 (pro197leu) polymorphism and schizophrenia in a Turkish population. Şizofreni ve glutatyon peroksidaz 1 (pro197leu) polimorfizmi arasındaki ilişkinin bir Türk hasta grubunda araştırılması

Thomas P, Amad A, Fovet T (2016) Schizophrénie et addictions : les liaisons dangereuses. *L'Encéphale* 42:S18–S22. [https://doi.org/10.1016/S0013-7006\(16\)30218-4](https://doi.org/10.1016/S0013-7006(16)30218-4)

Tran T-V, Shin E-J, Jeong JH, et al (2017) Protective Potential of the Glutathione Peroxidase-1 Gene in Abnormal Behaviors Induced by Phencyclidine in Mice. *Mol Neurobiol* 54:7042–7062. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-0239-y>

Tsugawa S, Noda Y, Tarumi R, et al (2019) Glutathione levels and activities of glutathione metabolism enzymes in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol* 33:1199–1214. <https://doi.org/10.1177/0269881119845820>

Vacheron M-N, Veyrat-Masson H, Wehbe E (2017) Quelle prise en charge du jeune présentant un premier épisode psychotique, quand la scolarité est mise à mal ? *L'Encéphale* 43:570–576. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2017.10.001>

Wang B, Fang T, Chen H (2023) Zinc and Central Nervous System Disorders. *Nutrients* 15:2140. <https://doi.org/10.3390/nu15092140>

Wang C, Zhang R, Chen N, et al (2017) Association between glutathione peroxidase-1 (GPX1) Rs1050450 polymorphisms and cancer risk. *Int J Clin Exp Pathol* 10:9527–9540

Yılmaz S, Kılıç N, Kaya Ş, Taşcı G (2023) A Potential Biomarker for Predicting Schizophrenia: Metallothionein-1. Biomedicines 11:590. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020590>

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

La présente étude, menée dans l'Ouest algérien, met en évidence la complexité des interactions entre facteurs sociodémographiques, comportementaux et nutritionnels dans la physiopathologie de la schizophrénie. Nos résultats montrent que le faible niveau d'instruction et le tabagisme constituent des facteurs de risque majeurs associés à la survenue de la maladie, tandis qu'un apport énergétique adéquat pourrait exercer un effet protecteur.

Sur le plan biologique, nos données révèlent des déséquilibres significatifs des concentrations plasmatiques en cuivre, zinc et sélénium, ainsi que de leurs ratios, traduisant une altération de l'homéostasie métallique. En particulier, l'élévation du ratio Cu/Se apparaît significativement associée au risque de schizophrénie, suggérant son potentiel en tant que biomarqueur périphérique pertinent. Ces perturbations en oligo-éléments essentiels indiquent un rôle possible des déficits en micronutriments dans la modulation des fonctions neurobiologiques impliquées dans la maladie.

Par ailleurs, l'augmentation des taux plasmatiques de MDA, associée à une diminution de l'activité de la GPx-1, met en évidence un état de stress oxydatif lié à un déficit du système antioxydant.

L'analyse de la variabilité génétique n'a pas montré d'association directe entre les polymorphismes étudiés (GPX1 rs1050450 et SEPP1 rs3877899) et la schizophrénie. Toutefois, une diminution significative des taux circulants de sélénium a été observée chez les patients porteurs du génotype CC (rs1050450 GPX1), par rapport aux témoins, suggérant un effet modulateur de ce génotype sur la réponse antioxydante.

Bien qu'aucune association directe n'ait été mise en évidence entre ces polymorphismes et le risque de développer la schizophrénie, ceci ne permet pas d'exclure formellement un lien potentiel, qui pourrait être mis en évidence dans des études incluant des effectifs plus importants et une puissance statistique accrue.

Dans l'ensemble, ces résultats soulignent l'importance d'une approche intégrative prenant en compte les interactions complexes entre facteurs génétiques, nutritionnels et environnementaux dans la compréhension de la schizophrénie. Ils mettent également en évidence le rôle central des déséquilibres micronutritionnels et de la dyshoméostasie métallique dans cette pathologie.

