

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة أبي بكر بلقايد- تلمسان -

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



MEMOIRE

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

En : Biologie

Spécialité : Génétique

Par : OUMILOUD Ahlem Hania

Sujet

Etude de l'association des polymorphismes des gènes de l'ACE et du système ABO avec la schizophrénie dans une population de jeunes adultes de Tlemcen.

Soutenu publiquement, le 10/07/2021

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

Jury :

Président : Pr GAOUAR Suheil Bechir Semir (Professeur)

Examinatrice : Dr Brahami Nabila (Maitre de conférence B).

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

Invité de jury : Dr KACHEKOUCHE Youssouf (Ph.D, biologie moléculaire et génétique).

Année universitaire : 2020/2021

Remerciement :

Tout d'abord, nous remercions Allah le tout puissant, miséricordieux et clément, pour nous avoir donné la force, volonté, courage et patience pour réaliser ce travail.

Je tiens à exprimer mes vifs remerciements envers mon encadreur **Dr. BOULENOUAR Houssam**, Maître de conférences classe « A » Faculté de Médecine « Dr Benzerdjeb Benaouda », pour sa disponibilité, sa gentillesse et le degré d'humanisme, son encadrement, sa confiance et les conseils qu'il m'a généreusement prodigués.

Je suis sensible à l'honneur que me fait monsieur **GAOUAR Suheil Semir Bechir**, professeur à l'université Abou Bakr Belkaid Tlemcen, Génétique et Biodiversité, de présider le jury de ce travail. Qu'il veuille accepter mon profond respect et mon immense estime.

Et à Madame **BRAHAMI Nabila**, qui nous a honorées de sa présence et son précieux examen de nos travaux,

Je tiens à remercier Madame **RAHOUI Asmaa**, Médecin chef d'unité des consultations psychiatriques et, Maître de conférences classe « A » Faculté de Médecine « Dr Benzerdjeb Benaouda ». Qui a accepté d'examiner ce travail et de participer à ce jury, veuillez trouver ici l'expression de notre plus profond respect.

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

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

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

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

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

Dédicace

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,
L'amour, le respect, la reconnaissance...
Je dédie ce modeste travail :

A la mémoire de mon père Abdelghani,

qui a tout fait pour ce que je ne manque de rien et que je sois la meilleur dans mes études et qui, je suis sûre, aurait aimé me voir arriver jusque là. J'ai toujours admiré la tendresse et l'amour que tu portais en toi. Cher papa Aucun témoignage ne saurait t'exprimer ma gratitude pour tous les sacrifices que tu as consentis pour faire de moi ce que je suis. Je te remercie pour ton soutien et tes précieux conseils. Ton amour m'est éternel.
Que Dieu tout puissant t'accorde toute sa miséricorde.

A ma Mère Nouria,

Je te remercie pour ta tendresse, ton amour et ton affection. Je tiens particulièrement aujourd'hui à te dire combien ton rôle a été primordial tout au long de mes études et combien je suis fière d'être ta fille.

A ma petite sœur Chérie : Fatima Zohra

Ta présence à mes côtés m'a toujours donné l'impression d'être proche de toute la famille. Sans toi ma vie ne serait que simple.

A mon cher frère Khaled, ma belle sœur Bouchra et ma nièce Ritel

Sont présent dans tous mes moments d'examens par son soutien moral et ses belles surprises sucrées. Je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.
Que Dieu vous accorde santé, succès et félicité pour
Faire de vous un couple uni et heureux à jamais.

A mon frère Ihyas, ma belle sœur Bahidja et mon adorable neveu Abdelghani Amir

En signe de l'affection et du grand amour que je vous porte,
les mots sont insuffisants pour exprimer ma profonde estime.
Que Dieu vous accorde santé, succès et félicité pour
faire de vous un couple uni et heureux à jamais.

À toute mes adorables amies : Ahlem, Raouda, pour leur fidélités.

A mon trinômes Farah, Hadjer

C'est une grande fierté pour moi d'être parmi vous et je vous remercie pour tous les instants inoubliables que j'ai passés avec vous.

À TOUTES LES PERSONNES QUI ONT PARTICIPÉ À L'ÉLABORATION DE CE TRAVAIL À
TOUS CEUX QUE J'AI OMIS DE CITER

Ahlem Hania

Liste des abréviations

ABO : trois groupes sanguine A, B, O.
ADN : acide désoxyribonucléique.
ACE : enzyme de conversion de l'angiotensine.
BB5: Binding Buffer
BET: bromure ethidium
CB5: Clean Buffer
COMT : catéchol-O-méthyl-transférase.
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
DD : Délétion
DATP :désoxy-adénine tri-phosphate
DCTP : désoxy-cytosine tri-phosphate
DGTP : désoxy-guanine tri-phosphate
DTTP : désoxy-thymine tri-phosphate
DSM IV : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux.
DRD2 : Le gène du récepteur de la dopamine D2.
DO : Densité optique
EDTA : anticoagulant et inhibiteur des nucléases.
GABA : acide gama-amino butyrique.
Glu : glutamine
gACE : forme germinale de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.
H2O : hydrogène et oxygène.
II : Insertion
I/D : insertion/délétion
Kb: kilobase
KDa: kilo Dalton
Met: méthionine
Ml : millilitre.
MgCl2 : chlorure de magnésium.
Mg : milligramme
mM : millimole
Min : minute.
Na Cl : chlorure de sodium.
Nm : nanomètre.
Pb : paire de base.
PCR : réaction de polymérisation en chaine.
PM : poids moléculaires
PRODH : proline déshydrogénase
pH : potentiel d'hydrogène.
Rnase : ribonucléase.
sACE :forme somatique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.
SNP : polymorphisme de nucléotide simple
SRA : système rénine angiotensine.
SDS : sodium dodecyl sulfate
TSZ : trouble schizophrénique
tACE : forme testiculaire de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.
Tris/HCl : tris Hydrochloride.
UV : rayon ultraviolet.
Val : valine
WB5 : wash buffer
%: pourcentage.
µl : microlitre.
°C : degré Celsius

Liste des figures :

Figure 01 : représentation schématique de certains polymorphismes du gène <i>ACE</i> humain avec des positions.....	30
Figure 02 : le dessin schématique montre la structure de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ACE.....	31
Figure 03 : localisation du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sur le chromosome 17.....	32
Figure 04 : localisation du gène ABO.....	33
Figure 05 : structure de locus du gène ABO et des séquences nucléotidiques des allèles A, B et O.....	35
Figure 06 : l'appareil de dosage (spectrophotomètre).....	44
Figure 07 : l'appareil de la PCR (thermocycleur).....	45
Figure 08 : cuve d'électrophorèse horizontale rempli en gel.....	46
Figure 09 : les génotypes de gène <i>ACE</i> sur gel d'agarose.....	46
Figure 10 : répartition des cas et témoins de l'étude selon l'âge et le sexe.....	50
Figure 11 : les sous types de schizophrénie présents dans notre population.....	52
Figure 12 : répartition des cas de l'étude selon le mode de début de la schizophrénie.....	52
Figure 13 : les habitudes toxiques caractéristiques de notre population d'étude.....	53
Figure 14 : répartition des cas selon la présence ou non d'antécédent familiaux.....	53
Figure 15 : répartition des cas selon les tentatives de suicide.....	55
Figure 16 : fréquences génotypiques du polymorphisme I/D du gène de l'ACE chez les malades et les témoins.....	57
Figure 17 : fréquences alléliques du polymorphisme I/D du gène de l'ACE chez les malades et les témoins.....	58
Figure 18 : fréquence allélique du gène <i>ABO</i> chez les malades et témoins.....	59

Liste des tableaux :

Tableau 01 : les variables biométriques de la population d'étude.....	49
Tableau 02 : caractéristiques cliniques, diagnostiques et socio démographiques des cas de l'étude.....	50
Tableau 03 : étude d'association entre la consommation de tabac et le sous type de schizophrénie.....	54
Tableau 04 : étude d'association entre le sous type de schizophrénie et tentative de suicide.....	55
Tableau 05 : étude d'association entre la consommation de tabac et tentative de suicide.....	55
Tableau 06 : étude d'association entre la présence d'antécédents familiaux et sous type de schizophrénie.....	56
Tableau 07 : fréquences alléliques du polymorphisme I/D du gène de l'ACE chez les malades et les témoins.....	57
Tableau08 : fréquences alléliques du gène de l'ABO chez les malades et les témoins.....	58
Tableau 09 : résultats de l'étude du modèle de régression logistique du système ABO.....	59
Tableau 10 : résultats de l'étude du modèle de régression logistique de génotype du gène ACE.....	60

Liste des annexes :

Annexe01 : questionnaire du projet de recherche.....	84
Annexe02 : Accord pour inclusion au projet de recherche intitulé, caractéristiques génétiques de la population de schizophrènes suivie au niveau de CHU Tlemcen.....	88
Annexe03 : publication internationale.....	89
Annexe04 : extraction d'ADN à partir de technique kit Wiragen.....	90
Annexe05 : extraction d'ADN à partir de technique salting out NaCl.....	91
Annexe06 : préparation des solutions.....	92

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

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

Résumé :

Introduction : un certain nombre de facteurs font de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) un gène candidat pour les troubles psychiatriques, notamment son action sur les neurotransmetteurs tels que la dopamine, plusieurs études suggèrent une éventuelle association entre la pathologie et les allèles du système ABO. Nous examinerons ici, si le polymorphisme ACE I/D et les allèles du système ABO sont des facteurs de risque de la schizophrénie.

Objectifs : la présente étude se fixe pour objectifs de rapporter des données actualisées sur l'épidémiologie de la schizophrénie dans la population jeune adulte de Tlemcen et de déterminer les fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme ID de l'ACE chez des cas et des témoins ainsi d'évaluer la relation entre ce polymorphisme et celui du système ABO avec le risque de survenu de schizophrénie.

Méthode : notre travail repose sur une étude épidémiologique de type cas-témoins nichée. L'échantillon d'étude est constitué de 72 sujets non apparentés, des deux sexes âgés entre (20 et 35 ans) recruté au service de psychiatrie du CHU de Tlemcen. la caractérisation du polymorphisme I/D de l'ACE se fait par PCR après l'extraction d'ADN en utilisant deux méthodes (Kit Wiragen et salting out (NaCl)) et la constitution d'une banque d'ADN.

Résultat : l'allèle B du gène *ABO* présente une association significative avec la maladie dans notre population jeune adulte ($P < 0,05$). le facteur héréditaire est très présent dans notre population 64% des patients ont au moins un apparenté au premier degré qui présente une schizophrénie. Le polymorphisme I/D du gène de l'ACE ne semble pas être associé à la schizophrénie.

Conclusion : ce travail représente une première au niveau local, car il traite l'association éventuelle entre un polymorphisme génétique et les troubles psychotiques

Les mots clés : gène, polymorphisme, ABO, ACE, schizophrénie

Abstract:

Introduction: a number of factors make angiotensin converting enzyme (ACE) a candidate gene for psychiatric disorders, including its action on neurotransmitters such as dopamine, several studies suggest a possible association between the pathology and alleles of the ABO system. Here we examine whether the ACE I / D polymorphism and alleles of the ABO system are risk factors for schizophrenia.

Objectives: The objectives of the present study are to report updated data on the epidemiology of schizophrenia in the young adult population of Tlemcen and to determine the genotypic and allelic frequencies of the ID polymorphism of ACE in cases and controls as well as 'to assess the relationship between this polymorphism and the ABO system with the risk of occurrence of schizophrenia.

Method: our work is based on an epidemiological study of nested the case-control type. The study sample consists of 72 unrelated subjects, of both sexes aged between (20 and 35 years) recruited from the CHU Tlemcen, psychiatry service. The characterization of the I / D polymorphism of the ACE is done by PCR after the extraction DNA using two methods (Wiragen Kit and salting out (NaCl)) and the constitution of a DNA bank.

