

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



MÉMOIRE

Présenté par

GUERMOUDI Farah

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Génétique

Thème

Caractérisation des déterminants génétiques du risque de la schizophrénie dans un échantillon de la population de l'ouest algérien

Soutenu le 10/07/2021,

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

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

Jury :

Président : Pr GAOUAR Souheil Bechir Semir (Professeur)

Examinatrice : Dr BRAHAMI Nabila (Maitre de conférences B)

Année universitaire : 2020/2021

Remerciement :

En tout premier lieu, je remercie le bon Dieu, tout puissant, de m'avoir accordé la foie et la force pour pouvoir réaliser ce travail et l'achever à terme, et d'avoir affronter toutes les difficultés.

J'ai la grande joie de remercier mon directeur de mémoire Monsieur BOULENOUAR Houssam, Maitre de conférences classe « A » Faculté de Médecine « Dr Benzerdjeb Benaouda », qui m'a fait l'honneur de me proposer ce sujet et d'accepter de diriger ce travail. J'ai beaucoup appris à son contact et je suis reconnaissante d'avoir eu la chance de bénéficier de son enseignement à la fois pratique et scientifique.

A Monsieur GAOUAR Souheil Semir Bechir, professeur à l'université Abou Bakr Belkaid Tlemcen, Génétique et Biodiversité, notre responsable de spécialité, lui aussi je le remercié pour son valeureux soutien et ses enseignements académique et pratique qui nous a permet de faire le bon choix dans mon thème de recherche.

Mes expressions de respect et remerciement au professeur MEGUENNI K, Chef de service d'épidémiologie au CHU Tlemcen et directeur du laboratoire « CancerLab », Faculté de médecine Dr « Benzerdjeb Benouada », qui m'a ouvert les portes de son laboratoire afin que je puisse y conduire à bien mon étude, et qui avez mis à ma disposition tous les moyens disponibles de son laboratoire.

Je tiens aussi à remercier Madame RAHOUI Asmaa, Médecin chef d'unité des consultations psychiatriques et, Maitre de conférences classe « A » Faculté de Médecine « Dr Benzerdjeb Benaouda », de sa prise en charge au niveau de CHU Tlemcen qui m'a permis de toucher le côté matériel et physique dans ma recherche.

Et à Madame BRAHAMI Nabila qui nous a honorer de sa présence et son précieux examen de nos travaux.

Sans oublier l'ensemble du personnel du dite service qui m'a donné aide et assistance pour mener à bien mes investigations en particulier les docteurs Madame LARABI, Monsieur KAHOUADJI, Madame BENMANSOUR, Madame INNAL, et Madame FAKHAR.

Aussi toute l'équipe soignante qui m'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.

Mes sincères remerciements s'adressent aussi à toute l'équipe du laboratoire : MrTALEB Zoheir, Mr BENAÏSSA Abderrahim, Mr KACHKOUCHE Youssouf, pour la précieuse aide et disponibilité.

Dédicaces

A mon père Mohamed,

A mon exemple éternel, Tu te soucies toujours de notre avenir, tu veux nous voir réussir, par ta rigueur et ton amour tu m'as donné goût aux études. Sans ton soutien permanent, tes conseils précieux, tout ceci n'aurait pas pu être. Dieu seul pourra te le rendre. Que Dieu te donne une longue vie pour que nous puissions toujours te voir à nos côtés.

A ma mère Hidayet,

Pour l'amour et l'éducation de base que tu m'as donné, tes prières et ton encouragement durant toutes mes études, trouves ici tout l'amour que j'éprouve pour toi. Que Dieu te garde aussi longtemps parmi nous !

A mes frères et sœur, Nadir, Adel, Rachad et Hanane.

Vous êtes ce que j'ai le plus cher au monde. Puisse ce travail vous inciter à faire davantage dans les études. Que Dieu nous unisse davantage !

A mes amis, Hadjer, Ahlem, Majda, Meriem.

A mes sœurs et collègues de travail, Hadjer Benhatchi et Oumiloud Ahlem, qui ont participé de manière dynamique avec moi dans la réalisation de ce travail depuis la licence à ce jour, je vous aime.

A tous personne qui m'a aidé à franchir un horizon dans ma vie ...

Farah

Liste des abréviations

ABO : trois groupes sanguine A, B, O.
ACE : enzyme de conversion de l'angiotensine.
ADN : acide désoxyribonucléique.
Ala : Alanine
AUTS2 : Activateur de transcription et régulateur de développement
BB5: Binding Buffer
BET: bromure ethidium
CB5: Clean Buffer
CHU :Centre Hospitalier Universitaire
D : Délétion
DATP :désoxy-adénine tri-phosphate
DCTP : désoxy-cytosine tri-phosphate
DGTP : désoxy-guanine tri-phosphate
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 : Insertion
I/D : insertion/délétion
Kb: kilobase
KDa: kilo Dalton
Lys : Lysine
Met : méthionine
Mg : milligramme
MgCl2 : chlorure de magnésium.
Min : minute.
Ml : millilitre.
mM : millimole
Na Cl : chlorure de sodium.
NER : Réparation par excision de nucléotides
Nm : nanomètre.
Pb : paire de base.
PCR : réaction de polymérisation en chaine.
pH : potentiel d'hydrogène.
PM : poids moléculaires
PPAR α : Récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes alpha
Rnase : ribonucléase.
sACE :forme somatique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.
SCZ D4: schizophrenia disorder 4
SD : Standard Deviation
SDS : sodium dodecyl sulfate
SNP : polymorphisme de nucléotide simple
SRA : système rénine angiotensine.
tACE :forme testiculaire de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.
Tris/HCl : tris Hydrochloride.
TSZ : trouble schizophrénique
UV : rayon ultraviolet.

Val : valine

WB5 : wash buffer

XPC : Complémentation de Xeroderma pigmentosum

%: pourcentage.

°C : degré Celsius

μl : microlitre.

Liste des figures :

Figure 1 : L'organisation génomique du gène ACE sur le bras long (q) du chromosome 17 sur la bande 23.3 (Ahmad Y. et Che M., 2021)	13
Figure 2: Gène ABO (Annika Hult, 2013).....	15
Figure 3: présentation schématique des 5 allèles ABO communs	16
Figure 4 : l'appareil de la PCR (thermocycleur).	25
Figure 5 : cuve d'électrophorèse horizontale remplis au gel.	26
Figure 6 : les génotypes du gène ACE sur gel d'agarose.....	26
Figure 7 : Répartition des cas et témoins de l'étude selon l'Age et le sexe.	30
Figure 8 : Les sous types de schizophrénie présents dans notre population.	32
Figure 9 : Répartition des cas de l'étude selon le mode de début de la schizophrénie.	32
Figure 10 : Les habitudes toxiques caractéristiques de notre population d'étude.....	33
Figure 11 : Répartition des cas selon la présente ou non d'antécédents familiaux.....	34
Figure 12 : Répartition des cas selon les tentatives de suicide.	34
Figure 13 : Répartition des cas et témoins selon le groupe sanguin.	35
Figure 14 : Répartition des cas et témoins selon le rhésus.....	36
Figure 15 : Répartition des cas et témoins selon le génotype.	36

Liste des tableaux :

Tableau I : Les variables biométriques de la population d'étude.	29
Tableau II : caractéristiques cliniques, diagnostiques et sociodémographiques des cas de l'étude.	30
Tableau III : Les variables génotypiques de la population d'étude.....	35
Tableau IV : Etude d'association entre les antécédents familiaux et le sous type de schizophrénie.....	37
Tableau V : Etude d'association entre Tentative de suicide et mode de début.....	37
Tableau VI : La relation entre Alcool et Nombre de suicide.....	38
Tableau VII : La relation entre la schizophrénie et les tranches d'âges.....	38
Tableau VIII : Résultats de l'étude du modèle de régression logistique des paramètres sociodémographiques.	39
Tableau IX : Résultats de l'étude du modèle de régression logistique de l'ABO.	40
Tableau X : Résultats de la distribution des génotypes de l'ACE.....	40
Tableau XI : Résultats de l'étude du modèle de régression logistique de l'ACE.....	40

Liste des annexes :

Annexe 01 : Questionnaire du projet de recherche.....	63
Annexe 02 : Formulaire de consentement.....	67
Annexe 03 : Préparation des solutions.....	68
Annexe 04 : Protocole d'extraction d'ADN par la méthode Salting Out.....	69
Annexe 05 : Protocole d'extraction d'ADN par la méthode WiraGen.....	70
Annexe 06 : Publication internationale.....	71

*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*

الملخص :

الخلفية: الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE) ، وهو إنزيم رئيسي من نظام الرينين-أنجيوتنسين ، يمكن أن يحفز تدهور الببتيدات العصبية وتعديل النقل العصبي الدوباميني والسيروتونين. كشفت الدراسات السابقة عن وجود ارتباط بين تعدد الأشكال (I / D) إدخال / حذف الجين (ACE) والفصام ، ولكن النتائج متضاربة. تم تحديد فصيلة الدم كعامل خطر لبعض الأمراض بما في ذلك الفصام.

الهدف: من هذه الدراسة هو فحص ما إذا كان تعدد الأشكال (I/D) الجين (ACE) وفصيلة الدم مرتبطين بالإصابة بالفصام لدى سكان تلمسان.

الطريقة: تم إجراء دراسة الحالات والشواهد الحالية على 83 (75 ذكراً و 8 إناث) في مرضى مصابين بالفصام ، و 83 (67 ذكراً و 16 إناثاً) على مجموعة من الأصحاء. تم تحديد الأنماط الجينية لتعدد الأشكال I / D ACE باستخدام طريقة PCR. تم فصل منتجات PCR عن طريق الرحلان الكهربائي على 2.5% من هلام الاغاروز. تم اكتشاف أليل الإدراج (I) باعتباره نطاق 490 نقطة أساس ، وتم تصور أليل الحذف (D) على أنه نطاق 190 نقطة أساس. تم فحص الارتباط بين الأنماط الجينية لتعدد الأشكال I / D وخطر الفصام باستخدام نسب الأرجحية (OR) و 95% من فترات الثقة (CIs).

النتائج: الكحول له علاقة كبيرة (0.33 ؛ CI [0.99-0.11] ؛ P = 0.049) مع مرض انفصام الشخصية في مجتمعنا. خفض النمط الجيني II بشكل ملحوظ من خطر الإصابة بالفصام مقارنة بالنمط الجيني (OR = 0.13 ، DD ، 95% CI: 0.03-0.61 ، P = 0.003) ،

الخلاصة: الأليل I لتعدد الأشكال I / D له تأثير وقائي لمرض انفصام الشخصية. لا يظهر الجين ABO أي ارتباط بالفصام.

الكلمات المفتاحية: الفصام ، جين الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ، تعدد الأشكال ، ABO.

Résumé

Contexte : L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE), une enzyme clé du système rénine-angiotensine, peut catalyser la dégradation des neuropeptides et moduler la neurotransmission dopaminergique et sérotoninergique. Des études antérieures ont révélé une association entre le polymorphisme d'insertion/délétion (I/D) du gène ACE et la schizophrénie, mais les résultats sont contradictoires. Le groupe sanguin a été identifié comme un facteur de risque pour certaines maladies dont la schizophrénie.

Objectif : Le but de cette étude est d'examiner si ce polymorphisme et le groupe sanguin sont associés à la susceptibilité à la schizophrénie dans une population de Tlemcen.

Méthodes : La présente étude cas-témoins a été réalisée sur 83 (75 hommes, 8 femmes) patients hospitalisés ayant reçu un diagnostic de schizophrénie, et 83 (67 hommes, 16 femmes) témoins sains. Les génotypes du polymorphisme I/D ACE ont été déterminés par la méthode PCR. Les produits PCR ont été séparés par électrophorèse sur un gel d'agarose à 2,5%. L'allèle d'insertion (I) a été détecté comme une bande de 490 pb, et l'allèle de délétion (D) a été visualisé comme une bande de 190 pb. L'association entre les génotypes du polymorphisme I/D et le risque de schizophrénie a été examinée à l'aide de rapports de cotes (OR) et d'intervalles de confiance à 95 % (CI).

Résultats : l'alcool a une relation significative (0.33 ; CI [0.11-0.99] ; p = 0.049) avec la schizophrénie dans notre population. Le génotype II diminue significativement le risque de schizophrénie par rapport au génotype DD (OR=0.13, 95%CI : 0.03-0.61, P=0.003).

Conclusion : L'allèle I du polymorphisme I/D a un effet protecteur pour la schizophrénie. le gène ABO ne montre aucune association avec la schizophrénie.

Mots clés : schizophrénie, gène ACE, ABO, polymorphisme

Abstract

Background: Angiotensin-converting enzyme (ACE), a key enzyme of renin-angiotensin system, can catalyze the degradation of neuropeptides and modulate dopaminergic and serotonergic neurotransmission. Previous studies have revealed an association between ACE gene insertion/deletion (I/D) polymorphism and schizophrenia, yet results are conflicting. The blood group has been identified as a risk factor for certain diseases including schizophrenia.

Objective: The aim of this study is to examine whether this polymorphism and the blood group were associated with susceptibility to schizophrenia in a Tlemcen population.

Methods: The present case-control study was performed on 83(75 males, 8 females) in-patients with schizophrenia diagnosis, and 83 (67 males, 16 females) healthy controls. The genotypes of I/D ACE polymorphism were determined using PCR method. PCR products were separated and sized by electrophoresis on a 2,5% agarose gel. The insertion allele (I) was detected as a 490 bp band, and the deletion allele (D) was visualized as a 190 bp band. The association between genotypes of the I/D polymorphism and the schizophrenia risk was examined by use of odds ratios (OR) and 95% of confidence intervals (CIs).

Results: alcohol has a significant relationship (0.33; CI [0.11-0.99]; $p = 0.049$) with schizophrenia in our population. the II genotype significantly decreased the risk of schizophrenia compared with the DD genotype (OR=0.13, 95%CI: 0.03-0.61, $P=0.003$).

Conclusion: The allele I of the I/D polymorphism has a protective effect for schizophrenia. the ABO gene shows no association with schizophrenia.

Keywords: schizophrenia, ACE gene, ABO, polymorphism.

Production scientifique

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

Publications internationales :

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.

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	
Introduction :	2
Chapitre I : revue bibliographique	4
I. La schizophrénie :	4
I.1. Historique de la schizophrénie :	4
I.2. Définition :	5
I.3. Epidémiologie de la schizophrénie :	5
I.3.1. Dans le monde :	5
I.3.2. Au Maghreb :	6
I.3.3. En l'Algérie :	6
I.4. Aspect Clinique :	6
I.4.1. Signes cliniques :	7
I.4.2. Mode de début :	7
I.4.3. Les formes cliniques :	8
I.4.4. Évolution :	9
II. Génétique de la schizophrénie :	9
II.1. Epidémiologie génétique :	9
II.1.1. Les études d'agrégation familiale :	9
II.1.2. Les études de jumeaux :	10
II.1.3. Les études d'adoption :	10
II.2. Etude d'association génétique avec la schizophrénie :	10
III. Gene <i>ACE</i> :	12
III.1. Enzyme de conversion de l'angiotensine (<i>ACE</i>) :	13
III.2. Etude d'association de la schizophrénie avec le gène <i>ACE</i> :	13
IV. Système ABO :	14
IV.1. Définition :	14
IV.2. Le gène :	14
IV.3. Polymorphisme du gène <i>ABO</i> :	15
IV.4. Association avec diverses pathologies :	16
Objectifs de l'étude :	19

Chapitre II : Population d'étude et méthodes :	21
1. Population étudiée :	21
2. Prélèvement et préparation des échantillons :	21
3. Questionnaire :	22
4. Extraction d'ADN selon deux méthodes :	22
5. Dosage de l'ADN :	24
6. Caractérisation du polymorphisme I/D du gène de l'ACE	24
7. Condition d'amplification d'ACE :	25
8. Analyses statistiques :	26
Chapitre III : Résultats et interprétations	29
1. Dosage et détermination de la concentration de l'ADN :	29
2. Descriptif biométrique de la population :	29
3. Descriptif clinique et sociodémographique des cas de l'étude :	30
4. Caractéristiques et diagnostiques de notre échantillon d'étude :	32
4.1. Sous type de schizophrénie :	32
4.2. Mode de début :	32
4.3. Habitudes toxiques :	33
4.4. Antécédents familiaux :	34
4.5. Tentative de suicide :	34
5. Descriptif génotypique de l'échantillon de l'étude :	34
6. Caractéristiques génotypiques et diagnostiques de notre échantillon d'étude :	35
6.1. Groupe sanguin :	35
6.2. Rhésus :	36
6.3. Génotype ACE :	36
7. Etude d'association entre les paramètres cliniques et diagnostiques :	37
7.1. Etude d'association entre les antécédents familiaux et le sous type de schizophrénie :	37
7.2. Etude d'association entre le mode de début et tentative de suicide :	37
7.3. Etude d'association entre la consommation d'alcool et tentative de suicide :	38
8. Résultats de la régression logistique :	38
8.1. Résultats de la régression logistique des paramètres sociodémographiques :	38
8.2. Résultats de la régression logistique du système ABO :	39
8.3. Résultats de la régression logistique de l'ACE :	40
Chapitre IV : Discussion	43
1. L'âge et le sexe :	43
2. Situation socioprofessionnelle :	43
3. Sous-type de schizophrénie :	44

4. Mode de début :.....	44
5. Habitudes toxiques :.....	44
6. Antécédents familiaux :.....	44
7. Tentative de suicide :.....	45
8. Relation entre les antécédents familiaux et les sous types de schizophrénie :.....	45
9. Relation entre tentative de suicide et le mode de début de schizophrénie :.....	45
10. Relation entre l'alcool et tentative de suicide :	45
12. Relation entre la schizophrénie et les paramètres sociodémographiques :	46
13. La structure génétique de notre population d'étude :.....	46
14. Relation entre la schizophrénie et le système <i>ABO</i> :.....	48
15. Relation entre la schizophrénie et le gène <i>ACE</i> :	48
<i>Conclusion et perspectives</i>	50
Références bibliographiques:	53
Annexes:.....	63

Introduction

Introduction :

Schizophrénie est un trouble psychiatrique chronique invalidant, au retentissement fonctionnel important sur la vie des patients, caractérisé par l'effondrement des processus de pensée et une faible réactivité émotionnelle. Elle touche une partie non négligeable de la population et les enjeux de prise en charge de cette maladie posent de réelles questions de santé publique. **(Song et Lee, 2015)**

Il est établi aujourd'hui que la schizophrénie possède une composante génétique très forte avec une héritabilité estimée à 80 % **(Geschwind D.H. et Flint J., 2015)**. Cependant, il est également évident qu'il n'y a pas un gène unique responsable de la composante héréditaire de cette pathologie. **(Chaumette, B., et al.,2017)**

Le polymorphisme I/D du gène ACE a fait l'objet d'examen de plusieurs études dans les maladies psychiatriques dont la schizophrénie. **(Nadalin, S. et al. 2012)**

L'enzyme de conversion de l'angiotensine est une enzyme circulante et membranaire du système rénine-angiotensine et peut moduler le renouvellement de la dopamine dans le mésencéphale **(Masuyer G. et al.,2014 ; Jenkins TA. et al., 1997)**. L'ACE joue un rôle important dans la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II et dans la dégradation de la bradykinine, un puissant vasodilatateur, qui sert de médiateur à un large éventail de fonctions cellulaires dans différents tissus **(Masuyer G. et al.,2014)**.