Cette thèse ouvre ainsi des perspectives importantes, tant sur le plan de la recherche que de la pratique clinique. Elle souligne la nécessité de développer des études multidisciplinaires à plus

grande échelle, notamment dans des populations présentant des spécificités génétiques, et d'intégrer ces paramètres dans des stratégies de dépistage, de prévention et de prise en charge personnalisée. Une meilleure prise en compte de ces dimensions pourrait contribuer à améliorer significativement la qualité de vie des patients atteints de schizophrénie.

ANNEXES

❖ Questionnaire d'enquête

N° : _____ Date : _____

Nom Prénom : _____ L'âge : _____ Sexe : _____ GS : _____

Lieux de naissance : _____ Adresse : _____

Poids : _____ Taille : _____ IMC : _____

Niveau d'instruction : Analphabète ☐ Primaire ☐ Moyen ☐ Secondaire ☐ Universitaire ☐

Activité professionnelle : sans profession ☐ Avec profession ☐ Étudiant ☐ Retraité ☐

Vit avec : Conjoint ☐ Parents ☐ Amis ☐ Seul ☐

Situation familiale : Marié ☐ (nbr d'Enf) _____ Célibataire : ☐ Divorcé ☐ Veuf ☐

Origine : Tlemcen ville ☐ les environs ☐ Autre région ☐ Précision _____

Patient (e) adressé (e) par : Famille ☐ Psychiatre ☐ Police ☐ Autre :.....

Diagnostic : _____ Type : _____

Age de début du trouble : _____

Diagnostic à la 1ère hospitalisation : Schizophrénie ☐ TB ☐ Dépression ☐ autre ☐

L'âge de diagnostic exact : _____

Durée de la maladie : _____

Durée de la maladie non traitée : _____

Traitement : Antipsychotique ☐ Anticonvulsivant ☐ Antidépresseur ☐ autre ☐

Tolérance au traitement : bonne ☐ moyenne ☐ mauvaise ☐

Supplémentations : _____

ATCD personnel :

PAS : _____ PAD : _____

Cardiopathie : oui ☐ non ☐ -Diabète : oui ☐ non ☐ -Rénal : oui ☐ non ☐

Hépatique : oui ☐ non ☐ -Thyroïdiens : oui ☐ non ☐ HTA : oui ☐ non ☐

Dyslipidémie : oui ☐ non ☐ _____

Chirurgicaux : oui ☐ non ☐ ➡ Traumatisme crânien ☐ Autres (à préciser) :.....

AVC : oui ☐ non ☐

Tabac : oui ☐ non ☐ -Alcool : oui ☐ non ☐ -Drogues : oui ☐ non ☐

Cannabis : oui ☐ non ☐

Consanguinité : 1^{er} degré _____ 2^{eme} degré _____

Judiciaires : Oui ☐ Non ☐ -Nombre :..... -Période : _____ -Durée moyenne : _____

Comportement suicidaire : Oui ☐ Non ☐ (nbr de fois) _____

Antécédents familiaux Psychiatriques : Oui ☐ Non ☐

TBP ☐ Schizophrénie ☐ Troubles dépressifs ☐ Déficience mentale ☐ autre ☐

Comportement suicidaire : Oui ☐ Non ☐

Conduite addictive : Oui ☐ Non ☐

Facteurs de risque :

HTA : oui ☐ non ☐ -Diabète : oui ☐ non ☐ -Cardiopathie : oui ☐ non ☐

Dyslipidémie : oui ☐ non ☐ -Obésité : oui ☐ non ☐

Symptomatologie clinique :

Facteurs déclenchant : (+)/(-)

Mode de début du trouble : Brutal ☐ Progressif ☐

Polarité du premier épisode : dépression ☐ (hypo)manie ☐ Non identifiable (épisode mixte) ☐

Type de traitement :

Antipsychotique : FGA ☐ SGA ☐ mixte ☐

Autres : Antidépresseur ☐ Antiparkinsonien ☐ Anxiolytique ☐ antiépileptique ☐

- Nombre totale des hospitalisations :