Result: the B allele of the ABO gene show a significant association with the disease in our young adult population ($P < 0.05$). The hereditary factor is very present in our population 64% of patients have at least one first degree related who has schizophrenia. The I / D polymorphism of the ACE gene does not play an important role in schizophrenia.

Conclusion: this work represents a first at the local level, because it deals with the possible association between a genetic polymorphism and psychotic disorders

Keywords: gene, polymorphism, ABO, ACE, schizophrenia

المخلص:

مقدمة: عدد من العوامل تجعل الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE) جيئاً مرشحاً للاضطرابات النفسية، بما في ذلك تأثيره على الناقلات العصبية مثل الدوبامين ، وتشير العديد من الدراسات إلى وجود ارتباط محتمل بين علم الأمراض والأليالات في نظام ABO. نحن هنا ندرس ما إذا كان تعدد الأشكال ACE I / D والأليالات نظام ABO عوامل خطر لمرض انفصام الشخصية.

الأهداف: تتمثل أهداف هذه الدراسة في الإبلاغ عن البيانات المحدثة عن وبائيات الفصام في السكان البالغين من الشباب في تلمسان وتحديد الترددات الوراثية والأليلية لتعدد أشكال معرف الإنزيم المحول للأنجيوتنسين في الحالات والضوابط وكذلك `` تقييم العلاقة بين تعدد الأشكال ونظام ABO مع خطر حدوث الفصام.

الطريقة: يعتمد عملنا على دراسة وبائية لنوع الحالات والشواهد. تتكون عينة الدراسة من 72 شخصاً غير مرتبطين، من كلا الجنسين تتراوح أعمارهم بين (20 و 35 عاماً) تم تعيينهم في المستشفى الجامعي تلمسان. CHUTlemcen. يتم توصيف تعدد الأشكال ACE I / D بواسطة PCR بعد استخراج الحمض النووي باستخدام طريقتين (Wiragen Kit) والتمليح (NaCl) وتكوين بنك DNA

النتيجة: يظهر الأليل B للجين ABO ارتباطاً كبيراً بالمرض في مجتمعنا من الشباب البالغين (P < 0.05). العامل الوراثي موجود جداً في مجتمعنا ، 64 ٪ من المرضى لديهم على الأقل درجة أولى واحدة مرتبطة بمرض انفصام الشخصية. لا يلعب تعدد الأشكال I / D لجين ACE دوراً مهماً في مرض انفصام الشخصية.

الخلاصة: يمثل هذا العمل الأول على المستوى المحلي ، لأنه يتعامل مع الارتباط المحتمل بين تعدد الأشكال الجيني والاضطرابات الذهانية

الكلمات المفتاحية: الجين ، تعدد الأشكال ، ABO ، ACE ، الفصام

Production scientifique

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

Publication internationale:

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

Boulenouar H, Guermoudi F, Benhatchi H, **Oumiloud A.H**, Rahoui A. Asystematic 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 Déc. 2019, Nice, France.

Communication nationale :

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

Sommaire

Table des matières :	
La liste d'abréviations	
Liste de Figure	
Liste des tableaux	
Liste des annexes	
Résumé	
Production scientifique.....	12
Introduction	16
Chapitre I :Revue bibliographie	20
1. Aperçu historique :	20
2. Définition :	21
3. Epidémiologie de la schizophrénie :	21
4. Diagnostic selon DSM-IV :.....	22
5. Sémiologie de la schizophrénie :.....	23
5.1. Mode de survenue des épisodes :	24
5.2. Les formes cliniques :	24
6. Les facteurs de risque:.....	25
Chapitre II : Génétique de la schizophrénie	26
1. Ethiopathogénie de la schizophrénie (l'hérédité : les études familiales) :.....	26
2. Génétique complexe :.....	26
3. Les gènes impliqués :	27
3.1. Gène <i>DRD2</i> et schizophrénie :	27
3.2. Gène <i>PRODH</i> et schizophrénie :.....	28
3.3. Gène <i>COMT</i> et schizophrénie :	28
3.4. Polymorphisme ID de l'ACE et Schizophrénie:	29
4. L'enzyme de conversion de l'angiotensine l'ACE :	29
4.1. Structure de l'enzyme :	30
4.2. Le rôle de l'enzyme :.....	31
5. Le gène <i>ACE</i> :	31
6. Le système ABO :	32
6.1. Définition :	32
6.2. Le gène <i>ABO</i> :	33
6.3. Polymorphisme du gène <i>ABO</i> :	34
6.4 Association avec diverses pathologies :	35
L'objectif de l'étude	37

Chapitre III : Population d'étude et méthodes :	40
1. Population étudiée :	40
1.1. Critères d'inclusion et d'exclusion des cas :	40
2. Prélèvement et préparation des échantillons :	41
3. Questionnaire :	41
3.1. Les variables étudiées :	41
4. Extraction d'ADN selon deux méthodes :	41
4.1. Préparation des solutions d'extraction d'ADN :	41
5. Dosage de l'ADN :	43
6. Condition d'amplification d'ACE :	44
6.1. Le mix réactionnel :	44
6.2. Les étapes de la PCR :	44
6.3. Test d'amplification :	45
7. Analyses statistiques :	46
Chapitre V : Résultats et interprétations	49
1. Dosage et détermination de la concentration de l'ADN	49
2. Descriptif biométrique de la population :	49
3. Descriptif clinique et sociodémographique des cas de l'étude :	50
4. Caractéristiques cliniques et diagnostiques de notre échantillon d'étude :	51
4.1. Sous type de schizophrénie :	52
4.2. Mode de début :	52
4.3. Habitudes toxiques :	53
4.4. Antécédents familiaux :	53
4.5. Tentative de suicide :	54
5. Etude d'association entre les paramètres cliniques et diagnostiques :	54
5.1. Etude d'association entre la consommation de tabac et le sous type de schizophrénie :	54
5.2. Etude d'association entre le sous type de schizophrénie et tentative de suicide :	55
5.3. Etude d'association entre la consommation de tabac et tentative de suicide :	55
5.4. Etude d'association entre la présence d'Antécédents familiaux et sous type de schizophrénie :	56
7. Fréquence génotypiques du polymorphisme I/D du gène de l'ACE chez les malades et les témoins :	56
8. Fréquence alléliques :	57
8.1. Du polymorphisme I/D du gène de l'ACE chez les cas et les témoins :	57
8.2. Du système ABO chez les cas et les témoins :	58
9. Résultats de la régression logistique :	59
9.1. Résultats de la régression logistique de l'ABO :	59

9.2. Résultats de la régression logistique de l'ACE :	59
Chapitre IV : Discussion	62
1. Le sexe et âge :	62
2. Situation socioprofessionnelle :	62
3. Sous-type de schizophrénie :	63
4. Mode de début :	63
5. Habitudes toxiques :	63
6. Antécédents familiaux :	64
7. Tentative de suicide :	64
8. Relation entre la consommation du tabac et les sous types de schizophrénie :	64
9. Relation entre tentative de suicide et sous types de schizophrénie :	65
10. Relation entre le tabac et tentative de suicide	65
11. Relation entre les antécédents familiaux et les sous types de schizophrénie :	65
12. Les fréquences alléliques du système ABO et de l'ACE :	66
13. Relation entre le système ABO et la schizophrénie:	67
14. relation entre l'ACE et la schizophrénie:	67
Conclusion et perspectives	69
Références bibliographies	71
Annexes	83

Introduction

La schizophrénie est un groupe de psychoses grave du fait de son évolution potentiellement chronique et du risque d'atteinte majeure de la personnalité et des capacités d'adaptation sociale qu'elle comporte.

C'est une pathologie touchant l'adulte jeune. Sa prévalence sur la vie entière est de 0,6% à 1,6% pour la population adulte mondiale, l'OMS classe la schizophrénie parmi les dix causes d'handicap dans le monde **(Rafrafi et al, 2009)**.

Les facteurs génétiques jouent un rôle important dans l'évolution de la pathologie. Des études familiales ainsi que les études sur les jumeaux et l'adoption ont clairement montré que les gènes jouent un rôle de premier plan dans le développement de la schizophrénie. **(Egan et Hyde, 2000)**

La schizophrénie serait donc le résultat de plusieurs combinaisons de gènes mutés et/ou polymorphes qui interagissent avec une variété d'autres facteurs à la fois épigénétique biologique et psycho-sociaux. Parmi les gènes polymorphes impliqués dans le déterminisme de la schizophrénie nous avons le gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine *ACE*.

Ce gène qui code pour l'enzyme de conversion de l'angiotensine (*ACE*) a été suggéré comme un candidat potentiel sur la base de l'observation que l'activité centrale de l'*ACE* est altérée chez les patients atteints de schizophrénie **(Hui et al, 2014)**.

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (*ACE*) est une enzyme clé du système rénine-angiotensine et peut moduler le renouvellement de la dopamine dans le mésencéphale **(Ouyang et al, 2001)**.

L'étiologie de la maladie psychiatrique reste en grande partie inconnue et toujours débattu pour les recherches scientifiques. Bien que la schizophrénie a été inclus dans divers études d'association, les études sur la relation entre le système de groupe sanguin ABO et diverses maladies n'ont jamais cessé, car elle est inhérente à l'homme et facilement déterminable **(Liu et al, 2021)**, c'est pour cela les chercheurs suggèrent qu'il y a aussi une compatibilité entre la schizophrénie et le système ABO **(Master, 1957)**.

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 jeune adulte de Tlemcen.

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

*Revue
Bibliographie*

Chapitre I : Revue bibliographique

1. Aperçu historique :

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)**

Il est difficile de situer le début de la maladie dans l'histoire car s'il est probable que le trouble schizophrénique existe depuis longtemps, il n'a pas été reconnu comme tel, certains auteurs pensent que l'apparition de la schizophrénie remonte à l'apparition du langage chez l'homme, tandis que d'autres pensent que la maladie est apparue récemment. **(M. Bar et al, 2011).**

La classification des psychoses, depuis l'an 1889, distinguait la démence précoce, la psychose maniaco-dépressive et la paranoïa.

De 1890 à 1907, Emile Kraepelin définit la démence précoce comme une psychose chronique survenant chez un adolescent ou un jeune adulte, caractérisé par de graves troubles intellectuels et affectifs, avec une évolution progressive vers un effondrement psychique. Ces symptômes sont les troubles de la mémoire, de langage, du raisonnement, des accès de négativisme (comportement de refus et d'opposition aux suggestions d'autrui), de maniérisme et de périodes d'excitation. **(Henri Ey, et al, 1978)**

En 1909, Sérieux et Capgras, décrivent le délire d'interprétation sur la base d'un mécanisme interprétatif prédominant, avec une évolution de la maladie spécifique **(Sérieux P, et al, 1902).**

De 1910 à 1911, Dupré, Logre et Ballet, décrivent le délire d'imagination **(Dupré E et al, 1911)** et la psychose hallucinatoire chronique **(Ballet G, 1911).**

De 1857 à 1939, la schizophrénie d'Eugen Bleuler est basée sur l'autocritique de Kraepelin selon laquelle la démence précoce ne commence pas toujours tôt et son évolution n'est pas toujours défectueuse. Il a proposé le terme de schizophrénie, qu'il jugeait plus approprié car il marquait une base physiopathologique théorique, selon laquelle la maladie est causée par la rupture ou la division des fonctions mentales. E. Bleuler estime qu'il ne s'agit pas d'une seule maladie mais d'un tout, appelé le "groupe de la schizophrénie", réuni par cette hypothèse étiologique commune. **(Bleuler E, 1911)**

SCHNEIDER a ensuite cherché à définir les critères diagnostiques de la schizophrénie en 1959. FREUD a utilisé la psychanalyse pour traiter la schizophrénie, caractérisant la maladie comme une faille dans le développement du moi. Il précisait que « *la caractéristique*

essentielle de la schizophrénie portait sur les changements dans les relations du patient avec son entourage » (Schneider, 2009) ; (Henri Ey, et al, 2010)

Il convient de souligner qu'à la fin du XXe siècle, de nombreuses études dans les domaines de la recherche clinique, de l'épidémiologie, de la génétique, de la neuro-imagerie, de la psychologie et d'autres domaines ont obtenu des résultats satisfaisants et ont bénéficié à la société humaine. (I. gasman et al, 2009)

2. Définition :

Le terme schizophrénie est dérivé des mots grecs "Schizô" (qui signifie "je sépare") et "phren" (qui signifie esprit). La schizophrénie est l'une des maladies mentales chroniques les plus fréquentes et les plus stigmatisées impliquant des pensées, des perceptions et un comportement social anormaux et entraînant des problèmes importants en ce qui concerne les relations et le fonctionnement (E. Josephine, 2019)

Il ne s'agit pas d'une maladie de l'âme, d'un manque de volonté ou d'un dédoublement de la personnalité, mais d'un "défaut" de certains circuits neuronaux du cerveau. (<https://www.les-schizophrenies.fr/definitions-et-point-de-vues/definition-officielle/article/definition-de-la-schizophrenie>)

La schizophrénie est répartie entre les sexes, elle touche autant les hommes que les femmes, mais les femmes commencent en moyenne 3 à 5 ans plus tard que les hommes. (WulfRössler, 2011).

