

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة أبي بكر بلقايد- تلمسان

Université Aboubakr Belkaïd- Tlemcen –
Faculté des sciences de la vie et des sciences
De la terre et de l'univers



MEMOIRE

Présenté pour l'obtention du **diplôme de MASTER II**

En : Biologie

Spécialité : Génétique

Par : BENHATCHI Hadjer

Sujet

**Impact du polymorphisme I/D du gène de l'ACE sur
le risque de survenue
de la schizophrénie chez le sujet âgé.**

Soutenu publiquement, le 10/07/2021

Encadré par : Dr BOULENOUAR Houssam (Maitre de conférences A)

Jury :

Président : Pr GAOUAR Souheil Bechir Semir (Professeur)

Examinatrice : Dr BRAHAMI Nabila (Maitre de conférences B)

Co-encadreur : Dr RAHOUI Asma (Maitre de conférences A-HU)

Invité : Mr KACHEKOUCHE Youssouf

Année universitaire : 2020/2021

ملخص:

الفصام مرض غير متجانس وراثيا و سريريا . يختلف عامل الخطر الجيني للمرض حسب الجنس و العمر . يبدو ان ادخال/ حذف (I/D) تعدد الاشكال لمورثة الانزيم المحول للانجيوتنسين (ACE) ، مرشح في التسبب لنشأة هذا المرض ، و بالتالي سيكون ذا اهمية كبيرة في دراسة مسببات هذا المرض . **الهدف** : الزيادة العامة في متوسط العمر المتوقع لكبار السن التي تواجهنا لاجراء تحليلات لدراسة العلاقة الارتباطية المحتملة بين تعدد الاشكال (I/D) لمورثة ACE و خطر حصول فصام لدى المسنين في منطقة تلمسان

الطريقة: يعتمد عملنا على دراسة وبائية متداخلة للحالات والشواهد ، ويتألف السكان من 33 شخصا تتراوح أعمارهم بين 45 إلى 75 عامًا ، من بين 83 مريضًا بالفصام ، تم تعيينهم على مستوى مستشفى جامعة تلمسان. يتم توصيف تعدد الأشكال ACE-I / D بواسطة PCR بعد استخراج الحمض النووي باستخدام طريقتين (Kit Wiragen) والتمليح ((NACL) وتشكيل بنك (DNA) **النتائج** : ليس هناك علاقة ارتباطية بين الانماط الجينية المختلفة و خطر الاصابة بالفصام . $P>0.05$ **الخلاصة** : يعد هذا العمل على انه الاول على المستوى المحلي ، و تشير النتائج التي توصلنا اليها الى ان تعدد الاشكال ACE قد لا يعطي الاستعداد و القابلية للاصابة بالفصام لدى كبار السن من سكان منطقة تلمسان. يمكن ان يؤدي تحليل لعينة اكبر الى نتائج مغايرة و اكثر دقة و مصداقية.

كلمات مفتاحية : فصام, جين, تعدد الاشكال, وراثية, ACE

Résumé :

La schizophrénie est une maladie génétiquement et cliniquement hétérogène. Le facteur de risque génétique de la maladie peut différer selon le sexe ou l'âge. Le polymorphisme insertion /délétion (I / D) du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (*ACE*), semble être un candidat dans la genèse de cette pathologie et serait donc d'un grand intérêt dans l'étude de l'étiologie de cette pathologie. **Objectif** : l'augmentation générale de l'espérance de vie de nos aînés nous confronte à effectuer des analyses pour étudier les éventuelles associations entre le polymorphisme I/D du gène *ACE* et le risque de survenue de la schizophrénie dans la population âgée de Tlemcen, et pour augmenter nos connaissances de l'épidémiologie, et l'étiopathogénie de schizophrénie à l'âge avancé. **Méthode** : notre travail repose sur une étude épidémiologique de type cas-témoins nichée, la population ainsi constituée est composée de 33 sujets âgés de 45 ans à 75 ans, parmi 83 patients schizophrènes, recrutés au service du CHU Tlemcen. La caractérisation du polymorphisme I/D de l'*ACE* se fait par PCR après l'extraction d'ADN en utilisant deux méthodes (Kit Wiragen et salting out (NACL)) et la constitution d'une banque d'ADN. **Résultats** : aucune association significative n'a été trouvée entre les différents génotypes et le risque de schizophrénie $p > 0,05$. **Conclusion** : ce travail représente une première au niveau local, et notre découverte suggère que les polymorphismes de l'*ACE* peuvent ne pas conférer une susceptibilité à la schizophrénie dans la population plus âgée de Tlemcen. L'analyse sur un échantillon plus important ou plus large pourrait nous mener à des résultats plus fiables.

Mot clé : Schizophrénie, ACE, Gène, Polymorphisme, Génétique.

Abstract:

Introduction: Schizophrenia is a genetically and clinically heterogeneous disorder. Genetic risk factor for the disorder may differ between the sex, or the age. The insertion / deletion (I / D) polymorphism of the angiotensin converting enzyme (ACE) gene seems to be a candidate in the genesis of this pathology and would be of great interest in the study of the etiology of this pathology. **Objectif:** the increase in life expectancy prompted us to study the possible associations between the I / D polymorphisms of the *ACE* gene with the risk of schizophrenia in the elderly population of Tlemcen. Also, to report updated data on the epidemiology, and the etiopathogenesis of schizophrenia in old age. **Method:** our work is based on a nested case-control epidemiological study, consists of 33 unrelated subjects, of both sexes, aged between 45 and 75 years recruited in the psychiatric service at CHU Tlemcen. Characterization of the *ACE* I / D polymorphism is made by PCR after DNA extraction using two methods (Wiragen Kit and Salting Out (NACL)) and the constitution of a DNA bank. **Result:** No significant association were found between different genotype and the risk of schizophrenia $p > 0.05$. **Conclusion:** This work represents a first at the local level, and our finding suggested that the Polymorphisms of *ACE* may not confer a susceptibility of schizophrenia in the older Tlemcen population. analysis on a larger sample could lead to more reliable results

Keywords: Schizophrenia, Gene, ACE, Polymorphism, Genetic.

Remerciement :

En tout premier lieu, nous remercions le bon DIEU, tout puissant, de nous avoir donné la force pour donner naissance à ce travail, et d'avoir affronter toutes les difficultés.

Ce mémoire est l'aboutissement d'un processus long et intensément investi. C'est d'ailleurs avec beaucoup d'émotions que je vois ce projet tirer à sa fin car celle-ci marque également le dénouement d'expériences extrêmement riches. Je tiens à remercier tous ceux qui m'ont accompagnée dans mon cheminement.

Nous avons la grande joie de remercier notre directeur de mémoire Monsieur BOULENOUAR Houssam, Maître de conférences classe « A » Faculté de Médecine « Dr Benzerdjeb Benaouda », pour ses précieux conseils, sa compréhension et sa disponibilité qui nous a permis d'effectuer ce travail.

A Monsieur GAOUAR Souheil Semir Bechir, professeur à l'université Abou Bakr Belkaid Tlemcen, Génétique et Biodiversité. Pour sa bienveillance et ses précieux conseils qu'il nous a réservés au cours de l'année.

Nous tenons à exprimer notre gratitude à Madame RAHOUI Asmaa, Médecin chef d'unité des consultations psychiatriques et, Maître de conférences classe « A-HU » Faculté de Médecine « Dr Benzerdjeb Benaouda », pour son assistance et ses précieuses orientations au différent service de CHU de Tlemcen.

Je tiens à remercier les membres du jury qui ont accepté d'évaluer mon Travail. J'adresse mes plus sincères remerciements à Madame Brahami Nabila, et au Mr Kachekouche Youcef pour leur participation à ce jury.

Sans oublier l'ensemble du personnel du dite service qui nous a donné aide et assistance pour mener à bien nos travaux de recherche en nommant particulièrement les docteurs Madame LARABI, Monsieur KAHOUADJI, Madame BENMANSOUR, Madame INNAL, et Madame FAKHAR.

Aussi toute l'équipe soignante qui nous a accompagné dynamiquement dans la collecte des échantillons et outillages dans tous les prélèvements les analyses à savoir : Fatiha, Ferhah, Nazim, et Sihem.

Un salut particulier à l'ensemble des patients et témoins ayant accepté de participer au protocole de recherche, et qui nous ont fait confiance en nous permettant d'opérer des prélèvements sanguins.

Notre profond remerciement va au professeur MEGUENNI K, responsable du laboratoire « CancerLab », Faculté de médecine Dr « Benzerdjeb Benouada », qui nous a ouvert les portes de son laboratoire afin qu'on puisse y conduire à bien notre étude, et qui avez mis à notre disposition tous les outils dont on avait besoin.

Notre sincères remerciements s'adressent aussi à toute l'équipe du laboratoire : Mr TALEB Zoheir, Mr BENAÏSSA Abderrahim, Mr KECHKOUCH, pour la précieuse aide et disponibilité.

Sans oublier mes collègues, et mes sœurs de ce travail.

Dédicaces

*A mon très cher père,
Source d'affection, de générosité et de sacrifices. Tu étais toujours là
près de nous, pour nous soutenir. Que ce travail soit le témoignage des
sacrifices que vous n'avez cessé de déployer pour mon éducation et
mon instruction. Puisse Dieu vous préserver. Longue vie et bonheur.*

*A ma très chère mère,
Source de ma vie, d'amour et de tendresse qui n'a pas cessé de
m'encourager et de prier pour moi. Vous m'avez toujours aidé par vos
conseils et vos sacrifices. Puisse Dieu leur donner santé et longue vie.*

*A ma chère sœur Fatima Zohra pour sa patience, soutien et ses
sentiments d'amour aux moments les plus difficiles. Je te souhaite le
plein de succès, de joie et de bonheur. Que dieu te garde, et illumine ton
chemin.*

*A mes cher frères Anes et Ali pour leur encouragement, que dieu vous
garde.*

*A mon adorable nièce, qui sait toujours comment procurer la joie et le
bonheur pour toute la famille.*

*A mon cher trinôme (Farah et Ahlem), merci pour votre patience,
votre tolérance, et pour les bons moments qu'on a partagés, au cours
de ce cycle*

*A mes meilleurs ami (e)s pour leurs aides et supports dans les moments
difficiles.*

A tous ceux que j'aime et ceux qui m'aiment.

Hadjer

Liste des abréviations

ACE : enzyme de conversion de l'angiotensine.
ADN : acide désoxyribonucléique.
BB5: Binding Buffer
BET: bromure ethidium
CB5: Clean Buffer
CHU :Centre Hospitalier Universitaire
COMT : catéchol-O-méthyl-transférase.
DATP :désoxy-adénine tri-phosphate
DCTP : désoxy-cytosine tri-phosphate
DD : délétion/délétion
DGTP : désoxy-guanine tri-phosphate
DISC1 : perturbé dans la schizophrénie (*disrupted in schizophrenia*).
DO : Densité optique
DSM IV : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux.
DTTP : désoxy-thymine tri-phosphate
EDTA : anticoagulant et inhibiteur des nucléases.
GABA : acide gama-amino butyrique.
gACE : forme germinale de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.
Glu : glutamine
H2O : hydrogène et oxygène.
I/D : insertion/délétion
II : insertion/insertion
Kb: kilobase
KDa: kilo Dalton
Met : méthionine
Mg : milligramme
MgCl2 : chlorure de magnésium.
Min : minute.
Ml : millilitre.
mM : millimole
Na Cl : chlorure de sodium.
Nm : nanomètre.
NOS1 : le gène de l'oxyde nitrique synthase 1
Pb : paire de base.
PCR : réaction de polymérisation en chaine.
pH : potentiel d'hydrogène.
PM : poids moléculaires
RELN : reeline,
Rnase : ribonucléase.
sACE :forme somatique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.
SCZ D4: schizophrenia disorder 4
SDS : sodium dodecyl sulfate
SNP : polymorphisme de nucléotide simple
SRA : système rénine angiotensine.
S/T : sous types de schizophrénie.
SZ : schizophrénie
tACE :forme testiculaire de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.
TCF4 : le facteur de transcription 4

Tris/HCl : tris Hydrochloride.
TSZ : trouble schizophrénique
UV : rayon ultraviolet.
Val : valine
WB5 : wash buffer
% : pourcentage.
°C : degré Celsius
μl : microlitre.

Liste des tableaux :

Tableau I: Les variables biométriques de la population d'étude	26
Tableau II: caractéristiques cliniques, diagnostiques et sociodémographiques des cas de l'étude.....	28
Tableau III: les fréquences alléliques du polymorphisme I/D du gène de l'ACE des cas et des témoins.....	34
Tableau IV: Etude d'association entre les génotypes du polymorphisme I/D de l'ACE et le sous type de schizophrénie.....	35
Tableau V: Etude d'association entre la consommation de tabac et le sous type de schizophrénie :.....	35
Tableau VI: Résultats de l'étude du modèle de régression logistique des paramètres sociodémographiques :.....	36
Tableau VII: La relation les génotypes du gène de l'ACE et la schizophrénie :.....	36
Tableau VIII: Résultats de l'étude du modèle de régression logistique :.....	37

Liste des figures :

Figure 1: gène ACE.....	12
Figure 2 : Le polymorphisme I/D du gène de l'ACE.....	13
Figure 3: spectrophotomètre	21
Figure 4: Appareil de la PCR (Mastercycler)	22
Figure 5: cuve d'électrophorèse horizontale remplis au gel	23
Figure 6: les génotypes du gène de l'ACE sur gel d'agarose.....	23
Figure 7: représente la répartition graphique selon le sexe.....	27
Figure 8: représente la répartition graphique selon le sexe et l'âge de notre population.....	27
Figure 9: Répartition des cas selon les sous types de schizophrénie	30
Figure 10: Répartition des cas de l'étude selon le mode de début de la schizophrénie.	30
Figure 11: Répartition des cas selon les différents antécédents familiaux.....	31
Figure 12: Répartition des cas selon la présente ou non d'antécédents familiaux.....	31
Figure 13: Répartition des cas selon la présente ou non d'antécédents personnels.	32
Figure 14: Les habitudes toxiques caractéristiques de notre population d'étude.....	32
Figure 15: Répartition des schizophrènes selon les tentatives de suicide.....	33
Figure 16: Fréquence génotypiques du polymorphisme I/D du gène de l'ACE des cas et des témoins.	33
Figure 17: Fréquence alléliques du polymorphisme I/D du gène de l'ACE des cas et des témoins.	34

Liste des Annexe :

Questionnaire.....	59
Formulaire de consentement.....	62
Préparation des solutions.....	63
Extraction d'ADN par kit WiraGen.....	64
Extraction d'ADN par la méthode de NaCl.....	65
Publication internationale.....	66

*Ce travail a été réalisé
sous la direction du Docteur BOULENOUAR Houssam
au laboratoire de recherche Cancer Lab
Université Abou bakr Belkaid de Tlemcen*

*et sous la co-direction du docteur RAHOUI Asmaa
dans le service de psychiatrie
du Centre Hospitalo-Universitaire de Tlemcen*

Production scientifique

Ce travail de thèse a donné lieu aux publications et communications suivantes :

Publication internationale :

Rahoui A, Boulenouar H, **Benhatchi H**, Guermoudi F, Oumiloud A, Benmansour N, Hocini N, Boucif H, Megenni K. Étude de l'association des polymorphismes des gènes de l'ACE et du système ABO avec la schizophrénie dans la population de Tlemcen Algérie. *French Journal of Psychiatry*, 2019 ; 1:S104-S105.4

Boulenouar H, Guermoudi F, **Benhatchi H**, Oumiloud A, Rahoui A. A systematic review of genetic variants associated with schizophrenia. (Article under consideration)

Communication internationale:

Rahoui A, Boulenouar H, **Benhatchi H**, Guermoudi F, Oumiloud A, Benmansour N, Hocini N, Boucif H, Megenni K. “Étude de l'association des polymorphismes des gènes de l'ACE et du système ABO avec la schizophrénie dans la population de Tlemcen Algérie” . Congrès Français de Psychiatrie, 04- 07 Dec 2019, Nice, France.

Communication nationale :

Rahoui A, Boulenouar H, **Benhatchi H**, Guermoudi F, Oumiloud A, Benmansour N, Hocini N, Boucif H, Meguenni K. Étude de l'association des polymorphismes des gènes de l'ACE et du système ABO avec la schizophrénie dans la population de Tlemcen Algérie. 6^{ème} journée de psychiatrie « Franz Fanon » et 1^{ère} journée franco-maghrébine d'immuno-psychiatrie, 12 Octobre 2019, Blida, Algérie

Sommaire

Table des matières :

La liste d'abréviations

Liste de Figure

Liste des tableaux

Liste des annexes

Introduction

Chapitre I : Revue bibliographique..... 3

I. La schizophrénie : 3

I.1. Aperçu historique : 3

I.2. Définition : 4

I.3. Epidémiologie de la schizophrénie : 5

I.4. Présentation clinique : 6

II. Les associations génétiques de la schizophrénie : 8

II.1. Les associations chez population générale : 9

II.2. Les associations chez population âgé : 10

III. L'association de la schizophrénie avec le gène ACE : 11

III.1. Gène de l'ACE : 11

III.2. L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) : 12

III.3. Le polymorphisme I/D du gène de l'ACE : 13

Objectifs de l'étude : 15

1- Population étudiée : 17

2- Prélèvement et préparation des échantillons : 18

3- Questionnaire : 18

4- Extraction d'ADN selon deux méthodes : 18

5. Dosage de l'ADN : 21

6- Condition d'amplification d'ACE : 21

6-1 Le mix réactionnel : 21

6-2 Les étapes de la PCR :	22
6-3 Test d'amplification :	22
7- Analyses statistiques :	24
Chapitre III : Résultats et interprétation	26
1. Dosage et détermination de la concentration de l'ADN :	26
2. Descriptif biométrique de la population :	26
3. Descriptif clinique et sociodémographique des cas de l'étude :	27
4. Caractéristiques cliniques et diagnostiques de notre échantillon d'étude :	30
4.2. Mode de début :	30
4.3. Antécédents familiaux.....	31
4.4. Antécédents personnels :	32
4.5. Les habitudes toxiques :	32
4.6. Tentative de suicide :	33
5. Caractéristiques génotypiques de notre échantillon d'étude :	33
5.1. Fréquences génotypiques :	33
5.2. Fréquences alléliques :	34
6. Etude d'association entre les paramètres cliniques et génotypiques :	34
6.1. Etude d'association entre les génotypes du polymorphisme I/D de l'ACE et le sous type de schizophrénie :	34
6.3. Etude d'association entre la consommation de tabac et le sous type de schizophrénie :	35
7. Résultat de la régression logistique :	35
7.1. Régression logistique des paramètres sociodémographiques :	35
8. Etude d'association du polymorphisme I/D du gène de l'ACE avec la schizophrénie : ..	36
8.1. Résultat de régression logistique :	37
Chapitre IV : Discussion	39
1. La population d'étude :	39
2. Sous-type de schizophrénie :	40

3. Mode de début :.....	40
4. Habitudes toxiques :	40
5. Antécédents familiaux :.....	40
6. Antécédents personnels :.....	41
7. Tentative de suicide :.....	41
8. Analyse statistique des témoins :	41
9. Analyse génétique des patients :	42
10. Relation entre les génotypes du polymorphisme I/D de l'ACE et le sous type de schizophrénie :.....	43
11. La relation entre Tabac et les sous types de schizophrénie :.....	43
12. Relation entre la schizophrénie et le gène d'ACE :	43
13. Relation entre l'âge, le sexe, le tabac, et l'alcool avec le risque de schizophrénie :.....	44
Conclusion et perspectives :	46
Annexes :.....	59

Introduction

La schizophrénie est un défi presque unique en forçant les patients à confronter leur perception et leur compréhension du monde qui les entoure. **(Foley, Corvin, and Nakagome 2017)** Les premiers symptômes apparaissent généralement au début de l'âge adulte et présagent une évolution à long terme entre 16 et 30 ans **(Lichtenstein et al., 2009 ; Sepp et al., 2011)**. En raison de l'augmentation de l'espérance de vie, le nombre de patients âgés atteints de schizophrénie augmente, trois quarts d'entre eux souffrent de la forme précoce depuis leur adolescence ou le début de l'âge adulte. **(Gaillard M et al. 2010)**.