En effet, les groupes sanguins ont un intérêt fondamental dans de nombreux domaines scientifiques et pathologiques notamment en immunologie médicale, en pathologie médicale, génétique humaine et hématologie **(Loua A. et al., 2007)**.

Le système ABO est défini par la présence de l'antigène A et ou B sur la surface de la membrane du globule rouge et par l'absence de l'anticorps sérique correspondant. Le groupe ABO, le plus important en pratique médicale, offre quatre possibilités d'expression antigénique : A, B, AB ou aucun antigène, appelé O par convention. **(Jean-Jacques L. et Rouger P., 2010)**

La présente étude se fixe pour objectif, premier de mettre en évidence les éventuelles associations significatives qui pourraient exister, entre le polymorphisme I/D du gène de l'ACE, le système ABO et le risque de schizophrénie dans la population de Tlemcen.

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

Revue bibliographique

Chapitre I : revue bibliographique

I. La schizophrénie :

I.1. Historique de la schizophrénie :

La schizophrénie est une maladie ubiquitaire. La description de ses symptômes a été retrouvée dans des textes anciens datant de 2500 ans avant notre ère. **(Llorca P.M., 2004)**. La première description de la schizophrénie est née sous le vocable de « dementia praecox » (démence précoce) entre 1896 et 1899 par Emil Kraepelin ; Ce psychiatre munichois, que l'on considère comme le père de la nosographie moderne a pour la première fois, regroupé des syndromes tels que la catatonie, l'hébéphrénie et la démence paranoïde sous une seule entité.

Son élève, Eugene Bleuler (1857-1939), psychiatre suisse, introduit pour la première fois le terme de schizophrénie en 1911, qui signifie littéralement « esprit divisé » ou coupure du psychisme afin de mieux refléter le morcèlement de la personnalité de la personne atteinte de cette maladie. Il a catégorisé la schizophrénie en un ensemble de quatre symptômes spécifiques, soit l'affect plat, l'ambivalence, l'autisme et l'association d'idées incohérentes **(Lalonde P., 1999)**.

Dans sa définition de la schizophrénie, Bleuler ajoute donc, à la nosographie de la démence précoce de Kraepelin, ce qu'il conçoit comme le support pathogénique de cette maladie : la dislocation des diverses fonctions psychiques. Il propose également quatre sous types de schizophrénie : paranoïde, hébéphrénique, catatonique et simple, mettant déjà en avant la grande diversité des symptômes regroupés dans la schizophrénie. **(Baud P, 2003)**

La fin du 20^{ème} siècle a connu plusieurs avancées dans le domaine de la recherche clinique, de l'épidémiologie, de la génétique, de la neuro-imagerie, et de la psychologie ayant abouti à des résultats satisfaisants au profit de la société humaine. **(I.gasman et al.,2009)**

I.2.Définition :

La schizophrénie, comme d'autres maladies psychiques, demeure méconnue et fortement stigmatisée dans notre société d'aujourd'hui. Ainsi, lorsque les premiers symptômes de ce trouble apparaissent chez un individu, ce sont encore trop souvent l'incompréhension, le rejet ou l'indifférence. **(Monestés JL, 2008)**

Le terme de « schizophrénie » provient du grec « oxítelv » (schizein), signifiant fractionnement, et « opnv » (phrèn), désignant l'esprit, Il fut proposé par EUGEN BLEULER en 1911 **(Guelfi J.D et Rouuillon F. 2007).**

La schizophrénie est un défi presque unique en forçant les patients à confronter leur perception et leur compréhension du monde qui les entoure. Les principaux symptômes se manifestent par des épisodes aigus associant délire, hallucinations, troubles du comportement et par la persistance de divers symptômes chroniques pouvant constituer un handicap **(Llorca P.M.,2004)**, affectant la perception de la réalité, la pensée, le comportement et la motivation.

La schizophrénie est une maladie psychiatrique grave qui affecte entre 0,8 à 1,2% de la population mondiale **(Odou P. et Robert H.,2012)** ; c'est une pathologie de l'adulte jeune et d'évolution chronique, dont les manifestations débutent entre 15 et 25 ans chez l'homme, et un peu plus tardivement chez la femme. **(Haute couverture S. et al. 2006)**

I.3. Epidémiologie de la schizophrénie :

Selon les chiffres de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la prévalence de la schizophrénie semble être similaire dans les pays développés et en voie de développement. **(Nevid JS et al., 2009)**, plusieurs études épidémiologiques ont été réalisées sur la schizophrénie, on peut les classer comme suit :

I.3.1. Dans le monde :

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) classe la schizophrénie parmi les dix premières maladies qui entraînent le plus d'invalidité. C'est un facteur majeur de désocialisation et de précarité **(Llorca PM, 2004).**

C'est est une affection fréquente, touchant 1 % de la population mondiale **(Dalery J. et al. 2012)**. En 2015, l'OMS compte 21 millions de personnes atteintes de schizophrénie.

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

Une étude statistique exhaustive réalisée de 2001 à 2003 par le *US National Institute of Mental Health* (NIMH), a estimé à plus de 1,7% la prévalence au cours de la vie de la schizophrénie chez les américains adultes.

(http://archives.lesechos.fr/archives/cercle/2013/07/29/cercle_77651.htm)

Selon le Dr. Luis Gomes Sambo ; directeur régional de l’OMS pour l’Afrique, 1% de la population africaine souffre de schizophrénie. (**Sambo LG, 2014**)

I.3.2. Au Maghreb :

Dans notre voisinage immédiat, bien que les études soient quasiment inexistantes, et que les références soient très rares, les chiffres restent alarmants, en effet les chiffres révélés par le ministre marocain de la santé en octobre 2018 avaient montré que plus de 40% des Marocains souffrent de troubles mentaux divers et que 1% de la population générale, soit plus 340.000 personnes souffre de schizophrénie.

(http://www.santemaghreb.com/sites_pays/actus.asp?id=27140&rep=maroc 15/04/2021)

En Tunisie, Le spécialiste en psychiatrie, Anwar Jaraya, a déclaré le dimanche 14 mars 2021 qu’environ 60.000 Tunisiens souffrent de schizophrénie avec une prévalence de 0,51% de la population général, selon des statistiques récentes.

(<https://www.webdo.tn/2021/03/14/60-mille-tunisiens-atteints-de-schizophrenie/15/04/2021> à 14h00)

I.3.3. En l’Algérie :

En Algérie, on compte plus de 400,000 personnes atteintes de schizophrénie avec une prévalence de 1% de la population générale (**Kacha F, 2015**). La schizophrénie est une pathologie mentale fréquente en Algérie, où Oran représente à elle seule plus de 70% des lits d’hospitalisation des urgences psychiatriques (**Azzeddine R, 2012**).

I.4. Aspect Clinique :

I.4.1. Signes cliniques :

La description des signes cliniques s'organise autour d'un trépied constitué par **la dissociation, le délire paranoïde et l'autisme schizophrénique.**

- **Dissociation :**

C'est la perte de l'unité psychique, qui provoque un relâchement des associations entre idées, émotions et attitudes. La pensée devient floue, discontinue (différence). Le discours est parfois illogique et difficile à suivre. Le langage perd sa fonction de communication. L'expression émotionnelle est sans rapport avec la situation.

Le contact peut être froid. On peut constater la présence simultanée de sentiments contraires (ambivalence affective). **(DUBUC M.,2003)**

- **Le délire** est un désordre mental caractérisé par des croyances fausses, une distorsion de la perception de la réalité.

Le délire schizophrénique est souvent d'organisation paranoïde : le délire est décousu, dépourvu de cohérence interne et non systématisé, avec des thèmes et des mécanismes multiples (par opposition au délire paranoïaque, évoque dans le diagnostic différentiel). **(Le Bar M. et Mahouet C., 2011)**

- les idées délirantes
- les hallucinations

- **L'autisme :**

Le schizophrène s'évade dans une réalité qui a perdu toute authenticité.

L'autisme schizophrénique se définit comme un changement des rapports du sujet au monde caractérisé par les situations suivantes :

- la perte de contact avec la réalité (apragmatisme, désintérêt, indifférence affective, athymhormie, incurie...)
- Prédominance de la vie intérieure sur la réalité (fantasmes, monde imaginaire, idées abstraites et hermétiques...)

L'installation de ce monde autistique est à l'origine d'un isolement social sévère. **(DUBUC M.,2003)**

I.4.2. Mode de début :

Les modes d'entrée dans la schizophrénie peuvent être progressifs ou aigus et brutaux.

- **Début aigu :**

Une bouffée délirante aiguë (expérience psychotique transitoire de début brutal), un trouble de l'humeur (épisode dépressif, maniaque ou mixte) ou un passage à l'acte auto-agressifs (tentative de suicide, fugue, délit, automutilation...) peuvent être les signes d'entrée dans la maladie surtout chez les sujets jeunes. La fin de l'épisode aigu n'est pas suivie d'un retour à l'état antérieur. La présence de symptômes dissociatifs, d'éléments délirants ou déficitaires peut être le signe d'une entrée dans la schizophrénie. Les actes médicaux graves, comme l'agression meurtrière, violence sexuelle... (GUEMATI, S. 2014)

- **Début progressif :**

Souvent, les troubles apparaissent de façon plus progressive et insidieuse. Les symptômes de schizophrénie peuvent être masqués par un trouble des conduites alimentaires (anorexie, boulimie), une toxicomanie, des symptômes dépressifs atypiques ou des troubles obsessionnels et compulsifs dont le sujet perd ses repères et son identité par l'angoisse de la dépersonnalisation et de morcellement les sujets éprouvent de l'étrangeté et le syndrome d'automatisme mental. D'autres signes (fléchissement scolaire ou difficultés professionnelles chez un adulte jeune) peuvent être confondus avec une crise d'adolescence. (BENSABER M. et BASSAID M. 2017)

I.4.3. Les formes cliniques :

- La schizophrénie paranoïde est caractérisée par l'importance des symptômes psychotiques, avec peu de symptômes négatifs et de désorganisation.
- Dans la schizophrénie hébéphrénique ou désorganisée, les symptômes de désorganisation sont au premier plan et l'évolution est plutôt continue et progressivement déficitaire.
- La forme catatonique est caractérisée par la présence d'un syndrome catatonique, qui n'est cependant pas pathognomonique de la schizophrénie.
- On parle de schizophrénie indifférenciée si aucune dimension n'est réellement prédominante sur les autres.
- Dans la forme résiduelle, on note une persistance de symptômes négatifs ou de symptômes positifs mineurs. Ces différentes formes soulignent l'hétérogénéité clinique et symptomatologique de la schizophrénie, parfois soulignée par le terme de spectre de la schizophrénie. (KATZ J., 2015)

I.4.4. Évolution :

Elle varie d'une personne à l'autre. Sous traitement, on constate une diminution des symptômes positifs. Mais l'interruption du traitement antipsychotique entraîne la recrudescence des symptômes en général dans les semaines ou mois suivant l'arrêt.

La qualité et la précocité de la prise en charge thérapeutique sont des éléments déterminants de l'évolution ultérieure de la maladie. **(BENSABER M. et BASSAID M. 2017)**

La schizophrénie évolue généralement par phases. On peut distinguer :

- la phase de prodromes : ce sont les symptômes qui précèdent le premier épisode psychotique. La durée de cette phase peut aller de quelques jours à plusieurs années. Elle est souvent caractérisée par des difficultés dans le milieu scolaire ou le milieu de travail, un retrait social et affectif.
- La phase psychotique : on voit apparaître les symptômes aigus cités ci-dessus (idées délirantes, hallucinations)
- La phase de stabilisation : elle suit un épisode psychotique. Ce sont alors les symptômes déficitaires qui sont au premier plan. **(Le Bar M. et Mahouet C., 2011)**

II. Génétique de la schizophrénie :

II.1. Epidémiologie génétique :

Il existe différents types d'études génétiques qui permettent de répondre à différents types de questions. Le déclenchement de la schizophrénie est plurifactoriel, peut-être dû à plusieurs facteurs qui peuvent être de nature endogène, notamment une prédisposition génétique attestée par les études d'agrégation familiale, de jumeaux et d'adoption **(Rouillon F, 2008)**

II.1.1. Les études d'agrégation familiale :

Comme pour l'essentiel des pathologies psychiatriques, c'est l'anamnèse familiale qui donne la meilleure notion du risque individuel (prédictivité du trouble en population générale), bien avant tout polymorphisme génétique.

Néanmoins, l'information qui découle des antécédents familiaux est de puissance modérée (majorité de faux positifs et faux négatifs). **(gorwood et al 2002)**

Dans un premier temps, les études d'agrégation familiale ont montré un nombre plus important d'apparentés atteints dans certaines familles de schizophrènes en comparaison avec la population générale **(McGue et Gottesman, 1991)**. Ces études rapportent le chiffre de 8 à

18% de risque de développer la maladie pour un enfant ayant un de ses parents atteint. Si les deux parents souffrent de schizophrénie, ce pourcentage s'élève de 15 à 50 % (**Shields et Gottesman, 1977**).

II.1.2. Les études de jumeaux :

Les études de jumeaux, malgré de nombreuses difficultés méthodologiques, ont permis d'affiner la caractérisation de la composante génétique de la schizophrénie. Au sein des paires de jumeaux monozygotes dont l'un est schizophrène, la concordance pour la maladie varie de 40 à 70 %, alors que, au sein des paires de jumeaux dizygotes, cette concordance est nettement plus faible (15 %). Bien que la concordance soit élevée chez les jumeaux monozygotes, elle n'atteint pas 100 %, ce qui implique que des facteurs environnementaux modulent l'effet du génotype (**Cardno AG, Gottesman, 2000**).

II.1.3. Les études d'adoption :

Les études d'adoption confirment l'importance du facteur génétique dans l'étiopathogénie de la schizophrénie. Dans cette situation il y a une forte chance de développer une schizophrénie chez les apparentés biologiques de patients schizophrènes, comparativement aux membres de la famille adoptive (parents sains). Les études d'adoption affirment l'influence du facteur génétique dans l'étiopathogénie de la schizophrénie. (**Demily C. et Thibaut, F. 2005**).