C'est une pathologie touchant l'adulte jeune, la maladie commence rarement au dessous de 15 ans et aussi après 45-50 ans (Henri Ey et al, 1978)

Cependant, l'absence d'une définition cohérente n'empêche pas la plupart des cliniciens d'étendre la pratique diagnostique à la psychose, c'est-à-dire l'ensemble des troubles ou dissonance dominante, l'autisme, les délires, les hallucinations fortement systématisées, les déficits progressifs et le trouble de la personnalité. (Henri Ey et al, 2010)

3. Epidémiologie de la schizophrénie :

La schizophrénie est une pathologie complexes retrouvée dans le monde entier ; on la trouve dans toutes les races et ethnies (Llorca P.M, 2007) ; elle est répandu presque uniformément partout, dans différentes cultures et classes sociales (J. Desclin, 2006). Sa prévalence est d'environ 1% dans le monde (J. Y GIORDAD, 2010)

L'OMS a rapporté qu'elle touchait un peu plus d'hommes que de femmes ; En effet, chez l'adulte la proportion est de 56 % d'hommes et 44 % de femmes,. **(Franco et marie, 2018)**

Sa fréquence relative sur la vie entière est de 0,6% à 1,6% pour la population adulte mondiale **(Rafrafi et al, 2009)**.

Chaque année, 2 nouveaux cas pour 10000 apparaissent ce qui représente près de 3 millions de sujets atteints à un taux de prévalence entre 0,4 et 0,7% de la population générale et 90000 nouveaux cas par an en Europe. **(Llorca P.M, 2004)**

Au Maroc la schizophrénie toucherait près de 300 000 individus où plus de 200.000 personnes âgées de 15 ans et plus souffrent de la schizophrénie. **(OMS, 2001)**

Les statistiques ont démontré que l'espérance de vie des patients est en moyenne de 10 ans inférieure à la population générale, cette étude a fait ressortir estime que 40% des personnes qui en sont atteintes tentent de se suicider et que 10 % de toutes les personnes atteintes de schizophrénie mettent fin/ à leurs jours. **(Llorca P.M, 2004)**

En Algérie, plus de 400000 personnes souffrent de la schizophrénie. **(la-population-en-algerie-souffre-de-schizophrenie-specialistes/2010)**

Selon l'article paru dans le quotidien algérien (Quotidien d'Oran) du 08.07.2017 : « *Les Algériens ne sont pas plus ou moins schizophrènes que le reste des populations mondiales, car la prévalence du trouble schizophrénique en population générale, au niveau mondial est de 1%. La différence réside, si on se compare à la France ou à des pays Européens, dans la prise en charge des patients souffrant de schizophrénie, notamment en matière de remédiassions cognitive et réinsertion sociale des patients stabilisés dans les services de psychiatrie* ».

Nous avons fait état durant la réalisation de notre travail, du manque flagrant de références bibliographiques concernant la maladie schizophrénie en Algérie, de part l'absence d'études sur la pathologie dans la population algérienne.

4. Diagnostic selon DSM-IV :

Le diagnostic de la schizophrénie est posé à partir de critères cliniques qui ont été établis précisément par des groupes d'experts internationaux : par exemple ceux de l'OMS (CIM10) ou de l'Association Américaine de Psychiatries (DSM –IV TR) qui sont utilisés dans la plupart des travaux actuels de recherche scientifiques

Le DSM-IV (*Diagnostic et Statitital Manual- révision 4*) est un outil états-unien de classification des maladies mentales utilisé internationalement

<https://www.unipsed.net/ressource/schizophrenie-3/>

Les critères diagnostiques du DSM-IV pour la schizophrénie sont les suivants:

A. La présence d'au moins deux des symptômes suivant

- Idées délirantes
- Hallucinations
- Discours déstructuré
- Comportement déstructuré ou catatonique
- Symptômes négatifs, par exemple émoussement affectif, perte de volonté

B. Dysfonctionnement social ou occupationnel (détérioration à partir d'un niveau de fonctionnement dans des domaines tels que le travail, les relations sociales et les soins personnels)

C. Durée : au moins 6 mois

D. Sont exclus les troubles schizo affectifs et les troubles de l'humeur

E. Sont exclus les troubles dus à des substances ingérées ou pathologies organiques

F. Sont exclus les troubles de développement (autisme, déficience)

5. Sémiologie de la schizophrénie :

Les signes chez les adolescents et les jeunes adultes sont similaires, la sémiologie des maladies schizophréniques est caractérisée par trois grands syndromes :

- Syndrome dissociatif :

Ce syndrome fait apparaître une rupture de l'unité psychique produite par un désordre dans l'activité mentale du patient. Cette situation profonde provoque un déséquilibre et une absence d'harmonisation entre les différents champs de la vie psychique du sujet. Ces champs se représentent comme suit : troubles du cours de la pensée, troubles du langage, altération du système logique, troubles de l'affectivité, troubles psychomoteurs, la dépersonnalisation. **(DUBUC M, 2003).**

- Le délire paranoïde :

Le délire paranoïde n'est pas automatique (incompréhensible). C'est un délire incohérent, impénétrable, flou, chaotique dont les mécanismes sont polymorphes (hallucinations, illusions, intuitions...) et les thèmes souvent intriqués (mystiques, persécutions, influence...). L'adhésion du sujet à son délire est le plus souvent totale et peut déclencher des troubles du comportement (agitation, agressivité, stupeur...) Le syndrome d'automatisme mental

fortement évocateur du diagnostic correspond à une perte de contrôle du sujet sur une partie de ses pensées. Le sujet perçoit un écho de sa pensée, un commentaire de sa pensée ou de ses actes. Il a le sentiment que ses pensées sont volées ou devinées. **(N.Franck, 2013)**.

- L'autisme :

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

- déconnexion avec la réalité (apragmatisme, désintérêt, indifférence affective, athymhormie, incurie...)
- Prédominance de la vie intérieure (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)**

5.1. Mode de survenue des épisodes :

- forme à début brutal :

La maladie peut ainsi se révéler par une transformation rapide du caractère et des conduites, <https://www.infirmiers.com/etudiants-en-ifs/cours/cours-psychiatrie-la-schizophrenie.html> La bouffée délirante aiguë est la forme typique d'entrée dans la maladie, d'autres éléments font craindre une entrée dans la schizophrénie comme l'état dépressif atypique, des troubles du comportement et état maniaque. **(J.P.OLIE et al, 2000)**

- forme à début progressif :

Les troubles peuvent se développer sur des semaines, des mois, un an ou deux. Elle peut débuter avec : une baisse de rendement intellectuel ; la modification du caractère ; l'apparition de troubles d'allure névrotique ; l'abandon d'un emploi ; troubles du comportement alimentaire ; toxicomanies ; alcoolisme. **(J.P.OLIE et al, 2000)**

5.2. Les formes cliniques :

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

- La schizophrénie indifférenciée.

6. Les facteurs de risque:

- La manifestation du phénotype de la schizophrénie peut être déclenchée par un certain nombre de facteurs de risque (génétiques, héréditaires et environnementaux) **(Golberg et al, 1995)**. Les recherches dans ce secteur n'ont pas découvert de cause unique à la schizophrénie, mais ont fait ressortir qu'il existe clairement un lien génétique.
- La génétique jouerait un rôle, le risque de schizophrénie étant plus élevé lorsqu'un membre de la famille proche est atteint de la maladie. <https://www.camh.ca/fr/info-sante/index-sur-la-sante-mentale-et-la-dependance/la-schizophrenie,06/06/2021>.
- L'implication de facteurs environnementaux (influences psychosociales et biologiques) est nécessaire pour un tel développement **(Singh et al, 2004)**.
- Les recherches actuelles semblent indiquer que des troubles de développement du cerveau durant la période périnatale ainsi que durant l'enfance et l'adolescence pourraient jouer un rôle dans l'étiologie de la schizophrénie. <https://www.camh.ca/fr/info-sante/index-sur-la-sante-mentale-et-la-dependance/la-schizophrenie,06/06/2021>.
- La consommation de cannabis chez les jeunes accroît le risque de schizophrénie ou de déclenchement précoce de la maladie chez les personnes qui y sont génétiquement prédisposées. **(O.J.van et al, 2009)**.
- Le fait d'être né ou d'avoir passé son enfance en milieu urbain plutôt qu'en milieu rural augmente le risque de développer une schizophrénie.
- Les interactions de ces facteurs de risque dans l'étiologie de la schizophrénie n'ont pas encore été entièrement élucidées.
<https://www.camh.ca/fr/info-sante/index-sur-la-sante-mentale-et-la-dependance/la-schizophrenie,06/06/2021>.

Chapitre II : Génétique de la schizophrénie

1. Ethiopathogénie de la schizophrénie (l'hérédité : les études familiales) :

La maladie est hautement héréditaire, mais les mécanismes génétiques impliqués dans la pathogenèse restent insaisissable.

Les études familiales montrent l'existence d'une concentration familiale de la schizophrénie dans laquelle la génétique intervient entre 50 % et 80 %.

<https://www.frm.org/upload/pdf/schizophrenie.pdf>,10/06/2021,10h

L'hérédité est un élément majeur pour comprendre la genèse de la schizophrénie .**Roy et al** résumant l'état des connaissances scientifiques découlant des études réalisées auprès de jumeaux et énoncent qu'une preuve de l'influence de l'hérédité est le bagage génétique qui fait croître le risque de développer la schizophrénie. (**Roy et al, 2008**).

Les chercheurs rapportent que le risque d'être atteint de schizophrénie est 10% dans la population lorsqu'un jumeau dizygote de même sexe souffre de cette pathologie. Ce taux augmente à 55 % avec un jumeau monozygote.

Gorwood, Dubertret et Hamdadi relèvent que 10 % des individus ayant un membre de la fratrie atteint de schizophrénie sont à risque d'en être atteints aussi et ce ratio passe à 46 % lorsque les deux parents en souffrent (**Gorwood, Dubertret et Hamdadi, 2002**). Pour l'heure, les études dans le domaine de la génétique ne sont pas parvenues à identifier clairement le gène de la schizophrénie (**Brown & Patterson, 2012; Roy et al, 2008**).