La schizophrénie affecte près de 1 % de la population mondiale en général et on estime que 80 % des cas sont héréditaires. Les preuves provenant d'études sur la famille, les jumeaux et l'adoption suggèrent que les facteurs génétiques influencent la susceptibilité et contribuent à l'étiologie de la schizophrénie **(Mohamed et al. 2019)**

Plusieurs chercheurs ont étudié l'association de la schizophrénie avec plusieurs gènes. Spécifiquement, le gène codant pour l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) a été suggéré comme candidat potentiel sur la base de l'observation que l'activité de l'ACE centrale est modifiée chez les patients atteints de schizophrénie **(Beckmann et al., 1984)**. L'ACE, l'enzyme clé du système rénine-angiotensine et existe également dans le système nerveux central. L'ACE catalyse la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II **(Mendelsohn et al., 1990 ; Wright et al., 1992)**.

Nous nous proposons d'étudier, dans une perspective scientifique, les éventuelles associations qui pourraient exister entre les allèles du gène *ACE* et le risque de survenue de la pathologie dans l'échantillon global de la population dans lequel nous avons réalisé une étude de type cas témoins nichée après stratification par âge.

Plus de l'objectif principal suscité, et compte tenu des données relativement rares voir inexistantes sur cette pathologie, au niveau local, notre étude permettra une description épidémiologique de la schizophrénie dans la population âgée de Tlemcen.

Revue

Bibliographique

Chapitre I : Revue bibliographique

I. La schizophrénie :

I.1. Aperçu historique :

La schizophrénie a toujours existé, aussi vieille que l'humanité, dissimulée sous des descriptions obscures, des vocables aujourd'hui périmés, L'hypothèse de la récence n'est pas incompatible avec ces vues ; mais il est affirmé qu'un changement d'ordre biologique s'est produit vers 1800, de sorte qu'un type particulier de schizophrénie est devenu par la suite beaucoup plus courant. (**Edward Hare. 1988**)

Plusieurs personnalités historiques ont apporté leur contribution aux connaissances relatives à la schizophrénie, ce sont celles de Kraepelin et Bleuler qui se démarquent.

De 1890 à 1907, E. Kraepelin rassembla tous les cas de démence précoces, hébéphrénie, catatonie sous le nom de Dementia precoc. Pour lui celle-ci était une espèce de folie caractérisée par son évolution progressive en raison d'une vulnérabilité interne de la personne découlant d'une prédisposition génétique (**Beauchesne. 1994 ; Kraepelin & Chazaud. 2000**).

Tous les observateurs de l'époque 1905 à 1910 (Chaslin, Séglas, Stransky, etc.) notaient qu'il s'agissait dans ces cas moins de « démence » que d'une « dissociation » de la vie psychique qui perd son unité, d'une sorte de « désagrégation de la personnalité ».

C'est précisément cette notion qui est consolidé dans le concept même de schizophrénie"(du grec schizo, " séparé ", et phrên " esprit ") mot par lequel E. Bleuler en 1911 proposa de désigner le groupe des « déments précoces ». Pour souligner la division des associations comme la caractéristique la plus fondamentale du trouble.

Pour lui, ces malades ne sont pas des déments, mais sont atteints d'un processus de dislocation qui désintègre leur capacité « associative », processus qui en altérant leur expression, et leur pensée les plonge dans une vie « autistique » dont les idées et les sentiments sont –comme dans un rêve—l'expression symbolique des complexes inconscients. C'est que Bleuler à Zurich avait compris quelle nouvelle dimension la psychologie des profondeurs inconscientes pouvait ajouter aux analyses purement descriptives de Kraepelin. (**Henri Ey et al. 1978**)

Depuis la fin du XXème siècle, des recherches de plus en plus performantes sont connues, à mesure que les connaissances progressent dans le domaine clinique, épidémiologie, génétique, de neuro-imagerie, de psychologie. **(I.gasman et al. 2009)**

I.2.Définition :

Le Terme « schizophrénie » provient du grec schizein signifiant fractionnement, phrèn signifiant l'esprit **(Eugen Bleuler. 1911)** ; c'est un mot utilisé par Bleuler (Bleuler, de Zurich en 1911) pour décrire tous les états mentaux dans lesquels il y a une dissociation et une discordance des processus psychiques comme une caractéristique importante (affective, intellectuelle et psychomotrice), avec une perte d'intégrité psychologique, une rupture de contact avec la réalité, et une tendance à s'isoler dans un monde intérieur La démence peut survenir en raison de la progression plus ou moins rapide, qui se produit souvent lors des poussées. Bleuler caractérise la schizophrénie comme un syndrome de démence précoce. **(Garnier-Delamare. 1980)**

La schizophrénie est un trouble psychotique chronique multifactoriel complexe, qui débute généralement à l'adolescence (ou même plus tôt) ou au début de l'âge adulte, et survient plus fréquemment chez les hommes. **(Mcgrath JJ et al. 2008)**

Le trouble est caractérisé par la présence de délires, d'hallucinations, de pensées désorganisées, de comportements moteurs anormaux (y compris la catatonie) et de symptômes négatifs. **(Barrios et al. 2019)** Malgré le fait que cette grande variété de symptômes puisse apparaître dans diverses combinaisons **(Baskan et al. 2010)**

Les symptômes persistent tout au long de la vie pour la grande majorité des personnes atteintes, entravant leur développement socioprofessionnel et personnel. En conséquence, la schizophrénie est un problème de santé publique majeur qui nécessite un diagnostic pour une prise en charge adaptée. **(Estelle et al. 2016)**

I.2.1. Schizophrénie chez les âgés :

La schizophrénie est une maladie qui s'aggrave tout au long de la vie, alors que l'attention a été attirée sur l'adolescence ou le début de l'âge adulte. Avec la croissance remarquable de la population vieillissante, la schizophrénie tardive est devenue de plus en plus importante en santé mentale publique **(Cohen et al., 2015)**. Les patients plus âgés souffrent

souvent de complications physiques, entraînant une mortalité prématurée, une baisse de la qualité de vie et un lourd fardeau pour les familles et la société.(**Huo et al. 2021**)

I.3.Epidémiologie de la schizophrénie :

La prévalence de la schizophrénie, tout âge confondu, se situe autour de 1% dans la population générale (**Rössler W. 2011**), avec une incidence moyenne de 15 pour 100 000. <https://www.larevuedupraticien.fr/article/epidemiologie-de-la-schizophrénie.vu06/06/2021>.

La probabilité d'être atteint de schizophrénie au cours d'une vie est d'environ 0,6 à 1%. (**Gunten and Antunes 2015**)

En 2019, selon l'OMS plus de 20 millions de personnes ont été recensés schizophrènes dans le monde, dont 12 millions d'hommes (**OMS. 2019**), et ce chiffre devrait continuer à augmenter avec le vieillissement et la croissance de la population. La majorité de ces personnes vivent dans des pays à revenu faible ou intermédiaire.(**Charlson et al. 2018**)

Une étude récente estime que 70,8 % (ou 14,8 millions) de ces cas sont survenus dans le groupe d'âge de 25 à 54 ans.(**Charlson et al. 2018**)

Les statistiques montrent que l'Est et le Sud de l'Asie comptent le plus grand nombre de cas, soit environ 11,2 millions schizophrènes, contrairement à l'Océanie qui enregistre le plus bas nombre de cas, soit environ 28 000 personnes.(**Charlson et al. 2018**)

En Europe, chaque année, 2 nouveaux cas pour 10000 apparaissent ce qui représente près de 3 millions de sujets atteints et 90000 nouveaux cas par an. (**Llorca P.M. 2004**)

On estime à 1%, la proportion de la population africaine qui souffre de schizophrénie selon le Dr. Luis Gomes Sambo ; directeur régional de l'OMS pour l'Afrique. (**Sambo LG. 2014**)

La santé mentale au Maghreb n'est pas au beau fixe, à en juger les statistiques ; L'Algérie enregistre plus 420 000 personnes atteintes de schizophrénie, <https://www.reporters.dz/sante-medecine-1-de-la-population-en-algerie-souffre-de-schizophrénie/> 16 juin 2019 **Fayçal Djoudi. Vu 10/06 :2021** ; On estime à 60.000 le nombre de tunisiens atteints de cette pathologie, <http://www.rtc.tn/60-mille-tunisiens-atteints-schizophrénie> vu10/06/2021 Ce nombre s'élève à 340.000 dans la population marocaine, [https://fr.le360.ma/societe/rapport-le-maroc-comptera.vu10/06/2021](https://fr.le360.ma/societe/rapport-le-maroc-comptera-vu10/06/2021)

Les personnes âgées atteintes de schizophrénie ont été largement négligées dans la recherche scientifique, avec environ 1 % de la littérature sur la schizophrénie consacrée à cette population, et les systèmes de santé sont mal préparés pour faire face à une croissance substantielle de cette population. Environ 80% des patients schizophrènes âgés vivent dans la communauté. **(Mason O. 2013 ; Vahia IV. 2010)**

Parmi les personnes âgées ayant un diagnostic de schizophrénie, 23,5% ont une schizophrénie tardive survenant après 40 ans dont environ 6% chez lesquels la pathologie débute après l'âge de 60 ans **(Meesters PD et al. 2012)**. Les trois quarts restants souffrent de la forme précoce depuis leur adolescence ou le début de l'âge adulte. **(Gaillard M et al. 2010)**.

Les personnes atteintes de schizophrénie vivent plus longtemps que par le passé. On estime qu'au premier trimestre de ce siècle, le nombre de personnes atteintes de schizophrénie âgées de 45 ans est plus va doubler ; et en considérant une prévalence de 0,5 %, le nombre de personnes appartenant à cette catégorie d'âge atteintes de la maladie atteindra environ 10 millions de personnes d'ici 2050. **(Cohen, Meesters, and Zhao 2015)**

I.4.Présentation clinique :

I.4.1. Symptôme positifs et négatifs :

On peut classer les manifestations cliniques de la SCZ en deux grands types de symptômes : positifs et négatifs.

I.4.1.1. Symptômes positifs ou productifs :

Parmi les manifestations cliniques constituant les symptômes positifs, on retrouve évidemment : les hallucinations, la délusion, les idées délirantes, les pensées imposées, l'agitation psychomotrice ainsi que la distorsion ou exagérations du langage et de la communication. **(Peralta V et al. 1995)**.

I.4.1.2. Symptômes négatifs ou déficitaires :

Pour ce qui est des symptômes négatifs, ils consistent en des symptômes ayant un impact nuisible sur les interactions sociales du patient, ces symptômes incluent notamment : l'alogie, l'anhédonie, l'émoussement affectif et le retrait social. **(Blanchard, J.J, and Cohen, A.S. 2006)**

I.4.2.les signes cliniques :

La description des symptômes s'articule autour d'un trépied constitué par la dissociation, le délire et l'autisme schizophrénique.

I.4.2.1. Le syndrome dissociatif :

Désigne la désintégration, la perte d'unité psychique produite par un désordre dans l'activité mentale du patient, et la survenue d'une perturbation touchant des fonctions qui sont normalement intégrées, comme la conscience, la mémoire, l'identité ou la perception de l'environnement. La perturbation peut être soudaine ou progressive, transitoire ou chronique (**American Psychiatric Association, 1996**). Ces champs se représentent comme suit : troubles du cours de la pensée, troubles du langage, altération du système logique, troubles de l'affectivité, troubles psychomoteurs, la dépersonnalisation. (**ROSS, C. A and KEYES, B. 2004**)

I.4.2.2. Le délire paranoïde :

Le délire paranoïde correspond à un délire mal systématisé ou non systématisé, qui est complètement dépourvu de cohérence, et de sens. Les mécanismes sont polymorphes, il y en a quatre : les hallucinations, l'intuition, l'interprétation, l'imagination. Les thèmes sont divers, avec des persécutions, l'imposition d'idées, l'influence et le mysticisme dominants. L'adhésion du sujet à son délire est le plus souvent totale ce qui peut conduire à des problèmes de comportement, (agitation, agressivité, stupeur...) (**N.Franck. 2013**)

I.4.2.3. L'autisme :

L'autisme schizophrénique, désigne d'une part la perte de contact avec la réalité, on y retrouve de nombreux symptômes tels que l'apragmatisme, un désintérêt, une indifférence affective et une absence de communication, d'autre part par la prédominance de la vie intérieure sur la réalité qui se manifeste par des rêveries, une absence d'intérêt pour ce qui entoure le sujet. L'installation de ce monde autistique est à l'origine d'un isolement social sévère. (**DUBUC M. 2003**)

I.4.3. Mode de début :

I.4.3.1. Débuts aigus :

Cette phase est définie par la présence de symptômes positifs tels que délires, hallucinations, désorganisation discours et comportement qui apparaissent sous une forme sévère. (**Ruiz-Iriondo, Salaberria, and Echeburúa 2013**)

I.4.3.2. Début insidieux et progressif :

Le diagnostic de schizophrénie est fréquemment retardé. Ce mode se caractérise par la présence de symptômes négatifs, tels que la diminution de l'activité (école, travail, etc.), les modifications de la personnalité, les modifications affectives, les symptômes pseudo-névrotiques, les troubles alimentaires ainsi que la dépendance aux drogues et à l'alcoolisme. **(J.P. OLIE, et al. 2000)**

I.4.4. Les formes cliniques :

On distingue cinq sous-types de schizophrénie :

- La schizophrénie paranoïde.
- La schizophrénie désorganisée.
- La schizophrénie catatonique.
- La schizophrénie indifférenciée.
- La schizophrénie résiduelle.

I.4.5. L'évolution clinique chez les sujets âgés :

En raison de l'augmentation de l'espérance de vie, le nombre de patients âgés atteints de schizophrénie augmente, une revue de la littérature révèle que la grande majorité d'entre eux souffrent de maladies psychiatriques dont nous avons maintenant une meilleure compréhension ; Certains patients conservent un nombre important de symptômes schizophréniques à un niveau élevé tandis que d'autres évoluent vers un accroissement des signes négatifs et une réduction des symptômes positifs. De plus, la survenue de symptômes dépressifs significatifs est fréquente chez ces patients et l'évolution cognitive est hétérogène pour un certain nombre de patients, un risque accru de démence. **(Jalenques et al. 2011)**

En revanche chez le patient schizophrène âgé on constate une plus grande fréquence des symptômes dépressifs sub-syndromiques ; À l'inverse de la population générale, il n'existe pas de pic de suicide chez le sujet schizophrène âgé, le risque maximal se situant en début de maladie. **(F. Limosin. 2009)**

II. Les associations génétiques de la schizophrénie :

Typiquement, l'analyse de liaison et d'association a été utilisée pour étudier les variables génétiques impliquées dans la survenue de la schizophrénie. La première approche consiste à

analyser des échantillons généalogiques de personnes atteintes afin d'identifier des loci génétiques liés à la maladie.

L'analyse d'association se concentre sur l'identification de fréquences alléliques ou de polymorphismes nucléotidiques simples (SNP) qui provoquent des changements dans l'expression et/ou la fonction des gènes liés à la maladie. De nombreux gènes candidats classiques ont été trouvés à l'aide de ces approches, mais le fondement génétique de la schizophrénie reste au niveau théorique (**Farrell et al. 2015**).

A l'époque actuelle, la schizophrénie est un bourbier génétique. Il semble peu probable que cette maladie est due à un ou plusieurs gènes majeurs et donc il pourrait s'agir d'un trait Oligo génique ou polygénique qui vont produire des phénotypes (**Jack J.Pasternak 2003**)

II.1. Les associations chez population générale :

Un certain nombre de nouveaux gènes de susceptibilité à la schizophrénie ont été identifiés au début du 21e siècle, et à ce jour, plus de 1000 gènes ont été analysés pour leur association potentielle avec la schizophrénie.

Dans l'une de ces études et parmi les gènes les mieux confirmés, on retrouve :

II.1.1. Gène *NOS1* et schizophrénie :

NOS1 le gène de l'oxyde nitrique synthase 1, localisé au niveau du chromosome 12q24.22 (**Paul et al. 2014**). Il synthétise un neurotransmetteur gazeux endogène qui est l'oxyde nitrique (NO). *NOS1* est exprimé dans diverses régions du cerveau humain qui sont impliqués dans la production de NO pour les neurones signalisation (**Stefanovic et al. 2007**)

À ce jour, plusieurs polymorphismes du gène *NOS1* ont été observés chez des patients atteints de schizophrénie dans diverses populations (**Weber et al. 2013**).