II.2. Etude d'association génétique avec la schizophrénie :

Au début du 21^e siècle, un certain nombre de nouveaux gènes de susceptibilité à la schizophrénie ont été identifiés, ceci grâce à des études d'association basées sur leur position chromosomique ou des études fonctionnelles (**Stefansson H, et al 2003 ; Norton N, et al. 2005**). Ce qui suggère que plusieurs de ces gènes puissent converger fonctionnellement vers le risque de schizophrénie. Ainsi, par exemple :

Le gène activateur de transcription et régulateur de développement (*AUTS2*) est situé sur le chromosome 7q11.22 et comprend 19 exons. Il contient de gros introns situés entre les six premiers exons tandis que les autres exons sont proches les uns des autres (**Dang et al, 2014**), de nombreux variants ont été rapportés dans le gène *AUTS2*, dont l'un est le rs6943555 qui représente une simple substitution de nucléotide de T en A. L'allèle mineur A du rs6943555 localisé dans un intron et augmente de manière significative l'expression du gène *AUTS2* dans

le cortex préfrontal du cerveau humain par rapport à l'allèle T commun (**Schumann et al., 2011**). Dans la population turque, le variant rs6943555 du gène *AUTS2* pourrait affecter la prédisposition à la schizophrénie, en particulier chez les patients de sexe masculin (**Ozsoy, F. et al. 2020**).

Le récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes alpha (*PPAR α*) est un facteur de transcription activé par un ligand qui appartient à la superfamille des récepteurs nucléaires stéroïdiens (**Flavell D.M. et al. 2000 ; Kitson A.P. et al. 2010**). Activé par son ligand, *PPAR α* s'hétérodimérise avec le récepteur X du rétinol, et se lie à l'élément de réponse aux proliférateurs de peroxyosome dans la région promotrice des gènes pour moduler leur expression (**Kitson A.P. et al. 2010 ; Bossé Y. et al. 2003**). En raison de son rôle dans la régulation de l'expression des gènes impliqués dans l'absorption, le transport, β - et ω -oxydation et la cétogenèse des acides gras, *PPAR α* représente un médiateur important du métabolisme des lipides et du glucose (**Kitson A.P. et al. 2010 ; Bossé Y. et al. 2003**).

En plus de sa capacité à réguler de nombreuses réponses physiologiques (bilan énergétique, métabolisme du glucose et des lipides, inflammation, etc.), *PPAR α* pourrait également influencer les conditions altérées par l'action de la dopamine (y compris la toxicomanie et les troubles psychiatriques) via la signalisation dopaminergique (**Ishiguro H, et al. 2002 ; Goodman AB. 1998**). En tant que l'un des gènes majeurs de la cascade de l'acide rétinol, *PPAR α* est impliqué dans la régulation et le développement du système nerveux central, y compris les neurones dopaminergiques (**Ishiguro H, et al. 2002**). L'étude de (**Nadalin, S. et al. 2016**) a lié l'interaction génotype *PPAR α* -tabagisme à la sévérité positive.

Le gène du groupe C de complémentation de Xeroderma pigmentosum (*XPC*) code une protéine qui est censée jouer un rôle précoce dans la voie de réparation par excision de nucléotides (NER) (**Sugasawa et al., 1998**). Et qui est également exprimé dans le cerveau (**Cheng et al., 1999**). Chez l'homme, le *XPC* possède plusieurs variants génétiques, notamment Ala499Val (rs2228000, C > T), Lys939Gln (rs2228001, A > C) et PAT. Il a été montré que ces polymorphismes sont fonctionnels et liés à la capacité de réparation de l'ADN cellulaire (**Zhu et al., 2008**).

La capacité de réparation de l'ADN altérée est associée à la mort cellulaire neuronale apoptotique. Par conséquent, il peut être associé à une augmentation du risque de schizophrénie.

Les résultats de l'étude (**Taghipour, N. et al. 2019**) confirment l'idée qu'un mécanisme de réparation de l'ADN altéré en raison des polymorphismes du gène *XPC* pourrait conférer un risque accru de schizophrénie.

III. Gene ACE :

Le gène de l'*ACE* humain est localisé sur le chromosome 17 en position 17q23 (**Cambien et sourbier, 1995**). Le polymorphisme dans ce gène comprend deux variants : I (Insertion) et D (Délétion) d'un fragment de 287 pb présent dans l'intron 16 de ce gène (**Rigat et al., 1990**).

Il s'étend sur environ 21 Kb sa séquence codante est répartie en 26 exons intercalés par 25 introns (**Crisan et Carr, 2000**). Les allèles I et D sont Co dominants : les homozygotes DD et II ont respectivement les niveaux d'*ACE* les plus élevés et les plus bas, alors que les hétérozygotes ID ont un niveau intermédiaire (**Rigat et al; 1990**).

La transcription du gène de l'*ACE* est contrôlée par deux promoteurs distincts donnant lieu par épissage alternatif : à une *ACE* somatique largement distribuée dans l'organisme, codée par les exons 1 à 26 mais sans l'exon 13, et par un épissage des exons 1 à 13 et une traduction des exons 13 à 26 à une *ACE* testiculaire. Cette dernière est requise pour la fertilité masculine (**Crisan et Carr, 2000**).

Ce polymorphisme expliquerait entre 30 et 40 % de la variabilité de la concentration plasmatique de l'*ACE* (**Rigat et al, 1990 ; Tiret et al, 1992 ; Jeunemaitre et al, 2002**).

L'*ACE* est un gène candidat pour les troubles psychiatriques y compris la schizophrénie mésocorticolimbiques (**Jenkins et al., 1996**)

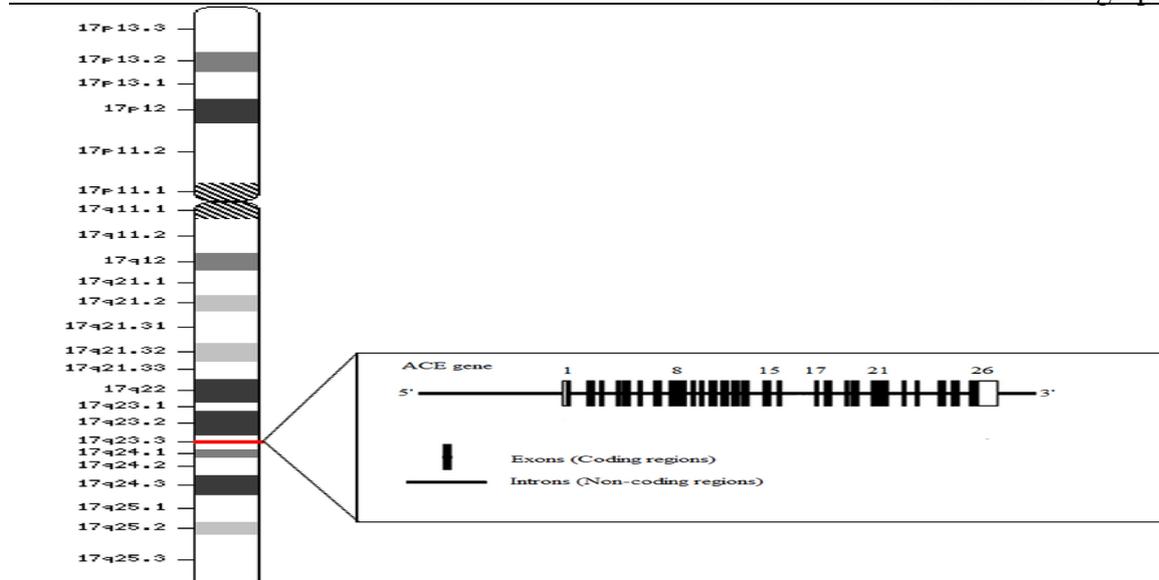


Figure 1 : L'organisation génomique du gène ACE sur le bras long (q) du chromosome 17 sur la bande 23.3 (Ahmad Y. et Che M., 2021)

III.1. Enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) :

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) est une enzyme clé qui catalyse la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II et module le renouvellement de la dopamine (DA) dans le mésencéphale. Un polymorphisme d'insertion/délétion (I/D) résultant de la présence ou de l'absence d'un fragment de 287 pb dans l'intron 16 du gène ACE est associé à des niveaux différents d'ACE (Rigat et al., 1990).

L'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ACE) est une métallo-peptidase à zinc, qui joue un rôle essentiel dans le fonctionnement normal du corps humain.

Le système rénine-angiotensine (SRA) contribue à l'homéostasie électrolytique et la régulation de la pression artérielle. L'ACE est l'enzyme clé du SRA, il a deux fonctions : l'une consiste à couper les deux acides aminés du C-terminal de l'angiotensine I pour générer l'angiotensine II, un octapeptide qui est un puissant vasoconstricteur. L'autre fonction est d'inactiver la bradykinine. Le déséquilibre entre les forces de vasoconstriction sur les forces de la vasodilatation élève le tonus vasculaire et conduit à élévation systémique de la pression artérielle. (Zawilla, N., et al. 2014)

III.2. Etude d'association de la schizophrénie avec le gène ACE :

Le polymorphisme ACE I/D a été étudié dans le contexte de la schizophrénie. Cependant, les associations génétiques du polymorphisme ACE I/D avec la schizophrénie ne

sont pas claires car des résultats peu concluants ou contrastés ont été rapportés par différentes études. Cela peut être dû à la petite taille des échantillons, à la faible puissance statistique et/ou à l'hétérogénéité clinique. (song and lee, 2015)

Des études récentes ont été menées dans différentes populations ethniques. Dix études (Arinami et al.,1996; Ouyang et al.,2001; Segman et al.,2002; Illi et al.,2003; Meerabux et al.,2005; Baskan et al.,2010; Nadalin et al.,2012; Hui et al., 2014 ; song and lee., 2015 ; BOUABSA.,2019) ont montré des associations négatives et quatre études (Crescenti et al.,2009; Kucukali et al.,2010; Mazaheri., 2015 ; Nadelin et al., 2016) ont montré des associations positives entre l'ACE I/D polymorphisme et la schizophrénie.

IV. Système ABO :

IV.1. Définition :

Le système ABO est le système majeur de l'immunologie transfusionnelle, découvert en 1901 par Karl Landsteiner. Cet auteur a systématisé ses premières observations et décrit trois groupes sanguins chez l'Homme (A, B et O) (Franchini, 2015).

Ce système est défini par la présence de l'antigène A et/ou B sur la surface de la membrane du globule rouge et par l'absence de l'anticorps sérique correspondant. (Giraud et al., 2002 ; Lefrère et Rouger, 2010).

IV.2. Le gène :

Le gène *ABO* se situe sur la partie terminale du bras long du chromosome 9 (9q34.2), il est composé de 7 exons répartie sur 18 kb d'ADN (Yamamoto et al., 1995).

Un locus comporte trois allèles courants A, B et O. les allèles A et B sont codominants. L'allèle O est récessif par rapport aux allèles A et B. les combinaisons variables des trois allèles principaux génèrent quatre phénotypes majeurs A, B, AB et O, et six phénotypes. Mais on ne peut pas toujours déduire le génotype à partir du phénotype des groupes A et B (Goudemand et Salmon, 1980).

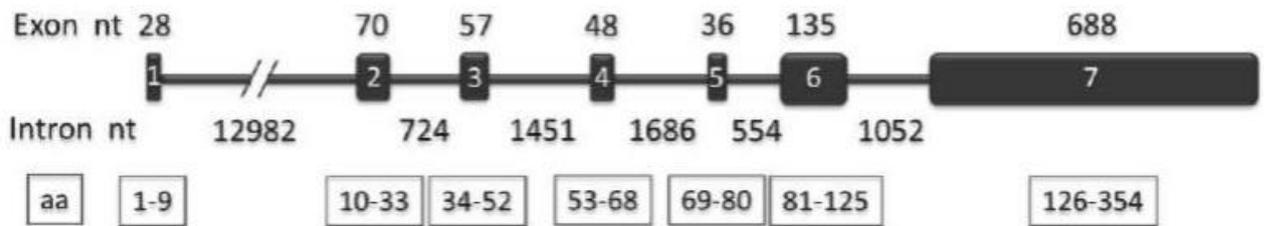


Figure 2: Gène ABO (Annika Hult, 2013)

IV.3. Polymorphisme du gène *ABO* :

- **Allèle A :**

ABO*A101 est utilisé comme séquence consensus, dont les autres allèles du système ABO sont comparés (Hult, 2013). Il englobe 1954 bp du codon d'initiation au codon stop, et 1065 bp d'exons dont l'exon 6 et 7 ont une longueur de 135 et 688 bp.

Lorsqu'un variant de l'allèle A101 (ABO*A102) est comparé à ABO*A101, il présente une mutation non synonyme C467T (Pro156Leu). (Ogasawara et al., 1996)

Par rapport à ABO*102 et ABO*104 et ABO*101, ABO*103 a une seule substitution synonyme à la position nucléotidique 564 et diffère par une seule substitution à la position G2971. (Ogasawara 2 et al., 1996)

ABO*A201 responsable de phénotype A2, diffère de ABO*101 par une mutation non synonyme C467T (L156P) et une délétion d'une cytosine (C1061-). ABO*A206, variant impliqué dans ce phénotype diffère ABO*101 uniquement par délétion de la cytosine C1061. (Ping Yip., 2000)

- **Allèle B :**

Malgré la présence de nombreux variants alléliques, il existe un seul phénotype B de haute fréquence. ABO*B101 décrit par Yamamoto et al., montre sept substitutions nucléotidiques simple en position 297, 526, 657, 703, 796, 803 et 930 tout au long de l'exon 6 et 7. Les variants B102 et B103 diffèrent de l'allèle B101 sur les positions A930G et T657C respectivement. Ces mutations ne modifient pas la séquence nucléotidique de la glycosyltransférase B (Ogasawara 2 et al., 1996).

- **Allèle O :**

L'ABO*O01 a une simple délétion de la guanine (G261) dans l'exon 6 qui le diffère de l'allèle consensus ABO*A101.

Cette mutation cause un décalage du cadre de lecture et l'apparition du codon d'arrêt de la traduction (117aa) ce qui va donner une protéine tronquée qui est enzymatiquement inactive.

Un deuxième allèle O nommé O1v ou O02 à la même délétion (261del1G) que ABO*O01 et 9 mutations ponctuelles réparties dans l'exon 3 à 7 (Yamanoto et al, 1990).

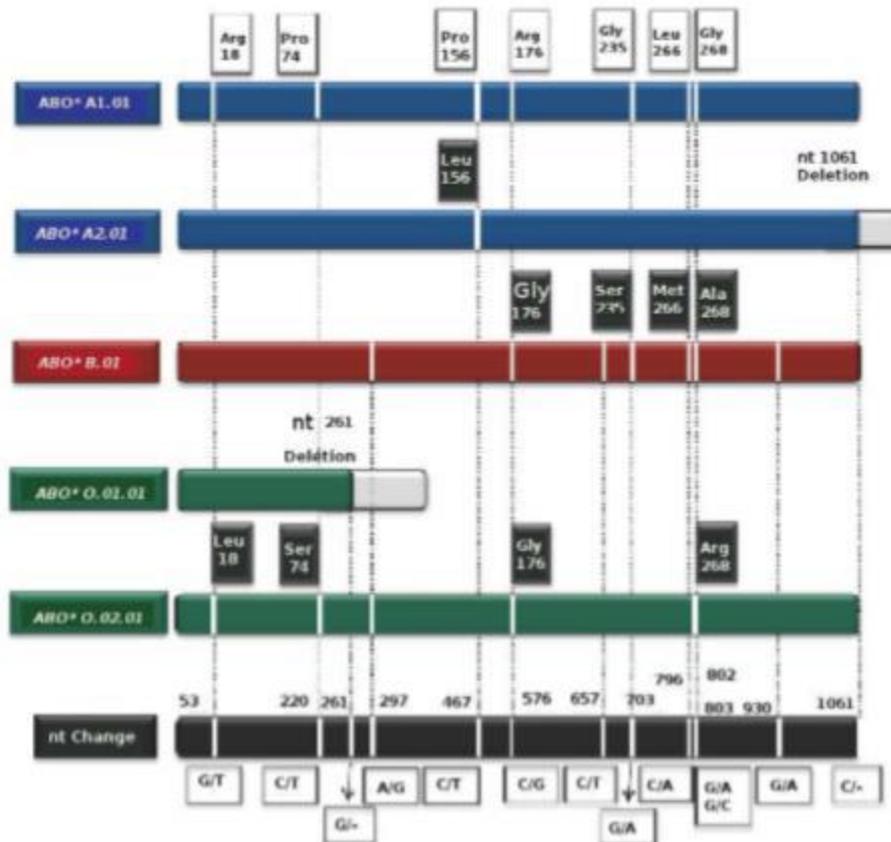


Figure 3: présentation schématique des 5 allèles ABO communs

IV.4. Association avec diverses pathologies :

Depuis la découverte du système sanguin ABO par Karl Landsteiner en 1900 (Meo et al., 2016), plusieurs études ont été menées pour authentifier le potentiel de son implication dans la pathogénèse de plusieurs maladies humaines.

Le groupe sanguin a été identifié comme un facteur de risque de certaines maladies notamment le cancer de l'ovaire (Bjorkholm, 1984), le cancer colorectal (Slater et al., 1993), les tumeurs des glandes salivaires (Pinkston et Cole, 1996), les cancers de la peau (Tursten et al., 2005), cancers des ovaires et pancréas (Gates et al., 2011, Wolpin et al., 2009), l'ulcère de l'estomac et duodéal (Tanikawa et al., 2012), les maladies vasculaires (Zakai et al., 2014), l'hépatite B (Siransy et al., 2015), diabète sucré de type 2 (Meo et al., 2016), cancer du sein (Sultan Ayoub Meo et al., 2017).