2. Génétique complexe :

La génétique de la schizophrénie est complexe et pluri génique (**N.G.skene et al, 2018**). En effet, une étude d'association pan génomique (GWAS, *genome-wide association study*) a montré qu'il existe 108 polymorphismes nucléotidiques (variations dans la séquence du génome) qui sont significativement associés à la schizophrénie. Parmi ces polymorphismes, nombreux étaient ceux liés aux gènes du système immunitaire et aux neurotransmetteurs glutaminergiques (**R.Stephan et al ,2014**)

Parmi les gènes impliqués, la majorité ont un effet faible à modéré sur le risque global. Ainsi, les schizophrénies seraient dues à des gènes qui pris de façon isolée, ne sont pas morbides, mais posséder plusieurs de ces allèles accroît significativement le risque de développer une schizophrénie <https://www.cerveauetpsycho.fr/sd/psychiatrie/les-facteurs-genetiques-de-la-schizophrenie-5121.php> (consulté le 20/05/2021). Le score de risque polygénique de la schizophrénie représente le nombre total d'allèles à risque du porteur pondéré par la probabilité associée à chaque allèle d'après les résultats de l'étude GWAS. **« SCHIZOPHRÉNIE : Le score polygénique prédit la réponse aux antipsychotiques »**, sur *santé log*, 11 décembre 2018 (consulté le 13/06/2021)

Selon une étude préliminaire de 2018, le score de risque polygénique pourrait être un futur indicateur prédictif de la réponse aux neuroleptiques (J.P.Zhang et al ,2018)

3. Les gènes impliqués :

Les études d'association pan génomique (GWAS) montrent qu'un millier de gènes divers sont porteurs de la vulnérabilité à cette pathologie

<https://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2020/01/Les-biomarqueurs-en-psychiatrie-2019-11-20-VOT%C3%89.pdf>

De nombreuses études montrent que la schizophrénie, comme toutes les maladies psychiatriques, est notamment due à l'action de plusieurs gènes, chacun jouant un rôle relativement faible, parmi ces gènes :

3.1. Gène *DRD2* et schizophrénie :

Le gène du récepteur de la dopamine D2 (*DRD2*) est situé en 11q22q23 et s'étend sur 270 kb et contient 8 exons et 7 introns. (X.zhang et al, 2019).

Les récepteurs de la dopamine sont des protéines qui se lient spécifiquement à la dopamine. Des mutations dans les gènes peuvent entraîner des modifications de leur expression ou de leur capacité à se lier à la dopamine, ce qui initie le processus de la schizophrénie.

Des études antérieures qui incluent les résultats d'autopsie de patients atteints de schizophrénie (Camps et al, 1989 ; Hess et al, 1987), les résultats d'études TEP (La tomographie par émission de positrons) (Breier et al, 1997 ; Laruelle et al, 1996, 1997) et des preuves pharmacologiques (Seeman, 2002; Worrel et al, 2000) ont suggéré une relation étroite entre le gène *DRD2* et la schizophrénie.

De nombreux chercheurs ont voulu mettre en évidence une éventuelle association entre la schizophrénie et les polymorphismes du gène *DRD2* pour valider l'influence de *DRD2* sur l'étiologie de la maladie. (S.hussainet al, 2020).

Certaines études d'association ont montré queles polymorphismes du gène *DRD2* peuvent être associés à la susceptibilité de SCZ dans la jeune population bangladaise (S.hussainet al, 2020) ; ainsi que dans la population Asiatique dans une étude méta-analyse de (H.Hairong et al, 2016).

3.2. Gène *PRODH* et schizophrénie :

PRODH (Proline déshydrogénase 1) est un gène qui code pour une protéine mitochondriale qui catalyse la première étape de la dégradation de la proline. Les mutations de ce gène sont associées à une hyperprolinémie de type 1 et à une susceptibilité à la schizophrénie. (Karayiorgou et Gogos, 2004), cette protéine est retrouvée dans les mitochondries convertissant la proline en D-1-pyrroline-5-carboxylate, précurseur du glutamate (Glu) ou l'acide gama-aminobutyrique (GABA) (Willis et al, 2008). Le gène codant cette protéine est situé dans la régionq11.21 du chromosome 22. Le dysfonctionnement de Glu et le GABA est impliqué dans le développement de la schizophrénie car ils sont des neurotransmetteurs essentiels dans le cerveau (Hashimoto, 2014). Plusieurs études cliniques prouvent que le niveau de proline est plus élevé chez les patients schizophrènes que chez les témoins normaux (Clelland et al, 2011). D'autres études génétiques ont montré que les activités de traductions et transcriptions du gène *PRODH* sont affectés par le polymorphisme de nucléotide simple (SNP) en augmentant ainsi le taux de proline (Willis et al, 2008; Clelland et al, 2011) (Xingzhi Guo1 et al,9 oct. 2017).

3.3. Gène *COMT* et schizophrénie :

Le gène *COMT* code la catéchol-O-méthyl-transférase, qui joue un rôle important dans la dégradation de catécholamines, ainsi que la dopamine. (Mannisto PT, Kaakkola S. 1999) Ce gène semble être un excellent candidat en raison des multiples hypothèses dopaminergiques de la schizophrénie, et peut augmenter le risque de délires et hallucinations. (Debost J-C, et al., 2017). Il existe des polymorphismes fonctionnels Val/Val et Val/Met qui ont une grande activité enzymatique, alors que le polymorphisme Met/Met a une activité normale. Certaines études d'association ont montré que la transmission de l'allèle Val chez

les patients schizophrènes et leurs apparentés est plus élevé que celle d'une population témoin. (**Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS et al, 2001.**)

3.4. Polymorphisme ID de l'ACE et Schizophrénie:

La schizophrénie est multifactorielle, associant une prédisposition génétique à des conditions environnementales favorisantes

Au plan génétique, La schizophrénie serait le résultat de plusieurs combinaisons de gènes mutés ou polymorphes interagissant avec une variété de facteurs environnementaux, à la fois biologiques et psycho-sociaux. Les interactions potentielles gène-gène et / ou gène-environnement peuvent également modifier le développement de schizophrénie.

L'absence de ces facteurs pourrait influencer l'effet du polymorphisme ACE I /D sur la susceptibilité à la schizophrénie. (**Nadalin et al, 2012 ; Hui et al, 2014**)

Plusieurs études dans différents pays en particulier l'Espagne (**Crescenti et al, 2009**), la Turquie (**Kucukali et al, 2010**) et la Chine (**Hui et al, 2015**), rapportent l'existence d'une association significative entre le polymorphisme génétique ACE I / D et le risque de schizophrénie.

Bien que l'ACE I/D le polymorphisme de l'intron 16 est associé à des altérations des concentrations circulantes et tissulaires de l'ACE, des études suggèrent qu'il ne s'agit pas d'un polymorphisme fonctionnel, mais qu'il est lié avec d'autres variations fonctionnelles intra géniques encore inconnues (**Sayed-Tabatabaei et al, 2006**). Néanmoins, le génotype DD s'accompagne d'une augmentation des concentrations sériques d'ACE et d'inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1 (PAI-1) par rapport à le génotype II (**Rigat et al, 1990 ; Tiret et al, 1992**).

4. L'enzyme de conversion de l'angiotensine l'ACE :

L'enzyme de conversion de l'angiotensine est une enzyme ubiquitaire, à Zinc, ancrée sur la face externe de la membrane plasmique des cellules endothéliales et de distribution très large (**Laraqui, 2006 ; Tchelougou, 2013**). Elle est connue sous différentes dénominations, comme la dipeptide carboxypeptidase ou la peptidylpeptide hydrolase ou Kininase II (EC 3.4.15.1) (**Laraqui, 2006 ; Lefebvre, 2008**)

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) c'est une enzyme clé du système rénine-angiotensine. Le système rénine-angiotensine (SRA), impliqué dans l'équilibre des fluides

corporels, se trouve également dans le système nerveux central. La rénine catalyse la formation d'angiotensine I, qui est ensuite convertie en angiotensine II par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE), qui catalyse également la dégradation de la substance P et d'autres peptides (**Ouyang et al, 2001**).

Deux types d'ACE ont été identifiés chez l'homme (**Hattori et al, 2000**), l'ACE dite somatique constitue l'iso-enzyme le plus abondant et se retrouve sous une forme soit liée aux membranes cellulaires de différents types de cellules (endothéliales et épithéliales et cellules neuro-épithéliales) et plus particulièrement dans les lits capillaires des poumons (**Diall, 2011**), de poids moléculaire (PM) 160 kDa, soit soluble et en libre circulation dans le plasma, le liquide céphalorachidien, le liquide amniotique et les urines, légèrement plus petite, de PM 140 kDa. Il existe aussi la forme germinale d'ACE, une forme testiculaire de PM 90 kDa, retrouvé uniquement dans le sperme (**Laraqui, 2006**).

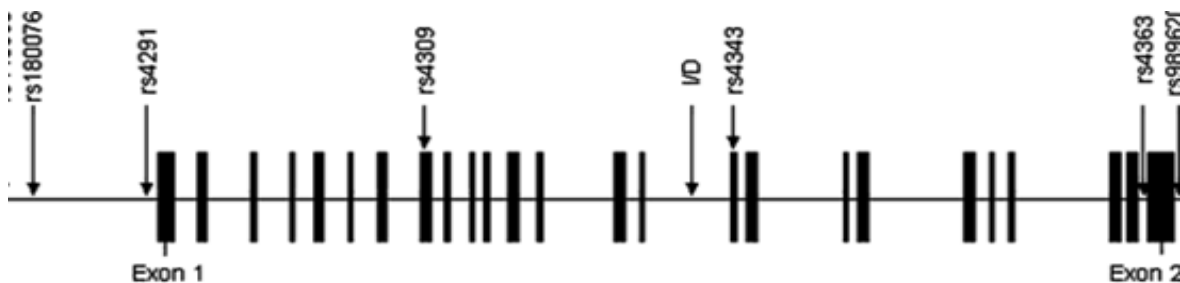


Figure01 : Représentation schématique de certains polymorphismes du gène ACE humain avec des positions (**H.Heinz et al ,1991**)

4.1. Structure de l'enzyme :

L'ACE est une simple chaîne polypeptidique de 1340 acides aminés (**Coates, 2003**), elle se présente sous forme d'une structure protéique comportant 4 domaines distincts : un court domaine intracellulaire carboxy-terminal de 24 acides aminés, un domaine transmembranaire hydrophobe de 20 acides aminés servant d'ancrage de la protéine dans la membrane cellulaire, deux domaines extracellulaires montés en séries, ayant entre eux une forte homologie (60%) et possédant chacun un site actif pouvant lier le zinc.

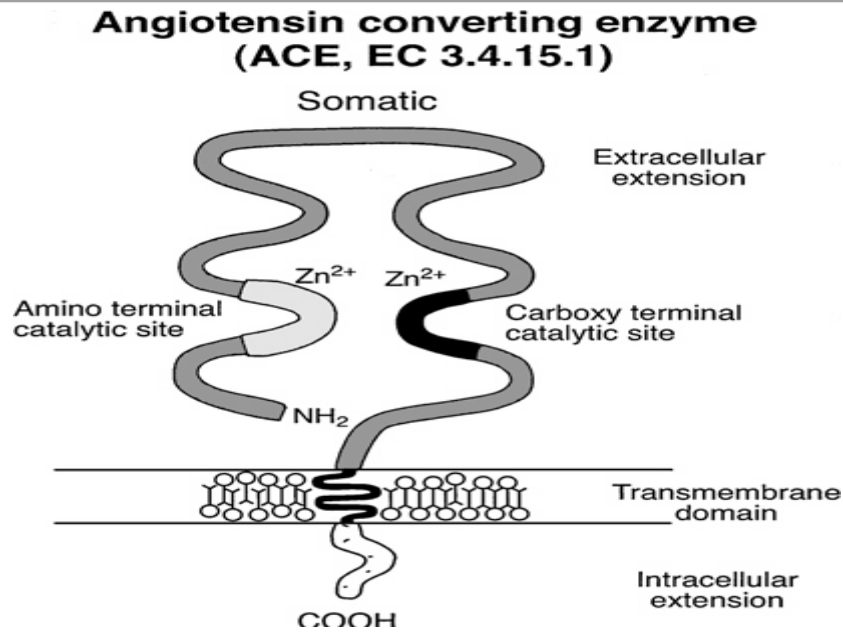


Figure02 : Le dessin schématique montre la structure de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) (Dzau .Vet al, 2001).