Une méta-analyse d'études cas témoins réalisés sur les populations caucasiennes et asiatiques, montre que les polymorphismes rs3782206 et rs499776 du gène *NOS1* sont associé à risque accru de schizophrénie chez les populations asiatiques et caucasienne respectivement. (**Ahmed et al. 2017**)

II.1.2. Gène *RELN* et la schizophrénie :

RELN reeline, est situé sur le chromosome 7q22.1 et code une grande protéine de la matrice extracellulaire sécrétée, qui contrôle les interactions cellule-cellule et qui est essentielle

pour le positionnement cellulaire et la migration neuronale (**Miyata et al., 1997 ; Gaiano, 2008**).

De nombreux travaux ont mis en évidence l'implication du gène *RELN* dans la survenue de la schizophrénie.

Une étude récente a fourni et soutient la preuve que *RELN* est un gène candidat pour la schizophrénie, dans une population Han du nord-est de la Chine. (**Wei Bai et al. 2019**)

II.2. Les associations chez population âgé :

Au niveau génétique, un certain nombre d'études se sont intéressées à l'étude de l'association entre les polymorphismes génétiques et la schizophrénie à l'âge avancé (**Bang-ShunHea et al. 2016 ; Beimeng Yang et al. 2016 ; crescenti et al. 2009...**)

II.2.1. Le gène *TCF4* et la schizophrénie :

TCF4 le facteur de transcription 4 situé sur le chromosome 18q21 et impliqué dans le développement normal du cerveau, (**A. Flora, J. J et al. 2007**).

Le gène *TCF4* fournit des instructions pour fabriquer une protéine qui se fixe (se lie) à des régions spécifiques de l'ADN et aide à contrôler l'activité de nombreux autres gènes. Sur la base de cette action, la protéine TCF4 est connue comme facteur de transcription. La protéine TCF4 fait partie d'un groupe de protéines appelées protéines E. Elle se trouve dans le cerveau, les muscles, les poumons et le cœur. (**Gao et al. 2020**)

Cependant, une étude récente dans une population chinoise considérée relativement âgée, a révélé que le polymorphisme rs2958182 du *TCF4* peut jouer un rôle important dans la susceptibilité à la schizophrénie. (**Hui et al. 2015**)

II.2.2. Le gène *DISC1* et la schizophrénie :

DISC1 Disrupted-in-Schizophrenia 1, est situé au point de rupture d'une translocation chromosomique en 1q42.1(1 ; 11), (**Brandon et Sawa. 2011**) dans une famille écossaise, puis identifié dans une famille nord-américaine présentant des taux élevés de schizophrénie. (**Millar et al., 2000**). C'est un grand gène qui contient 13 exons. (**Chubb et al. 2008**)

Des polymorphismes de type SNP dans le gène *DISC1* ont été identifiés comme étant associés au risque de SZ dans plusieurs populations ethniques (**Schumacher et al., 2009 ; Mathieson et al., 2012**).

Une étude a été menée dans la population chinoise basé sur les sujets âgés avec une moyenne d'âge $54,39 \pm 13,39$ a conclu que les porteurs de l'allèle T du polymorphisme rs821616 du gène *DISC1* ont un risque accru de développer une schizophrénie. (**Bang-ShunHea, et al. (2016)**)

III. L'association de la schizophrénie avec le gène ACE :

Tout d'abord, la schizophrénie est une plateforme multifactorielle, maladie affectée à la fois par des facteurs héréditaires et environnementaux. Le développement de la schizophrénie peut également être influencé par les interactions potentielles gène-gène et / ou gène-environnement

On admet ainsi actuellement que les facteurs génétiques représentent 80 % de la vulnérabilité à la maladie, bien que l'on ne connaisse pas de gène essentiel ou suffisant à déclencher la maladie. (**Gejman P, and SandersA. 2010**)

À l'heure actuelle, la recherche a généralement convenu que l'hétérogénéité génétique du polymorphisme *ACE I/D* joue un rôle important dans la pathogenèse de la schizophrénie diverses populations ethniques. (**Nadalin et al. 2012 ; Hui et al. 2014 ; Kucukali et al. 2010**).

III.1. Gène de l'ACE :

Le gène mesure 21 Kb, comporte 26 exons et 25 introns. La longueur des exons varie de 88 pb (exon 16) à 481 pb (exon 26). Dont la taille des introns varie de 150 pb (introns 17 et 25) à 2000 pb (intron 20) (**Dhumad, Hamdan, and Al-Mayah 2020 ; Dhar et al, 2012**)

Son transcrite mature, ayant une taille de 4,3 Kb, et est transcrite du premier au 26^e exon, cependant l'exon 13 est enlevé de l'ARNm par excision. L'ARNm de l'isoenzyme germinale est transcrite seulement du 13^e au 26^e exon (**Dhar et al, 2012**).

Le gène présente deux promoteurs fonctionnels, le premier code pour la forme somatique de l'*ACE* (sACE), avec une masse moléculaire de 170 kDa, qui est exprimé dans les tissus somatiques. Il est localisé du côté 5' du premier exon, il est transcrite du premier au 26^e exon, cependant l'exon 13 est enlevé de l'ARNm par excision. (**El-Dorry et al. 1982**) **Dhar et al. 2012**).

Le deuxième promoteur du gène code pour la forme germinale (gACE), ou forme testiculaire (tACE) de l'*ACE*, avec une masse moléculaire plus faible de 100 kDa, il se situe au

niveau de l'intron 12 du côté 5' de l'exon 13. Son ARNm est transcrit seulement du 13eme au 26eme exon (**Dhar et al. 2012 ; El-Dorry et al. 1982**).

Le promoteur somatique de l'*ACE* est actif dans plusieurs cellules alors que le promoteur germlinal n'est seulement activé que dans les cellules germinales mâles (**Nigel. 1996**).

L'*ACE* est un gène candidat pour les troubles psychiatriques y a compris la schizophrénie (**Jenkins et al, 1996**) les études montrent qu'il stimule la libération de dopamine par le rat striatum (**Mendelsohn et al., 1993 ; Jenkins et al. 1995**)

Le gène *ACE* fournit des instructions pour la fabrication de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. (**Dhumad, Hamdan, and Al-Mayah 2020**)

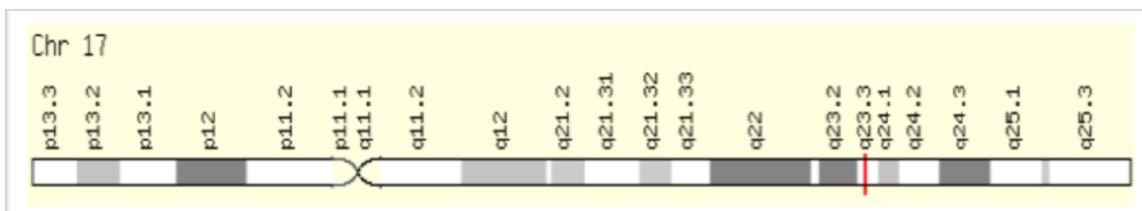


Figure 1: gène ACE

III.2. L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) :

L'ACE L'enzyme de conversion de l'angiotensine I est une métalloenzyme clé du zinc (**Bernstein KE et al. 2005**), qui joue un rôle essentiel dans le fonctionnement normal du corps humain. L'ACE catalyse la conversion de l'angiotensine I en peptide biologiquement actif, l'angiotensine II vasoactif qui catalyse l'aldostérone et pour inactiver la bradykinine. (**Sun et al. 2018 ; Rigat et al. 1990**)

Il fait partie du système rénine-angiotensine, qui régule la pression artérielle et l'équilibre des fluides et des sels dans le corps. II. (**Dhumad, Hamdan, and Al-Mayah 2020**)

L'ACE est une enzyme ubiquitaire de distribution très large. Elle est présente au niveau de l'endothélium vasculaire, plus particulièrement celui des vaisseaux pulmonaires, de l'endocarde et du cerveau. L'enzyme est aussi exprimée au niveau de l'épithélium des intestins et du tube contourné proximal des reins. Elle est aussi retrouvée dans les cellules mononucléaires, tels que les monocytes, les lymphocytes T et les fibroblastes (**Nigel. 1996**).

III.3. Le polymorphisme I/D du gène de l'ACE :

Le gène de l'ACE contient un polymorphisme d'insertion (I) ou de délétion (D) (I/D), caractérisé par la présence ou l'absence d'un segment de 287 pb au niveau de l'intron 16 de ce gène (Rigat et al., 1992 ; Song and Lee 2015)

L'insertion correspond à une séquence Alu répétitive, cette séquence appartient à une famille d'ADN modérément répétitive possédant en général un site de restriction pour l'enzyme AluI. (Dhar et al. 2012).

Trois génotypes sont possibles, deux homozygotes (II et DD) et un hétérozygote (ID) : le génotype homozygote inséré II est représenté par une seule bande de 490 pb, le génotype homozygote délété DD est caractérisé par une bande de 190 pb et le génotype hétérozygote, ID est représenté par deux bandes de 190 et 490 pb. (Shafiee et al. 2010 ; Dhar et al. 2012).

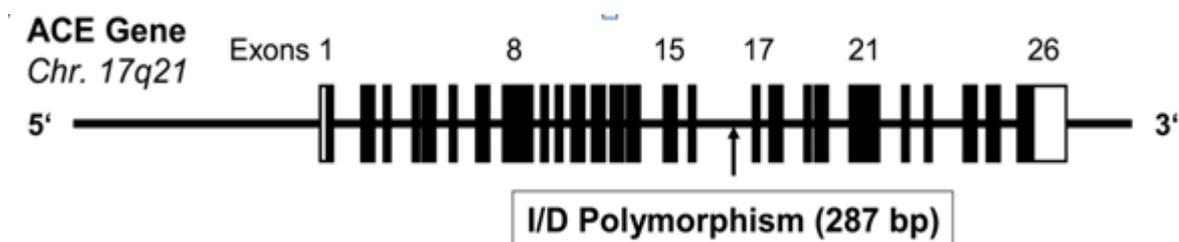


Figure 2 : Le polymorphisme I/D du gène de l'ACE

Objectifs de l'étude

Objectifs de l'étude :

La schizophrénie est un trouble mental sévère et chronique, propre à l'Homme. La pathogénèse de cette maladie n'est pas encore complètement élucidée.

L'impact de facteurs génétiques dans l'étiologie de la schizophrénie est unanimement admis aujourd'hui, notamment des mutations ponctuelles qui pourraient altérer la fonction des gènes impliqués dans la plasticité neuronale en interaction avec des facteurs environnementaux qui peuvent faciliter ou empêcher l'apparition de la maladie chez un sujet prédisposé.

Au meilleur de notre connaissance, il n'existe aucune étude publiée sur la population algérienne qui se soit intéressée à explorer la relation entre les facteurs génétiques et la schizophrénie ; De plus, la recherche scientifique en général ne s'est pas beaucoup penché sur la population schizophrène âgée.

Notre étude se fixe un double objectif dans l'étude de la schizophrénie, en explorant un volet épidémiologique et un volet génétique.

Dans le premier volet nous nous sommes intéressés à recueillir des informations nécessaires et actualisées pour définir épidémiologiquement la population âgée afin d'identifier les sous-types, les formes cliniques et les principaux facteurs de risque de la schizophrénie et les agents qui pourraient conférer une protection contre la maladie, ce qui permettra par la suite de développer des recommandations et des stratégies préventives à la fois à l'échelle individuelle et collective, afin d'empêcher l'apparition de la maladie chez un sujet prédisposé et/ou de limiter sa progression, notamment chez les personnes âgées, car la population schizophrène vieillit, entraînant d'énormes besoins en soins de santé,

Dans la deuxième partie de ce travail, nous nous sommes fixés pour objectif, de contribuer à l'étude génétique de la schizophrénie, en réalisant des prélèvements qui ont servi à la constitution d'une bio-banque d'ADN, que nous avons utilisé par la suite pour les analyses de biologie moléculaire, afin d'étudier des marqueurs génétique et d'évaluer leur éventuel effet sur la susceptibilité ou la protection vis à vis de la schizophrénie dans la population de Tlemcen, en mettant en évidence les éventuelles associations qui pourraient exister entre les allèles du gène *ACE* et le risque de survenue de la pathologie dans l'échantillon global de la population dans lequel nous avons réalisé une étude de type cas témoins nichée après stratification par âge.

Population d'étude

et

Méthodes

Chapitre II : Population d'étude et méthodes :

1- Population étudiée :

Ce travail a été réalisé au niveau du laboratoire CancerLab, faculté de médecine de Tlemcen et dans le service de psychiatrie du CHU de Tlemcen.

Le travail a nécessité la réalisation d'une étude épidémiologique de type cas-témoins, l'échantillon de recherche est constitué de 83 cas (74 hommes et 9 Femmes) et 83 sujets sains, âgés entre 20 et 75ans, diagnostiqués et recrutés tout au long d'une période allant de janvier 2019 à février 2021, au niveau du service de psychiatrie du CHU de Tlemcen. Parmi ces 83 patients, nous avons retenu les sujets âgés de plus de 45 ans, afin de réaliser une étude de type cas témoins nichée, la population ainsi constituée est composée de 33 sujets âgés de 45 ans à 75 ans. Un consentement éclairé est signé par le patient ou son tuteur légal

1.1. Critères d'inclusion et d'exclusion des cas :

• Critères d'inclusion :

- Patients schizophrène stabilisés des deux sexes, résidant à Tlemcen, âgés entre 45 à 75 ans.
- Les 33 patients recrutés au test ont été choisi selon leur âge au sein du groupe des malades schizophrènes. Le diagnostic de la pathologie a été posé par le médecin psychiatre lors du premier entretien avec le patient, selon les critères du DSM IV

• Critères d'exclusion :

- Tous patients schizophrènes moins de 45 ans (<45ans)**
- Sujets présentant d'autres troubles psychotiques, pouvant présenter une comorbidité.
- Sujets refusant de participer à l'étude.

Les témoins étaient sélectionnés en même temps que les cas. Les critères d'inclusion pour les témoins sont :

- Les témoins recrutées et interrogés apparentés en âge.
- N'ayant eu aucun type de maladie psychiatrique.
- Ne sont actuellement sous aucun traitement pour quelconque trouble psychiatrique.

L'ensemble des sujets de l'étude résident dans la wilaya de Tlemcen.

2- Prélèvement et préparation des échantillons :

Les prélèvements ont été réalisés avec le consentement éclairé des patients et de leur tuteur légal schizophrènes au niveau du service psychiatrie au CHU Tlemcen. Le sang prélevé au niveau de la veine du pli du coude, a été collecté dans des tubes EDTA. Les tubes EDTA (anticoagulant et inhibiteur des nucléases, permettant ainsi à l'ADN de rester intact et de ne pas se dégrader) nous ont permis de constituer une banque d'ADN en vue de réaliser les analyses de biologie moléculaire.

3-Questionnaire :

Nous avons établi un questionnaire (en annexe), grâce auquel nous avons récolté les informations des patients atteints d'une schizophrénie. Les données recueillies sont englobées l'état civil, les données socioéconomiques, les critères diagnostics, et les traitements.

3-1 Les variables étudiées :

Les paramètres que nous avons relevés sont l'âge, le sexe, groupage sanguin, l'état civil, le nombre d'enfants, le niveau d'instruction et l'activité professionnelle, le revenu mensuel et service militaire pour les hommes.

- Les antécédents personnels et familiaux (médico-chirurgicaux, psychiatriques).
- Les habitudes toxiques (tabac, alcool, cannabis...).
- Les données cliniques : Elles regroupent le début des troubles, le mode de début (aigu, progressif, indéterminé), le nombre d'hospitalisations, l'âge de la première consultation, nombre de rechute, sous type de schizophrénie, classification de l'évolution longitudinale, tentatives de suicide.
- Les données relatives au traitement : Nature du traitement actuel et antérieur et le traitement antipsychotique actuel.

4-Extraction d'ADN selon deux méthodes :

Notre banque d'ADN a été constituée après extraction d'ADN, qui selon le volume initial du sang a été réalisée en utilisant l'une des deux méthodes :

- La méthode utilisée le Kit Wiragen.
- La méthode salting out (NACL)

4-1 Préparation des solutions d'extraction d'ADN :

(Voir annexe).

4-2 -Technique d'extraction :

4-2-1 Selon le kit Wiragen :

C'est une technique semi-automatisée, où toutes les étapes de centrifugation sont effectuées à température ambiante.

Nous avons réalisé l'extraction conformément au protocole fourni par le fabricant :

1. Ajouter le volume de sang approprié, 20 µl de Protéinase K et 500 µl de BB5 dans un tube à centrifuger.

*Mélanger pendant 15 secondes au vortex, puis incuber à température ambiante pendant 10 minutes.

*Optionnel : Si de l'ADN génomique sans ARN est requis, ajouter 20 µl de RNase A avant de commencer.

2. Centrifuger brièvement, ajouter tout le lysat à une colonne de centrifugation. Centrifuger à 12 000 tours /min pendant 1 minute, éliminer le flux.

3. Ajouter 500 µl de CB5 (vérifier que l'éthanol a bien été ajouté), centrifuger le tube à 12 000 tours/min pendant 30 secondes, le jeter s'écouler à travers.

4. Ajouter 500 µl de WB5 (vérifier que l'éthanol a bien été ajouté), centrifuger le tube à 12 000 tours/min pendant 30 secondes, le jeter s'écouler à travers.

5. Répétez l'étape 4 une fois.

6. Placez la colonne de centrifugation dans un tube collecteur. Centrifuger la colonne vide à 12 000 tours/min pendant 2 minutes pour éliminer tout résidu WB5 résiduel. Sécher à l'air la colonne de centrifugation à la température ambiante pendant plusieurs minutes.

7. Placez la colonne de centrifugation dans un tube à centrifuger stérile de 1,5 ml. Ajouter 50200 µl de tampon d'élution (pour un rendement plus élevé préchauffer à 60 ° C) ou de l'eau distillée (pH > 7,0) au centre de la colonne.