- Durée moyenne des hospitalisations :

- Avez-vous déjà souffert d'autres troubles neurologiques : oui ☐ non ☐

- Avez-vous déjà été sous traitement neurologique : oui ☐ non ☐

❖ **Enquête alimentaire :**

Rappel sur l'alimentation des dernières 24 heures

Nom :

Prénom :

Sexe :

Occasions de prise alimentaire		Consommation alimentaire	Quantité
Matin	- Petit-déjeuner (PD)		
	- Entre PD et Déjeuner		
Midi	- Déjeuner		
	- Dans l'après midi		
Soir	- Dîner		
Nuit	Après le dîner		

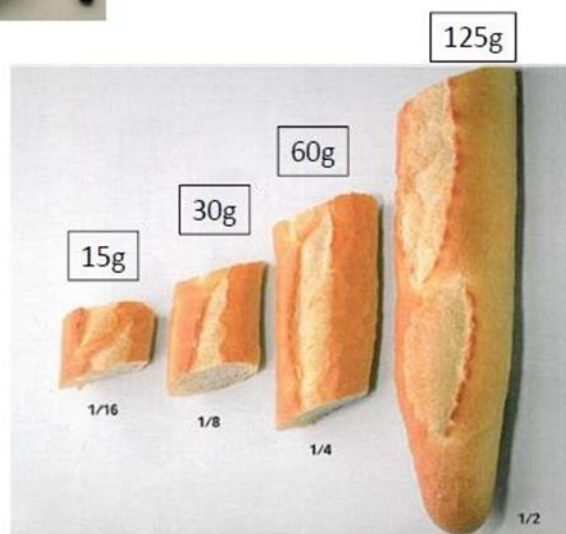
❖ Manuel photos SUVIMAX – Extrait

Pain



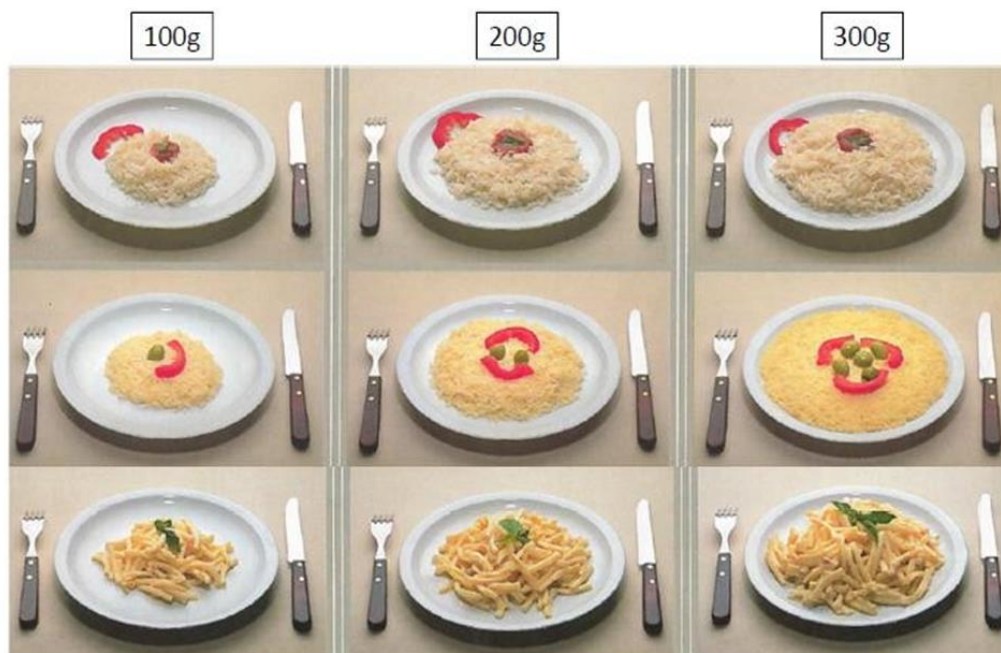
20g

50g

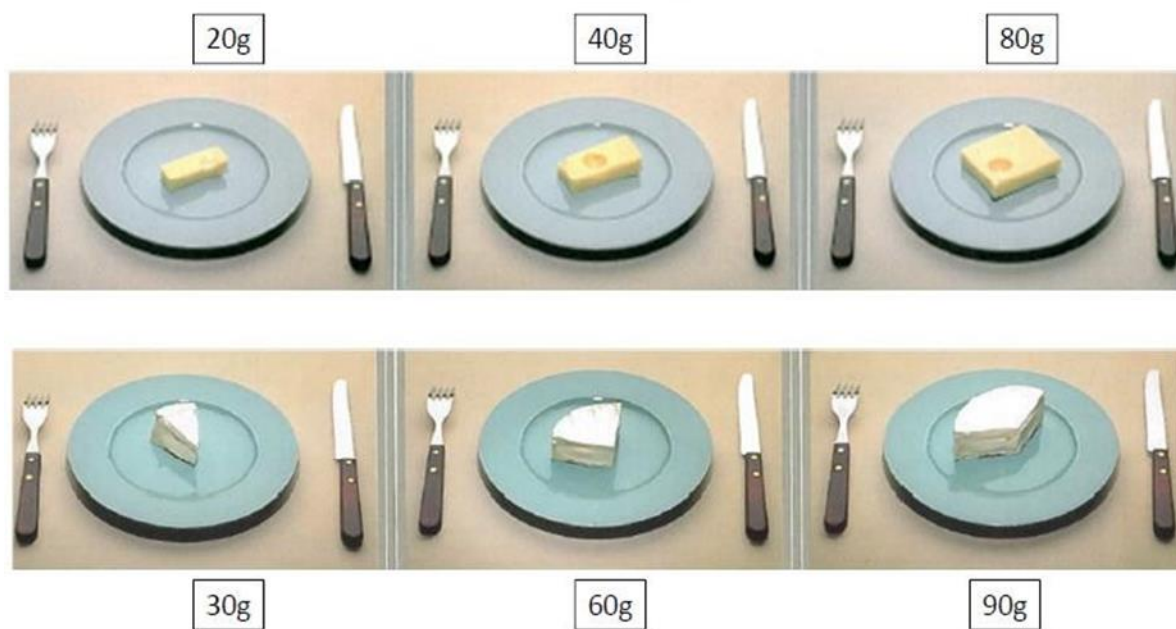


© Tous droits réservés - Etude SU.VI.MAX

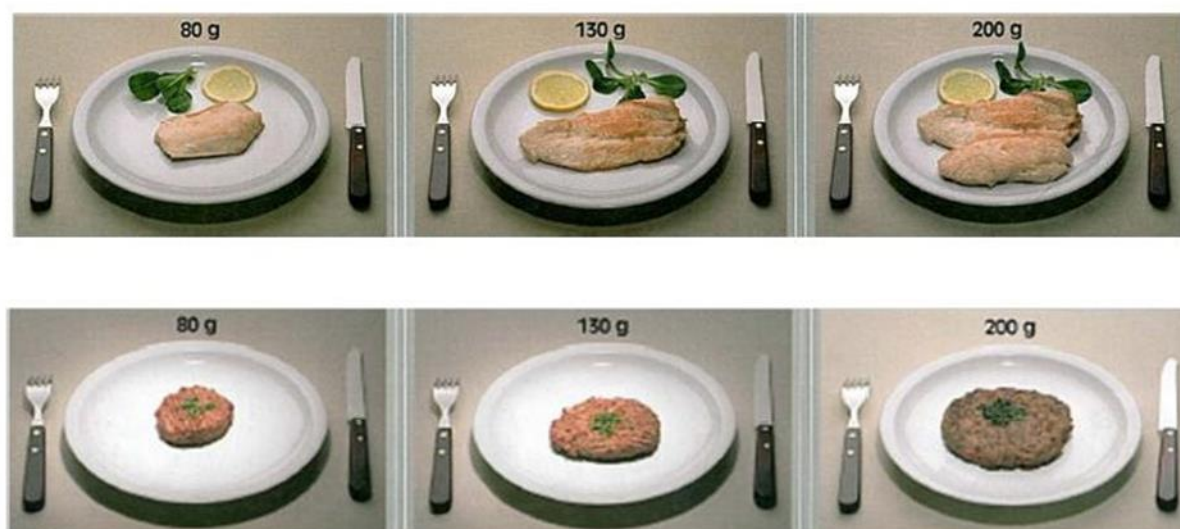
Céréales



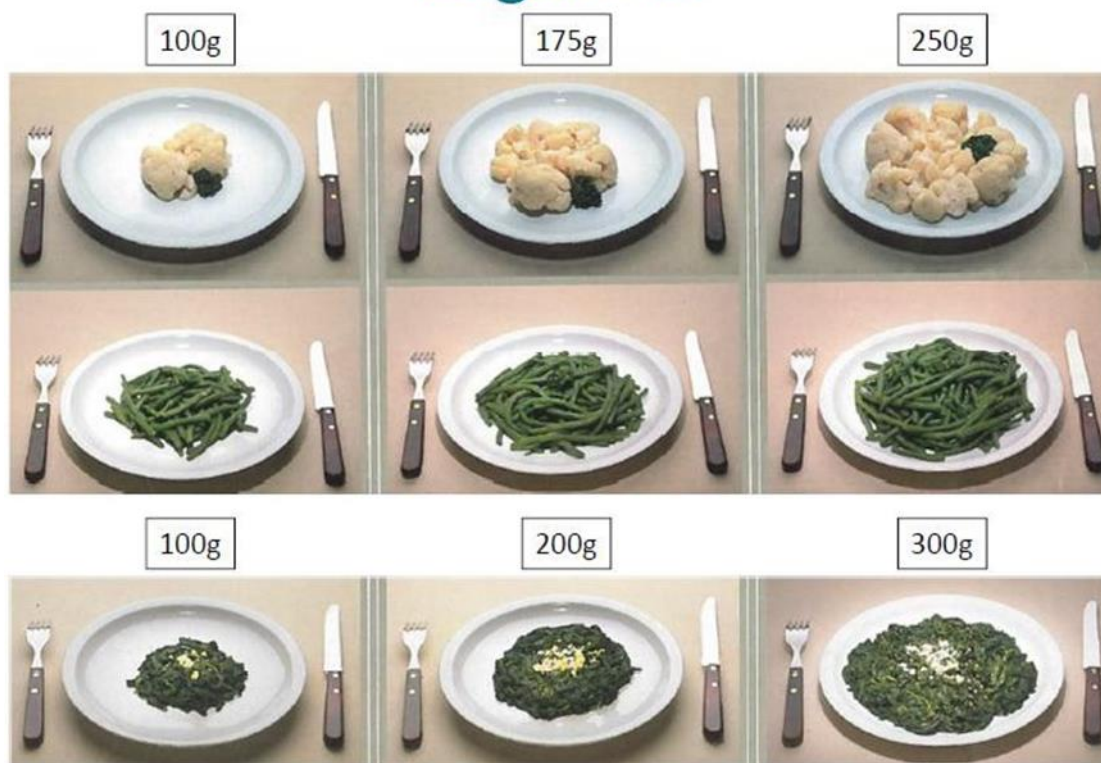
Fromage



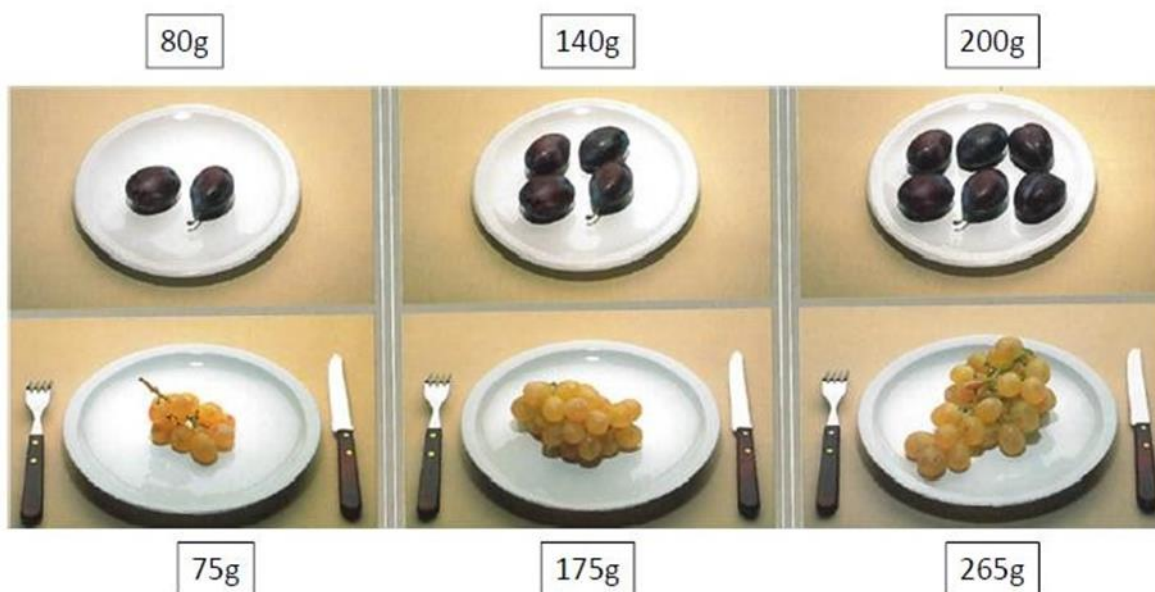
Viande