Ces études ont conduit les chercheurs à penser que d'autres maladies peuvent être corrélées aux systèmes ABO.

Quelques articles s'intéressent à l'étude de l'association entre le groupe sanguin ABO et les troubles neurologiques comme la maladie d'Alzheimer (Renvoize EB., 1985), la maladie de Parkinson (Strang., 1965) (Chia et Liu., 1992) et la schizophrénie (George et al., 1976),

mais les résultats ont été controversés et en quelque sorte décevant car ils n'ont pas clarifié l'original problème.

Objectifs de l'étude

Objectifs de l'étude :

La schizophrénie est une maladie grave, propre à l'Homme, dont l'origine des troubles psychiatriques fait encore l'objet de nombreuses recherches. Concernant son étiologie, il s'agit certainement d'une composante génétique notamment des mutations ponctuelles qui pourraient altérer 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.

Notre étude sur la schizophrénie se fixe un double objectif, en explorant un volet épidémiologique et un volet génétique.

Dans le premier volet nous nous sommes intéressés à recueillir les données nécessaires, afin de décrire notre population d'un point de vue épidémiologique dans le but d'identifier les sous types, les formes cliniques et les principaux facteurs de risque de la schizophrénie ainsi que 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 ou de limiter sa progression.

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 par la suite 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, 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.

*Population d'étude et
méthodes*

Chapitre II : Population d'étude et méthodes :

1. Population étudiée :

Ce travail a été mené au niveau du laboratoire CancerLab, faculté de médecine de Tlemcen et dans le service de psychiatrie du CHU de Tlemcen. Cette étude de type cas-témoins a été réalisée sur un échantillon constitué de 83 cas répartis en 75 hommes et 8 femmes âgés entre 20 et 75ans, diagnostiqués et recrutés entre janvier 2019 et février 2021 au niveau du service de psychiatrie du CHU de Tlemcen. L'échantillon des témoins compte 83 sujets volontaires recrutés auprès du centre de transfusion sanguine, âgés entre 20 et 67ans

Critères d'inclusion et d'exclusion des cas :

- Critères d'inclusion :
 - Patients schizophrène stabilisés des deux sexes, résidant à Tlemcen, âgés entre 20 à 75 ans.
- Critères d'exclusion :
 - Sujets présentant d'autres troubles psychotiques, pouvant présenter une comorbidité.
 - Sujets refusant de participer à l'étude

Critères d'inclusion et d'exclusion des témoins :

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

- Les témoins recrutés et interrogés doivent être 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. Le recrutement a porté sur les patients suivis pour trouble schizophrénique, selon les critères du DSM IV.

2. Prélèvement et préparation des échantillons :

Les prélèvements ont été réalisés avec le consentement éclairé des patients schizophrènes et de leur tuteur légal au niveau du service de 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 étaient classées en : état civil, données socioéconomiques, les critères diagnostics, et les traitements.

3-1 Les variables étudiées :

Les caractéristiques que nous avons relevées sont :

- L'âge, le sexe, 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 utilisant le Kit Wiragen.
- La méthode salting out (NAACL)

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 incubé 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 50-200 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.

Remarques :

* 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 décongelations 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 600µl 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 (20µl d'ADN + 1980µl 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 DO_{260nm}/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.

-Une valeur supérieure à 2 d'une contamination par les sels.

Une unité de DO à 260 nm correspond à une concentration d'ADN double brin à 50µg/ml d'ADN.

6. Caractérisation du polymorphisme I/D du gène de l'ACE

La caractérisation du polymorphisme I/D du gène de l'ACE a été réalisée par simple amplification de l'intron 16 suivie d'une électrophorèse sur un gel d'agarose.

7. Condition d'amplification d'ACE :

7.1. Le mix réactionnel :

L'amplification du gène de l'ACE est effectuée dans un mélange réactionnel de 25µl contenant 120ng d'ADN, 1U de taq polymérase (Invitrogèn) dans 2.5µl 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 des amorces sens et anti-sens. Le mélange réactionnel est ajusté avec l'H₂O en quantité suffisante pour 25µl.

7.2. Les étapes de la PCR :

La réaction de polymérisation en chaine a été réalisée dans un thermocycleur (eppendorf Mastercycler) (**Figure04**) en trois phases, dans les conditions qui se présentent comme suit :

- Première phase :

- Une étape de dénaturation 95°C pendant 5min
- Une étape d'hybridation à 58 °C pendant 1min
- Une étape d'élongation à 72 °C pendant 2min et 30 secondes.

- Deuxième phase :

Répétée en 34 cycle, chaque cycle contient les étapes suivantes :

- Une étape de dénaturation à 92°C pendant 1 min
- Une étape d'hybridation à 58°C pendant 50 secondes
- Une étape d'élongation à 72°C pendant 1min.

- Troisième phase :

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



Figure 4 : l'appareil de la PCR (thermocycleur).

7.3. 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 90 volts pendant 20 min, et la visualisation des bandes de migration se fait sous lampe UV par fluorescence au BET. (**Figure 05**) 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, une bande de 490pb ; ID, deux bandes une de 490pb et l'autre 190pb ; DD, une bande de 190pb. (**Figure 06**)

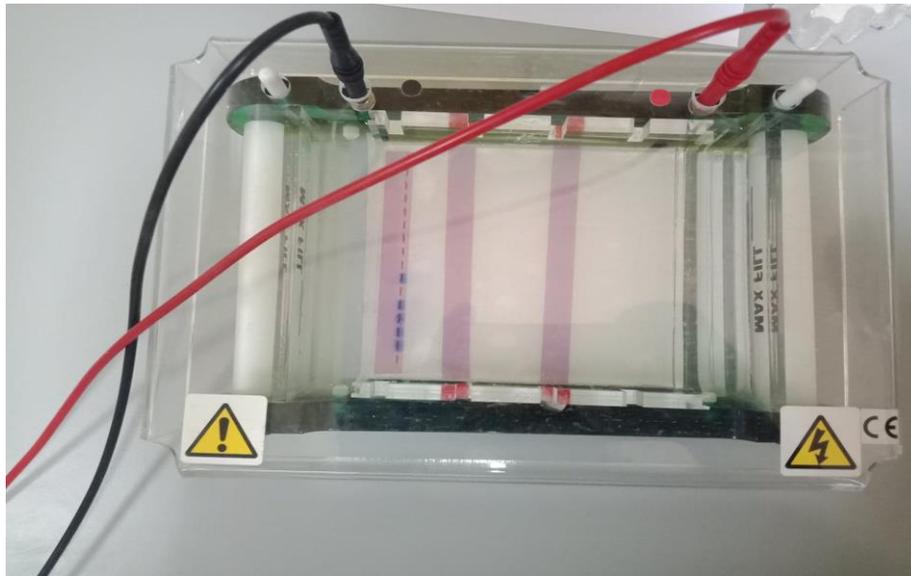


Figure 5 : cuve d'électrophorèse horizontale remplis au gel.

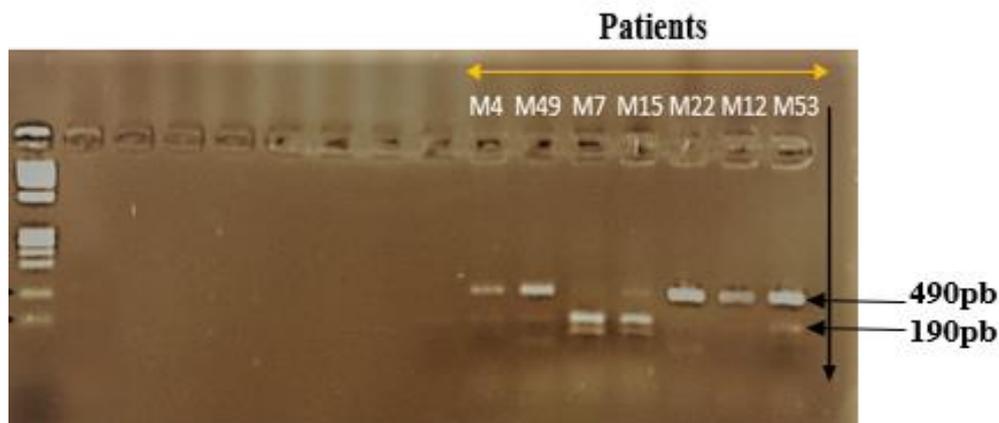


Figure 6 : les génotypes du gène ACE sur gel d'agarose.

8. 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 Ecart-type (SD).

Après s'être assuré que les variables étaient distribuées selon la Loi normale, 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 ($p \leq 0,05$).

*Résultats et
interprétations*

Chapitre III : Résultats et interprétations

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 :

Notre population d'étude a une moyenne d'âge de $39,94 \pm 11,04$, l'âge moyen des cas est de $39,00 \pm 11,26$, celui des témoins est de $40,88 \pm 10,80$, le test khi deux ne montre aucune différence significative entre cas et témoins en matière d'âge

Notre échantillon est constitué majoritairement d'hommes, en effet la proportion des hommes dans la population générale est de 85,54%, contre 14,45% pour les femmes, le ratio H/F est de 5.9. Chez les cas et les témoins, la proportion des hommes est de 90,36% et 80,72% respectivement, soit des ratios H/F de 9.3 et 4.2, l'échantillon semble homogène puisqu'aucune différence significative n'a été enregistrée entre cas et témoins concernant le sexe ($p=0.75$), ces résultats sont présentés en détails dans le **Tableau I**.

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

Variables biométriques		Population Totale (N=166)	Cas (N=83)	Témoins (N=83)	P-value
Age		$39,94 \pm 11,04$	$39,00 \pm 11,26$	$40,88 \pm 10,80$	0,274
Sexe	Hommes N (%)	142 (85,54%)	75(90,36%)	67(80,72%)	0.075
	Femmes N (%)	24 (14,45%)	8 (9,63%)	16 (19,27%)	

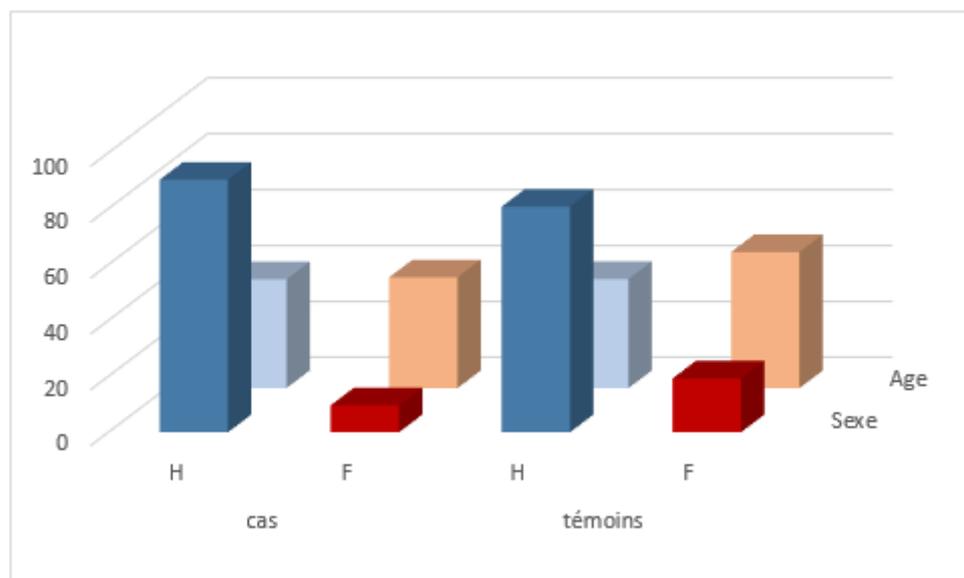


Figure 7 : Répartition des cas et témoins de l'étude selon l'Age et le sexe.

La figure 07 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 83 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 le **tableau II**

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

Vivre seul	Oui N (%)	(4) 4,81%
	Non N (%)	(79) 95,18%
Travaille	Oui	(13) 15,66%
	Non	(70) 84,33%
Service militaire	Oui	(32) 38,55%
	Non	(51) 61,44%
Antécédents familiaux	Oui	(53) 63,85%
	Non	(30) 36,14%
Antécédents personnels	Oui	(16) 19,27%
	Non	(66) 79,51%

Résultats et interprétations

Habitudes toxiques	Tabac	(50) 60,24%
	Tabac chiqué	(9) 10,84%
	Cannabis	(16) 19,27%
	Alcool	(15) 18,07%
	Autres	(10) 12,04%
	Aucun	(26) 31,32%
Mode de début	Aigu	(36) 43,37%
	Progressif	(41) 49,39%
	Indéterminé	(6) 7,22%
Nombre d'hospitalisation	Aucune	(22) 26,5%
	Entre 1 et 3	(44) 53,01%
	Plus de 3	(16) 19,27%
Nombre De rechute	Aucune	(32) 38,55%
	Entre 1 et 3	(27) 32,53%
	Plus de 3	(24) 28,91%
Sous type de schizophrénie	Paranoïde	(51) 61,44%
	Désorganisé	(27) 32,53%
	Catatonique	(1) 1,20%
	Indifférencié	(4) 4,81%
	Résiduel	0%
Tentative de suicide	Oui	(21) 25,30%
	Non	(62) 74,69%

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

4.1. Sous type de schizophrénie :

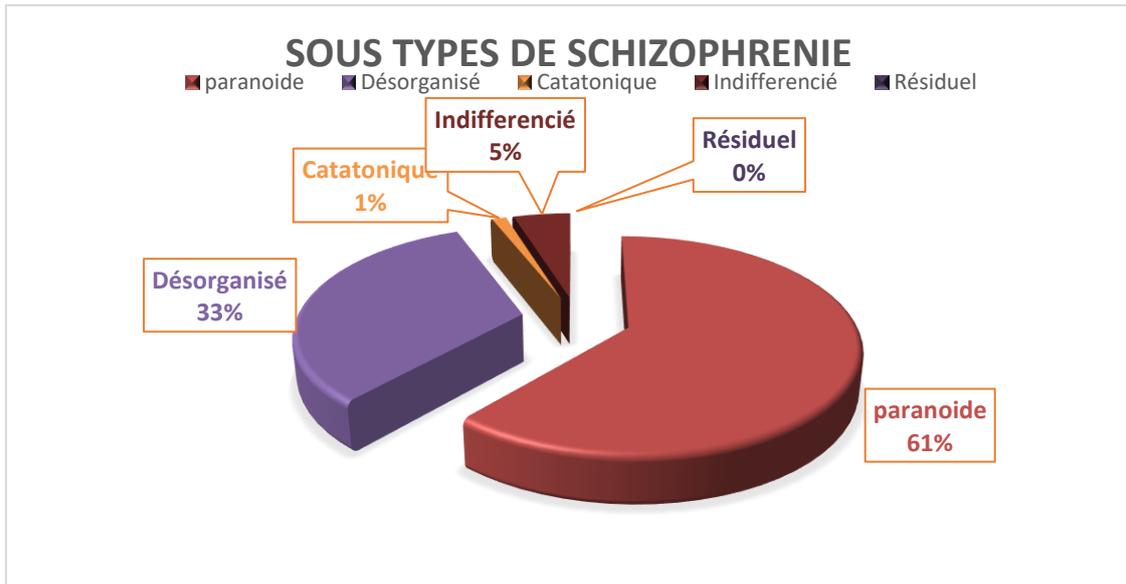


Figure 8 : Les sous types de schizophrénie présents dans notre population.

L'activité délirante paranoïde est présente chez 61% de la population, elle représente le sous type majoritaire de schizophrénie dans notre population, suivie du syndrome dissociatif (Désorganisé) qui est présent chez 33% des schizophrènes de l'étude, les sous types dits indifférencié et catatonique sont minoritaires, on les retrouve respectivement chez 5% et 1% de notre population. Le sous type résiduel de schizophrénie n'a pas été retrouvé dans notre échantillon d'étude (**Figure 08**).

4.2. Mode de début :

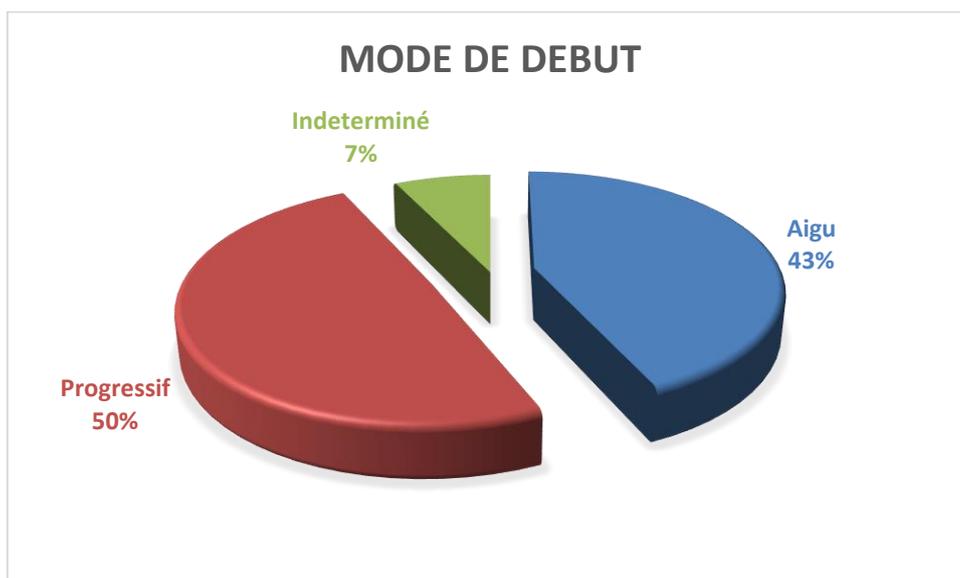


Figure 9 : Répartition des cas de l'étude selon le mode de début de la schizophrénie.