- *Incuber à la température ambiante pendant 1 minute. Centrifuger à 12 000 x g pendant 1 minute pour éluer l'ADN génomique (pour récupérer l'ADN, ajouter à nouveau du tampon d'élution ou de l'eau distillée pour effectuer une seconde élution).

- *Pour un stockage à long terme, stockez l'ADN purifié à -20 ° C.

Remarque :

* Il est important de ne pas surcharger la colonne car cela pourrait entraîner des rendements beaucoup plus faibles que prévu.

* Utilisez du matériel frais et évitez les décongélations et congélations répétées.

* Utilisez des tubes stériles et des embouts de pipette pour éviter la contamination par la Dnase.

4-2-2 Selon la technique NACL (salting out) :

Cette technique comporte les étapes suivantes :

- Lyse des globules rouges :

Après décongélation au bain marie à 37°C, la lyse des globules rouges est réalisée en complétant le volume de sang avec une solution hypotonique TE 10/10 (Tris/HCl 10mM et EDTA 10mM ; pH = 8.0). Après lavage, les tubes sont mis dans la glace pendant 30 minutes (L'action conjuguée du Tris et du froid provoque un choc hypotonique conduisant à l'éclatement des globules rouges ayant une membrane fragile.) puis centrifugés à 2500 tours/min pendant 15min. la centrifugation quant à elle permet de séparer le surnageant qui contient les débris de globules rouges des globules blancs qui sont précipités au fond du tube formant un culot. Cette opération de lavage est répétée plusieurs fois jusqu'à l'obtention d'un culot blanchâtre qui correspond aux globules blancs.

- Lyse des globules blancs : Le culot de leucocytes est traité par 5ml de solution de lyse des globules blancs (Tris/HCl 10mM ; EDTA 0.1M et SDS 0.5% ; pH = 8.0). 100µl de protéinase K à 20 mg/ml sont additionnés pour digérer les protéines associées à l'ADN nucléaire. Après homogénéisation, le mélange est incubé au bain-marie à 37°C pendant une nuit. L'EDTA est un chélateur d'ions bivalents inhibant l'activité des DNases et le SDS est un puissant détergent lysant les membranes cellulaires et dissociant les complexes d'acides nucléiques.

- Précipitation de l'ADN :

Deux millilitres de NaCl 5M sont ajoutés dans chaque tube. Après une centrifugation de 10min à 4000 tours/min, le surnageant contenant l'ADN est transféré dans un autre tube et est précipité avec deux volumes d'éthanol absolu froid. L'ADN est visible à l'œil sous forme

de filaments formant une méduse. Cette dernière est récupérée et ensuite lavée avec une solution d'éthanol à 70% pour se débarrasser des traces éventuelles de sels, puis séchée et dissoute dans des tubes Eppendorf en présence de 100 à 600 μ l de TE10/1 (Tris/HCl 10mM et EDTA 1mM ; pH = 8.0) selon la taille de la méduse. L'ADN est dissout totalement dans ce tampon sous agitation douce à +4°C pendant plusieurs jours.

5. Dosage de l'ADN :

Le dosage de l'ADN est effectué par la mesure de la densité optique par spectrophotométrie d'un aliquote dilué au 1/100 (20 μ l d'ADN + 1980 μ l d'eau distillée stérile). Une première lecture à une longueur d'onde de 260nm nous permet d'estimer la densité optique des acides nucléiques. Une seconde lecture est effectuée à une longueur d'onde de 280nm afin de déterminer une éventuelle contamination par les protéines. Pour avoir un critère de pureté indicatif, le rapport de DO260nm/280nm est établi. Il doit être compris entre 1.5 et 2. -Une valeur inférieure à 1.5 témoigne d'une contamination par les protéines.



Figure 3: spectrophotomètre

6- Condition d'amplification d'ACE :

6-1 Le mix réactionnel :

L'amplification du gène de l'ACE est effectuée dans un mélange réactionnel de 25 μ l contenant 2 μ l d'ADN, 1U de taq polymérase (Invitrogèn) 25ul contenant 240ng d'ADN, 1U de taq polymérase (Invitrogèn) dans 2.5ul de son tampon de réaction 1X additionné de 1.5mM de MgCl₂, de 7.8pM du mélange des dNTP (dATP,dCTP,dGTP,dTTP),075pM de chacune de des amorces sens et antisens. Le mélange réactionnel est ajusté avec l'H₂O

6-2 Les étapes de la PCR :

La réaction de polymérisation en chaîne a été réalisée dans un thermocycleur, elle se déroule en trois étapes (**Figure04**).

• Première phase :

-Une étape de dénaturation 94°C pendant 5min

• Deuxième phase :

Répétée en 35 cycles, chaque cycle contient les étapes suivantes :

-Une étape de dénaturation à 92°C pendant 1 min

-Une étape d'hybridation à 58°C pendant 1 min

-Une étape d'élongation à 72°C pendant 2 min.

• Troisième phase :

Extension d'amorces à 72°C pendant 10min.



**Figure 4:Appareil de la PCR
(Mastercycler)**

6-3 Test d'amplification :

Les amplimères du gène de l'ACE sont testés par une électrophorèse sur gel d'agarose à 2,5%. La migration est réalisée à 100 volts pendant 20 min, et la visualisation des bandes de migration se fait sous lampe UV par fluorescence au BET. La taille des bandes attendues est de 490pb dans le cas de l'insertion et 190pb dans le cas de la délétion, ce qui nous permet d'identifier les trois génotypes : II, ID, DD.

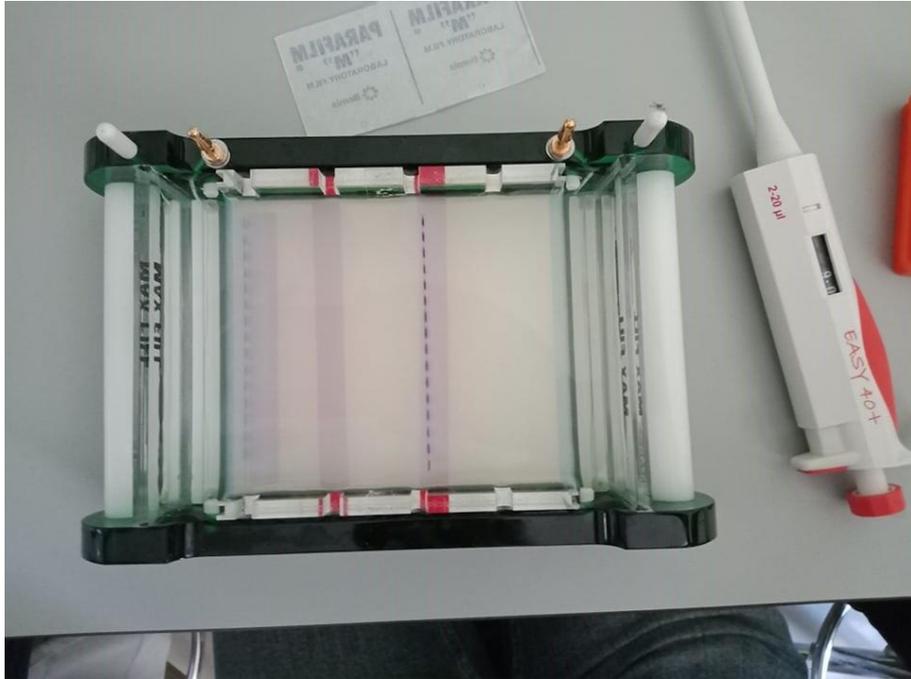


Figure 5: cuve d'électrophorèse horizontale remplis au gel

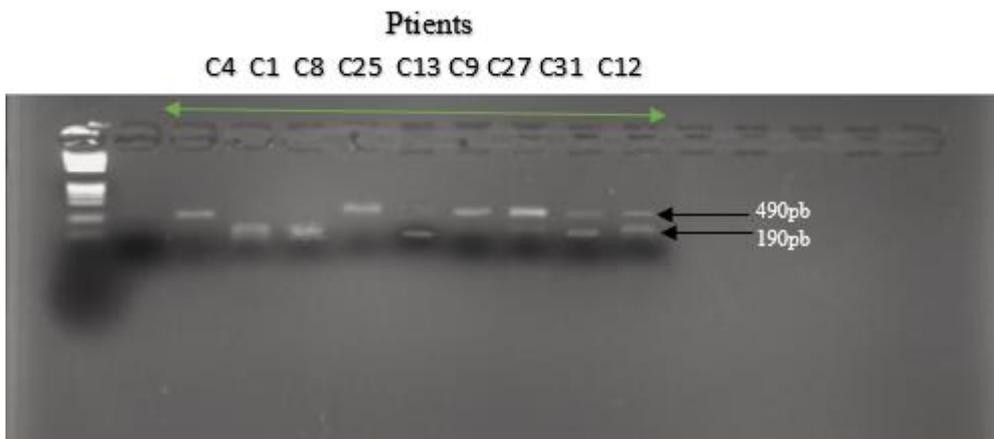


Figure 6: les génotypes du gène de l'ACE sur gel d'agarose

7- Analyses statistiques :

Toutes les analyses ont été réalisées grâce au logiciel MINITAB/version 16. La première démarche statistique consiste à caractériser les populations cas et témoins en décrivant leur composition selon l'âge et le sexe.

L'âge est une variable quantitative qui a été exprimée en moyenne (M) \pm déviation standard (DS). Toutes les données ont été décrites par la moyenne et l'écart type pour les variables quantitatives et par le nombre d'observation ainsi que le pourcentage pour les variables qualitatives.

La comparaison de la distribution des variables entre les deux populations a été effectuée à l'aide du test d'homogénéité du χ^2 (X2) de Pearson.

L'évaluation de l'association des facteurs de risque et des paramètres étudiés avec le risque de développer la schizophrénie a été réalisée par l'utilisation du modèle de régression logistique simple. Dans la régression logistique, l'évaluation de l'influence de ces facteurs est déterminée en calculant l'odds ratio (OR) de chaque facteur avec un intervalle de confiance (IC) fixé à 95%. L'OR est une mesure statistique qui permet d'estimer l'association en comparant la distribution des facteurs de risque du groupe « patient » et du groupe « témoin ».

Un effet protecteur se traduit par un OR compris entre 0 et 1 ; si l'OR est supérieur à 1, le facteur étudié est prédisposant. L'association est jugée statistiquement significative lorsque l'intervalle de confiance à 95 % de l'OR ne comporte pas la valeur 1.

Les résultats sont considérés significatifs lorsque la valeur de la probabilité p (valeur p) est égale ou inférieure à 0,05 ($p \leq 0,05$).

*Résultat et
interprétation*

Chapitre III : Résultats et interprétation

1. Dosage et détermination de la concentration de l'ADN :

Le dosage par spectrophotométrie à des longueurs d'ondes de 260nm et 280nm, nous a permis d'établir les rapports DO260/280 de tous les échantillons, ces rapports varient entre 1,42 et 2,75. Quant aux concentrations, elles varient entre 100 et 510 ng/ μ l.

2. Descriptif biométrique de la population :

Après la stratification de l'échantillon de recherche selon l'âge nous avons constaté que les sujets âgés sont présents avec un pourcentage de 39,76%.

Notre population d'étude a une moyenne d'âge de $52,64 \pm 6,64$, l'âge moyen des cas est de $52,18 \pm 6,73$, celui des témoins est de $53 \pm 6,63$, le test khi deux ne montre aucune différence dans la distribution des moyennes d'âges entre cas et témoins. Notre échantillon est constitué majoritairement d'hommes, en effet la proportion des hommes dans la population générale est de 90,11%, contre 9,89% pour les femmes avec un ratio H/F de 9.1. Chez les cas et les témoins, la proportion des hommes est de 90,91% et 89,65% respectivement avec des ratios H/F de 10 et 8.6, l'échantillon semble homogène puisqu'aucune différence significative n'a été enregistrée dans la distribution des sexes entre cas et témoins (**Tableau I**).

Tableau I: Les variables biométriques de la population d'étude

Variables biométriques		Population Totale (N=91)	Cas (N=33)	Témoins (N=58)	P-value
Age		$52,64 \pm 6,64$	$52,18 \pm 6,73$	$53 \pm 6,63$	0,574
Sexe	Hommes N (%)	82(90,11%)	30(90,91%)	52(89,65%)	0,845
	Femme N (%)	9(9,89%)	3(9,09%)	6(10,35%)	

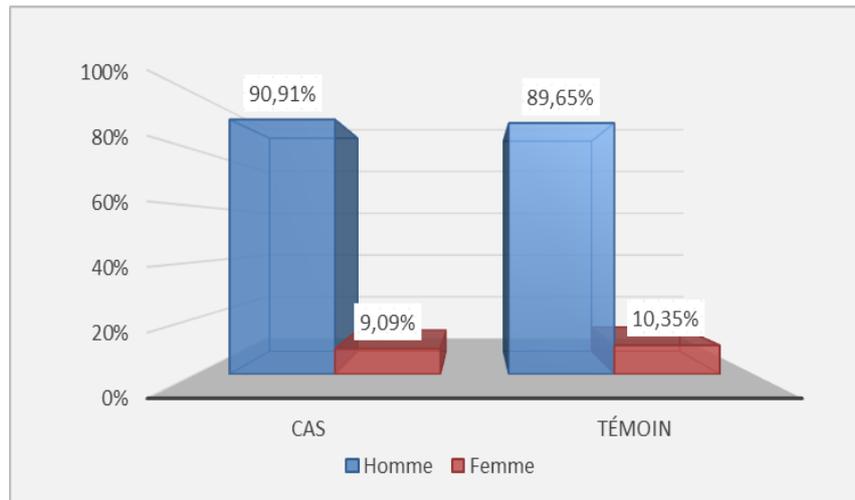


Figure 7:représente la répartition graphique selon le sexe.

La figure 07 : représente la répartition graphique selon le sexe

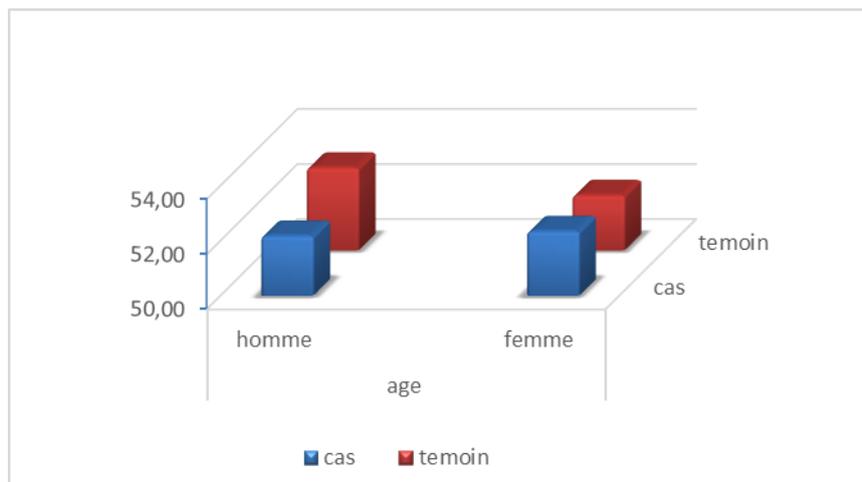


Figure 8:représente la répartition graphique selon le sexe et l'âge de notre population.

La figure 08 : représente la répartition graphique selon le sexe et l'âge de notre population.

3. Descriptif clinique et sociodémographique des cas de l'étude :

Après analyse des 33 questionnaires renseignés lors du recrutement des patients, nous avons pu établir les principales caractéristiques cliniques, diagnostiques et sociodémographiques de nos cas d'étude, les principaux résultats sont résumés dans (**tableau II**).

Tableau II: caractéristiques cliniques, diagnostiques et sociodémographiques des cas de l'étude.

Vivre seul	Oui N (%)	(3) 9,1%
	Non N (%)	(30) 90,9%
Niveau d'instruction	Jamais	(4)12,1%
	Elémentaire	(10)30,3%
	Moyen	(7)21,2%
	Lycée	(12)36,4%
	Formation professionnelle	0(0%)
	Université	0(0%)
Travail	Oui	(3) 9,1%
	Non	(30) 90,9%
Service militaire	Oui	(19) 63,3%
	Non	(11) 36,7%
Antécédents familiaux	Oui	(19) 57,6%
	Non	(14) 42,4%
Antécédents personnels	Oui	(10) 30,3%
	Non	(23) 69,7%
Habitudes toxiques	Tabac	(18) 54,5%
	Tabac chiqué	(2) 15,15%
	Cannabis	(7) 21,2%
	Alcool	(2) 6,1%
	Aucun	(8) 24,2%
Mode de début	Aigu	(22) 66,7%
	Progressif	(11) 33,3%
	Indéterminé	(0) 0%

Résultat et interpretation

Nombre d'hospitalisation	Aucune	(10)30,3%
	Entre 1 et 3	(11) 33,33%
	Plus de 3	(12) 36,36%
Nombre De rechute	Aucune	(16) 48,5%
	Entre 1 et 3	(3) 9,1%
	Plus de 3	(6) 18,2%
	Indéterminé	(8) 24,2%
Sous type de schizophrénie	Paranoïde	(16) 48,5%
	Désorganisé	(14) 42,4%
	Catatonique	0%
	Indifférencié	(3) 9,1%
	Résiduel	0%
Tentative de suicide	Oui	(10) 30,3%
	Non	(23) 69,7

36,4% des patients avaient un niveau d'instruction supérieur, 30,3% avec un niveau élémentaire, 21,2% avec un niveau moyen, et 12,1% d'analphabètes.

Le taux de chômage au sein de l'échantillon était très important avec 90,9%.

Il est a noter que le service militaire était un facteur de stress chez la majorité des patients. 63,3% des patients ont passé leur service.