Légumes



Fruits



❖ Protocole d'extraction de l'ADN

Extraction de l'ADN par la technique de NaCl "Salting out" :

La première étape dans l'étude de la biologie moléculaire nécessite l'extraction d'ADN génomique. Le sang est généralement le matériel biologique duquel l'ADN est le plus souvent extrait, car il est plus simple à prélever et à utiliser.

Principe :

L'extraction d'ADN à partir du sang par la technique "Salting out" nécessite d'abord une lyse des globules rouges par une solution hypotonique, suivie d'un choc thermique dans la glace (ceci permettra leur élimination). Ensuite, on procède à la lyse des lymphocytes afin que l'ADN soit libéré. Ce dernier sera traité par la protéase K qui le débarrassera de toutes les protéines qui lui sont liées. Enfin, l'ADN pur sera dissout dans un tampon adéquat.

Etapes de l'extraction de l'ADN

a) Lyse des globules rouges :

Dans des tubes coniques contenant 2 à 5ml de sang total initialement décongelé à 37°C, on ajuste avec le tampon TE10/10 (Tris/HCL « acide chlorhydrique » 10 mM, EDTA 10 mM ; pH = 8,0) jusqu'à un volume final de 15ml. Après une délicate homogénéisation, les tubes sont mis dans la glace pendant 30 mn (Ceci provoquera un choc thermique qui fragilisera les membranes des globules rouges, ainsi, la solution hypotonique de TE provoquera l'éclatement de celles-ci), suivie d'une centrifugation à 2500 tours/mn pendant 15 mn. Le surnageant contenant les débris des globules rouges est éliminé et le culot obtenu (globules blancs qui sont précipités au fond du tube) est suspendu dans 15 ml de TE. Afin d'éliminer le maximum des globules rouges, et une obtention d'un culot blanchâtre correspondant aux globules blancs, on procède à plusieurs lavages.

b) Lyse des globules blanc

Au culot des leucocytes obtenu, 5ml de solution de lyse (SLB : Tris/HCL 1M, EDTA 0.5M, SDS 10%, pH=8) sont ajoutés.

Le SDS contenant dans cette solution a pour rôle de solubiliser les lipides des membranes plasmiques afin de déstructurer ces dernières, inhiber les nucléases et dénaturer les protéines. Après une resuspension de ce culot par une agitation rapide, 125µl de protéinase K (20mg/ml) sont ajoutés afin qu'elle digère toutes les protéines associées à l'ADN. Après homogénéisation les tubes sont mis dans un bain-marie à 37°C pendant une nuit sous agitation douce.

c) Précipitation de l'ADN

Une fois les tubes retirés du bain-marie, 2ml de NaCl (5M) sont ajoutés dans chaque tube. Ceci permettra une séparation du culot contenant les débris cellulaires, protéiques et le surnageant contenant l'ADN).