4.2. Le rôle de l'enzyme :

La fonction majeure de l'ACE est d'hydrolyser les deux derniers acides aminés de l'extrémité carboxy-terminale des peptides. Son activité enzymatique est dépendante de la présence d'anions (Laraqui, 2006).

L'ACE est une métallo protéase à zinc dont l'activité enzymatique est dépendante de la présence d'une part de l'atome de zinc et d'autre part de la nécessité du chlore, qui modifient la conformation allostérique du site actif, et lui donnent sa spécificité pour les substrats dipeptidiques (Lefebvre, 2008).

L'ACE joue un double rôle : elle transforme l'angiotensine I en angiotensine II, et elle dégrade la bradykinine en kinines inactives et les peptides neuronaux : substance P, enképhalines, la LH-RH. Un taux élevé d'ACE dans le plasma ainsi que dans les parois des vaisseaux favoriserait la formation d'angiotensine II et la dégradation de la bradykinine (Baudin, 2005 ; Leclerc et al, 2013)

5. Le gène ACE :

Le gène ACE humain est situé sur le chromosome 17q23.3, il mesure environ 21 Kb sa séquence codante possède 26 exons et 25 introns. (Lee et al, 2019)

Il contient deux promoteurs qui donnent lieu à deux types d'ACE, l'une somatique largement distribuée dans l'organisme, en utilisant les exons 1 à 26 sauf l'exon 13, et l'autre obtenue par épissage alternatif utilisant les exons 13 à 26 est une ACE à localisation testiculaire, qui est requise pour la fertilité masculine (sayed-Tabatabaei et al, 2006).

La longueur des exons varie de 88 Pb (exon 16) à 481 Pb (exon 26). La taille des introns varie de 150 Pb (introns 17 et 25) à 2000 Pb (intron 20). Son transcrit mature, ayant une taille de 4.3 Kb, est traduit en un peptide de 1340 acides aminés.

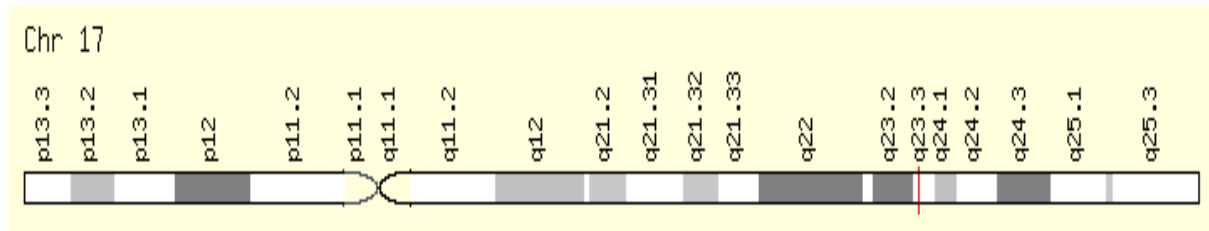


Figure03 : Localisation du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sur le chromosome 17 <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ACE>.

6. Le système ABO :

6.1. Définition :

Le système ABO qui permet de classer les différents groupes sanguins, a été découvert en 1901 par Karl Landsteiner.

Ces groupes sanguins sont au nombre de quatre (A, B, AB et O) et se différencient par la présence, l'absence ou la combinaison des antigènes A ou B, sont ainsi classés dans le groupe sanguin respectif A, B, AB ou O.

Ce système n'est pas spécifique aux globules rouges car il est également présent au niveau des tissus et joue un rôle dans le rejet des transplantations rénales.

https://www.toutsurlatransfusion.com/immunohematologie/systemes/antigenes_ABO.php

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. Le système ABO est le système 001 selon la nouvelle nomenclature des systèmes de groupes sanguins ISBT 2008. Chaque spécificité antigénique est également affectée d'un numéro, A : 001, B : 002, AB : 003(Lefrère **J.J et Philippe ,2010**)

6.2. Le gène *ABO* :

Les gènes *ABO* se situent sur le chromosome 9 en position 9q34. Trois allèles *ABO**A, *ABO**B et *ABO**O majeurs correspondent aux trois groupes sanguins A, B et O. (**Yamamoto et al, 1995**). (Voir la figure)

La région codante du gène *ABO*, comprend 7 exons, s'étendant sur environ 19,5 kb et dont la taille varie de 28 à 688 paires de bases (**H .Annika, 2013**)

Le gène *ABO* contient 6 introns avec des tailles allant de 554 à 12982 Pb. L'exon 6 et 7, avec 823 de 1062 Pb, codent pour 77% du total de la région codante et 91% du domaine catalytique de la glycosyltransférase *ABO*. Ils contiennent les différences les plus importantes du locus *ABO* (**Yamamoto et al, 1995**).

Il comprend 3 allèles:

L'allèle *ABO**A code pour une enzyme, la glycosyltransférase, qui ajoute un groupement Nacétylgalactosamine, donnant l'oligosaccharide de type A.

L'allèle *ABO**B code pour une glycosyltransférase qui accroche un résidu galactose sur la substance H et forme l'oligosaccharide de type B.

L'allèle *ABO**O produit une protéine inactive qui ne peut modifier la substance H. Le génotype *ABO**A/*ABO**B produit les deux oligosaccharides A et B (**J.Pasternak, 2003**)

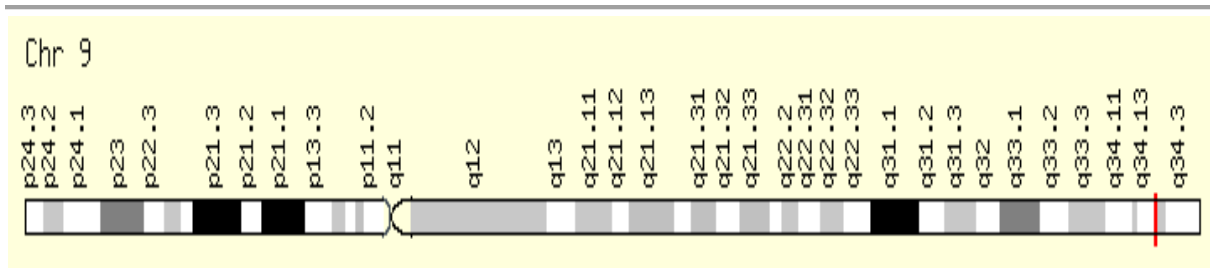


Figure04 : Localisation du gène *ABO* <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ABO>

6.3. Polymorphisme du gène *ABO* :

L'allèle A :

D'autres allèles ABO sont évalués par rapport à la séquence ABO * A101 comme référence (**Hult, 2013**). Les exons 6 et 7 mesurent 135 et 688 Pb, respectivement, et couvrent 1954 Pb du codon de début à la fin et 1065 Pb d'exons.

Par rapport à ABO * A101, une variation de l'allèle A101 (ABO * A102) possède une mutation non-synonyme C467T (Pro156Leu). (**Ogasawara et ses collègues, 1996**)

ABO * 103 diffère d'ABO* 102, ABO* 104 et ABO* 101 par une seule substitution synonyme à la position 564 et une seule substitution à la position G2971. (**Ogasawara 2 et collègues, 1996**).

ABO*A201, qui provoque le phénotype A2, se distingue d'ABO*101 par une mutation non-synonyme C467T (L156P) et une délétion de cytosine (C1061-). La seule différence entre ABO * 101 et ABO * A206, la variation impliquée dans ce phénotype, est la délétion de la cytosine C1061. (**Ping.Yip, 2000**)

L'allèle B :

Malgré la présence de plusieurs variations alléliques, il n'existe qu'un seul phénotype B avec une fréquence élevée. Yamamoto et al. Caractériser ABO * B101 comme ayant 7 changements de nucléotides simples aux positions 297, 526, 657, 703, 796, 803 et 930 dans les exons 6 et 7. Aux emplacements A930G et T657C, les variantes B102 et B103 diffèrent de

l'allèle B101. La séquence nucléotidique de la glycosyltransférase B n'est pas affectée par ces changements. (Ogasawara 2 et al., 1996).

L'allèle O :

Pour l'allèle O (O01), une délétion de la G en position 261 au sein de l'exon 6 (délétion du nucléotide du codon 87) qui entraîne un décalage du cadre de lecture et l'apparition d'un codon stop prématuré. Ceci aboutit à une protéine tronquée de 116 a.a, dépourvue du site catalytique (F.Roubinet et al, 2004)

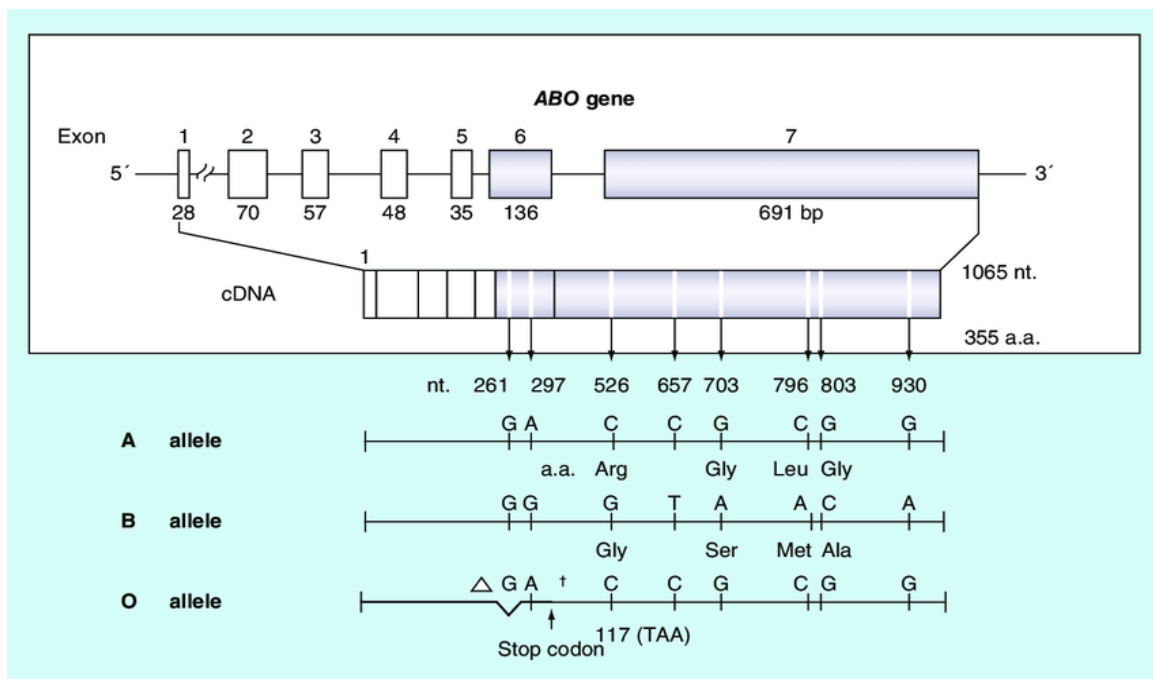


Figure05 : Structure du locus du gène *ABO* et des séquences nucléotidiques des allèles A, B et O.

<https://www.researchgate.net/publication/298427787> **The role of the histoblood ABO group in cancer/figures?lo=1**

6.4 Association avec diverses pathologies :

Le groupe sanguin sont statistiquement ou biologiquement liés à de nombreuses maladies chroniques, telles que 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 (Tursen et al., 2005), cancers des ovaires et pancréas (Gates et al., 2011, Wolpin et al.,

2009), l'ulcère de l'estomac et du 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 enquêteurs à penser que d'autres maladies peuvent être corrélées aux systèmes ABO. Quelques articles sont apparus pour l'association entre le groupe sanguin ABO et troubles neurologiques comme l'Alzheimer (Renvoize EB., 1985), 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.