4. Caractéristiques cliniques et diagnostiques de notre échantillon d'étude :

4.1. Les sous types de la schizophrénie :

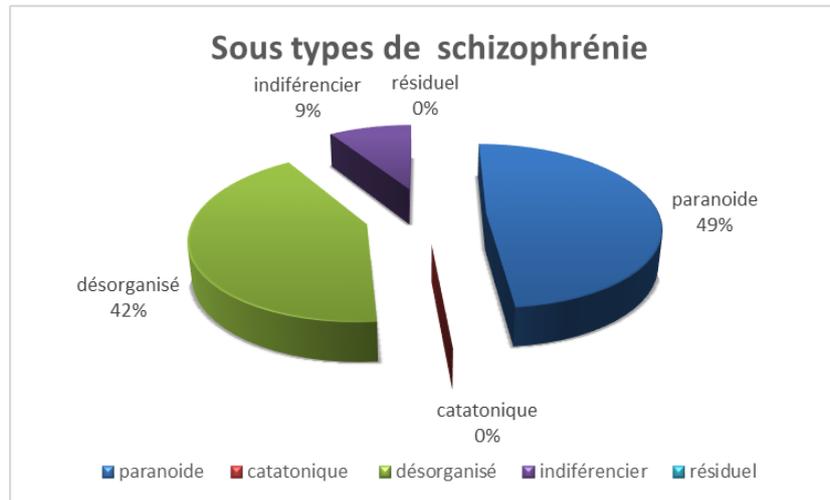


Figure 9: Répartition des cas selon les sous types de schizophrénie

L'activité délirante paranoïde est présente chez 49% de la population, elle représente le sous type majoritaire de schizophrénie dans notre population, suivie du syndrome dissociatif (Désorganisé) qui est présent chez 42% des schizophrènes de l'étude, le sous type dit indifférencié est minoritaire, on le retrouve chez 9% de notre population. Les autres sous types de schizophrénie n'ont pas été retrouvés dans notre échantillon d'étude (**Figure 09**).

4.2. Mode de début :

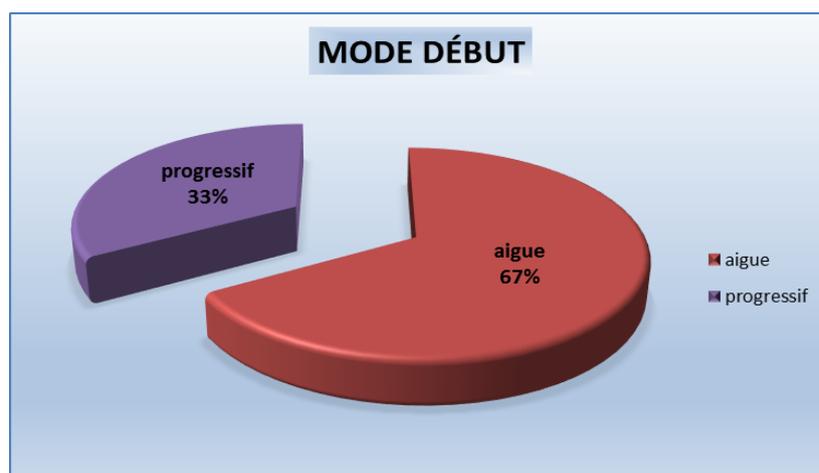


Figure 10: Répartition des cas de l'étude selon le mode de début de la schizophrénie.

Dans notre population d'étude 67% des schizophrènes présentent un mode de début aigue, et seulement 33% ont un mode de début progressif, (**Figure 10**)

4.3. Antécédents familiaux

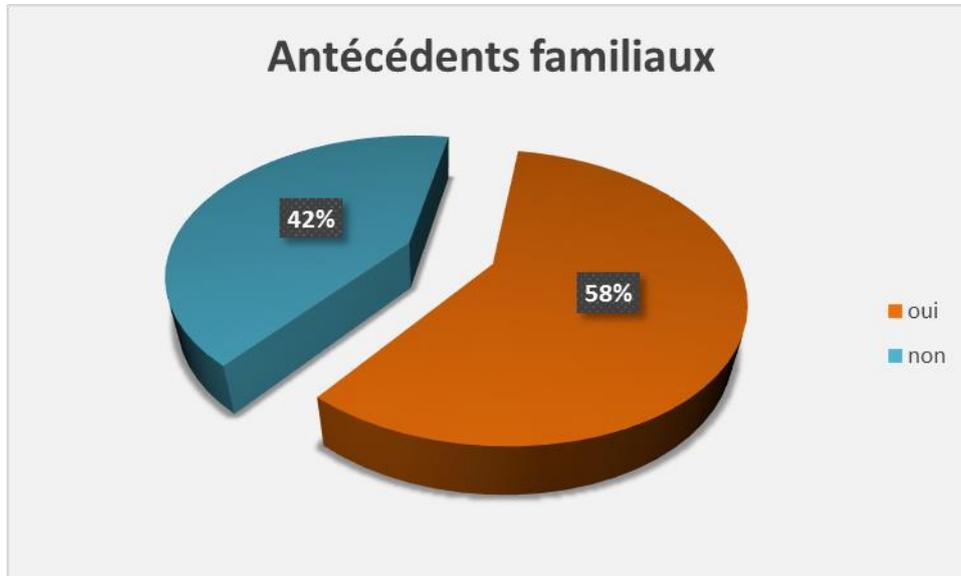


Figure 12: Répartition des cas selon la présence ou non d'antécédents familiaux

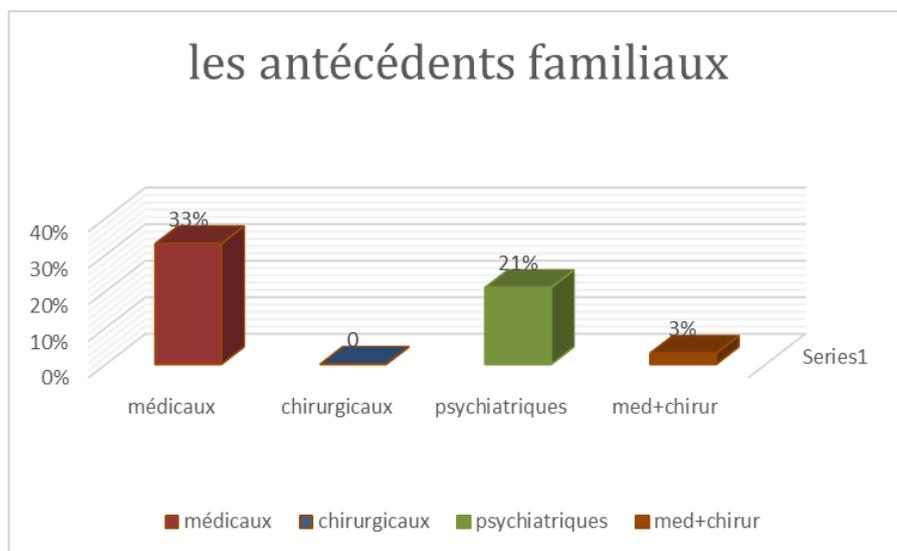


Figure 11: Répartition des cas selon les différents antécédents familiaux.

Nos résultats révèlent que 58% des patients avaient des parents, ou des membres de la famille atteints de pathologies physiques, psychiatriques, et chirurgicales. Dont 33% présente des antécédents familiaux médicaux, 21% psychiatriques, et 3% médicaux-chirurgicaux. (**Figure 11, 12**)

4.4. Antécédents personnels :

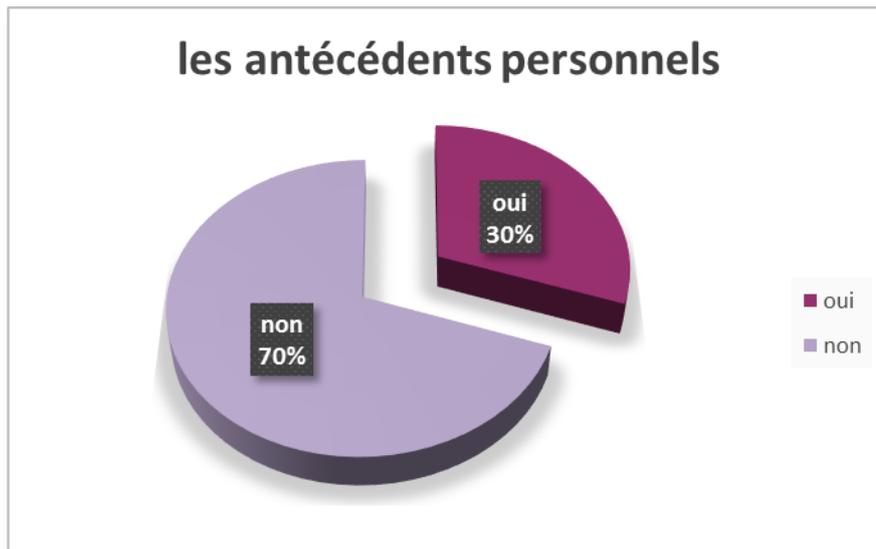


Figure 13: Répartition des cas selon la présente ou non d'antécédents personnels.

La présence de comorbidité somatique chez notre population d'étude est présente avec un pourcentage de 30%. (Figure13)

4.5. Les habitudes toxiques :

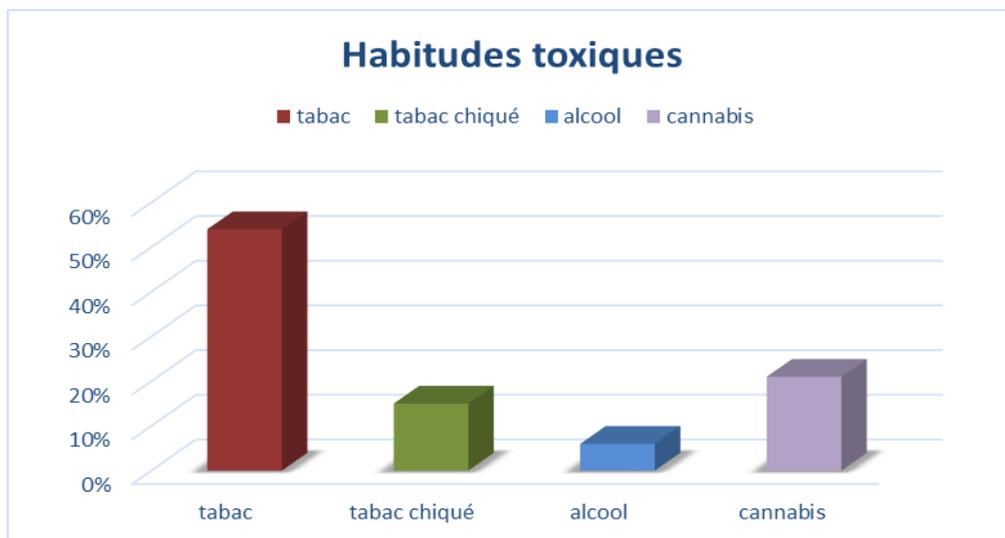


Figure 14: Les habitudes toxiques caractéristiques de notre population d'étude.

Diverses formes d'addiction ont été enregistrées dans notre population d'études, les plus présentes sont le tabagisme qui est caractéristique de 54% de nos patients, de plus la consommation de formes diverses et variées de drogues a été enregistrée, où le cannabis occupe une grande place avec 21% de schizophrènes qui se déclarent consommateurs, suivie de

l'addiction du tabac chiqué, avec environ 15%, ainsi que la consommation d'alcool, en effet 20% des patients étudiés déclarent consommer régulièrement de l'alcool. **(Figure 14)**

4.6. Tentative de suicide :

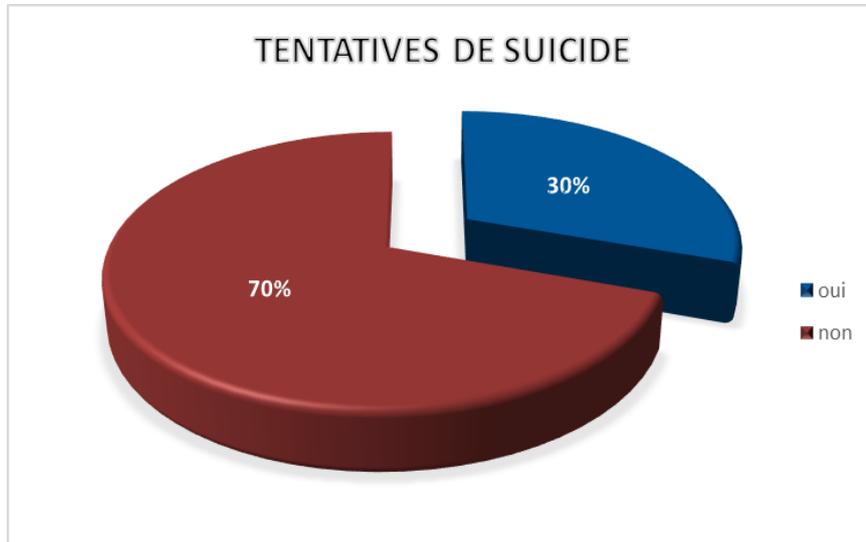


Figure 15: Répartition des schizophrènes selon les tentatives de suicide.

Lors de notre enquête, on a noté que 30% des cas participant à l'étude ont déclaré avoir fait au moins une tentative de suicide au cours de leur vie. **(Figure 15)**

5. Caractéristiques génotypiques de notre échantillon d'étude :

5.1. Fréquences génotypiques :

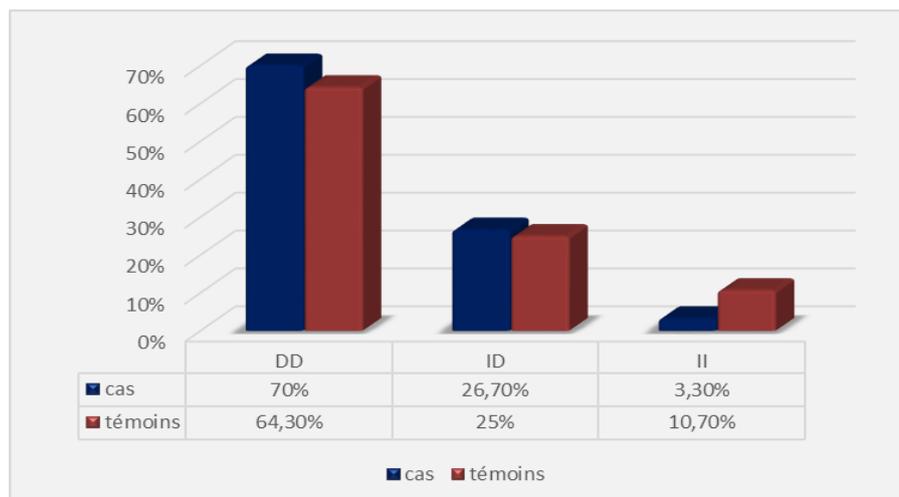


Figure 16: Fréquence génotypiques du polymorphisme I/D du gène de l'ACE des cas et des témoins.

Les fréquences génotypiques du polymorphisme I/D du gène de l'ACE dans notre population d'étude sont majoritairement des homozygotes DD chez les cas et les témoins avec

70% et 64,3% respectivement, suivie par les hétérozygotes ID, avec 26,7% chez les patients et 25% chez les témoins, alors que le génotype homozygote II est le moins fréquent avec un pourcentage de 3,3% chez les schizophrènes et 10,7% chez les témoins. (**Figure 16**)

5.2. Fréquences alléliques :

Tableau III: les fréquences alléliques du polymorphisme I/D du gène de l'ACE des cas et des témoins.

	D	I
Cas	76.3%	23.7%
Témoins	71.4%	28.6%

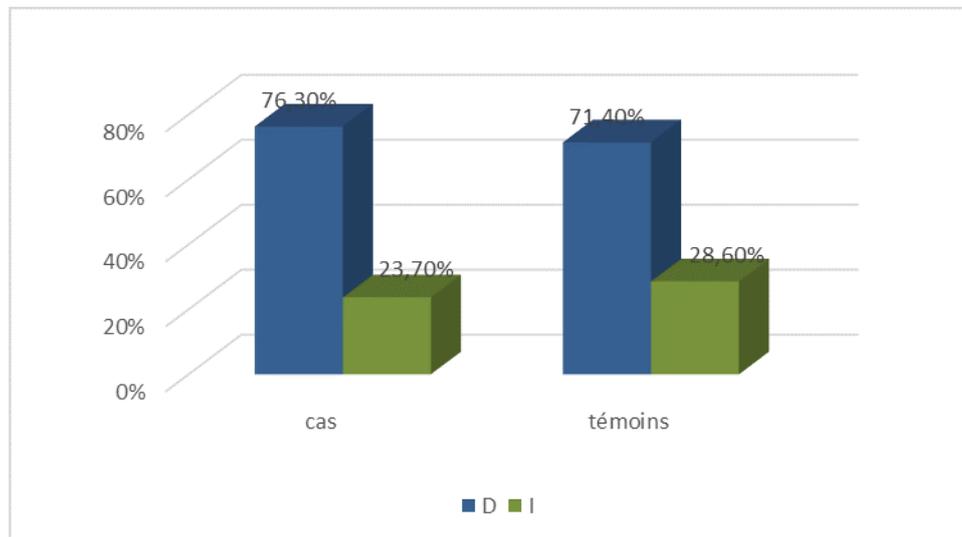


Figure 17:Fréquence alléliques du polymorphisme I/D du gène de l'ACE des cas et des témoins.

L'allèle dominant dans notre population est l'allèle D, avec un taux de 76,3% chez les cas, et 71,4% chez les témoins. (**Figure 17**)

6. Etude d'association entre les paramètres cliniques et génotypiques :

6.1. Etude d'association entre les génotypes du polymorphisme I/D de l'ACE et le sous type de schizophrénie :

Nous avons examiné la corrélation entre génotypes de l'ACE et les sous types de schizophrénie chez nos patients à l'aide du test khi deux. Nous avons réparti nos patients selon leurs génotypes et leurs sous types de schizophrénie. (**Tableau IV**)

Tableau IV: Etude d'association entre les génotypes du polymorphisme I/D de l'ACE et le sous type de schizophrénie.

S/T de SZ / Génotype de L'ACE	DD	ID	II	P value
Paranoïde	11	3	1	0.68
Désorganisé	10	3	0	
Indifférencier	0	2	0	

Les résultats obtenus après analyse ont donné une valeur de P value égale à 0.68.