Après une agitation vigoureuse suivie d'une centrifugation à 4000 tours pendant 10 minutes, le surnageant résultant est transféré dans tube en évitant de décoller le culot. Deux volumes d'éthanol absolu froid de celui du surnageant sont ajoutés dans chaque tube.

On remarque que dès l'ajout de l'éthanol, la solution devient blanchâtre et l'ADN commence à se précipiter (l'éthanol condense l'ADN). Après une agitation douce, l'ADN se précipite sous forme de filament qui se compacte rapidement en une masse blanchâtre visible à l'œil nu appelée *méduse* qui sera ensuite récupérée par une pipette pasteur à usage unique bien scellée puis rincée une fois à l'éthanol à 70%, la placer dans un tube Eppendorf et la laisser sécher à l'air libre afin de faire évaporer l'éthanol.

d) Dissolution et conservation de l'ADN :

La dissolution de la méduse se fait dans 200 à 500µl de TE10/1 (Tris /HCL : 1M, EDTA : 0,5M , pH= 8) selon sa taille et à une agitation douce à température ambiante pendant au moins 24h pour avoir enfin un ADN complètement dissout prêt à être utilisé (PCR,...).

❖ Détermination du polymorphisme rs1050450 dans le gène GPx-1

La technique PCR– RFLP a été utilisée pour identifier le polymorphisme rs1050450 au sein du gène GPX1.

La PCR (Réaction en chaîne par polymérase) est une méthode utilisée en laboratoire pour amplifier spécifiquement des fragments d'ADN. Elle repose sur l'utilisation répétitive d'une enzyme thermorésistante appelée Taq polymérase. Cette enzyme est capable de résister à des températures très élevées, notamment celles nécessaires à la dénaturation de l'ADN (environ 95 °C), ce qui permet son utilisation répétée dans le cycle de la PCR.

La PCR se base sur des cycles répétitifs comprenant trois phases :

- 1- La dénaturation de l'ADN à haute température pour séparer les deux brins.
- 2- L'hybridation des amorces spécifiques (oligonucléotides) aux extrémités de la région cible à une température plus basse.
- 3- La synthèse de nouveau ADN par la Taq polymérase à environ 72 °C, où elle ajoute des nucléotides en copiant le brin matriciel.

Les amorces déterminent précisément la séquence d'ADN qui sera amplifiée lors de chaque cycle, et les produits d'un cycle servent de matrice pour le cycle suivant, ce qui permet une amplification exponentielle de la séquence cible.

La RFLP (le polymorphisme de longueur des fragments de restriction) est une technique de biologie moléculaire qui détecte les variations dans la séquence d'ADN, révélées par des différences de taille des fragments d'ADN produits lors de la digestion par des enzymes de restriction. Ces enzymes reconnaissent des séquences spécifiques dans l'ADN et le coupent à ces sites. Une mutation, une addition ou une délétion dans l'ADN peut ainsi modifier la position de ces sites de restriction, entraînant des fragments de différentes longueurs après digestion. Les fragments obtenus sont séparés selon leur taille par électrophorèse sur gel d'agarose. Le choix de la concentration du gel se fait en fonction de la taille des fragments à séparer.

Pour évaluer la taille des fragments d'ADN sur gel d'agarose, un marqueur de taille est utilisé. La migration s'effectue à un voltage spécifique dans un tampon adéquat. La révélation des fragments coloré par un agent fluorescent se fait après leur migration en les exposant à des rayons UV, permettant ainsi une visualisation précise des bandes.

❖ **Protocole du PCR**

✓ **Le mélange réactionnel :**

12,5 µl de Mix
1 µl d'amorce R
1 µl d'amorce F
9,5 µl d'H₂O
Placer les tubes dans le thermocycleur.