L'objectif de l'étude

La schizophrénie est une maladie des sujets jeunes, elle handicape gravement leur développement et leur épanouissement, et 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 la fonction des gènes impliqués dans la plasticité neuronale et dont l'effet peut être sujet à l'influence de facteurs environnementaux qui peuvent par conséquence, déclencher l'apparition de la maladie chez un sujet prédisposé.

Notre étude sur la schizophrénie dans la population de Tlemcen, se fixe un double objectif, d'abord épidémiologique qui s'intéresse à identifier les facteurs environnementaux impliqués dans la susceptibilité à la pathologie, puis génétique, en essayant de mettre en évidence la composante génétique qui pourrait être associée à la schizophrénie.

Dans la première partie de ce travail nous nous sommes intéressés à recueillir les données nécessaires, afin de décrire notre population d'un point de vue épidémiologique pour identifier les sous types, les formes cliniques et les principaux facteurs de risque de la schizophrénie et les agents qui pourraient conférer une protection contre la maladie, ce qui permettra par la suite de développer des recommandations et des stratégies préventives à la fois à l'échelle individuelle et collective, afin d'empêcher l'apparition de la maladie chez un sujet prédisposé 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 utilisé par la suite pour les analyses de biologie moléculaire, afin de caractériser 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 III : Population d'étude et méthodes :

1. Population étudiée :

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

Le travail a nécessité la réalisation d'une étude épidémiologique de type cas-témoins, l'échantillon de cas est constitué de 83 patients (74 hommes et 9 Femmes) âgés entre 20 et 75ans, diagnostiqués et recrutés tout au long d'une période allant de janvier 2019 à février 2021, au niveau du service de psychiatrie du CHU de Tlemcen et 83 sujets sains. Parmi ces 83 patients, nous avons retenu les sujets jeunes adultes, afin de réaliser une étude de type cas témoins nichée, la population ainsi constituée est composée de 36 sujets âgés de 20 ans à 35 ans. Un consentement éclairé est signé par le patient ou son tuteur légal

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

• Critères d'inclusion :

- Patients schizophrènes stabilisés des deux sexes, résidant à Tlemcen, âgés entre 20 à 35 ans.
- Les 36 patients recrutés au test ont été choisis selon leur âge au sein du groupe des malades schizophrènes. Le diagnostic de la pathologie a été posé par le médecin psychiatre lors du premier entretien avec le patient, selon les critères du DSM IV

• Critères d'exclusion :

- Tous patients schizophrènes de moins de 20 ans (<20ans) et plus de 35 ans (>35ans).
- Sujets présentant d'autres troubles psychotiques, pouvant représenter une comorbidité.
- Sujets refusant de participer à l'étude.

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

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

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

2. Prélèvement et préparation des échantillons :

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

3. Questionnaire :

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

3.1. Les variables étudiées :

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

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

4. Extraction d'ADN selon deux méthodes :

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

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

4.1. Préparation des solutions d'extraction d'ADN :

(Voir annexe).

4.2. Technique d'extraction :

4.2.1. Selon le kit Wiragen :

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

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

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

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

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

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

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

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

5. Répétez l'étape 4 une fois.

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

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

- Incuber à la température ambiante pendant 1 minute. Centrifuger à 12 000 x g pendant 1 minute pour éluer l'ADN génomique (pour récupérer l'ADN, ajouter à nouveau du tampon d'élution ou de l'eau distillée pour effectuer une seconde élution).
- Pour un stockage à long terme, stockez l'ADN purifié à -20 ° C.

Remarque :

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

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

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

4.2.2. Selon la technique NACL (salting out) :

Cette technique comporte les étapes suivantes :

- Lyse des globules rouges :

Après décongélation au bain marie à 37°C, la lyse des globules rouges est réalisée en complétant le volume de sang avec une solution hypotonique TE 10/10 (Tris/HCl 10mM et EDTA 10mM ; pH = 8.0). Après lavage, les tubes sont mis dans la glace pendant 30 minutes (L'action conjuguée du Tris et du froid provoque un choc hypotonique conduisant à l'éclatement des globules rouges ayant une membrane fragile.) puis centrifugés à 2500 tours/min pendant 15min. la centrifugation quand 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. **(Figure 06)**



Figure 06 : l'appareil de dosage (spectrophotométrie).

6. Condition d'amplification d'ACE :

6.1. Le mix réactionnel :

L'amplification du gène de l'ACE est effectuée dans un mélange réactionnel de 25 µl contenant 120ng d'ADN, 1U de taq polymérase (Invitrogèn) dans 2.5 µl de son tampon de réaction 1X additionné de 1.5mM de MgCl₂, de 7.8pM du mélange des dNTP (dATP, dCTP, dGTP, dTTP), 0.75 pM de chacune de des amorces : 18 et 19. Le mélange réactionnel est ajusté avec l'H₂O.

6.2. Les étapes de la PCR :

La réaction de polymérisation en chaîne a été réalisée dans un thermocycleur de marque Master cycler suivant trois étapes **(Figure07)**.

- Première phase :

-Une étape de dénaturation 94°C pendant 5min

• Deuxième phase :

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

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

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

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

• Troisième phase :

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



Figure07: l'appareil de la PCR (thermocycleur).

6.3. Test d'amplification :

Les amplimères du gène de l'ACE sont testés par une électrophorèse sur gel d'agarose à 2,5%.

La migration est réalisée à 100 volts pendant 20 min, et la visualisation des bandes de migration se fait sous lampe UV par fluorescence au BET. La taille des bandes attendues est de 490pb dans le cas de l'insertion et 190pb dans le cas de la délétion, ce qui nous permet d'identifier les trois génotypes : II, ID, DD. **(Figure 08)** et **(Figure 09)**



Figure 08 : cuve d'électrophorèse horizontale remplie en gel

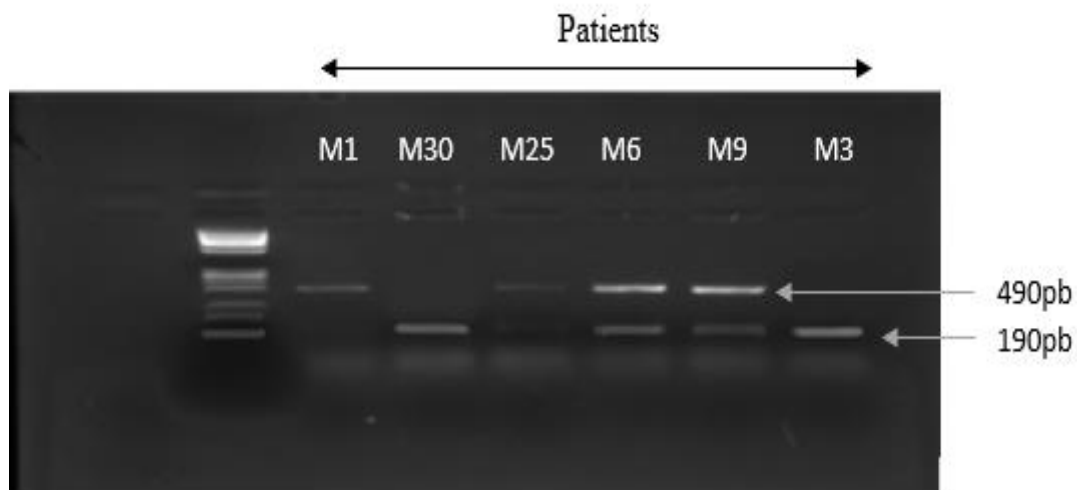


Figure 09 : les génotypes de gène *ACE* sur gel d'agarose

7. Analyses statistiques :

Toutes les analyses ont été réalisées grâce au logiciel MINITAB/version 16. La première démarche statistique consiste à caractériser les populations cas et témoins en décrivant leur composition selon l'âge et le sexe. L'âge est une variable quantitative qui a été exprimée en moyenne (M) \pm Ecart type (DS). Toutes les données ont été décrites par la moyenne et l'écart type pour les variables quantitatives et par le nombre d'observation ainsi que le pourcentage pour les variables qualitatives. La comparaison de la distribution des variables entre les deux populations a été effectuée à l'aide du test d'homogénéité du Khi2 (X^2) 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 V : 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 $29,50 \pm 3,77$, l'âge moyen des cas est de $29,16 \pm 4,04$, celui des témoins est de $30,30 \pm 3,10$, le test khi deux ne montre aucune différence dans la distribution des moyennes d'âges entre cas et témoins. Notre échantillon est constitué majoritairement d'hommes, en effet la proportion des hommes dans la population générale est de 94,44%, contre 5,56% pour les femmes. Chez les cas et les témoins, la proportion des hommes est de 91,66% et 97,22% respectivement, l'échantillon semble homogène puisqu'aucune différence significative n'a été enregistrée dans la distribution des cas et des témoins selon le sexe (**Tableau 01**).

Tableau 01 : Les variables biométriques de la population d'étude

Variables biométrique		Population totale (N=72)	cas (N=36)	témoin (N=36)	P-value
Age		29.50 \pm 3.77	29.16 \pm 4.04	30.30 \pm 3.10	0.184
sexe	Homme N (%)	(68)94.44	(33)91.66	(35)97.22	0.300
	Femme N (%)	(4)5.56	(3)8.33	(1)2.78	0.300

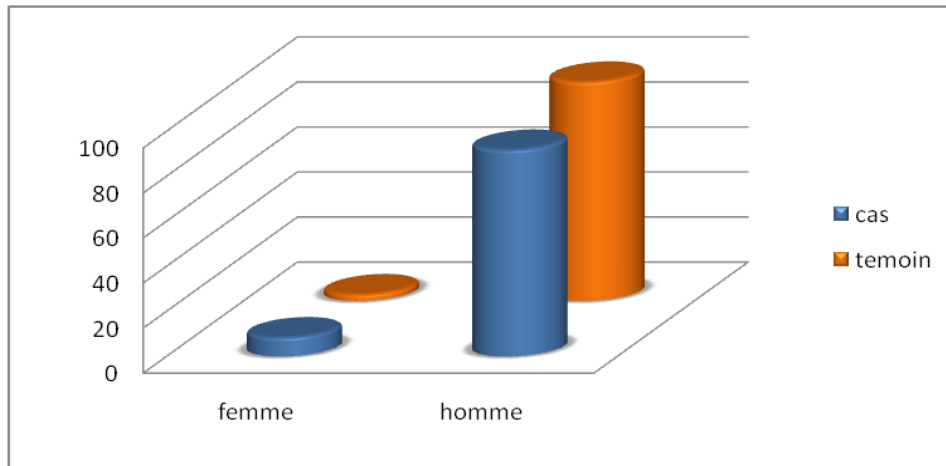


Figure10 : Répartition des cas et témoins de l'étude selon l'âge et le sexe

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

Après analyse des 36 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 02.