6.3. Etude d'association entre la consommation de tabac et le sous type de schizophrénie :

L'étude de la corrélation entre la prise de tabac et les sous types de schizophrénie a été réalisée en utilisant le test khi deux, après analyse les résultats obtenus ont donné une valeur de P value égale à 0.95. (Tableau V)

Tableau V: Etude d'association entre la consommation de tabac et le sous type de schizophrénie :

S/T De SZ / Tabac	Oui	Non	P value
Paranoïde	6	8	0.95
Désorganisé	3	3	
Indifférencier	1	0	

7. Résultat de la régression logistique :

7.1. Régression logistique des paramètres sociodémographiques :

Pour examiner l'association spécifique des paramètres sociodémographiques avec la schizophrénie, nous avons effectué une analyse stratifiée par sexe, âge, tabac, alcool.

Les résultats montre qu'il n'y a aucune association significative entre ces paramètres et la survenue de la schizophrénie (**Tableau VI**) :

Tableau VI: Résultats de l'étude du modèle de régression logistique des paramètres sociodémographiques :

Prédicateur	Z	Odds Ratio	Seuil de signification (P-value)
Sexe	0.35	1.39; IC [0.22-8.94]	0.73
Age	1.64	1.07; IC [0.99-1.17]	0.10
Tabac	0.70	2.06; IC [0.27-15.6]	0.48
Alcool	-1.47	0.42; IC [0.13-1.33]	0.14

8. Etude d'association du polymorphisme I/D du gène de l'ACE avec la schizophrénie :

Nous avons testé à l'aide d'un test chi² la distribution des effectifs des cas et des témoins en fonction des génotypes, les résultats obtenus ne montrent aucune différence significative dans la distribution des cas et des témoins, la valeur de p obtenu est de 0.49. (**Tableau VII**)

Tableau VII: La relation les génotypes du gène de l'ACE et la schizophrénie :

Population / Genotype	CAS	TEMOIN	TOTAL	p value
DD	21	36	57	0.49
ID	8	14	22	
II	1	6	7	

8.1. Résultat de régression logistique :

Les analyses de régression logistique ne montrent aucune association significative entre les génotypes du polymorphisme ID du gène de l'ACE, et le risque de schizophrénie dans notre population d'étude, en effet la présence de l'allèle I ne confère aucune protection et n'augmente pas le risque de schizophrénie en comparaison avec les porteurs du génotype DD considéré comme génotype de référence. (**Tableau VIII**)

Tableau VIII: Résultats de l'étude du modèle de régression logistique :

Genotypes		Témoins N (%)	Patients N (%)	Modèle	OR [95% CI]	P value
Gène <i>ACE</i>	DD	21 (70)	36 (64.29)	II+ID vs DD	0.77 [0.30-2.00]	$p=0,38$
	ID	8 (26.7)	14 (25)			
	II	1 (3.3)	6 (18.2)	II vs DD	0.28 [0.03-2.54]	$p=0.23$

Discussion

Chapitre IV : Discussion

Notre étude de type cas-témoins nichée, a été réalisée sur un échantillon de 33 cas et 58 témoins, dans cette étude nous nous sommes permis d'explorer les aspects épidémiologiques et génétiques de la schizophrénie chez les âgés. A notre connaissance, cette étude est la première de ce genre à Tlemcen (Algérie). Notre recherche a été menée au service de psychiatrie de CHU Tlemcen et les analyses des données ont été réalisées au niveau du laboratoire, cet avantage rapporte à l'étude une assurance vis-à-vis des informations obtenues.

La fiabilité du diagnostic : les données obtenues sur les pathologies provenaient du diagnostic d'un médecin spécialiste en psychiatrie.

L'originalité de l'étude : aucune recherche n'a étudié l'association génétique du polymorphisme I/D du gène de l'ACE chez des schizophrènes âgés en Algérie.

1. La population d'étude :

Notre échantillon d'étude représente 30.3% de la population générale schizophrène cela montre que la schizophrénie est moins fréquente après l'âge de 45 ans, ce chiffre correspond au résultats reportée dans la littérature, en effet, l'étude de **(Beaudoin et al. 2018)** a rapporté que les patients âgés correspondaient à 31,68 %.

La majorité des patients sont des hommes (90,11%), ces résultats semblent similaires à celle menée par **(Karrar. 2015)** qui ont trouvé que 61% des patients étaient de sexe masculin. Ceci s'explique par le fait que les troubles du comportement seraient plus fréquents chez les hommes âgés.

La moyenne d'âge est de $52,64 \pm 6,64$, le khi deux calculé pour les distributions d'âges n'a révélé aucune différence significative entre les cas et les témoins, la valeur du P obtenue est de l'ordre de 0,574, l'étude de **(hui et al .2015)** a démontré que la moyenne d'âge est de 50.4 ± 9.6 .

Par rapport au niveau d'instruction, la répartition est faite de la façon suivante : un taux de 12,1% pour les patients qui n'ont aucun niveau d'instruction, un taux de 30,3% pour le niveau primaire, 21,2% pour le niveau moyen, et 36,4% pour le niveau secondaire, et aucun patient n'a un niveau universitaire, ces résultats correspondent aux résultats de **(Benharrats .2018)** qui retrouve un taux de 93.5% qui ont un niveau d'instruction non universitaire.

Sur le plan socioprofessionnel 90,9% des patients n'exerçaient aucune activité professionnelle. Une étude précédente a rapporté des résultats similaires, où 84% des patients schizophrènes étaient sans emploi (**Benharrats .2018**). La pathologie pourrait être selon les cas la cause ou la conséquence de cette situation socioprofessionnelle.

2. Sous-type de schizophrénie :

Notre étude a révélé que la forme paranoïde de la schizophrénie était la plus retrouvée chez notre population âgée avec une fréquence de 49%, suivie de la forme désorganisée qui est retrouvée chez 42% des patients de l'étude ; Le sous type indifférencié est minoritaire, sa fréquence avoisine les 9%. Les autres sous types de schizophrénie n'ont pas été retrouvés dans notre échantillon d'étude. L'article de (**Gardijan and Szücs 2016**) montre que la schizophrénie chez les sujets âgés est plus proche de la forme paranoïde du sujet jeune.

3. Mode de début :

Dans notre population d'étude 67% des schizophrènes présentent un mode de début aigu, et seulement 33% ont un mode de début progressif. Contrairement à l'étude d'(**Alghbang-Rad et coll. 1995**) où le début des troubles est qualifié de progressif dans 62% des cas et d'aigu dans 35% des cas.

4. Habitudes toxiques :

La plupart des patients ont des habitudes toxiques, la répartition de ces consommateurs selon le produit est la suivante : le tabac qui constitue la substance psychoactive la plus retrouvée (54%), et le cannabis avec une fréquence de 21%, suivie de l'addiction du tabac chiqué, avec environ 15%, ainsi que l'alcool retrouvé chez 20% des consommateurs.

Très peu de données sont disponibles sur la prévalence des addictions chez les patients âgés souffrant de schizophrénie, l'étude de (**Crescenti et al. 2009**) montre un taux de tabagisme et de (54.3%) chez les patients schizophrènes. Dans l'étude de (**Kilbourne et al.2005**) 31% des patients sont consommateurs d'alcool. Il a été démontré que la consommation du cannabis favorise la survenue des symptômes schizophréniques chez les patients (**Ruddy R. 2005**).

5. Antécédents familiaux :

Les patients schizophrènes concernés par l'étude présentent des antécédents familiaux estimé à 58%. Pour les antécédents familiaux somatiques nous avons un taux de 33%, et un taux de 21% pour les antécédents familiaux psychiatriques, et 3% médicaux-chirurgicaux.

Ces taux sont plus bas que les taux observés dans la population générale, ces résultats indiquent que la charge génétique diminue chez les malades d'apparition plus anciennes par rapport aux patients jeunes, cette conclusion est également conforme à la recherche antérieure de (Chen et al. 2018).

6. Antécédents personnels :

Seul 30% de nos patients présentent des antécédents personnels, nos résultats semblent similaires à l'étude de (Beaudoin et al. 2018) qui ont un taux de 35.4% de schizophrènes avec comorbidité.

7. Tentative de suicide :

Lors de notre enquête, on a noté que 30% de cas participant à l'étude ont déclaré avoir fait au moins une tentative de suicide au cours de leur vie. L'étude de (Sher and Kahn 2019) note que le suicide concerne 18 à 55% des sujets schizophrène.

8. Analyse statistique des témoins :

L'Algérie est une entité spécifique qui nous présente un panorama spectaculaire de événements et richesse socio-culturelle, et génétique.

Cette population est subdivisée en Arabes, berbères, Turques, Juifs et noirs subsahariens, la présence de ce mélange crée pour nous une diversité génétique importante, malgré cela peu d'études ont été menée concernant la structure génétique de cette population.

Le génome humain présente des variation appelées polymorphisme génétique, qui diffèrent à la fois entre les individus, et entre les populations. L'analyse des gènes polymorphes joue un rôle essentiel dans la détermination de la susceptibilité à différentes maladies humaines.

Divers rapports ont été publiés suggérant des variations interethniques dans la fréquence des formes alléliques du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. L'ACE est une enzyme clé du système rénine-angiotensine, catalyse la conversion de l'angiotensine I en peptide biologiquement actif, l'angiotensine II, et joue un rôle important dans le fonctionnement normal du corps humain.

Dans cette partie, nous visons à étudier la distribution du polymorphisme I/D du gène ACE de nos témoins issu de la population générale de Tlemcen, avec un âge plus de 45 ans.

La structure génétique de la population à travers l'étude du polymorphisme I/D du gène de l'ACE, en ce qui concerne les individus étudiés montre qu'il y a une surreprésentation du

génotype DD avec un taux de 64.3% chez les témoins, cette fréquences et supérieur à celle rapporté dans la population danoise qui ont un taux de 31% des homozygotes DD (**Bladbjerg et al. 1999**), ainsi que l'étude italienne (**Panza et al. 2003**), et l'étude turque (**Dzau et al. 2001**)

Contrairement à l'étude de (**Salem and Batzer 2009**) qui a trouvé un des résultats proches a nos résultats, avec une prédominance du génotype DD dans une population arabe, ainsi que l'étude de (**Blanche` et al., 2001**) sur les français qui montre aussi un taux élevé des homozygote DD que le génotypes ID.

La fréquences moyenne du l'allèle D est de 71.4% ce qui lui donne un allèle dominant dans notre population. Les plupart études rapporté sur des différentes ethnicités montrent une dominance de l'allèle D parmi ces études on a l'étude de (**Salem and Batzer 2009**) qui montre un taux de 67% pour les égyptiens, et 60% pour les syriens, et 66% pour les jordanien, ainsi que l'étude sur les François, avec 67% (**Blanche` et al., 2001**), l'étude sur les danois 55% (**Bladbjerg et al., 1999**), les italiens 52% (**Panza et al. 2003**), somaliens 73% (**Bayoumi RA et al.2006**), eimaratis 66% (**Bayoumi RA et al. 2006**), la tunisiens 76%, les algériens 73%, et les marocain 70% (**Comas D et al.2000**).

Sur la base de ces articles publiés, la fréquence de l'allèle D variait d'une population à l'autre, mais on peut suggérer que l'allèle D est l'allèle dominant dans la plupart partie du monde.

9.Analyse génétique des patients :

Plusieurs recherches ont suggéré la prédisposition génétique du polymorphisme *ACE* I/D avec plusieurs maladies dont les psychiatriques, l'hypertension et le diabète... Et des résultats contradictoires ont été rapportés concernant l'association de ce polymorphisme et les maladies

La présente étude n'a pas fourni de preuves à l'appui du rôle suggéré du polymorphisme I/D de l'*ACE*.

Nos résultats indiquent que les homozygotes DD sont les plus fréquents dans notre population avec un taux de 70%, suivie par les hétérozygotes ID, avec 26,7%, alors que le génotype homozygote II est le moins fréquent avec un pourcentage de 3,3%. Ces résultats ne corroborent pas avec les études de (**Hui et al. 2015 ; Mazaheri and Saadat 2015 ; et Crescenti et al. 2009 ; Bladbjerg et al. 1999; Blanche` et al. 2001**) qui ont trouvé que le génotype ID était le plus fréquents.

L'allèle dominant dans notre population est l'allèle D, avec un taux de 76,3% chez les patients schizophrènes. L'étude de (Baskan et al. 2010) montre des résultats similaires, en effet, ils ont noté que la majorité des cas avaient l'allèle D 58%. En revanche, les études de (Ouyang et al. 2001 ; Sabbagh AS et al.2007 ; Barley J et al.1994 ; Jayapalan JJ et al.2008 ; Kario K et al. 1997), a rapporté que l'allèle I est l'allèle majoritaire 71 % par rapport à l'allèle D.

10. Relation entre les génotypes du polymorphisme I/D de l'ACE et le sous type de schizophrénie :

Dans notre enquête, l'analyse de liaison entre le polymorphisme de l'ACE et les sous type de schizophrénie semblent ne pas présenter d'associations significatives ($p = 0,68$). Dans la littérature, nous n'avons pas trouvé des études qui traitent le même sujet, ce qui donne une originalité à notre travail et en même temps une difficulté à comparer nos résultats avec d'autres travaux.

11. La relation entre Tabac et les sous types de schizophrénie :

Nous avons remarqué dans notre étude l'absence de corrélation entre le tabac et les sous types de schizophrénie ($P=0,95$). L'étude de (Beratis et al.,2001) rapporte que le nombre de fumeurs était significativement plus élevé chez les trois formes de schizophrénie à savoir : 71% chez les paranoïdes ,72% indifférenciés ,78% résiduels.

L'association entre le tabagisme et les sous types de schizophrénie reste incertaine car chez la grande majorité des patients, le tabagisme a lieu plus tôt que l'apparition de la maladie, ce qui le place comme un éventuel facteur de risque, l'analyse sur un échantillon plus important pourrait confirmer ceci.

12. Relation entre la schizophrénie et le gène d'ACE :

Les résultats obtenus n'indiquent aucune différence significative dans la distribution des cas et des témoins âgés, la valeur de p obtenu est de 0.49, et aucune association significative entre les génotypes du polymorphisme ID du gène de l'ACE, et le risque de schizophrénie dans notre population d'étude, puisque l'Odds ratios II + ID versus DD est non significative 0.77(0.30.69) avec une $p=0,38$, et l'Odds ratios II vs DD est 0.28(0.03-2.54) avec une $p=0,38$.

En effet la présence de l'allèle I ne confère aucune protection et n'augmente pas le risque de schizophrénie en comparaison avec les porteurs du génotype DD considéré comme

génotype de référence. Ce constat est corroboré les résultats des études précédentes (**Baskan et al. 2010**). Les études de (**Subbiah et al. 2011; Kucukali et al. 2010 ; Hui et al. 2015**) sont contradictoire à nos résultats.

13. Relation entre l'âge, le sexe, le tabac, et l'alcool avec le risque de schizophrénie :

Les résultats montre qu'il n'y a aucune association significative entre ces paramètres et la survenue de la schizophrénie, malgré que, la littérature rapporte en effet que l'incidence de la schizophrénie diminue avec l'âge chez les hommes et augmente avec l'âge chez les femmes. (**Beaudoin et al. 2018**). Ainsi que l'étude de (**Hui et al. 2015**) qui ont confirmé que le sexe est un facteur de risque avec un p value 0.001, mais ils n'ont trouvé aucun résultat significatif avec l'âge.

*Conclusion et
perspective*

Conclusion et perspectives :

En conclusion, ce travail représente une première au niveau local, car il traite l'association éventuelle entre un polymorphisme génétique et les troubles psychotiques, il rapporte également des données actualisées sur les distributions alléliques du polymorphisme étudié dans la population de Tlemcen.

Malgré la limite du temps, et la situation sanitaire actuelle, et les difficultés rencontrées dans la réalisation de nos travaux, nous avons réussi à apporter des données actualisées concernant la population âgée de Tlemcen, où les références manquent sérieusement.

Notre étude nous a permis de démontrer que la plupart des patients ont des habitudes toxiques, essentiellement le tabac, tabac chiquée, l'alcool et le cannabis. Aussi, nous avons observé que le facteur héréditaire est plus faible chez les âgés que chez les jeunes. Nous avons remarqué également qu'il n'existe pas de pic de suicide chez le sujet schizophrène âgé, le risque maximal se situant en début de maladie. Au cours notre étude, nous avons réussi à constituer une bio-banque d'ADN, que nous avons utilisé pour les analyses de biologie moléculaire, afin d'identifier les marqueurs génétiques de susceptibilité et de protection associés à la schizophrénie dans la population de Tlemcen ; l'expérimentation par PCR nous a permis d'observer que le génotype DD constitue la majorité de notre population, et l'allèle dominant est l'allèle D, avec un taux de 76,3%.

Notre étude montre aussi que le polymorphisme I/D du gène *ACE* ne joue aucun rôle dans la susceptibilité à la schizophrénie chez les sujets âgés.

Comme perspectives pour notre travail, nous envisageons de poursuivre ce travail en élargissant l'échantillon d'étude et de poursuivre l'étude génétique que nous avons initié pour pouvoir avoir des réponses sur la prédisposition génétique chez les schizophrènes, et d'explorer d'autres marqueurs génétiques qui ont été rapportés dans d'autres populations, pour leur association avec le risque de schizophrénie, et de contribuer à la documentation autour de cette pathologie en publiant nos résultats sous forme de publications et/ou de communications internationales.

*Références
bibliographiques*

A

Ahmed, Shiek S.S.J., R. S. Akram Husain, Suresh Kumar, and V. Ramakrishnan. 2017. “Association Between NOS1 Gene Polymorphisms and Schizophrenia in Asian and Caucasian Populations: A Meta-Analysis.” *NeuroMolecular Medicine* 19 (2–3): 452–61. <https://doi.org/10.1007/s12017-017-8460-z>.

ALAGHBAND-RAD J, MC KENNA K, GORDON CT, ALBUS KE, HAMBURGER SD et coll. Childhood-onset schizophrenia : the severity of premorbid course. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995, 34 : 1273-1283

B

Barrios, Maite, Georgina Guilera, Emilio Rojo, Juana Gómez-Benito, and Laura Nuño. 2019. “Functioning in Schizophrenia From the Perspective of Psychiatrists: A Six Who Regions Study,” 1–16.

Baskan NM, Basaran A, Yenilmez C, Kurt H, Ozdemir F, Gunes HV, et al. LES INTERNES DE PSYCHIATRIE FACE A L'ANNONCE DU DIAGNOSTIC DE SCHIZOPHRENIE : REPRESENTATIONS ET PRATIQUES. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2010;14(6):753–7.