✓ **Programme de la PCR :**

Le programme d'amplification comporte 35 cycles des trois étapes essentielles de la PCR :

Dénaturation : 30 sec à 94° C
Hybridation : 30 sec à 56° C
Elongation : 1min sec à 72° C

Les 35 cycles de la PCR sont précédés par une dénaturation initiale pendant 5 min à 95° C et une élongation finale de 10 min à 72° C finalise l'amplification.

✓ **Vérification des produits de PCR**

Le but de cette étape est de vérifier que l'amplification de l'ADN s'est bien déroulée avant de procéder à la digestion enzymatique.

Le produit PCR obtenu a été testé par une électrophorèse sur gel d'agarose 1% (un champ électrique fait maigrir les acides nucléiques chargés négativement du cathode (-) vers l'anode (+)) et en présence d'un marqueur de taille.

Il est nécessaire de confirmer la présence d'une seule bande correspondant à la taille de l'amplicon, qui est égale à 278pb (paire de bases).

✓ **Préparation du gel 1%**

On dissout 0,5 gramme d'agarose dans 50 mL de tampon Tris-Borate-EDTA 1X (TBE) dans un erlenmeyer. Le mélange est porté à ébullition jusqu'à dissolution complète de l'agarose, obtenant ainsi une solution liquide claire. Ensuite, un agent fluorescent est ajouté, lequel s'insère entre les bases de l'ADN. Après homogénéisation, le gel est versé dans une cuve horizontale équipée d'un peigne afin de créer les puits dans le gel. Une fois la polymérisation terminée, le gel est introduit dans une cuve remplie de tampon TBE 1X.

✓ **La révélation**

Pour chaque échantillon, on mélange 3 µL du produit de PCR avec 3 µL de tampon de charge, ensuite on dépose le mixte dans le puit du gel. La migration électrophorétique est effectuée à une tension de 120 volts durant 25 minutes.

Digestion enzymatique

Le but de la digestion enzymatique est d'identifier les SNP qui modifient le site de restriction, soit en l'abolissant, soit au contraire en le créant.

Dans notre recherche, les produits issus du PCR sont soumis à une digestion enzymatique à l'aide d'une enzyme de restriction « *Apal* ». Ce milieu de digestion est incubé à une température de 37 °C pendant toute la nuit.

Mix de digestion :

- 12 µl d'H₂O
- 2 µl de Loading Buffer
- 5 µl d'ADN

La présence de polymorphisme rs1050450 de l'exon 2 du gène GPx-1 entraîne la disparition du site de restriction de l'enzyme *Apal*. Donc, après la digestion enzymatique, on peut observer trois profils de migration électrophorétique :

CC : la forme homozygote sauvage (88 et 166 pb)

CT : la forme hétérozygote (88,166 et 278 pb)

TT : la forme homozygote mutée (278 pb)

Il est donc possible, en fonction du profil migratoire, d'identifier les génotypes des patients et des témoins en tenant compte la taille des fragments séparés par électrophorèse sur gel d'agarose, en utilisant un indicateur de taille.

Détermination du polymorphisme rs rs3877899 dans le gène SEPP1

Le séquençage des amplicons a été réalisé sur la plateforme Illumina MiSeq selon le protocole de séquençage paired-end. Après amplification par PCR, les amplicons ont été

purifiés afin d'éliminer les amorces et contaminants résiduels. La préparation des bibliothèques a été effectuée par ajout d'adaptateurs et d'index spécifiques à chaque échantillon, à l'aide du kit Nextera XT. Les bibliothèques obtenues ont ensuite été quantifiées, normalisées puis regroupées (pooling) avant dénaturation et chargement sur le système de séquençage.

Les ensembles d'échantillons préparés ont été séquencés sur le système Illumina MiSeq à l'aide du kit de réactifs MiSeq v3 (600 cycles) (Illumina, San Diego, CA, États-Unis), conformément aux instructions du fabricant. Le séquençage a été réalisé par synthèse (Sequencing by Synthesis, SBS), générant des lectures paired-end. Les données brutes obtenues ont ensuite été analysées par des outils bioinformatiques afin d'identifier les variants génétiques étudiés.