Dans notre population d'étude 50% des schizophrènes présentent un mode de début progressif, 43% ont un mode de début aiguë, et seulement 7 % ont un mode indéterminé. **(Figure 09)**

4.3.Habitudes toxiques :

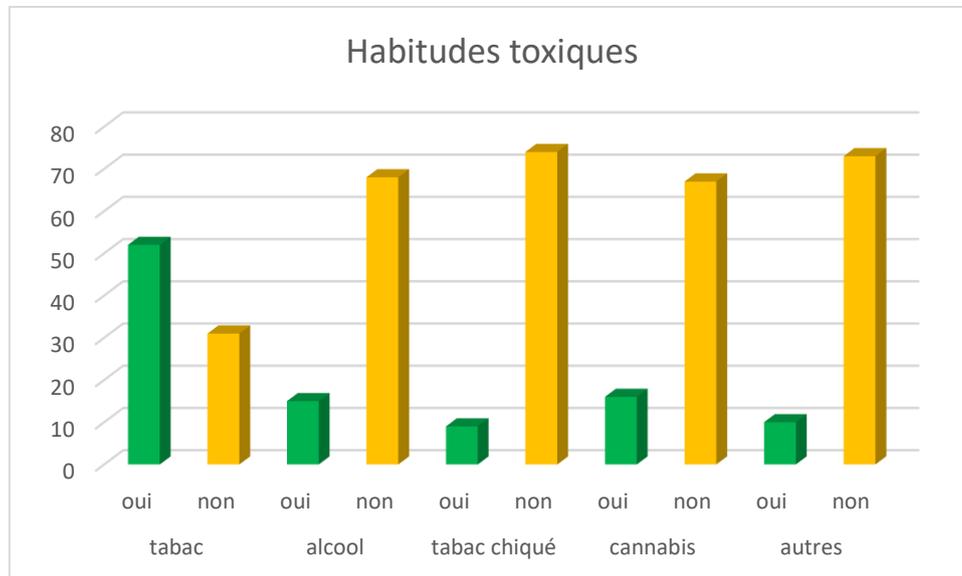


Figure 10 : Les habitudes toxiques caractéristiques de notre population d'étude.

Diverses formes d'addiction ont été enregistrées dans notre population d'études, les plus présentes sont le tabagisme qui est caractéristique de 60,24% de nos patients, suivie de la consommation de cannabis, en effet 19,27% des patients étudiés déclarent consommer régulièrement du cannabis, de plus la consommation de formes diverses et variées de drogues a été enregistrée, où l'alcool occupe une grande place avec 18,07% de schizophrènes qui se déclarent consommateurs. **(Figure 10)**

4.4. Antécédents familiaux :

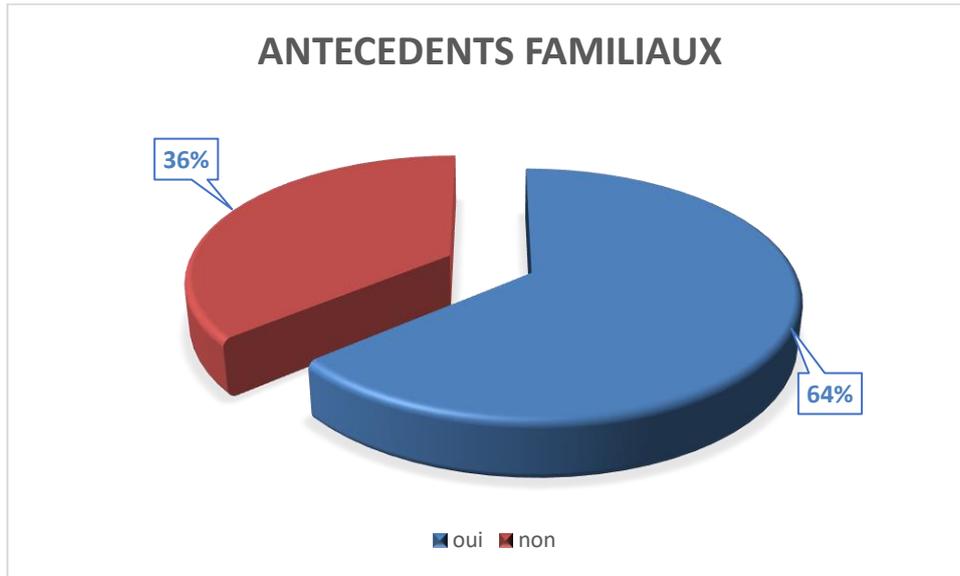


Figure 11 : Répartition des cas selon la présence ou non d'antécédents familiaux.

Le facteur héréditaire est très présent dans notre population, en effet 64% des patients ont au moins un apparenté au premier degré qui présente une schizophrénie. (**Figure 11**)

4.5. Tentative de suicide :

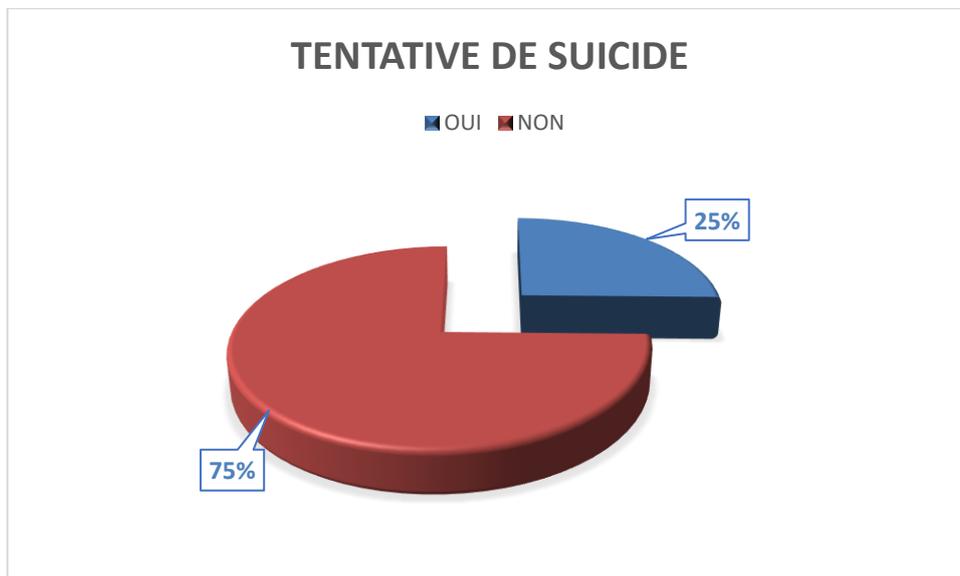


Figure 12 : Répartition des cas selon les tentatives de suicide.

Lors de notre enquête, nous avons noté que 25% des cas participant à l'étude ont déclaré avoir fait au moins une tentative de suicide au cours de leur vie. (**Figure 12**)

5. Descriptif génotypique de l'échantillon de l'étude :

Après l'analyse des variables génotypiques de la population d'étude, nous avons pu établir les principales caractéristiques génotypiques de nos cas et témoins. Il y'a une différence

significative dans la distribution des génotypes du gène *ACE* entre cas et témoins ($p=0,01$). Les principaux résultats sont résumés dans le **tableau III**

Tableau III : Les variables génotypiques de la population d'étude.

Variables génotypiques		Population Totale (N=100)	Cas (N=59)	Témoins (N=41)			
Gène <i>ABO</i>	O N (%)	40 (40%)	25 (42,37%)	15 (36,58%)			
	A N (%)	41 (41%)	21 (35,59%)	20 (48,78%)			
	B N (%)	14 (14%)	11 (18,64%)	3 (7,31%)			
	AB N (%)	5 (5%)	2 (3,38%)	3 (7,31%)			
		Population Totale (N=153)	Cas (N=73)	Témoins (N=80)	Khi 2	DL	P value
Gène <i>ACE</i>	DD N (%)	104 (67,97%)	56 (76,71%)	48 (60%)	8,85	2	0,01
	II N (%)	28 (18,3%)	15 (20,54%)	13 (16,25%)			
	ID N (%)	21 (2,73%)	2 (2,73%)	19 (23,75%)			

6. Caractéristiques génotypiques et diagnostiques de notre échantillon d'étude :

6.1. Groupe sanguin :

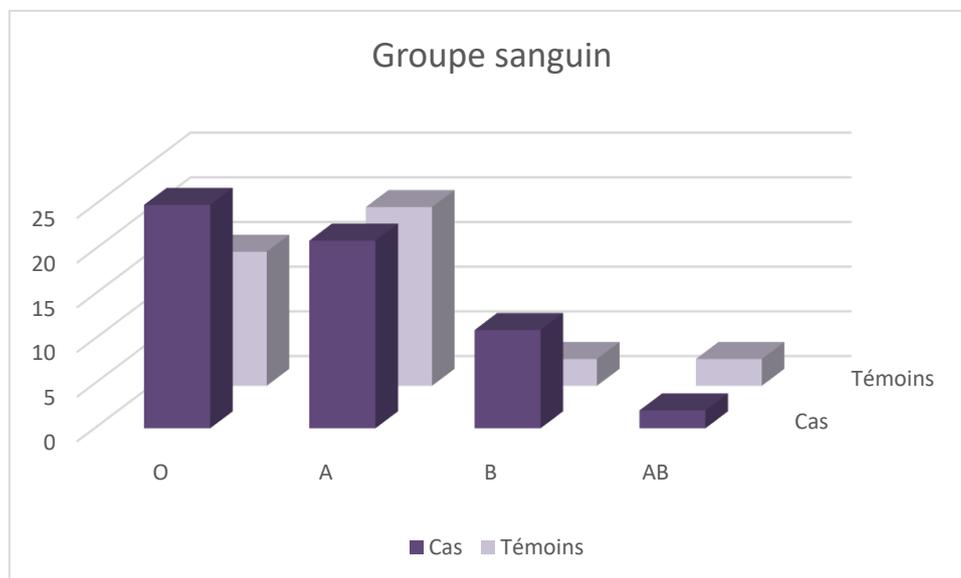


Figure 13 : Répartition des cas et témoins selon le groupe sanguin.

Dans notre population d'étude, on remarque que le groupe B est plus présent dans les cas par rapport aux témoins avec une valeur de (18,64%) (**Figure 13**). Notre population montre une sur représentation des allèles A et O avec une fréquence allélique de 43.5% et 40% respectivement.

6.2.Rhésus :

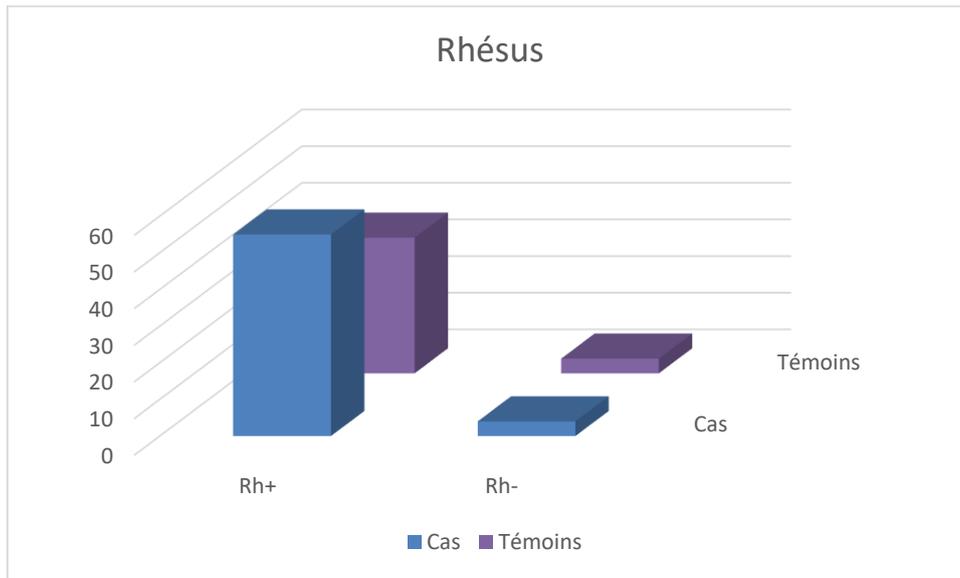


Figure 14 : Répartition des cas et témoins selon le rhésus.

Le rhésus positif est très présent dans notre population, dont 92% sont de rhésus positif et juste 8% présente un rhésus négatif. **(Figure 14)**

6.3.Génotype ACE :

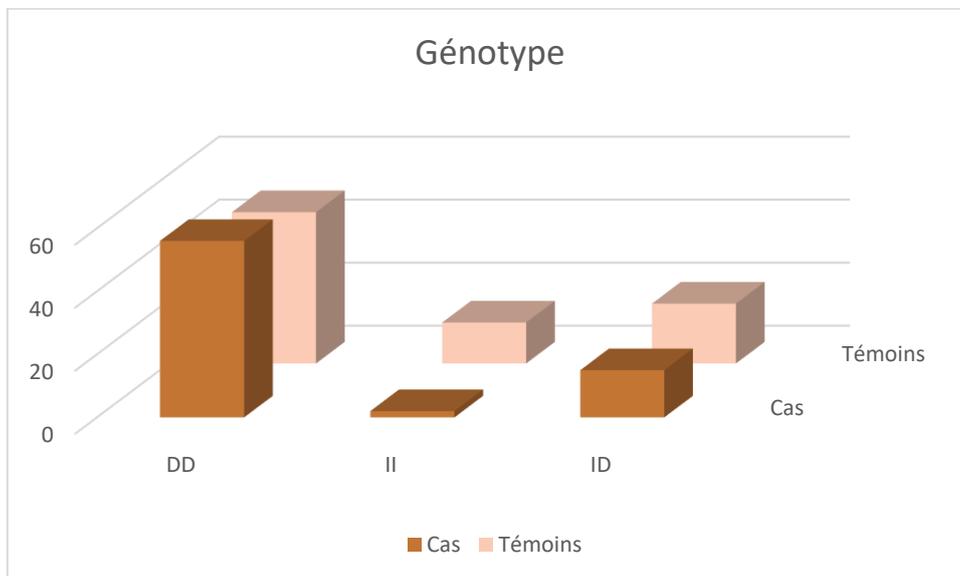


Figure 15 : Répartition des cas et témoins selon le génotype.

Le génotype le plus représenté dans notre population est le génotype DD qui est caractéristique de 67,97% des sujets de l'étude, suivie du génotype ID qui est présent chez 22,22%, puis on retrouve en dernière position le génotype hétérozygote II qui est présent chez 9,80% de la population **(Figure 15)**. On remarque aussi qu'il y a une sur représentation de l'allèle D chez les cas de l'étude, avec une fréquence allélique 79% et une sous-représentation de l'allèle I (21%).

7. Etude d'association entre les paramètres cliniques et diagnostiques :

7.1. Etude d'association entre les antécédents familiaux et le sous type de schizophrénie :

L'étude de la corrélation entre les antécédents familiaux et les sous types de schizophrénie a été réalisée en utilisant le test khi deux, les résultats obtenus après analyse ont donné une valeur de P value égale à 0,627. (**Tableau IV**)

Tableau IV : Etude d'association entre les antécédents familiaux et le sous type de schizophrénie.

S/T de Schizophrénie \ Antécédents Familiaux	Oui	Non	P value
	Paranoïde	16	
Désorganisé	9	18	
Catatonique	1	0	
Indifférencié	1	3	

7.2. Etude d'association entre le mode de début et tentative de suicide :

L'analyse de corrélation entre les tentatives de suicide et le mode de début a été réalisée en utilisant le test khi deux, les résultats obtenus après analyse ont donné une valeur de P value égale à 0.26. (**Tableau V**)

Tableau V : Etude d'association entre Tentative de suicide et mode de début.

Mode de début \ Tentative de suicide	Oui	Non	P value
	Aigu	11	
Progressif	9	32	
Indéterminé	1	5	

7.3. Etude d'association entre la consommation d'alcool et tentative de suicide :

L'analyse de liaison entre la consommation d'alcool et le nombre de suicide a été testée en utilisant le test khi deux, les résultats obtenus après analyse ne montrent aucune corrélation, avec une valeur de *P* value égale à 0.148. (Tableau VI)

Tableau VI : La relation entre Alcool et Nombre de suicide.

Tentative de suicide \ Alcool	Oui	Non	P value
	Une fois ou plus	6	
Aucune	15	53	0,148

7.4. Etude d'association entre la schizophrénie et les tranches d'âges :

L'analyse de liaison entre la schizophrénie et les tranches d'âges a été testée en utilisant le test khi deux, les résultats obtenus après analyse ne montrent aucune corrélation, avec une valeur de *P* value égale à 0.341. (Tableau VII)

Tableau VII : La relation entre la schizophrénie et les tranches d'âges.