Vivre avec	Les parents N (%)	(23) 63.88%
	Les parents et (frère, sœur) N N(%)	(12) 33.33%
	Epoux	(1) 2.77%
Travaille	Oui	(6)16.67%
	Non	(30)83.33%
Service militaire	Oui	(8) 22.22%
	Non	(28) 77.78%
Antécédents familiaux	Oui	(23) 63.9%
	Non	(13) 36.11%
Antécédents personnels chirurgicale	Oui	(3)8.33%
	Non	(32) 91.66%
Habitudes toxiques	Tabac	(20) 55.55%
	Tabac chiqué	(2) 5.55%
	Cannabis	(9) 25%

	Alcool	(8) 22.22%
	Aucun	(7)19.44 %
Mode de début	Aigu	(18) 50%
	Progressif	(12) 33.33%
	Indéterminé	(6) 16.66%
Nombre d'hospitalisation	Aucune	(11)30.55%
	Entre 1 et 3	(23) 63.88%
	Plus de 3	(2) 5.55%
Nombre De rechute	Aucune	(14) 38.88%
	Entre 1 et 3	(15) 41.66%
	Plus de 3	(4) 11.11%
	Indéterminé	(3) 8.33%
Sous type de schizophrénie	Paranoïde	(23) 63.88%
	Désorganisé	(11) 30.55%
	Catatonique	(1)2.77%
	Indifférencié	(1) 2.77%
	Résiduel	0%
Tentative de suicide	Oui	(7) 19.44%
	Non	(29) 80.55%

Tableau 02 : caractéristiques cliniques, diagnostiques et sociodémographiques des cas de l'étude

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

4.1. Sous type de schizophrénie :

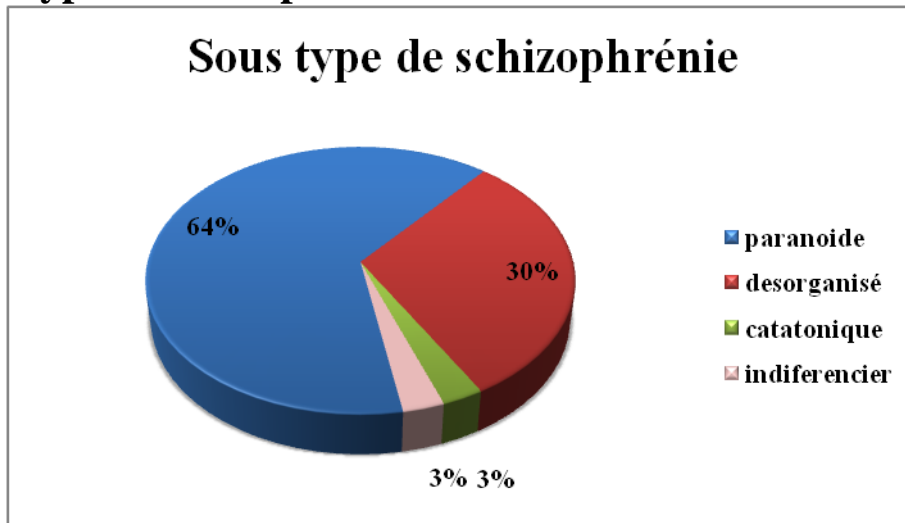


Figure11: Les sous types de schizophrénie présents dans notre population

L'activité délirante paranoïde est présente chez 64% de la population jeune adulte, elle représente le sous type majoritaire de schizophrénie dans notre population, suivie du syndrome dissociatif (Désorganisé) qui est présent chez 30% des schizophrènes de l'étude, le sous type dit indifférencié et catatonique est minoritaire, on le retrouve chez 3% de notre population. Une seule sous types de schizophrénie n'est pas été retrouvée dans notre échantillon d'étude (**Figure10**).

4.2. Mode de début :

Dans notre population d'étude 50% des schizophrènes présentent un mode de début aigu, 33% ont un mode de début indéterminé, et 17% ont un mode progressif. (**Figure12**)

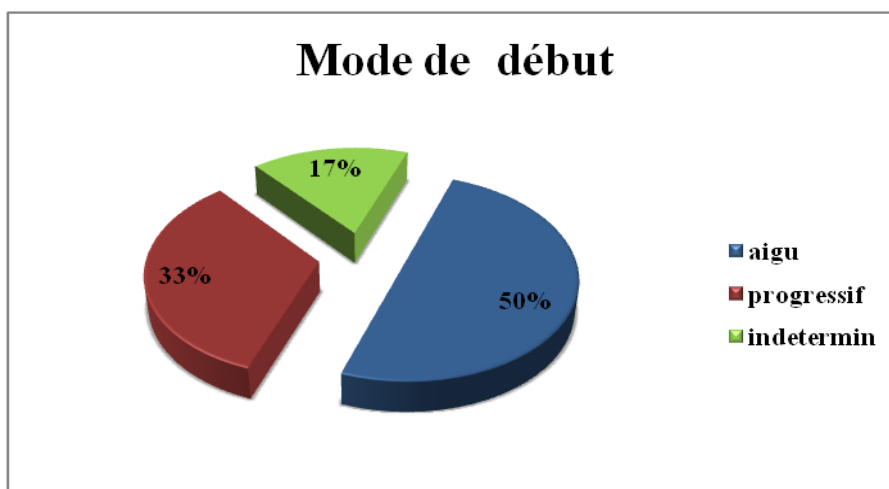


Figure12 : Répartition des cas de l'étude selon le mode de début de la schizophrénie.

4.3. Habitudes toxiques :

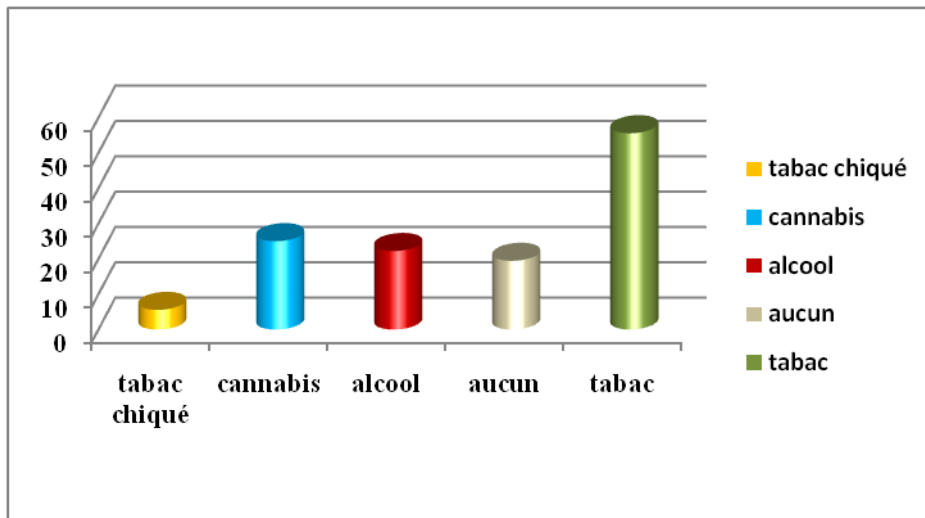


Figure13: Les habitudes toxiques caractéristiques de notre population d'étude

Diverses formes d'addiction ont été enregistrées dans notre population d'études, les plus présentes sont le tabagisme qui est caractéristique de 55,55% de nos patients, suivie de la consommation de cannabis, en effet 25% des patients étudiés déclarent consommer régulièrement de cannabis, de plus la consommation de formes diverses et variées de drogues a été enregistrée, où l'alcool occupe une grande place avec 22,22% de schizophrènes qui se déclarent consommateurs (**Figure13**).

4.4. Antécédents familiaux :

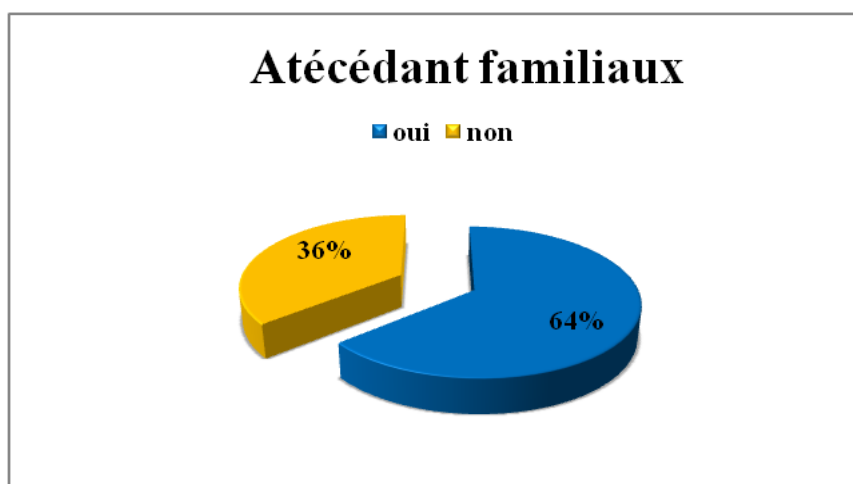


Figure14: Répartition des cas selon la présente ou non d'antécédents familiaux.

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 (**Figure14**).

4.5. Tentative de suicide :

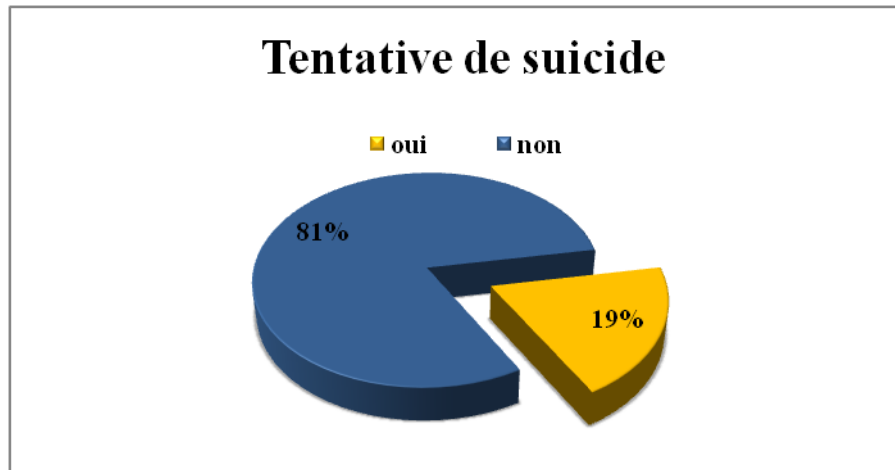


Figure15 : Répartition des cas selon les tentatives de suicide

Lors de notre enquête, on a noté que 19% des cas participant à l'étude ont déclaré avoir fait au moins une tentative de suicide au cours de leur vie. (**Figure15**).

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

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

L'étude de la corrélation entre la prise de tabac et les sous types de schizophrénie a été réalisée en utilisant le test khi deux, les résultats obtenus après analyse ont donné une valeur de P value égale à 0.961(**Tableau 03**).

Tableau 03 : Etude d'association entre la consommation de tabac et le sous type de schizophrénie

Sous type de SCZ / Tabac	oui	Non	P value
Paranoïde	13	10	0.961
Désorganisé	6	5	
Indifférencier	1	0	
Catatonique	0	1	

5.2. Etude d'association entre le sous type de schizophrénie et tentative de suicide :

L'analyse de corrélation entre les tentatives de suicide et les sous types de schizophrénie a été réalisé en utilisant le test khi deux, les résultats obtenus après analyse ont donné une valeur de P value égale à 0.526(**Tableau04**).

Tableau 04: Etude d'association entre le sous type de schizophrénie et tentative de suicide

Sous type Tentative de suicide	oui	Non	P value
Paranoïde	4	19	0.526
Désorganisé	3	6	
Indifférencier	0	1	
Catatonique	0	1	

5.3. Etude d'association entre la consommation de tabac et tentative de suicide :

L'analyse de liaison en la prise de tabac et tentative de suicide a été testée en utilisant le test khi deux, les résultats obtenus après analyse ont donné une valeur de P value égale à 0.519(**Tableau05**).

Tableau05: Etude d'association entre la consommation de tabac et tentative de suicide

Tabac Tentative de suicide	oui	Non	P value
Oui	3	4	0.519
Non	17	12	

5.4. Etude d'association entre la présence d'Antécédents familiaux et sous type de schizophrénie :

L'analyse de liaison entre les antécédents familiaux et les sous types de schizophrénie a été réalisé en utilisant le test khi deux, les résultats obtenus après analyse ont donné une valeur de P value égale à 0.932(**Tableau06**).