Bayoumi RA , Simsek M , Yahya TM , Bendict S , Al - Hinai A , Al - Barwan H , Hassan MO : Insertion - deletion polymorphism in the angiotensin - converting enzyme (ACE) gene among Sudanese Somalis , Emiratis , and Omanis . *Hum Biol* 2006 , 78 : 103-108 .

Beauchesne, H. (1994). *Histoire de la psychopathologie*. Paris, France: Presse universitaire de France

Beaudoin M, Potvin S, Dellazizzo L, Surprenant M, Lesage A, Vanasse A, et al. Characterization of first episodes of schizophrenia from combined administrative databases [Caractérisation des premiers épisodes de schizophrénie à partir de bases de données administratives de santé jumelées]. *Sante Ment Que [Internet]*. 2018;43(2):83–105.

Beckmann H, Saavedra JM, Gattaz WF: Low angiotensin-converting enzyme activity (kininase II) in cerebrospinal fluid of schizophrenics. *Biol Psychiatry* 1984;19:679–684.

Bladbjerg, E.M., Andersen-Ranberg, K., de Maat, M.P., Kristensen, S.R., Jeune, B., Gram, J., Jespersen, J., 1999. Longevity is independent of common variations in genes associated with cardiovascular risk. *Thromb. Haemost.* 82, 1100–1105.

Blanche, H., Cabanne, L., Sahbatou, M., Thomas, G., 2001. A study of French centenarians: are ACE and APOE associated with longevity? *C. R. Acad. Sci. III* 324, 129–135.

Benharrats Sarra Samra, étude de la comorbidité : schizophrénies et diabète de type 2 chez les patients schizophrènes hospitalisées à l'EHS de sidi Chami d'Oran sur une année, université Ahmed Ben Bella, 2018.

Beratis S, Katrivanou A, Gourzis P, Factors affecting, smoking in schizophrenia. *Compr Psychiatry* 2001 ; 42 : 393-402.

Bernstein KE, Xiao HD, Adams JW, Frenzel K, Li P, Shen XZ, Cole JM, Fuchs S. Establishing the role of angiotensin-converting enzyme in renal function and blood pressure control through the analysis of genetically modified mice. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:583–91.

Blanchard, J.J., Cohen, A.S., 2006. The structure of negative symptoms within schizophrenia: implications for assessment. *Schizophr. Bull.* 32, 238–245

Brandon, N.J. and Sawa, A., 2011. Linking neurodevelopmental and synaptic theories of mental illness through DISC1. *Nat Rev Neurosci* 12, 707-22.

C

Charlson, Fiona J., Alize J. Ferrari, Damian F. Santomauro, Sandra Diminic, Emily Stockings, James G. Scott, John J. McGrath, and Harvey A. Whiteford. 2018. “Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings from the Global Burden of Disease Study 2016.” *Schizophrenia Bulletin* 44 (6): 1195–1203. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby058>.

Chen L, Selvendra A, Stewart A, Castle D. Risk factors in early and late onset schizophrenia. *Compr Psychiatry* [Internet]. 2018;80:155–62. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2017.09.009>

Chubb, J.E., Bradshaw, N.J., Soares, D.C., Porteous, D.J. and Millar, J.K., 2008. The DISC locus in psychiatric illness. *Mol Psychiatry* 13, 36-64

Cohen, C.I., Meesters, P.D., Zhao, J., 2015. New perspectives on schizophrenia in later life: implications for treatment, policy, and research. *The Lancet Psychiatry* 2(4), 340-350

Cohen, Carl I., Paul D. Meesters, and Jingna Zhao. 2015. “New Perspectives on Schizophrenia in Later Life: Implications for Treatment, Policy, and Research.” *The Lancet Psychiatry* 2 (4): 340–50. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00003-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00003-6).

Comas D, Calafell F, Benchemsi N, Helal A, Lefranc G, Stoneking Batzer MA, Bertranpetit J, Sajantila A : Alu insertion polymorphisms in NW Africa and the Iberian Peninsula : evidence for a strong genetic boundary through the Gibraltar Strait *Hum Genet* 2000 , 107 : 312-319 .

Crescenti A, Gassó P, Mas S, Abellana R, Deulofeu R, Parellada E, et al. Insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with schizophrenia in

a Spanish population. *Psychiatry Res* [Internet]. 2009;165(1–2):175–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2008.04.024>

D

Dhar S, Ray S, Dutta A, Sengupta B, Chakrabarti S. Polymorphism of ACE gene as the genetic predisposition of coronary artery disease in Eastern India. *Indian Heart J.* 2012 Nov; 64(6):576–81.

Dhumad, Muhanad M., Farqad B. Hamdan, and Qasim S. Al-Mayah. 2020. “Angiotensin-Converting Enzyme Insertion/Deletion (I/D) Gene Polymorphism in Iraqi Type 2 Diabetic Patients: Association with the Risk of Cardiac Autonomic Neuropathy.” *Egyptian Journal of Medical Human Genetics* 21 (1). <https://doi.org/10.1186/s43042-020-00062-8>.

DUBUC M., Schizophrénies (278a) Docteur Marc DUBUC Mai 2003

Dzau, V. J., Bernstein, K., Celermajer, D., et al. (2001). The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. *American Journal of Cardiology*, 88(9), 1-20.

E

EDWARD, HARE (1988). Schizophrenia as a Recent Disease. *British Journal of Psychiatry*, 153, 521-531.

El-Dorry, H.A., Pickett, C.B., MacGregor, J.S., Soffer, R.L.,(1982). Tissue-specific expression of mRNAs for dipeptidyl carboxypeptidase isoenzymes. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A.*, 79: 4295–4297

Estelle, Madame, These Pour, L E Doctorat, E N Medecine, Psychiatrie Presenteesouteneue, Publiquement Le, P A R Marie, et al. 2016. “UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE UFR DE MEDECINE D ’ AMIENS ANNEE 2016 N ° 2016 - 184 LES INTERNES DE PSYCHIATRIE FACE A L ’ ANNONCE DU DIAGNOSTIC DE SCHIZOPHRENIE : REPRESENTATIONS ET PRATIQUES ÉTUDE QUANTITATIVE A PARTIR D ’ UN QUESTI ONNAIRE AUPRÈS D,” 1–141.

Eugen Bleuler Paul, Dementia praecox ou groupe des schizophrénies, 1911.

Excoffier L Laval G , Schneider S : Arlequin (version 3.0) : An inte grated software package for population genetics data analy sis . *Evolutionary Bioinformatics Online* 2005 , 1 : 47-50 .

F

F. Limosi. Schizophrénie et sujet âgé. journal homepage: www.em-consulte.com/produit/encep L'Encéphale (2009) Supplément 1, S41–S44.

Farrell, M.S., Werge, T., Sklar, P., Owen, M.J., Ophoff, R.A., O'Donovan, M.C., Corvin, A., Cichon, S., Sullivan, P.F., 2015. Evaluating historical candidate genes for schizophrenia. *Mol. Psychiatry* 20 (5), 555–562.

Flora, A., Garcia, J.J., Thaller, C., Zoghbi, H.Y., 2007. The E-protein Tcf4 interacts with Math1 to regulate differentiation of a specific subset of neuronal progenitors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104, 15382–15387. <https://doi.org/10.1073/pnas.0707456104>.

Foley C, Corvin A, Nakagome S. Genetics of Schizophrenia: Ready to Translate? *Curr Psychiatry Rep.* 2017;19(9):1–9.

Frossard PM , Obineche EN , Elshahat YI , Lestringant GG : Deletio polymorphism in the angiotensin - converting enzyme gene not associated with hypertension in a Gulf Arab populatior *Clin Genet* 1997 , 51 : 211-213 .

G

Gaiano N (2008). Strange bedfellows: reelin and notch signaling interact to regulate cell migration in the developing neocortex. *Neuron* 60:189–191.

Gaillard M. Psychoses et troubles dissociatifs. In : Giannakopoulos P, Gaillard M, editors. *Abrégé de psychiatrie de l'âge avancé.* Chêne- Bourg : Médecine et Hygiène, 2010;235-56.

Gardijan N, Szücs A. Troubles psychotiques de l'âge avancé: aspects cliniques. *Rev Med Suisse.* 2016;12(531):1561–4.

Garnier-Delamare. Dictionnaire des termes techniques de medecine 21é edition.1980

Gejman P., SandersA. The Role of Genetics in the Etiology of Schizophrenia. *The Psychiatric Clinics of North America* 2010 ; 33 (1), 35-66

Gunten, Armin Von, and Milena Antunes. 2015. “Schizophrénies et Troubles Délirants Tardifs à l'âge Avancé.” *Schweizer Archiv Für Neurologie Und Psychiatrie* 166 (04): 113–25. <https://doi.org/10.4414/sanp.2015.00334>.

Gupta, S.; Black, D.W.; Arndt, S.; Hubbard, W.C.; Andreasen, N.C. Factors associated with suicide attempts among patients with schizophrenia. *Psychiatr. Serv.* 1998, 49, 1353–1355. [CrossRef]

H

He, Bang Shun, Ling Yun Zhang, Yu Qin Pan, Kang Lin, Li Li Zhang, Hui Ling Sun, Tian Yi Gao, Tai Qin Su, Shu Kui Wang, and Cheng Bin Zhu. 2016. “Association of the DISC1 and

NRG1 Genetic Polymorphisms with Schizophrenia in a Chinese Population.” *Gene* 590 (2): 293–97. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.05.035>.

Henri Ey, P, BERNARD et Ch. BRISSET. MANUEL DE PSYCHIATRY. Cinquième édition. MASSON, Paris New York Barcelone Milan, 1978

Hui et al., Wu JQ, Zhang X, Lv J, Du WL, Kou CG, Yu YQ, Lv MH, da Chen C, Zhang XY (2014) Association between the angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and first-episode patients with schizophrenia in a Chinese Han population. *Hum Psychopharmacol* 29:274–279

Hui Li, Jing Qin Wu, Min Jie Ye, Ke Zheng, Jin Cai He, Xuan Zhang, Jia Hong Liu, Hai Jia Tian, Ben Hong Gong, Da Chun Chen, Meng Han Lv, Jair C. Soares and Xiang Yang Zhang. Association of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism with schizophrenia and depressive symptom severity in a Chinese population. *Hum. Psychopharmacol Clin Exp* 2015; 30: 100–107.

Hui, Li, Wen Wang Rao, Qiong Yu, Changgui Kou, Jing Qin Wu, Jin Cai He, Min Jie Ye, et al. 2015. “TCF4 Gene Polymorphism Is Associated with Cognition in Patients with Schizophrenia and Healthy Controls.” *Journal of Psychiatric Research* 69: 95–101. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.07.022>.

Huo, Lijuan, Xiaobing Lu, Fengchun Wu, Xingbing Huang, Yuping Ning, and Xiang Yang Zhang. 2021. “Diabetes in Late-Life Schizophrenia: Prevalence, Factors, and Association with Clinical Symptoms.” *Journal of Psychiatric Research* 132: 44–49. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.09.026>.

I

Igasman, et.. al., J.F.allilaire .Psychiatrie. L.Karila, syndromes schizophréniques,287. 2009

J.P. OLIE, T. GALLARDA, E. DUAUX., Le livre de l'interne en psychiatrie, Flammarion, Médecine-Sciences, Paris, 2000

J

Jack J.Pasternak. Bases moléculaires de maladies et dysfonctionnements génétiques. *Génétique moléculaire humaine*,303. Janvier 2003.

Jalenques, Isabelle, Chloé Rachez, Rémi Tourtauchaux, Yannick Cellier, and Guillaume Legrand. 2011. “Patients Souffrant de Schizophrénie Devenus Âgés : Aspects Cliniques.” *Geriatric et Psychologie Neuropsychiatrie Du Vieillissement* 9 (3): 345–53. <https://doi.org/10.1684/pnv.2011.0285>.

Jen ins, T.A., (2008). Effects of angiotensin-related antihypertensives on brain neurotransmitter levels in rats. *Neuroscience Letters* 444, 186–189).

Jenkins TA, Allen AM, Chai SY, MacGregor DP, Paxinos G, Mendelsohn FA (1996) Interactions of angiotensin II with central dopamine. *Adv Exp Med Biol* 396:93–103 journal homepage: www.em-consulte.com/produit/encep

K

KAARAR Narjess, Etude des troubles psychiatriques et leurs séquelles sur le système neuroendocrinien, thèse pour l'obtention du doctorat en biologie animale option neuroscience, université Badji-Mokhtar-Annaba, 2015.

Kilbourne AM, Comelius JR, Han X, Haas GL, Salloum I, Conigliaro J. et al. General-medical conditions in older patients with senous mental dlness. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13:250-4.

Kraepelin, É., & Chazaud, J. (2000). *Leçons cliniques sur la démence précoce et la psychose maniaco-dépressive*. Paris, France: L'Harmattan

Kucukali et Makbule Aydinb, Elif Ozkokb, Emine Bilgeb, Asli Zenginb, Ulku Cakirc and Ihsan KarabAngiotensin-converting enzyme polymorphism in schizophrenia, bipolar disorders, and their first-degree relatives, *Psychiatric Genetics* 2010, 20:14–19.

L

L'Encéphale (2009) Supplément 1, S41–S44

Lichtenstein, P., Yip, B.H., Björk, C., Pawitan, Y., Cannon, T.D., Sullivan, P.F., Hultman, C.M., 2009. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families : a population-based study. *Lancet* 373, 234–239. [https://doi.org/ 10.1016/S0140-6736\(09\)60072-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60072-6).

Llorca P.M. La schizophrénie. *Encyclopédie Orphanet*, janvier 2004

M

Mason O, Stott J, Sweeting R. Dimensions of positive symptoms in late versus early onset psychosis. *Int Psychoger.* 2013;25:2: 320–7.

Mathieson, I., Munafo, M.R. and Flint, J., 2012. Meta-analysis indicates that common variants at the DISC1 locus are not associated with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 17, 634-41

Mazaheri H, Saadat M. Association between insertion/deletion polymorphism in angio-tension converting enzyme and susceptibility to schizophrenia. *Iran J Public Health.* 2015;44(3):369-373file:///C:/Users/User/Desktop/article schiz.

Mcgrath JJ., Saha S., Chant D., Welham J. Schizophrenia : a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* 2008 ; 30(1) : 67-76

Meesters PD, de Haan L, Comijs HC, Stek ML, SmeetsJanssen MM, Weeda MR, et al. Schizophrenia spectrum disorders in later life: prevalence and distribution of age at onset and sex in a Dutch catchment area. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012;20:1

Mendelsohn F.A., Jenkins, T.A., Berkovic, S.F., 1993. Effects of angiotensin II on dopamine and serotonin turnover in the striatum of conscious rats. *Brain Research* 613,221-229.

Mendelsohn, Frederick A.O. Andrew M. Allen, Siew-Yeen Chai, Michael J. McKinley, Brian J. Oldfield, and George Paxinos. *The Brain Angiotensin System Insights from Mapping Its Components*. 1990, Elsevier Science Publishing Co., Inc. 1043-2760/190/\$2.00

Miyata T, Nakajima K, Mikoshiba K, Ogawa M (1997). Regulation of purkinje cell alignment by reelin as revealed with CR-50 antibody. *J Neurosci* 17:3599–3609.

Mohamed ZI, Tee SF, Chow TJ, Loh SY, Yong H Sen, Bakar AKA, et al. Functional characterization of two variants in the 3'-untranslated region (UTR) of transcription factor 4 gene and their association with schizophrenia in sib-pairs from multiplex families. *Asian J Psychiatr* [Internet]. 2019;40(February):76–81. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2019.02.001>

N

N.Franck, Clinique de la schizophrénie, 2013 Elsevier Masson SAS. EMS – Psychiatrie, 37282-A-2

Nadalín S, Buretić -Tomljanović A, Rubes ˇa G, Jonovska S, Tomljanović D, Ristić S (2012) Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism is not associated with schizophrenia in a Croatian population. *Psychiatr Genet* 22:267–268.

Nadalín S, Ristić S, Rebić J, Šendula Jengiđ V, Kapović M, Buretić-Tomljanović A. The insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene and nicotine dependence in schizophrenia patients. *J Neural Transm*. 2017;124(4):511–8.

Nigel M. Zinc metalloproteases in health and disease. Hooper ed. Taylor and Francis Ltd. 1996; 84-88/91-95.

O

Ouyang WC, Wang YC, Hong CJ, Cheng CY, Tsai SJ. Association study of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism with schizophrenia and polydipsia. *Neuropsychobiology*. 2001;44(1):31–5.

P

Panza F, Solfrizzi V, D’Introno A, Colacicco AM, Capurso C, Kehoe PG, et al. Angiotensin I converting enzyme (ACE) gene polymorphism in centenarians: Different allele frequencies between the North and South of Europe. *Exp Gerontol.* 2003;38(9):1015–20.

Paul Flicek, M., Ridwan A., Daniel B., Kathryn B., Konstantinos B., Simon B., et al. (2014). Ensemble 2014. *Nucleic Acids Research: 42 Database issue: D749–D755.*

Peralta V, Cuesta MJ, de Leon J. Positive and negative symptoms/syndromes in schizophrenia: reliability and validity of different diagnostic systems. *Psychol Med.* 1995;25: 43–50.

R

Rigat Brigitte, Christine Hubert, Francois Alhenc-Gelas, Franmois Cambien,* Pierre Corvol, and Florent Soubrier. An Insertion/Deletion Polymorphism in the Angitensin I-converting Enzyme Gene Accounting for Half the Variance of Serum Enzyme Levels, *J. Clin. Invest.* 1990. 86: 13431346

ROSS, C. A., KEYES, B., 2004, Dissociation and schizophrenia, *Journal of Trauma and Dissociation*, 5, 3, 69-83.

Rössler Wulf. Epidémiologie de la schizophrénie1. *Forum Med Suisse* 2011;11(48):885–888

Ruddy R Milnes D., Art therapy for schizophrenia or schizophrenia-like illnesses. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4.