Tranches d'âges	Patients	Témoins	P value
[20 ;35]	31	34	0,341
]35 ;45]	24	21	
>45	18	29	

8. Résultats de la régression logistique :

8.1. Résultats de la régression logistique des paramètres sociodémographiques :

Nous avons réalisé les analyses de régression logistique, en procédant à des stratifications au sein de notre population d'étude, ceci après avoir regroupé les sujets de l'étude en fonction des paramètres sociodémographiques de la manière suivante (Tableau VIII) :

Sexe : Dans notre étude le sexe masculin semble apparaitre beaucoup plus par rapport a cette maladie (90,36% d'hommes). Les résultats de la régression ont donné un odds ratio d'une valeur de 0,78 avec une *P* value de 0.719.

Age : Notre population d'étude a une moyenne d'âge de 39,94±11,04. Les résultats de la régression ont donné un odds ratio d'une valeur de 0,95 avec une *P* value de **0.014**.

Tabac : le tabac se présente dans notre population avec 60,24%, en revanche les résultats de la régression ne montrent aucune signification (OR= 1,66 ; *P*= 0,25).

Alcool : l'alcool occupe une grande place avec 18,07% qui rend le test de régression logistique plus au moins significatif (OR= 0,33 ; $p=0,04$).

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

Prédicteurs	Z	Odds Ratio	Seuil de signification (P-value)
Sexe	-0,36	0,78 ; IC [0,2-3,08]	0,719
Tabac	1,15	1,66; IC [0,7-3,95]	0,250
Alcool	-1,95	0,33 ; IC [0,11-0,99]	0,049

8.2.Résultats de la régression logistique du système ABO :

Nous avons réalisé les analyses de régression logistique, en procédant à des stratifications au sein de notre population d'étude, ceci après avoir regroupé les sujets de l'étude en fonction des allèles du système ABO de la manière suivante (**Tableau IX**) :

O vs (A, B, AB) : les porteurs de deux copies de l'allèle O versus le reste de la population, afin de mettre en évidence l'éventuel effet de la présence de l'allèle O en deux copies. Les résultats de la régression ont donné un odds ratio d'une valeur de 1,27 avec une P value de 0.35.

AB vs (A, B, O) : les porteurs du génotype AB versus le reste de la population, le fait de procéder à cette analyse avait un double but, d'abord dans un premier temps de mettre en évidence un éventuel effet du génotype AB sur la survenue de la schizophrénie d'une part, puis dans un deuxième explorer l'effet de l'absence de l'allèle O ; les résultats de la régression logistique ont donné une valeur de l'odds ratio de 0,58 avec un p value de 0,189.

A vs (B, AB, O) : les porteurs de l'allèle A (une et deux copies à a fois) versus le reste de la population d'étude, nous avons voulu analyser l'effet de l'allèle A en procédant de cette manière, l'OR obtenu était de 0,58 et la valeur de p value était de 0.13.

B vs (A, AB, O) : les porteurs de l'allèle B versus les porteurs des autres génotypes, cela nous a permis de tester un éventuel effet de l'allèle B sur a survenue de la schizophrénie les résultats obtenus étaient les suivant (OR= 0,44 ; $P= 0.387$)

Tableau IX : Résultats de l'étude du modèle de régression logistique de l'ABO.

Allèles		Patients N (%)	Témoins N (%)	Modèle	OR [95% CI]	P value
Gene ABO	A+ (AA+AO)	21 (35,6)	20 (48,8)	O vs Tous	0,58[0,26-1,30]	p=0,35
	B+ (BB+BO)	11 (18,6)	3 (7,3)			
	AB	2 (3,4)	3 (7,3)	A+ vs Tous	1,27 [056-2,89]	P=0,13
	O(OO)	25 (42,4)	15 (36,6)			

8.3.Résultats de la régression logistique de l'ACE :

De la même manière, nous avons réalisé les analyses de régression logistique, en procédant à des stratifications au sein de notre population d'étude, ceci après avoir regroupé les sujets de l'étude en fonction des allèles du gène ACE de la manière suivante (**Tableau X**) :

DD vs (ID ; II) les porteurs de deux copies de l'allèle D versus le reste de la population, afin de mettre en évidence l'éventuel effet de la présence de l'allèle D en deux copies les résultats de la régression ont donné un odds ratio d'une valeur de 0,45 avec une P value de 0.02.

II vs DD : les porteurs de deux copies de l'allèle I versus le génotype DD, afin de mettre en évidence l'éventuel effet de la présence de l'allèle I en deux copies. Les résultats de la régression ont donné un odds ratio d'une valeur de 0,13 avec une P value de 0,003.

Tableau X : Résultats de la distribution des génotypes de l'ACE.

Génotypes	CAS	TEMOINS	Total	KHI 2	DL	P value
DD	56	48	104	8,85	2	0,01
ID	15	19	34			
II	2	13	15			
Total	73	80	153			

Tableau XI : Résultats de l'étude du modèle de régression logistique de l'ACE.

Genotypes		Patients N (%)	Témoins N (%)	Modèle	OR [95% CI]	P value
Gene ACE	DD	56 (76,7)	48 (60)	II+iD vs DD	0,45 [0,22-0,92]	p=0,02
	ID	15 (20,6)	19 (23,7)			
	II	2 (2,7)	13 (16,3)	II vs DD	0,13 [0,03-0,61]	P=0,003

En comparant les porteurs de l'allèle I (II+ID) avec les porteurs du génotype de référence, on remarque que le risque de schizophrénie est diminué de moitié avec une valeur de OR de 0,45 [0,22-0,92], ceci est attribué à la présence de l'allèle I dans ce groupe d'individus.

Afin de confirmer cette tendance protectrice nous avons procédé à une régression logistique en analysant les homozygotes II en comparaison avec le groupe de référence constitué des homozygotes DD, les résultats obtenus confirment ceux rapportés précédemment, en effet, en présence de deux copies de l'allèle I le risque est divisé par 6 (OR= 0.13), on note dans ce cas clairement l'effet protecteur de l'allèle I sur la schizophrénie. (**Tableau XI**)

Discussion

Chapitre IV : Discussion

Notre étude de type cas-témoins, a été réalisée sur un échantillon de 83 cas et 83 témoins, dans cette étude nous nous sommes permis d'explorer les aspects épidémiologiques et génétiques de la schizophrénie. 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.

1. L'âge et le sexe :

L'étude a concerné 83 patients, dont la moyenne d'âge est de $39 \pm 11,26$, 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 0,274. La moyenne d'âge obtenue dans notre étude semble supérieure à celle reportée dans la littérature, en effet, l'étude de **(Hui, L. et al. 2014)** (population chinoise) et al a rapporté que la moyenne d'âge des patients était de $27,1 \pm 9,5$ ans. Les moyennes d'âge obtenues dans les études en Turquie et Croatie de **(Kucukali, C. I. et al. 2010)** et **(nadalín, S. et al. 2016)** sont de $42,83 \pm 10,05$ et $40,6 \pm 12,00$ respectivement.

Notre étude a montré que le sexe masculin est le plus touché par la pathologie, avec une fréquence de 87,5%. Nos résultats semblent être en accord avec des recherches précédentes menées par **(Mazaheri, H. et Saadat, M., 2015)** dans la population Iranienne, qui ont trouvé que 73,82% des patients étaient de sexe masculin, de la même manière, l'étude menées par **(Subbiah, V. et al. 2011)** a rapporté une nette prédominance du sexe masculin (66% d'hommes) dans la population nord-Indienne. Ceci s'explique par le fait que les troubles du comportement seraient moins fréquents chez les femmes.

2. Situation socioprofessionnelle :

Sur le plan socioprofessionnel, 80,33% des patients n'exerçaient aucune activité professionnelle. Une étude précédente sur la population Allemande a rapporté des résultats similaires, où 77% des patients schizophrènes étaient sans emploi **(Roick C, 2007)**. La pathologie pourrait être selon les cas la cause ou la conséquence de cette situation socioprofessionnelle.

3. Sous-type de schizophrénie :

Notre étude a révélé que la forme paranoïde de la schizophrénie était la plus retrouvée avec une fréquence de 61,44%, suivie de la forme désorganisée qui est retrouvée chez 32,53% des patients de l'étude ; Le sous type indifférencié chez 4,81% des patients ; Le sous type catatonique est minoritaire, sa fréquence est 1,20%. Le sous type résiduel de schizophrénie n'a pas été retrouvés dans notre échantillon d'étude. L'études de (**Jemli, A. et al. 2017**) en Tunisie montre des résultats presque similaires, en effet, ils ont noté que la majorité des cas, présentaient la forme paranoïde (41,01%) suivie par la forme indifférencié (37,78%) et la forme désorganisée (21,19%). De la même manière, l'étude de (**Subbiah, V. et al. 2011**) en Nord d'Inde a révélé que le sous type paranoïde était le plus retrouvé avec 55% et les formes catatonique et résiduelle avec 11% et 8% respectivement.

4. Mode de début :

Dans notre population d'étude 49,39% des schizophrènes présentent un mode de début progressif, 43,37% ont un mode de début aigu et seulement 7,22% ont un mode indéterminé. Cela s'accorde avec les résultats de l'étude (**Alghbang-Rad et coll ; 1995**) d'Amérique où le début des troubles est qualifié de progressif dans 62% des cas et d'aigu dans 35% des cas. En France, l'étude de (**Libbey E.J.,2003**) montre que les débuts insidieux représentent les formes les plus fréquentes des schizophrénies environ 80%.

5. Habitudes toxiques :

Notre étude a montré que la plupart des patients ont des habitudes toxiques (68,67%). Les principales substances consommées sont, le tabac qui constitue la substance psychoactive la plus retrouvée (60,24%), le cannabis est retrouvé chez 19,27% des consommateurs, et l'alcool avec une fréquence de 18,07%. L'étude de (**nadalin, S. et al. 2016**) montre des taux de tabagisme de 65,91% chez les patients schizophrènes Croates. Dans l'étude de (**Rim G., et al. 2009**) 21% des patients tunisiens 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**). Au Mali, l'étude de (**Ousmane D. 2010**) montre que 52,5 % des patients schizophrènes sont consommateurs des substances toxiques.

6. Antécédents familiaux :

Le facteur héréditaire est très présent dans notre population, 63,84% des patient ont au moins un apparenté au premier degré qui présente une schizophrénie, ceci est en accord avec des études précédentes (**Gottesman et Shields.,1982**) Londres ; (**kendler et al.,1993**) Virginie, Etats Unis ; (**Gorwood et al,2002...**) France, qui montrent que l'hérédité est assez fixe pour la

schizophrénie (autour de 40 à 60%). En Turquie, l'étude de (**Kucukali, C. I. et al. 2010**) rapporte que 45,18% des patients ont des antécédents familiaux.

7. Tentative de suicide :

Lors de notre enquête, nous avons noté que 25,3% des cas participant à l'étude ont déclaré avoir fait au moins une tentative de suicide au cours de leur vie. L'étude de (**Gavaudan 2006**) note que le suicide concerne 9 à 13% des sujets schizophrènes français. L'étude de (**Hulselmans, J. et al. 2009**) en Bretagne, a trouvé que le risque au cours de l'existence de décès par suicide dans la population schizophrène s'élève à 4,9%.

8. Relation entre les antécédents familiaux et les sous types de schizophrénie :

Dans notre enquête, l'analyse de liaison entre les antécédents familiaux et les sous types de schizophrénie semblent ne pas présenter d'associations significatives ($p = 0,62$), ceci est en accord avec l'étude japonaise de (**Shinozaki, Y. et al., 2011**) qui ne rapporte aucune association significative entre les antécédents familiaux et la schizophrénie. Nous avons également constaté l'absence d'études qui examinent simultanément les antécédents familiaux et les sous de schizophrénie.

9. Relation entre tentative de suicide et le mode de début de schizophrénie :

Nous n'avons noté aucune corrélation entre tentative de suicide et le mode de début de schizophrénie dans notre étude ($P=0,26$). En Bretagne, l'étude de (**Hulselmans, J. et al. 2009**) rapporte qu'un tiers des patients mentionnent des idées suicidaires lors de l'hospitalisation aiguë.

10. Relation entre l'alcool et tentative de suicide :

L'analyse de liaison entre l'alcool et le suicide a donné une valeur de P value égale à 0.14, cette valeur reste non significative. Ces résultats sont contradictoires avec les études de (**Hawton K. et al., 2005**) qui ont montré que l'abus des substances est un facteur de prédiction du suicide présent 3,21 fois plus chez les schizophrènes britanniques. En Tunisie, l'étude de (**Rim G. et al., 2009**) a également montré que la consommation d'alcool augmente le risque de suicide de 10%.

11. Relation entre la schizophrénie et l'âge :

Les résultats n'ont montré aucune corrélation entre la schizophrénie et les tranches d'âges. Dans l'étude chinoise de (**Hui, L. et al. 2015**), l'âge n'était pas significativement différent chez les patients et témoins sains ($p=0,65$).

12. Relation entre la schizophrénie et les paramètres sociodémographiques :

Sexe : Les résultats de la régression n'ont montré aucune significativité selon le sexe, un odds ratio d'une valeur de 0,78 avec une *P* value de 0.719. L'étude de (hui, L. et al. 2015) (Chine) montre que les patients et les sujets témoins différaient significativement selon le sexe ($p < 0,001$).

Tabac : le tabac se présente dans notre population avec une fréquence de 60,24%, en revanche les résultats de la régression ne montrent aucune significativité (OR= 1,66 ; $P = 0,25$). L'étude japonaise de (Shinozaki, Y., et al., 2011) montre qu'il y a une association significative entre le tabagisme et la schizophrénie ($p = 0,001$).

Alcool : L'alcool occupe une grande place avec une fréquence de 18,07%, l'analyse de régression logistique donne une valeur de OR de 0,33 ; $p = 0,04$. Des résultats similaires sont retrouvés dans l'étude américaine de (Pescosolido, B. A., et al., 2010) qui rapporte une association significative entre l'alcool et la schizophrénie.

13. La structure génétique de notre population d'étude :

- **Les fréquences de groupes sanguins :**

Plusieurs études ont été consacrées à l'étude de la répartition des groupes sanguins ABO et/ou Rhésus dans le Monde.

Au terme de notre étude nous concluons que les groupes du système ABO prédominaient dans l'ordre décroissant suivant : groupe A, groupe O, groupe B et groupe AB.

Dans la population générale, la distribution du groupage montre des fréquences élevées des génotypes porteurs de l'allèle A, c'est-à-dire AA et AO (41%), au même niveau le génotype OO (40%) par rapport aux fréquences des autres génotypes 'BB, BO' et AB (14% et 5% respectivement).

Nos résultats indiquent une fréquence des groupes A, B, AB et O comparables aux fréquences trouvées dans les études algériennes antérieures (Aireche H., et al. 1995) (Deba.T., 2017). Ces fréquences sont aussi proches de celles des pays du pourtour méditerranéen (Maroc, Tunisie) (AYAD N, 2019) (Hmida S., et al., 1994).

L'Algérie comme toutes les populations étudiées présentent des fréquences alléliques du groupe O et A nettement supérieure par rapport à l'allèle B.

L'allèle O a une prévalence plus élevée en Algérie, au Maroc, en Tunisie et en Afrique noire comparativement à celle trouvée en Europe. **(Boufrioua El G., et al. 2020)**

- **Les fréquences alléliques et génotypiques de l'ACE :**

Dans la population générale, la distribution des trois génotypes possibles de l'ACE, montre des fréquences élevées des génotypes porteurs de l'allèle D, c'est-à-dire DD et ID (67,97% et 22,22 % respectivement) par rapport aux fréquences du génotype II (9,80%). La fréquence du génotype DD est de trois fois plus que celle du génotype ID. Ce résultat est en accord avec les données des études **(Salem, A., et Batzer, M. A. 2009)** faites en trois populations arabes (Egyptiens, Jordaniens et Syriens), en Serbie **(Stankovic et al., 2011)** et en Pologne **(Eider et al., 2013)** dans lesquelles les fréquences du génotype DD sont deux fois plus que celle du génotype ID.

La fréquence de l'allèle D de notre population d'étude (0,79) est similaire des résultats d'une précédente étude sur une population algérienne où la fréquence est de 0,73 **(Comas D., et al. 2000)**. Dans les populations arabes on observe aussi que la fréquence d'allèle D est comparable avec la fréquence de notre population, en Tunisie (0,76), au Maroc (0,73) **(Comas D., et al. 2000)**, en Egypte (0,72) **(Ulu A.,2006)**, en Jordanie (0,66) **(Salem, A., et Batzer, M. A. 2009)** et en Emirates **(Frossard PM., 1997)**.

