

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE CONSTANTINE III

FACULTE DE MEDECINE

Département de pharmacie

Biochimie

*Mémoire de fin d'études pour l'obtention du diplôme de docteur
en pharmacie*

Thème

***Le polymorphisme C677T de la MTHFR
et la schizophrénie***

Présenté par :

- ❖ CHABANE AICHA
- ❖ CHEKHDENOU AICHA
- ❖ GUEDJALI SARA

Encadré par :

Dr HANACHI. S

SESSION JUIN 2016

Table des matières

Remerciements

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

1-Introduction 1

2- Revue bibliographique

CHAPITRE I : Schizophrénie

1-Historique.....3

2-Définition de la schizophrénie.....4

3-Etude épidémiologique.....4

4-Causes et facteurs de risque.....6

4.1-Hypothèse génétique.....7

4.1.1-Etude familiale8

4.1.2-Etude des jumeaux.....8

4.1.3-Etude d'adoption9

4.1.4-Etude des gènes candidats.....10

4.1.5-Etude des régions candidates.....10

4.2-Hypothèses biochimique.....10

4.2.1-Hypothèses des neurotransmetteurs.....10

4.2.2-Hypothèses de la transméthylation.....13

4.2.3-Déficit en prostaglandine.....	13
4.3-Hypothèse immunologique.....	14
4.4-Hypothèse neuropathologique.....	14
4.5-Hypothèses socio-environnementales.....	17
4.5.1-Alcool et drogue.....	17
4.5.2-Emotion exprimée.....	17
4.5.3-Evenement de la vie quotidienne.....	18
5-clinique	18
5.1-Mode d'entrée de la psychose.....	18
5.2- Phase d'état.....	19
5.2.1-Symptômes positifs de la maladie.....	19
5.2.2-Symptômes négatifs de la maladie.....	21
5.2.3-Les symptômes avant-coureurs de la rechute.....	22
5.2.4-formes de la schizophrénie.....	23
6-Diagnostic différentiel	25
7-Traitement	25
 CHAPITRE II : MTHFR et le polymorphisme C677T	
1- Gène MTHFR	27
1.1- Identification du gène de la MTHFR.....	27
1.2- Organisation du gène de la MTHFR.....	28
2- Protéine MTHFR	28
2-1-Structure de protéine MTHFR.....	28
2-2- Fonction de la protéine MTHFR.....	29
2-3-MTHFR et Homocysteine.....	30

2.3.1-Homocysteine plasmatique.....	30
2.3.2-Catabolisme de l'homocysteine.....	31
2.3.3-Facteurs favorisant l'hyperhomocysteinemie.....	32
3 – Polymorphismes du gène MTHFR.....	35
3.1-Polymorphisme 677C>T.....	36
3.1.1-Incidence du polymorphisme C677T de la MTHFR	36
3.1.2-localisation du polymorphisme C677T de la MTHFR.....	36
3.1.3-Impact de la mutation C677T sur l'activité de la MTHFR.....	37
3.1.4-Repercution métabolique et cilinique de la mutation du gene de MTHFR	37
3.2-Autres polymorphismes de la MTHFR.....	38
3.2.1-Polymorphisme 1298A>C.....	38
3.2.2-Polymorphisme 1793G>A.....	38
4- Polymorphisme C677T de la MTHFR et schizophrénie.....	38

Partie pratique

3-PATIENTS ET METHODES.....	43
3.1- La population d'étude	43
3.1.1-Recrutement des patients présentant une schizophrénie	43
3.1.2-Recrutement des témoins	43
3.2-Méthodologie.....	44
3.2.1-La Fiche de renseignement	44
3.2.2-les prélèvements biologiques	44
3.2.3-Dosage de l'homocystéine.....	44

3.2.4- Dosage de vit B12.....	45
3.2.5-Dosage de l'acide folique.....	46
3.2.6-Recherche du polymorphisme C677T de la MTHFR.....	46
3.3-Analyse statistique	55
3.3.1- Calcul de l'Odds ratio.....	56
3.3.1 Le choix de la p value.....	56
4-RESULTATS.....	57
4.1-Répartition de la population d'étude.....	57
4.2- Répartition de la population d'étude selon le sexe et l'âge.....	57
4.3-Données sur la vie sociale	58
4.4-Habitudes toxiques.....	60
4.5-Facteurs en relation avec la schizophrénie	66
4.6-Données biologiques et génétique.....	72
5-DISCUSSION.....	78
6- CONCLUSION.....	86
REFERENCES	
ANNEXES	

**Noms : Chabane Aicha
Chekhdenuou Aicha
Guedjali Sara**

Année universitaire : 2015/2016

Le polymorphisme C677T de la MTHFR et la schizophrénie.

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en pharmacie.

Résumé

Introduction

La schizophrénie est une maladie cérébrale chronique qui touche environ 1% de la population mondiale. Les progrès de la biologie moléculaire ont permis progressivement d'identifier l'interaction entre les facteurs bio-environnementaux. Ainsi, de nombreuses études ont montré que la schizophrénie, comme toutes les maladies psychiatriques, est notamment due aux effets de plusieurs gènes, chacun jouant un rôle relativement faible, et interagissant avec ces facteurs, Parmi ces gènes « le gène de la MTHFR ».

Objectifs

Nous avons voulu par ce travail, rechercher une éventuelle relation entre le polymorphisme C677T du gène de la MTHFR et la schizophrénie chez une population de l'Est algérien.

Patients et méthodes

Nous avons recruté à cet effet, 56 sujets schizophrènes et 58 témoins présumés sains. Pour chaque sujet nous avons collecté des données cliniques par le biais d'un interrogatoire et de la consultation du dossier médical; et réalisé des prélèvements sanguins pour le dosage des paramètres biologiques (homocystéine, Vit B12 et folates) et pour une étude génétique du polymorphisme C677T de la MTHFR.

Résultats et discussion

Nos résultats montrent une association positive entre le sexe masculin (82.14%), le chômage (74.47% des malades versus 20.75% des témoins), le tabac à chiquer (48.78% vs 7.14%) le tabagisme (69.77% vs 46.55%), la prise du cannabis (39.95% vs 00%), la morbidité familiale (56.86% vs 7.41%) et le taux plasmatiques d'acide folique. Cependant les taux de Vitamine B12 et d'homocystéine ne montrent aucune corrélation avec la schizophrénie.

Notre étude retrouve également une fréquence significativement élevée du génotype homozygote muté TT du gène de la MTHFR chez les malades (57.14 % vs 5.36 %). Ce polymorphisme est fortement corrélé avec la schizophrénie avec des Odds ratios des génotypes TT vs CC=30.87 IC (7.21-153.23) $p < 0.00001$ et TT+CT vs CC=9.16 IC (3.47-24.78) $p < 0.00001$.

Conclusion :

Cette étude nous a permis de déterminer la prévalence de certains facteurs contribuant au développement et à l'évolution de la schizophrénie mais surtout de mettre en évidence la corrélation fortement positive entre le polymorphisme C677T du gène de la MTHFR et la schizophrénie dans notre population.

Mots clés : polymorphisme C677T de la MTHFR, schizophrénie, homocystéine, folates, vit B12.

Laboratoire de Biologie et Génétique Moléculaire, Faculté de Médecine, Université Constantine 3.
Laboratoire de Biochimie CHU Constantine

Jury d'évaluation : Présidente du jury : Dr. Sifi krima
Rapporteur : Dr. Hanachi Sabah
Examineur : Pr. Madoui Fatima

Date de la soutenance : 25 /05/216