Ruiz-Iriondo, María, Karnele Salaberria, and Enrique Echeburúa. 2013. “Schizophrenia: Analysis and Psychological Treatment According to the Clinical Staging.” *Actas Españolas de Psiquiatría* 41 (1): 52–59.

S

Salem AH, Batzer MA. High frequency of the D allele of the angiotensin-converting enzyme gene in Arabic populations. *BMC Res Notes.* 2009;2:1–5.

Sambo Luis Gomes. La journée mondiale de la Santé Mentale 2014. Organisation mondiale de la santé. Bureau régional de l’afrique. En ligne : <http://www.afro.who.int/fr/rdo/allocutions/4327-message-du-dr-luis-gomes-sambo-directeurregional-de-loms-pour-lafrique-a-loccasion-de-la-journee-mondiale-de-la-sante-mentale-2014.html>

Schumacher, J., Laje, G., Abou Jamra, R., Becker, T., Muhleisen, T.W., Vasilescu, C., Mattheisen, M., Herms, S., Hoffmann, P., Hillmer, A.M., Georgi, A., Herold, C., Schulze, T.G., Propping, P., Rietschel, M., McMahon, F.J., Nothen, M.M. and Cichon, S., 2009. The DISC

locus and schizophrenia: evidence from an association study in a central European sample and from a meta-analysis across different European populations. *Hum Mol Genet* 18, 2719-27.

Sepp, M., Kannike, K., Eesmaa, A., Urb, M., Timmusk, T., 2011. Functional diversity of human basic helix-loop-helix transcription factor TCF4 isoforms generated by alternative 5' exon usage and splicing. *PLoS One* 6, e22138. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022138>.

Shafiee SM, Firoozrai M, Salimi S, Zand H, Hesabi B, Mohebbi A. Angiotensin converting enzyme DD genotype not associated with increased risk of coronary artery disease in the Iranian population.

Sher L, Kahn RS. Suicide in schizophrenia: An educational overview. *Med.* 2019;55(7):1–11.

Siris, S.G. Suicide and schizophrenia. *J. Psychopharmacol.* 2001, 15, 127–135. [CrossRef] [PubMed]

Song, Gwan Gyu, and Young Ho Lee. 2015. “The Insertion/Deletion Polymorphism in the Angiotensin-Converting Enzyme and Susceptibility to Schizophrenia or Parkinson’s Disease: A Meta-Analysis.” *JRAAS - Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System* 16 (2): 434–42. <https://doi.org/10.1177/1470320313495909>.

Stefanovic, B., Schwindt, W., Hoehn, M., & Silva, A. C. (2007). Functional uncoupling of hemodynamic from neuronal response by inhibition of neuronal nitric oxide synthase. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 27(4), 741–754.

Sun, Feifei, Ning He, Keyong Zhang, Nan Wu, Jingbo Zhao, and Changchun Qiu. 2018. “Association of ACE Gene A2350G and I/D Polymorphisms with Essential Hypertension in the Northernmost Province of China.” *Clinical and Experimental Hypertension* 40 (1): 32–38. <https://doi.org/10.1080/10641963.2017.1291659>.

U

Ulu A , Elsobky E , Elsayed M , Yýldýz Z , Tekin M , Akar N : Frequenc of five thrombophilic polymorphisms in the Egyptian popula tion . *Turkish Journal of Hematology* 2006 , 23 : 100-103 . 21. Cambien E. Poirier O. Lecerf L. Evans A. Cambou IP . Arveiler D. Lu

V

Vahia IV, Palmer BW, Depp C, Fellows I, Golshan S, Kraemer HC, et al. Is lateonset schizophrenia a subtype of schizophrenia? *Acta Psychiatr Scand.* 2010;122:414–26.

W

Weber, H., Klamer, D., Freudenberg, F., Kittel-Schneider, S., Rivero, O., Scholz, C. J., et al. (2013). The genetic contribution of the NO system at the glutamatergic post-synapse to schizophrenia: further evidence and meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology*, 24, 65–85.

Wright, JW & Harding, JW (1992). Regulatory role of brain angiotensins in the control of physiological and behavioral responses. *Brain Res Rev* 17, 227– 262.

Y

Yang, Beimeng, Weibo Niu, Shiqing Chen, Fei Xu, Xingwang Li, Xi Wu, Yanfei Cao, et al. 2017. “Association Study of the GLRX5 Rs1007814 Polymorphism with Schizophrenia in the Han Chinese Population.” *Psychiatric Genetics* 27 (2): 76–77.
<https://doi.org/10.1097/YPG.000000000000160>.

Site internet:

http://www.rtc.tn/60-mille-tunisiens-atteints-schizophrenie/?fbclid=IwAR21d_nPrn-TYDGnCW9cz3sax5JIpsI1WOe_M6fE1MkpodpVwezjBpKSElc

<https://www.larevuedupraticien.fr/article/epidemiologie-de-la-schizophrenie>.

<https://www.reporters.dz/sante-medecine-1-de-la-population-en-algerie-souffre-de-schizophrenie/> 16 juin 2019 Fayçal Djoudi. Vu 10/06 :2021

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>

Rapport: le Maroc compterait 340.000 personnes atteintes de ...[https://fr.le360.ma › societe › rapport-le-maroc-comptera](https://fr.le360.ma/societe/rapport-le-maroc-comptera).

Annexes

14-Antécédents personnels :

Médicaux (1) ; chirurgicaux (2) ; Medico chirurgicaux (3) aucun (4)

15. Habitudes toxiques ; aucune (1) tabac (2) ; tabac chiqué (3) ; cannabis (4) ; alcool (5) ; benzodiazépines (6) ; solvants volatiles (7) ; drogues dures (8) ; autres (9) ; polytoxicomanie (10)

TROUBLE PSYCHIATRIQUE (SCHIZOPHRÉNIE) :

16- Diagnostic selon le DSM IV :

17-Début des troubles : 01an (1) ; 02ans (2) ;03ans (3) ; plus (4) ; indéterminé (5).

18-Mode de début : aigu (1) ; progressif (2) ; Indéterminé (3).

19-Age de la première consultation : avant 10ans (1) ; entre 10ans et 15ans (2) ; entre 15ans et 20ans (3) ; entre 20ans et 25ans (4) ; entre 25ans et 30ans (5) ; entre 30ans et 35(6), entre 35ans et 40ans (7) ; plus de 40ans (8) ; indéterminé (9)

20-Nombre d'hospitalisation : 01(1) ;02(2),03(3) ; plus de 03(4) ;

Indéterminé (5). Aucune (6)

21-Nombre de rechute :

01(1) ; 02(2) ,03(3) ; plus de 03(4) ; indéterminé (5). Aucune (6)

22-Sous-type de schizophrénie :

Paranoïde (1) ; désorganisé (2) ;

Catatonique (3) ; indifférencié (4) ; résiduel (5)

23-Classification de l'évolution longitudinale :

Episodique avec symptômes résiduels entre les épisodes (1).

Episodique sans symptômes résiduels entre les épisodes (2).

Episodique en rémission partielle (3).

Continue (4)

Episode unique en rémission complète (5).

Modalité autre ou non spécifiée (6).

24-Tentative de suicide : oui /_/ non /_/ 1 oui 2 non

25-Nombre de tentative de suicide /_/

26-Traitement:(actuel)

A-Antipsychotique classique : oui /_/ non /_/ 1oui 2non

B-Antipsychotique atypique : oui /_/ non /_/ 1oui 2non

C-Antiparkinsonien de synthèse : oui /_/ non /_/ 1oui 2non

27-Traitement antérieur :

A-Antidépresseur tricyclique : oui /_/ non /_/ 1oui 2non

B-IRSS : oui /_/ non /_/ 1oui 2non

C-Autre antidépresseur oui /_/ non /_/ 1oui 2non

D-Tranquillisant anxiolytique : oui /_/ non /_/ 1oui 2non

E-Neuroleptique à action prolongé : oui /_/ non /_/ 1oui 2non

F-Antipsychotique atypique à action prolongé oui /_/ non /_/ 1oui 2non

G-Thymorégulateur : oui /_/ non /_/ 1oui 2non

H-Electro convulsivothérapie : oui /_/ non /_/ 1oui 2non

I-traitement traditionnel. Oui /_/ non /_/ 1oui 2non

28-TRT antipsychotique actuel :

Haldol (1), olanzapine (2), risperdal (3) , solian (4), Abilify (5) ,clozapine (6) , autres (7).Haldol et olanzapine (8) , Haldol et risperdal (9) , Haldol et solian (10) , Haldol et Abilify (11)

Formulaire de consentement

Tlemcen le

Accord pour inclusion au projet de recherche intitulé

**Caractéristiques génétiques de la population de schizophrènes suivie au
niveau de CHU Tlemcen**

Je soussignée.....en ma qualité de né
le à titulaire de la pièce d'identité ou permis de conduire
numéro.....délivré le ,atteste par la présente
avoir été informé des détails de l'étude et de ces risques, Il m'a également été précisé que je
suis entièrement libre d'accepter ou de refuser de participer à cette étude pour laquelle je ne
recevrai aucune indemnité pour ma participation.

J'accepte d'être inclus dans cette étude, qu'un prélèvement sanguin soit effectué par l'équipe
médicale ou paramédicale et que des examens à génétiques soient réalisés à partir du sang qui
m'a été prélevé,

Signature de l'enquêteur

Signature

Faculté de Médecine Dr Benzeraïeb Benaouda

Département de Médecine

Laboratoire de recherche N°30 Cancer Lab

Préparation des solutions

- ✦ Préparation de 500ml EDTA (0,5M ; PH=8) :
 - Fait dissoudre 93,06g de EDTA dans 400ml d'eau distillée puis ajuste jusqu'au 500ml, et avec du NaOH règle le PH à 8. ••

- ✦ Préparation de 500ml tris-HCl (1M ; PH=8) :
 - Fait dissoudre 60,57g de tris dans 400ml d'eau distillée puis ajuste jusqu'au 500ml, et avec du HCl règle le PH à 8.

- ✦ Préparation de 100 ml de SDS 10% :
 - Fait dissoudre 10g de SDS dans 100ml d'eau distillée.

- ✦ Préparation de 1L de TBE 10X :
 - Fait dissoudre 100g de tris, 55g acide borique et 9,3g EDTA dans 800ml d'eau distillée puis ajuste jusqu'au 1000ml.

- ✦ Préparation de 1L de NaCl (5M) :
 - Fait dissoudre 292,25g de NaCl dans 1000ml d'eau distillée.

WiraGen

Enseignement et Recherche

Technical sheet

*All centrifugation steps are carried out at room temperature.

1. Add the appropriate volume of blood, 20 μ l of Proteinase K and 500 μ l of BB5 into a microcentrifuge tube.

Mix for 15 seconds by vortexing, and then incubate at room temperature for 10 minutes.

Optional: If RNA-free genomic DNA is required, add 20 μ l of RNase A before incubation.

2. Centrifuge briefly, add all the lysate to a spin column. Centrifuge at 12,000xg for 1 minute, discard the flow through.

3. Add 500 μ l of CB5 (check to make sure ethanol has been added), centrifuge the tube at 12,000xg for 30 seconds, discard flow through.

4. Add 500 μ l of WB5 (check to make sure ethanol has been added), centrifuge the tube at 12,000xg for 30 seconds, discard flow through.

5. Repeat step 4 once.

6. Place the spin column to a collection tube. Centrifuge the empty column at 12,000xg for 2 minutes to remove any residual WB5.

Air-dry the spin column at room temperature for several minutes.

7. Place the spin column in a sterile 1.5 ml microcentrifuge tube. Add 50-200 μ l of Elution Buffer (for higher yield, prewarm the buffer to 60°C) or distilled water (pH >7.0) to the center of column.

Incubate at room temperature for 1 minute. Centrifuge at 12,000xg for 1 minute to elute the genomic DNA (to recover more DNA, add Elution Buffer or distilled water again to perform a second elution).

For long-term storage, store the purified DNA at -20°C

Notes

- It is important not to overload the column, as this can lead to significantly lower yields than expected.
- Use fresh material and avoid repeated thawing and freezing.
- Use sterile tubes and pipette tips to avoid the contamination from DNase

WT3-005

FOR RESEARCH USE ONLY

Faculté de Médecine Dr Benzerdjeb Benaouda
Département de Médecine
Laboratoire de recherche N°30 Cancer Lab

Extraction d'ADN à partir du sang total par la technique NaCl « Salting Out ».

➤ **Solutions et Réactifs :**

-TE10/10 ; -Protéinase K (20mg /ml); -Solution de lyse des globules blancs « SLB » ; -NaCl ;
 -Ethanol absolu, ethanol 70%; -TE10/1 ;

<i>Préparation de TE10/10 (1L)</i>	<i>Préparation de TE10/1 (1L)</i>	<i>Préparation de la solution de lyse des globules blancs (200ml)</i>	<i>Préparation de NaCl [5M] (1L)</i>
-10ml Tris-Hcl (1M, pH=8) -20ml EDTA (0.5M, pH=8) - qsp 1L Eau distillée.	-10ml Tris-Hcl (1M, pH=8) -2 ml EDTA (0.5M, pH=8) - qsp 1L Eau distillée.	-2ml tris-Hcl (1M, pH=8) -40ml EDTA (0.5M, pH=8) -10ml SDS (10%) - qsp 200ml Eau distillée .	-292,25g dans 1000ml d'eau distillée.

➤ **Méthode:**

Décongeler 20 ou 30 ml de sang à 37°C.

Compléter le tube avec du TE10/10 jusqu'à 45ml, agiter doucement et mettre dans la glace pendant 30min.
 Centrifuger à 2500 tours pendant 15min.

Eliminer le surnageant, Ajouter 15ml de TE10/10, un retournement du tube suffit pour resuspendre le culot, puis compléter le tube à 45ml de TE10/10.

-Mettre le tube dans la glace pendant 10min et centrifuger à 2500 tours pendant 15min.

-Reprenre cette étape jusqu'à obtention d'un culot blanchâtre (culot de globules blancs).

-Au culot de lymphocytes, ajouter 5 ml de solution de lyse des globules blancs et 125µl de protéinase K à 20mg/ml et homogénéiser le culot.

-Incuber à 37°C toute la nuit dans un bain marie, sous agitation douce.

-Ajouter 2 ml de NaCl, agiter vigoureusement et centrifuger à 4000 tours/min pendant 10 min.

-Récupérer le surnageant dans un autre tube, ajouter 2 volumes d'éthanol absolu froid, laisser précipiter l'ADN par retournement du tube (Formation de la méduse)

-Récupérer la méduse par une pipette pasteur scellée, la rincer une fois à l'éthanol à 70%, la placer soit dans un tube eppendorf et la laisser sécher à l'air libre

-Dissoudre la méduse dans 200-500µl de TE10/1.

Pour une totale dissolution, laisser les tubes sur agitation lente à température ambiante pendant au moins 24 heures.

Access through yc

 Get Access

French Journal of Psychiatry
Volume 1, Supplement 2, December 2019, Pages S104-S105

P031

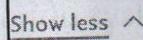
Étude de l'association des polymorphismes des gènes de l'ACE et du système ABO avec la schizophrénie dans la population de Tlemcen Algérie

A. Rahoui^{1,2} ✉, H. Boulenouar^{1,3}, H. Benhatchi⁴, F. Guermoudi⁴, A. Oumiloud⁴, N. Benmansour⁴, N. Hocini^{1,2}, H. Boucif^{1,2}, K. Megenni^{1,3,5}

- ¹ Université médecine, Tlemcen, Algérie
- ² Service de psychiatrie, Tlemcen, Algérie
- ³ Laboratoire de recherche Cancer-Lab, Tlemcen
- ⁴ Département de biologie spécialité génétique moléculaire et cellulaire, Tlemcen
- ⁵ Service épidémiologie, Tlemcen, Algérie

Available online 27 May 2020.

 Check for updates

 Show less ^

 Outline |  Share  Cite

<https://doi.org/10.1016/j.fjpsy.2019.10.324>

Get rights and content

Introduction

La schizophrénie est une maladie dont l'origine fait l'objet de nombreuses recherches. Plusieurs chercheurs ont étudié l'association de la schizophrénie avec plusieurs gènes. Le gène codant pour l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) a été suggéré comme candidat

 FEEDBACK

 Get Access

service de psychiatrie du CHU Tlemcen, l'étude type cas-témoins, la population est composée de 40 cas (35 hommes et 5 femmes) et 40 sujets sains recrutés entre janvier et mai 2019. Ont été inclus tous les patients schizophrènes diagnostiqués selon le DSM-IVtr stabilisés des 2 sexes âgés entre 20 à 74 ans. Les témoins recrutés doivent être apparentés en âge, n'ayant aucun trouble psychiatrique. L'ensemble des sujets de l'étude originaires et résidents Tlemcen.

Objectif

Identifier les marqueurs génétiques de susceptibilité et de protection associés à la schizophrénie dans la population de Tlemcen, en mettant en évidence les éventuelles associations qui pourraient exister entre les allèles du gène ACE et du gène ABO et le risque de survenue de la pathologie. Les prélèvements ont été réalisés après consentement des patients et du tuteur légal. L'extraction d'ADN selon deux méthodes, le Kit Wiragen et la méthode *salting out* (NaCl).

Résultats et discussion

L'âge moyen des cas est de $40,38 \pm 12,25$, celui des témoins est de $37,90 \pm 11,50$. Le facteur héréditaire est très présent, 60 % des patients ont au moins un apparenté au premier degré présente une schizophrénie. La liaison entre les antécédents familiaux et les sous-types de schizophrénie n'était pas significative ($p 0,37$). L'étude (Kendler et al., 1985) a démontré que les faits familiaux ont une forte influence sur la susceptibilité à la schizophrénie, mais n'a pas une grande influence sur le sous-type spécifique qui va émerger. Les résultats n'indiquent aucune corrélation entre le groupe sanguin et la schizophrénie, cependant on a noté une sur représentation du groupe A chez les patients schizophrènes de l'étude. Ceci concorde avec des études précédentes.

Conclusion

Ce travail représente une première au niveau national. Il rapporte des données actualisées sur les distributions alléliques du polymorphisme étudié dans la population de Tlemcen Algérie où le facteur héréditaire est très présent.

 Previous

 Next 

Mots clés

Schizophrénie; Gène; Polymorphisme; ACE; Hérité

 FEEDBACK 