Les fréquences de l'allèle D sont relativement faibles (0,51 ; 0,15) dans les populations asiatiques dont la population caucasienne a une fréquence d'allèle D de 0,51 **(Barley J., et al. 1994)**, en Inde présente (0,46 ; 0,15) **(Saha N., et al. 1996)** **(Barley J., et al. 1994)**, en Japon présente (0,35 ; 0,33) **(Nomura H., et al. 1994)** **(Kario K., et al. 1997)** et en Chine présente 0,29 **(Lee EJ., 1994)**.

Les samoans indiens et les aborigènes australiens présentent les fréquences les plus faibles au monde (0,09 et 0,03 respectivement) **(Barley J., et al. 1994)** **(Lester S., et al. 1999)**.

Par rapport à d'autres groupes géographiques, la fréquence de l'allèle D dans les populations arabes est parmi les le plus élevé signalé.

14.Relation entre la schizophrénie et le système ABO :

Les résultats n'indiquent aucune corrélation entre le groupe sanguin et la schizophrénie, cependant on a noté une sur représentation des groupe A et groupe O chez les patients schizophrènes de l'étude. Ce constat est concordant avec les résultats des études précédentes (**Master,1967**) Angleterre, (**Ekstron et Andeson.,1959**) et (**peterfy et al,1976**) Canada. D'autre études (**Czechowicz et al,1972**), (**Irvine et al,1965**) (**medlewicz et al,1974**) Canada, observent qu'il y a une sous-représentation du groupe O et sur-représentation du groupe A suggérant une corrélation entre le groupe sanguin et la schizophrénie. La petite taille de notre échantillon, ne nous permet pas de tirer des conclusions hâtives quant à la présence ou non d'éventuelles associations avec les allèles des groupes sanguins.

15.Relation entre la schizophrénie et le gène ACE :

Même si nous n'avons pas réussi à mettre en évidence l'effet délétère de l'allèle D, nous avons néanmoins trouvé que le génotype II, diminuait significativement le risque de schizophrénie par rapport au génotype majoritaire DD.

En comparant les porteurs de l'allèle I (II+ID) avec les porteurs du génotype de référence DD, on remarque que le risque de schizophrénie est diminué de moitié, ceci est attribué à la présence de l'allèle I dans ce groupe d'individus. En présence de deux copies de l'allèle I chez les homozygotes (II) le risque est divisé par 6 (OR= 0.13), on note clairement l'effet protecteur de l'allèle I contre la schizophrénie. Les études de (**Hui, L. et al. 2015**) Chine, (**Kucukali, C. I. et al. 2010**) Turquie et (**Subbiah, V. et al. 2011**) Nord d'Inde ont trouvé des résultats similaires, l'allèle I semble être protecteur contre développement de schizophrénie. De plus, l'étude iranienne de (**Mazaheri, H. et Saadat, M., 2015**) a montré que le génotype II de polymorphisme I/D du gène *ACE* a un effet protecteur pour la schizophrénie pour les femmes.

À l'heure actuelle, le mécanisme par lequel l'allèle I ou le génotype II protège contre la schizophrénie n'a pas encore été entièrement compris. Des études antérieures ont montré que les personnes présentant le génotype DD ont une activité plus élevée de l'ACE que les personnes présentant les génotypes ID ou II (**Rigat et al., 1990**), et une activité plus élevée de l'ACE a été associée aux patients atteints de schizophrénie (**Wahlbeck et al., 1993**), ce qui peut impliquer un lien potentiel entre le génotype DD et la présence de schizophrénie.

Dans une population espagnole, une étude a même montré un effet protecteur de l'allèle D contre le développement de la schizophrénie (**Crescenti et al., 2009**). Ces divergences peuvent être liées aux différences d'origine ethnique.

Outre les différences interethniques, plusieurs autres facteurs peuvent également expliquer ces résultats divergents, comme les effets de l'hétérogénéité du diagnostic de la schizophrénie et la stratification de la population.

*Conclusion et
perspectives*

Conclusion et perspectives :

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

Malgré la limite du temps dans la réalisation de nos travaux et les difficultés rencontrées dans l'analyse de l'ADN, j'ai pu apporter des données actualisées concernant la population de Tlemcen, où les références manquent sérieusement.

J'ai observé que le facteur héréditaire est très présent dans notre population, 63,84% des patients ont au moins un apparenté au premier degré qui présente une schizophrénie.

Aussi, mon étude m'a permis de démontrer que la plupart des patients ont des habitudes toxiques, essentiellement, l'alcool qui a un rapport significatif avec la schizophrénie dans notre population.

Mes résultats soutiennent l'idée que l'allèle I du gène *ACE* est un facteur de protection important pour la schizophrénie. Hors, des investigations supplémentaires sont nécessaires pour comprendre les mécanismes moléculaires pouvant expliquer l'effet protecteur suggéré de l'allèle I contre la schizophrénie.

Ce qui laisse comme perspectives pour notre travail, de poursuivre la recherche en augmentant l'échantillon d'étude et de poursuivre l'étude génétique que nous avons initié pour pouvoir confirmer les réponses sur la prédisposition génétique chez les schizophrènes, sans minimiser pour autant les facteurs sociaux et familiaux qui jouent un rôle important dans la genèse de cette maladie, afin de valoriser nos résultats sous forme de publications et/ou de communications internationales.

*Références
bibliographiques*

Références bibliographiques:**A**

Ahmad Yusof, H. and Che Muhamed, A. M. (2021) ‘Angiotensin-converting enzyme (ACE) insertion/deletion gene polymorphism across ethnicity: a narrative review of performance gene’, *Sport Sciences for Health*, 17(1), pp. 57–77. doi: 10.1007/s11332-020-00712-9.

Aireche H, Benabadji M. Kell and xg gene frequencies in Algeria. *Gene Geogr.* December 1995;9(3):177- 184.

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

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

AMAR BENSABER Moundir; BASSAID Meriem. *Schizophrénie et trouble dépressif : Comorbidité.*

Annika Hult, Studies of the ABO and FORS histo-blood group systems: Focus on flow cytometric and genetic analysis. PhD Thesis, Lund University, 2013.

Arinami, Tadao; Li, Liming; Mitsushio, Hiroshi; Itokawa, Masanari; Hamaguchi, Hideo; Toru, Michio (1996) ‘An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin converting enzyme gene is associated with both brain substance P contents and affective disorders’, *Biological Psychiatry*, 40(11), pp. 1122–1127. doi: 10.1016/S0006-3223(95)00597-8.

AYAD Nissrine. Prévalence des groupes sanguins au centre de transfusion sanguine à l’HMA Marrakech (à propos de 10 000 cas). Thèse de doctorat 2019.

Azzeddine Ratiba, "Comorbidité schizophrénie addiction au cannabis," Université d'Oran 1- Ahmed Ben Bella, Thèse de doctorat en sciences médicales 2012.

B

Barley J, Blackwood A, Carter ND, Crews DE, Cruickshank JK, Jeffery S, Ogunlesi AO, Sagnella GA: Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism: association with ethnic origin. *J Hypertens* 1994, 12:955-957.

Baskan, Neslihan Meric;Basaran, Ayse; Yenilmez, Cinar ; Kurt, Hulyam; Ozdemir, Figen; Gunes,; Hasan Veysi (2010) ‘Investigation of association between angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism frequency in Turkish patients with schizophrenia’, *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 14(6), pp. 753–757. doi: 10.1089/gtmb.2010.0064.

BAUD Patrick. CONTRIBUTION A L’HISTOIRE DU CONCEPT DE SCHIZOPHRENIE. Thèse pour obtenir le grade de Docteur en médecine. La Faculté de Médecine de l’Université de Genève. Thèse no 10339. 2003.

Bjorkholm E. (1984). blood group distribution in women with ovarian cancer. *International Journal of Epidemiology*, 13 (1) : 15-17.

Bossé Y., J.P.Després,C.Bouchard,L.Pérusse,M.C.Vohl,Theperoxisome proliferator-activatedreceptoralphaL162Vmutationisassociatedwith reduced adiposity, *Obes.Res.*11(2003)809–816.

BOUABSA Hasna. Association du polymorphisme I/D du gène ACE et la schizophrénie. Mémoire présenté en vue de l’obtention du diplôme de Master. Constantine, 2019

Boufrioua El Ghali, Oujidi Mohammed, Yahyaoui Hicham, Ait Ameer Mustapha. Les fréquences phénotypiques et génotypiques des systèmes ABO et Rh dans la population marocaine : expérience du Service de Transfusion de l'Hôpital Militaire Avicenne, Marrakech. PAMJ-CM. 09 Apr 2020. 2(140)

C

Cardno AG, Gottesman II. Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to Star Wars Mx and functional genomics. *Am J Med Genet* 2000; 97:12-7.

Chaumette, B., Kebir, O. and Krebs, M. O. (2017) 'Génétique et épigénétique de la schizophrénie et des psychoses', *Biologie Aujourd'hui*, 211(1), pp. 69–82. doi: 10.1051/jbio/2017015.

Cheng, L., Guan, Y., Li, L., Legerski, R.J., Einspahr, J., Bangert, J., Alberts, D.S., Wei, Q., 1999. Expression in normal human tissues of five nucleotide excision repair genes measured simultaneously by multiplex reverse transcription-polymerase chain reaction. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 8, 801–807.

Chia LG, Liu LH. Parkinson's disease in Taiwan: an analysis of 215 patients. *Neuroepidemiology* 1992 ;11 :113-20.

Comas D, Calafell F, Benchemsi N, Helal A, Lefranc G, Stoneking M, 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 Straits. *Hum Genet* 2000, 107:312-319.

Crescenti A, Gasso P, Mas S, Abellana R, Deulofeu R, Parellada E, Bernardo M, Lafuente A (2009) Insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with schizophrenia in a Spanish population. *Psychiatry Res* 165:175–180.

Crisan and Carr; D Crisan, J Carr - The Journal of molecular diagnostics: JMD, 2000 - ncbi.nlm.nih.gov, (2000) Angiotensin I-converting enzyme: genotype and disease Associations

Czechowicz, A. S., & Pamnany, L. (1972). ABO BLOOD GROUPS AND THE ÆTIOLGY OF SCHIZOPHRENIA. *Medical Journal of Australia*, 1(24), 1252–1254. doi:10.5694/j.1326 5377.1972.tb116533.x

D

Dalery J, d'Amato T, Saoud M. Pathologies schizophréniques. Paris : Médecine sciences publications-[Lavoisier] ; 2012.

Dang W., Zhang Q., Zhu Y.S., Lu X.Y., 2014. The evidence for the contribution of the autism susceptibility candidate 2 (AUTS2) gene in heroin dependence susceptibility. *J. Mol. Neurosci.* 54(4), 811–819. doi:10.1007/s12031-014-0421-5

Deba.T. Etude du génotype du système ABO dans la population de l'Ouest de l'Algérie. Université d'Oran ,17 janvier 2017.

Demily C, Thibaut F. Facteurs de risque environnemental à la schizophrénie. *Annales Médico Psychologiques* (2007)

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

E

Eider J, Cieszczyk P, Ficek K, Leonska-Duniec A, Sawczuk M, Maciejewska- Karlowska A, et al. The association between D allele of the ACE gene and power performance in Polish elite athletes. *Science & Sports.* 2013; 28: 325-330.

Ekstron et Andeson larsen, K.: Schizophrenia and blood groups (Schizophreni og blodtyper). *Nord. Psychiat. Med.*, 13 : 280-282, 1959 (in Danish).

F

Flavell DM, Pineda Torra I, Jamshidi Y, Evans D, Diamond JR, Elkeles RS, et al. Variation in the PPAR α gene is associated with altered function in vitro and plasma lipid concentrations in type II diabetic subjects. *Diabetologia* 2000;43:673-80.

Franchini. M, Bonfanti. C, Evolutionary aspects of ABO blood group in humans. *Clinica Chimica Acta* 444 (2015) 66-71.

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

G

Gates MA, Wolpin BM, Cramer DW, Hankinson SE, Tworoger SS. ABO blood group and incidence of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer* 2011 ;128 :482-6

Gavaudan. G, Besnier. N, Lançon. C, Suicide and schizophrenia :risk evolution and prevention, *Annales Médico Psychologique* 164 (2006) 165-175.

Geschwind D.H., Flint J., (2015) Genetics and genomics of psychiatric disease. *Science*, 349, 1489–1494.

Giraud, J M Korach, G Andreu, C Locaze, M Vaicle, F Schooneman, and L Guille-vin. Les bases immunologiques de la transfusion. *Transfusion clinique et biologique*, 9(3) :163-167, 2002.

Goodman AB. Three independent lines of evidence suggest retinoids as causal to schizophrenia. *S A* 1998; 95:7240-4.

Gorwood, P., Dubertret, C., & Hamdani, N. (2002). Schizophrénie et génétique : concepts et évidences. *L'Évolution Psychiatrique*, 67(1), 113–121.

Gottesman et Shields, J. (1982). *Schizophrenia: The epigenetic puzzle*. Cambridge: Cambridge university press.

Goudemand et Salmon, *Immuno-hématologie et immunogénétique*. Flammarion Médecine-Science, 1980.

GUEMATI Sofiane, La question du transfert dans la schizophrénie simple. A propos de deux cas cliniques. Au centre de consultation psychiatrique d'IHEDADEN. Mémoire de fin d'études en vue d'obtention du diplôme Master II. 2014

H

Haute couverture S, limosin F, Rouillon F.Épidémiologie des troubles schizophréniques. Press Med. (Elsevier Masson, Paris), 2006; 35:461-8

Hawton K, Sutton L, Haw C, Sinclair J, Deeks J. Schizophrenia and suicide: systematic review. *British Journal of Psychiatry* 2005;187:9-20.

Hmida S, Maamar D, Mojaat N, Abid S. Polymorphisme du système ABO dans la population tunisienne. *Transfusion Clinique et Biologique*. 1994;1(4):292- 294.

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.

Hulselmans, J., Lecompte D., De Bleeker E., De Hert M., Janssen F., Vandendriessche F., Mertens C., Peuskens J., Hellebuyck H., Wampers M., (2009) 'Schizophrénie et comportement suicidaire', 14.

I

Igasman,et.. al., J.F.allilaire .Psychiatrie. L.Karila, syndromes schizophréniques,287. 2009
Illi, Ari; Kampman, Olli; Anttila, Sami; Roivas, Markus; Mattila, Kari M.; Lehtimäki, Terho; Leinonen, Esa (2003) 'Interaction between angiotensin-converting enzyme and catechol-O-methyltransferase genotypes in schizophrenics with poor response to conventional neuroleptics', *European Neuropsychopharmacology*, 13(3), pp. 147–151. doi: 10.1016/S0924-977X(02)00176-1.

in schizophrenia and alcohol dependence: possible haplotype association of nuclear-related receptor 1 gene to alcohol dependence. *Am J Med Genet* 2002;114:15-23.

Irvine et al, D. G., Miyashita, H.: Blood types in relation to depression and schizophrenia. *Can. Med. Assoc. J.*, 92: 611-614,1965

Ishiguro H, Okubo Y, Ohtsuki T, Yamakawa-Kobayashi K, Arinami T. Mutation analysis of the retinoid X receptor beta, nuclear-related receptor 1, and peroxisome proliferator-activated receptor alpha genes

J

Jean-Jacques Lefrère and Philippe Rouger. Pratique nouvelle de la transfusion san- guine. ELSEVIER MASSON, 2010.

Jemli, Achraf ;Inoubli, Oumaima; Trifa, Fatma ; Mechri, Anouar ; Zaafrane, Ferid ;Gaha, Lotfi ; Jrad, Bisma Bel Hadj (2017) 'IFNGR2 genetic polymorphism associated with sex-specific paranoid schizophrenia risk', *Nordic Journal of Psychiatry*, 71(1), pp. 42–47. doi: 10.1080/08039488.2016.1216595.

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

Jenkins TA, Mendelsohn FA, Chai SY (1997). Angiotensin-converting enzyme modulates dopamine turnover in the striatum. *J Neurochem*, 68:1304-1311.

Jeunemaitre X and Gimenez-Roqueplo AP. [Genetics and arterial hypertension : 3 approaches to decode a complex disease]. *Bull Acad Natl Med* 2002; 186: 1595-1606.

Julien-Daniel Guelfi and Frédéric Rouillon, Manuel de Psychiatrie.: Elsevier Masson SAS, 2007.

K

Kacha Farid, "Le schizophrène peut avoir une vie socialement adaptée,"Santé Mag, no. 43, Septembre 2015

Kario K, Kanai N, Nishiuma S, Fujii T, Saito K, Matsuo T, Matsuo M, Shimada K: Hypertensive nephropathy and the gene for angiotensin-converting enzyme. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997, 17:252-256.

KATZ Julien, SCHIZOPHRENIE ET AUTISME : ETUDE COMPARATIVE EN NEUROIMAGERIE, THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE Discipline : Médecine Spécialisée (Psychiatrie), 2015

kendler et al,Kendler KS, Diehl SR. The genetics of schizophrenia: a current, genetic-epidemiologic perspective. *Schizo Bull* 1993 ; 19 : 261- 85

Kitson AP, Stroud CK, Stark KD. Elevated production of docosahexaenoic acid in females: potential molecular mechanisms. *Lipids* 2010;45:209-24.

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

Lalonde, P. (1999). Schizophrénies. Dans P. Lalonde, J. Aubut, & F. Grunberg (Éds), *Psychiatrie clinique : une approche bio-psycho-social. Tome 1 : introduction et syndromes cliniques* (pp. 242-285). Montréal, QC : Gaëtan Morin éditeur.

LE BAR Maud, MAHOUE Chloé. Schizophrénie et orthophonie : Évaluation des compétences pragmatiques, par le protocole MEC, de patients adultes schizophrènes. Comparaison avec des patients présentant d'autres pathologies psychiatriques. 2011

Lee EJ: Population genetics of the angiotensin-converting enzyme in Chinese. *Br J Clin Pharmacol* 1994, 37:212-214.

Lefrère et Rouger. Pratique nouvelle de la transfusion Sanguine. ELSIVIER MASSON, 2010.

Lester S, Heatley S, Bardy P, Bahnisch J, Bannister K, Faull R, Clarkson A: The DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene occurs in very low frequency in Australian Aborigines. *Nephrol Dial Transplant* 1999, 14:887-890.

Libbey Eurotext John, Selon la conférence de consensus sur les schizophrénies débutantes, 23 et 24 janvier 2003. Paris : p. 404.

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

Loua. A, Lamah. M.R., Haba. N.Y., Camara. M. (2007). Fréquences des groupes sanguins ABO et Rhésus D dans la populaion guinéene. *Transfusion Clinique et Biologique* 14 : 435-439.

M

Master, A. B. : The distribution of blood groups in psychiatric illness. *Br. J. Psychiatry* 113 : 1117, 1957.

Masuyer G, Yates CJ, Sturrock ED, Acharya KR (2014). Angiotensin-I converting enzyme (ACE): structure, biological roles, and molecular basis for chloride ion dependence. *Biol Chem*, 395:1135-1149.

Mazaheri, H. and Saadat, M. (2015) 'Association between insertion/deletion polymorphism in angio-tension converting enzyme and susceptibility to schizophrenia', *Iranian Journal of Public Health*, 44(3), pp. 369–373.

McGue M, Gottesman II. The genetic epidemiology of schizophrenia and the design of linkage studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1991; 240 : 174-181.

Medlewicz et al., Massart-Guiot, T., Wilmotte, J., Fleiss, I. L.: Blood groups in manicdepressive illness and schizophrenia. *Dis. Nerv. Syst*, 35: 39-41,1974.

Meerabux, Joanne; Iwayama, Yoshimi; Sakurai, Takeshi; Ohba, Hisako; Toyota, Tomoko; Yamada, Kazuo; Nagata, Ruby; Irukayama-Tomobe, Yoko; Shimizu, Hiromitsu; Yoshitsugu, Kiyoshi; Ohta, Katsuya; Yoshikawa, Takeo. (2005) 'Association of an orexin 1 receptor 408Val variant with polydipsia-hyponatremia in schizophrenic subjects', *Biological Psychiatry*, 58(5), pp. 401–407. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.04.015.

MÉMOIRE DE FIN D'ETUDES EN MEDECINE.2017

Meo, S.A., Rouq, F.A., Suraya, F. et Zaidi, S.Z. (2016). Association of ABO and Rh blood groups with type 2 diabetes mellitus. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 20 (2) : 237-242.

Monestès JL. La schizophrénie mieux comprendre la maladie et mieux aider la personne : Odile Jacob, 2008, 208p.

N

- 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. (2016). *The insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene and nicotine dependence in schizophrenia patients. Journal of Neural Transmission, 124(4), 511–518.* doi:10.1007/s00702-016-1670-y
- Nadalín, Sergej ;** Buretić-Tomljanović, Alena ; Rebić, Jelena ; Pleša, Ivana ; Šendula Jengiđ. (2016) 'An association between the PPAR α -L162V polymorphism and nicotine dependency among patients with schizophrenia', *Comprehensive Psychiatry, 70*, pp. 118–124. doi: 10.1016/j.comppsy.2016.07.004.
- Nevid JS**, Spencer A, Rhatus Beverly A, Greene. Psychopathologie. France :
- Nomura H**, Koni I, Michishita Y, Morise T, Takeda R: Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in haemodialysis patients. *Lancet* 1994, 343:482-483.
- Norton N**, Williams HJ, Dwyer S, Ivanov D, Preece AC, Gerrish A, Williams NM, Yerassimou P, Zammit S, O'Donovan MC, Owen MJ: No evidence for association between polymorphisms in GRM3 and schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2005; 5: 23.

O

- Odou P**, Robert H. Traitement des schizophrénies. Pathologie neurologique et psychiatrique chap. 43. Pharmacie clinique et thérapeutique. Elsevier Masson 3ème édition. paris: 2012.
- Ogasawara Kenichi**, Makoto Bannai, Naruya Saito, Ryuichi Yabe, Kenichi Nakata, Michiko Takenaka, Kiyoshi Fujisawa, Makoto Uchikawa, Yoshhide Ishikawa, Takeo Juji, et al. Extensive polymorphism of ABO phenotype. *Human genetics, 97(6) :777-783,1996.*
- Ousmane DIN**, Approche épidémiologique de la schizophrénie au service de psychiatrie du CHU du Point G, Interdit, thèse pour le diplôme d'état en médecine, Université du Mali, 2010.
- Ouyang, Wen Chen;** Wang, Ying Chieh; Hong, Chen Jee; Cheng, Chih Ya; Tsai, Shih Jen (2001) 'Association study of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism with schizophrenia and polydipsia', *Neuropsychobiology, 44(1), pp. 31–35.* doi: 10.1159/000054911.
- Ozsoy, F. et al.** (2020) 'Effect of AUTS2 gene rs6943555 variant in male patients with schizophrenia in a Turkish population', *Gene, 756.* doi: 10.1016/j.gene.2020.144913.

P

- Pearson Education, 2009, 428p
- Pescosolido, B. A.**, Martin, J. K., Long, J. S., Medina, T. R., Phelan, J. C., & Link, B. G. (2010). "A Disease Like Any Other"? A Decade of Change in Public Reactions to Schizophrenia, Depression, and Alcohol Dependence. *American Journal of Psychiatry, 167(11), 1321–1330.* doi:10.1176/appi.ajp.2010.09121743
- Peterfy G.,Solyom, L.**, Kendall, A. G., &Turcan, M. (1976). The Relationship between Abo Blood Groups and Schizophrenia: A Report of Negative Findings. *Canadian Psychiatric Association Journal, 21(5), 303–307.*
- Ping Yip Shea.**Single- tube multiplex PCR-SSCP analysis distinguishes 7 common ABO alleles and readily identifies new alleles. *Blood, 95(4) :1487-1492,2000*

Pinkston, J.A. et Cole P. (1996). ABO blood groups and salivary gland tumors (Alabama, United States). *Cancer Causes Control*, 7 (6) : 572-574

R

Renvoize EB. ABO blood groups in Alzheimer's disease. *Age Ageing* 1985 ;14 ;43-5.

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

Rim Ghachem, Afif Boussetta, Ahmed Benasr, Nejia Oumaya, Suicide et pathologie mentale à Tunis : étude rétrospective sur 12 ans à l'hôpital Razi. Dans L'information psychiatrique 2009/3 (Volume 85), pages 281 à 295

Roick C, FRITZ-WIEACKER A, MATSCHINGER H, HEIDER D, SCHINDLER J, et al, Health habits of patients with schizophrenia *Soc. Psychiatry. Psychiatr. Epidemiol.*, 2007, 42, pp. 268-276.

Rouillon F. Epidémiologie des troubles psychiatriques. *Annales Médico Psychologiques* 2008 ;166 : 63–70

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

S

Saha N, Talmud PJ, Tay JS, Humphries SE, Basair J: Lack of association of angiotensin-converting enzyme (ACE). Gene insertion/deletion polymorphism with CAD in two Asian populations. *Clin Genet* 1996, 50:121-125.

Salem, A., & Batzer, M. A. (2009). *High frequency of the D allele of the angiotensin-converting enzyme gene in Arabic populations. BMC Research Notes*, 2(1), 99. doi:10.1186/1756-0500-2-99

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-directeur-regional-de-loms-pour-lafrique-a-loccasion-de-la-journee-mondiale-de-la-sante-mentale-2014.html>

Schumann G., Coin L.J., Lourdasamy A., et al., 2011. Genome-wide association and genetic functional studies identify autism susceptibility candidate 2 gene (AUTS2) in the regulation of alcohol consumption. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 108(17), 7119–7124. doi:10.1073/pnas.1017288108

Segman, Ronnen H. ; Shapira, Yami; Modai, Ilan; Hamdan, Adnan; Zislin, Joseph; Heresco-Levy, Uriel; Kanyas, Kyra; Hirschmann, Shmuel; Karni, Osnat; Finkel, Boris; Schlafman, Michael; Lerner, Arturo; Shapira, Baruch; Macciardi, Fabio; Lerer, Bernard (2002) 'Angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism: Case-control association studies in schizophrenia, major affective disorder, and tardive dyskinesia and a family-based association study in schizophrenia', *American Journal of Medical Genetics - Neuropsychiatric Genetics*, 114(3), pp. 310–314. doi: 10.1002/ajmg.10255.

Shields J, Gottesman II. Obstetric complications and twin studies of schizophrenia: clarifications and affirmations. *Schizophr Bull.* 1977; 3 : 351-354.

Shinozaki, Y., Nakao, M., Takeuchi, T., & Yano, E. (2011). *Relationship between Smoking and Family History of Smoking in Schizophrenia Patients. The International Journal of Psychiatry in Medicine*, 41(2), 203–214. doi:10.2190/pm.41.2.h

Siransy. L.K, Z.Y. Nanga, F.S. Zaba, N.Y. Tufa, S.R. Dasse ABO/Rh blood groups and risk of HIV infection and Hepatitis B among blood donors of Abidjan, Côte D'ivoire. *Eur. J. Microbiol. Immunol.*, 18 (2015), pp. 205-209.

Slater, G., Itzkowitz, S., Azar, S. et Aufses, A.H.Jr. (1993). Clinicopathologic correlations of ABO and Rhesus blood type in colorectal cancer. *Diseases of the Colon & Rectum*, 36 (1) : 5 - 7.

Song Gwan Gyu and Lee Young Ho, The insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme and susceptibility to schizophrenia or Parkinson's disease: A meta-analysis. *Journal of the Renin-AngiotensinAldosterone System* 2015, Vol. 16(2) 434 –442

Stankovic S, Stankovic A, Asanin M, Jovanovic-Markovic Z, Alavantic D, Majkic-Singh N. Angiotensin I - Converting Enzyme Gene Polymorphism and Activity in Patients with Ischemic Stroke. *EJIFCC*. 2011 Jan 3; 21(4):108–17.

Stefansson H, Sarginson J, Kong A, Yates P, Steinthorsdottir V, Gudfinnsson E, Gunnarsdottir S, Walker N, Petursson H, Crombie C, Ingason A, Gulcher JR, Stefansson K, St Clair D: Association of neuregulin 1 with schizophrenia confirmed in a Scottish population. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 83–87.

Strang., RR, ABO blood groups in parkinson's disease. *APMIS* 1965;65 :653

Subbiah, V. et al. (2011) 'Angiotensin Converting Enzyme Gene Insertion/Deletion Polymorphism: Case-Control Association with Schizophrenia in a North Indian Population', *Journal of Molecular Biomarkers & Diagnosis*, 02(01), pp. 5–7. doi: 10.4172/2155-9929.1000105.

Sugasawa, K., Ng, J.M., Masutani, C., Iwai, S., van der Spek, P.J., Eker, A.P., Hanaoka, F., Bootsma, D., Hoeijmakers, J.H., 1998. Xeroderma pigmentosum group C protein complex is the initiator of global genome nucleotide excision repair. *Mol. Cell* 2, 223–232.

Sultan Ayoub Meo, FaryalSuraya, Badar Jamil, Fwziah AlRouq, Anusha SultanMeo, KamranSattar, Mohammad JavedAnsari, Saleh A.Alasiri. Association of ABO and Rh blood groups with breast cancer. *Saudi Journal of Biological Sciences*. November 2017, P 1609-1613.

T

Taghipour, N., Saadat, I. and Saadat, M. (2019) 'Association between polymorphisms of Xeroderma pigmentosum complementation group C gene (XPC) and susceptibility to schizophrenia', *Gene*, 695, pp. 99–100. doi: 10.1016/j.gene.2019.02.018.

Tanikawa, Y. Urabe, K. Matsuo, M. Kubo, A. Takahashi, H. Ito, K. Tajima, N. Kamatani, Y. Nakamura, K. Matsuda A genome-wide association study identifies two susceptibility loci for duodenal ulcer in the Japanese population. *Nat. Genet.*, 44 (2012), pp. 430-43.

Tiret L, Rigat B, Visvikis S, Breda C, Corvol P, Cambien F, Soubrier F: Evidence, from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. *Am J Hum Genet* 1992;51:197–205

Tursen, U., Tiftik, E.N., Unal, S., Gunduz, O., Kaya, T.I., Camdeviren, H. et Ikizoglu, G. (2005). Relationship between ABO blood groups and skin cancers. *Dermatology Online Journal*, 11 (3) : 44.

Ulu A, Elsobky E, Elsayed M, Yýldýz Z, Tekin M, Akar N: Frequency of five thrombophilic polymorphisms in the Egyptian population. *Turkish Journal of Hematology* 2006, 23:100-103.

W

Wahlbeck K, Rimón R, Fyhrquist F. 1993. Elevated angiotensin-converting enzyme (kininase II) in the cerebrospinal fluid of neuroleptic-treated schizophrenic patients. *Schizophre* 9: 77–82.

Wolpin BM, Chan AT, Hartge P, et al, ABO blood group and the risk of pancreatic cancer. *J Natl Cance Inst* 2009 ;101 :424-31.

Y

YAMAMOTO F., CLAUSSEN H., WHITE T., MARKEN J. et HAKAMORI S.I., 1990. Moléculaire genetic basis of the histo blood group AB O system. *Nature*, 345: 229-233.

Yamamoto Fumi-ichiro, Patrica D McNeill, and Sen-itiroh Hakomori. Genomic organization of human histo-blood group ABO genes. *Glycobiology*, 5(1) :51-58, 1995.

Z

Zawilla, N., Shaker, D., Abdelaal, A., & Aref, W. (2014). *Angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and hypertension in occupational noise exposure in Egypt. International Journal of Occupational and Environmental Health*, 20(3), 194–206. doi:10.1179/2049396714y.00000000067

Zekai NA, S.E. Judd, K. Alexander, L.A. McClure, B.M. Kissela, G.Howard, M. Cushman
AB O blood type and stroke risk: the reasons for geographic and racial differences in stroke study
J. Thromb. Haemost., 12 (2014), pp. 564-570

Zhu, Y., Yang, H., Chen, Q., Lin, J., Grossman, H.B., Dinney, C.P., Wu, X., Gu, J., 2008. Modulation of DNA damage/DNA repair capacity by XPC polymorphisms. *DNA Repair (Amst)* 7, 141–148.

Site Internet:

http://archives.lesechos.fr/archives/cercle/2013/07/29/cercle_77651.htm

http://www.santemaghreb.com/sites_pays/actus.asp?id=27140&rep=maroc 15/10/2019

<https://www.webdo.tn/2021/03/14/60-mille-tunisiens-atteints-de-schizophrénie/>

Annexes

Annexes:**Annexe 01 :**

QUESTIONNAIRE DU PROJET DE RECHERCHE

N° de dossier : / /

Date de l'examen / / // /

Nom de l'examineur :

1-Patient : / / / / / / (3lettres du nom de famille et 2 du prénom)

2-Sexe : H (1), F (2) / /

3-Date de naissance : / // / / / Age

4-Adresse : commune

5-Etat civil actuel : célibataire (1) ; marié(e) (2) ; divorcé(e) (3) ; séparé (4) ; veuf (5) //

6- Nombre d'enfant : //

7-vivez vous seul(e) ou avec quelqu'un d'autre //

Seul(e) (1) ; avec époux (se) et/ou enfants (2) ; chez les parents (3) ; avec des frères ou des sœurs (4) ; autres (5).

8-Activité professionnelle : fonction libérale (1) ; fonction publique (2) ; autres (3) / /
étudiants (4) 2

9- Es ce que vous travaillez toujours 1 oui / / non / / 2

10-Revenu mensuel : moins de 10. 000D.A (1) ; 10.000-20000(2) ; 20000-30000(3) ; /
/30.000-40.000(4) ; plus (5) ; inconnu (6)11-Niveau d'instruction : jamais scolarisé (1) ; élémentaire (2) ; moyen (3) ; lycée (4) ;
formation professionnelle (5) ; université (6) / /

12- service militaire 1 oui / 2 non

13-Antécédents familiaux : 1 oui / 2 non

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)

Annexe 02 :

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

Annexe 03 :

Faculté de Médecine Dr Benzerdjab 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.

Annexe 04 :

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.

Annexe 05 :

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

Annexe 06 :

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

Access through yc

 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.

 PreviousNext 

Mots clés

Schizophrénie; Gène; Polymorphisme; ACE; Héritéité

FEEDBACK 