Tableau06: Etude d'association entre la présence d'Antécédents familiaux et sous type de schizophrénie

A familiale / Sous Type de SCZ	Oui	Non	P value
Paranoïde	13	9	0.932
Désorganisé	8	5	
Indifférencier	0	1	
Catatonique	1	0	

7. Fréquence génotypiques du polymorphisme I/D du gène de l'ACE chez les malades et les témoins :

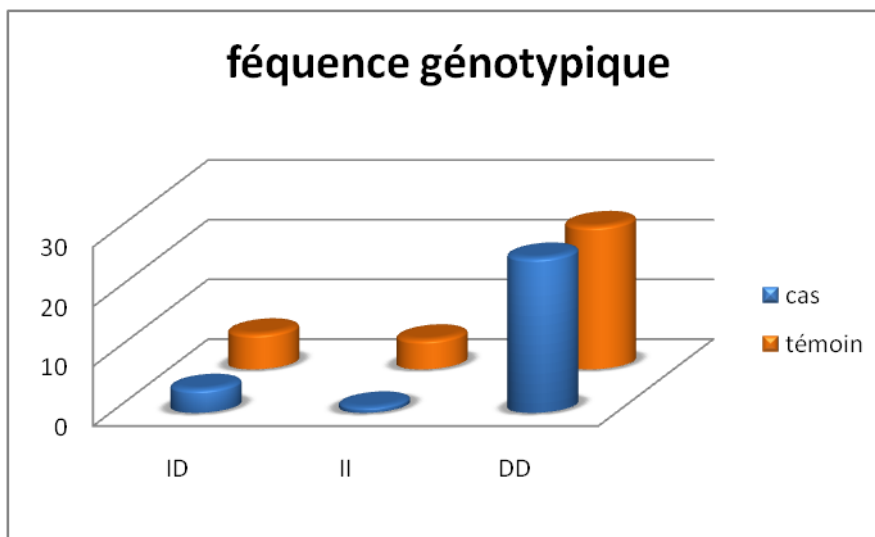


Figure 16: Fréquence génotypiques du polymorphisme I/D du gène de l'ACE chez les malades et les témoins

Chez les cas, les fréquences génotypiques du polymorphisme I/D du gène de l'ACE étaient comme suit :

12.90 % sont hétérozygotes ID, 83.87% sont homozygotes DD et 3.22 % sont des homozygotes II.

Chez les témoins, Nous avons remarqué que le génotype dominant est le génotype homozygote DD avec un taux de 68.57%, alors que le génotype hétérozygote ID avec un taux 17.14% et une fréquence de 14.28% pour le génotype II(**Figure16**).

8. Fréquence alléliques :

8.1. Du polymorphisme I/D du gène de l'ACE chez les cas et les témoins :

Chez les cas de l'étude, les fréquences allélique du polymorphisme I/D du gène de l'ACE étaient de 90.32 % pour l'allèle D et 9,67% pour l'allèle I

Chez les témoins, nous avons noté une fréquence allélique de 78.26% pour l'allèle dominant D, l'allèle I enregistre une fréquence de 21.73%. (**Tableau07**)

Tableau07: fréquences alléliques du polymorphisme I/D du gène de l'ACE chez les malades et les témoins

	Cas	Témoins
D	(56)90.32%	(54)78.26%
I	(6)9.67%	(15)21.73%
Totale	(62)100%	(69)100%

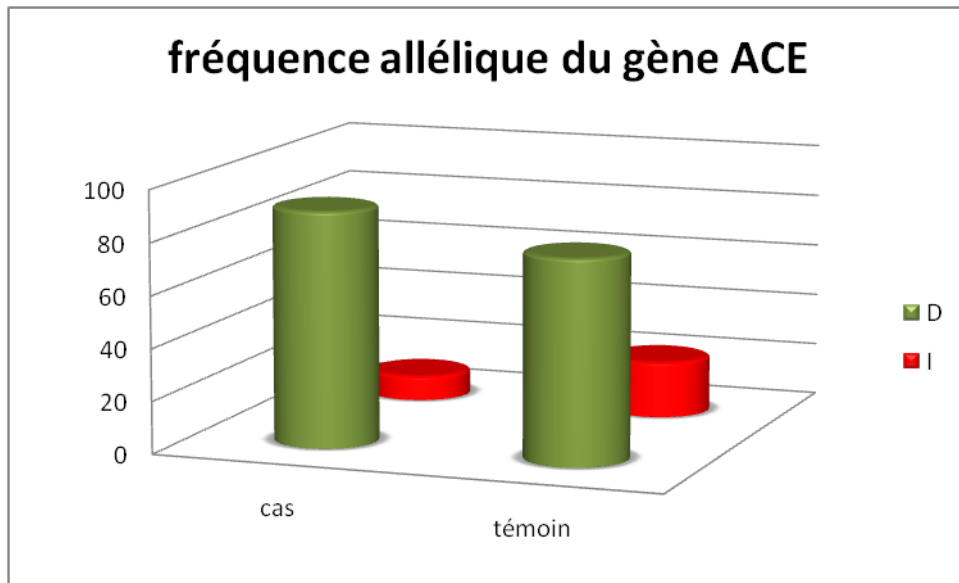


Figure17 : fréquences alléliques du polymorphisme I/D du gène de l'ACE chez les malades et les témoins

8.2. Du système ABO chez les cas et les témoins :

Chez les cas, les fréquences allélique du système ABO se présentent comme suit : 42.85 % pour l'allèle O et 8,57% pour les allèles A et B.

Chez les témoins, Nous avons noté une fréquence allélique de 52% pour l'allèle O, les allèles A et B enregistrent des fréquences de 44% et 4% respectivement. (**Tableau08**)

Tableau08: fréquences alléliques du système ABO chez les malades et les témoins

	Cas	Témoins
A	(8)28.57%	(11)44%
B	(8)28.57%	(1)4%
O	(12)42.85%	(13)52%
Totale	(28)100%	(25)100%

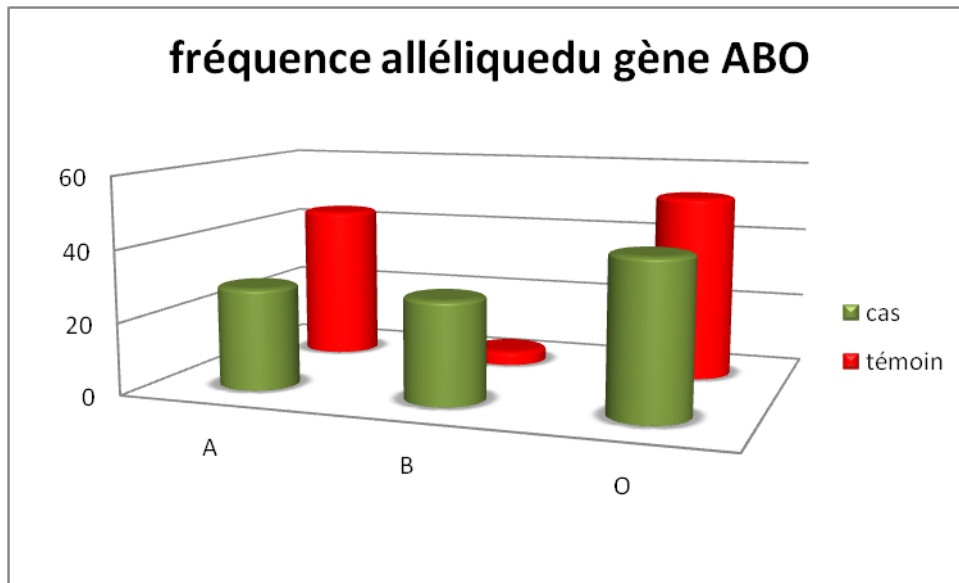


Figure18 : fréquence allélique du système ABO chez les malades et les témoins.

9. Résultats de la régression logistique :

9.1. Résultats de la régression logistique de l'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 (**Tableau09**)

A vs O : les porteurs de l'allèle A versus l'allèle O, les résultats de la régression ont donné un odds ratio d'une valeur de 8,78 avec une P value de 0,46.

B vs O : les porteurs de l'allèle B versus l'allèle O, les résultats de la régression logistique ont donné une valeur de l'odds ratio de 8,66 avec un p value de 0,04.

Tableau09 : Résultats de l'étude du modèle de régression logistique du système ABO.

	CAS	TEMOINS		Modèle	OR [95% CI]	p value
A (A+AB)	8	11	19	A vs O	8,78[0,23-2,62]	p=0,46
B (B+AB)	8	1	9	B vs O	8,66[0,94-79,96]	p=0,04
O	12	13	25			
	28	25	53			

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

De la même manière que pour les allèles 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 gène ACE de la manière suivante (**Tableau10**).

(ID+II) vs DD : 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 0,42 avec un *P* value de 0,12.

Tableau10 : Résultats de l'étude du modèle de régression logistique de génotype du gène ACE

	CAS	TEMOINS		modèle	OR [95% CI]	<i>p</i> value
DD	26	24	50			
ID+ II	5	11	16	ID+II vs DD	0,42[0,12-1,38]	p= 0,12
	31	35	66			

Discussion

Chapitre IV : Discussion

Notre étude de type cas-témoins nichée, a été réalisée sur un échantillon de 36 cas et 36 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 Cancer lab.

1. Le sexe et âge :

Dans notre étude, le sexe masculin semble apparaître beaucoup plus en risque par rapport à cette pathologie (91.66% d'hommes). Cette prépondérance masculine a été mise en évidence par d'autres auteurs comme : en effet, l'étude de **(Tognon.F, 2009)** au Benin rapporte un taux 56,25% d'hommes contre 43,75% de femmes. La population de l'étude de **(Ammar et Ledjri, 1972)** en Tunisie est constitué de 75% d'hommes et 25% de femmes. **(Gasquet. I et al, 2009)** en France 62% d'hommes contre 38% de femmes.

L'âge moyen de nos patients était de 29,50 ans \pm 3,77 ans avec des extrêmes de 20 et 35ans; cela correspond à l'âge de prédilection de survenue de la schizophrénie comme le souligne **(Bailly D, 2009)** où la tranche d'âge 26 - 35 ans représentait 44%.

(Kapoune. K, 2009) au Burkina a trouvé lui aussi une prédominance de la même classe d'âge (26–35ans) avec un taux de 51,8%. Nous sommes également proches de certains auteurs comme : **(Hautecouverture.S et al ,2006)** qui dans leur étude sur l'épidémiologie des troubles schizophréniques en France ont trouvé que 90% des patients traités pour schizophrénie avaient un âge compris entre 15 et 55 ans. **(Halouani. A et al ,2001)** a trouvé dans son étude en Tunisie, un âge moyen de 27,82 avec 65% de jeunes (moins de 30ans).

2. Situation socioprofessionnelle :

Sur le plan socioprofessionnel, 83.33% des patients n'exercent aucune activité professionnelle. Une étude allemande précédente a rapporté des résultats similaires **(Alkomiet**

H, 2020). 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 63.88%, suivie de la forme désorganisée qui est retrouvée chez 30.55% des patients de l'étude ; Le sous type indifférencié et catatonique est minoritaire, sa fréquence avoisine les 2.77%.

Le sous type de schizophrénie résiduel n'est pas été retrouvé dans notre échantillon d'étude. Les études de (**W. Rosseler, 2011 et Arondo, 2012**) montrent des résultats similaires, en effet, ils ont noté que la majorité des cas, présentaient la forme paranoïde (37,68%). En revanche, l'étude de (**Rlchad, 2015**) a révélé que le sous type désorganisé était le plus retrouvé avec 30,84% et la forme paranoïde avec 17,39% et le reste des cas 37,68% n'avait pas été déterminé.

4. Mode de début :

Dans notre population d'étude 50% des schizophrènes présentent un mode de début aigu, 33% ont un mode de début progressif et seulement 17% ont un mode indéterminé.

Cela contradictoire avec les résultats de l'étude d' (**Alghbang.Rad et coll, 1995**) où le début des troubles est qualifié de progressif dans 62% des cas et d'aigu dans 35% des cas.

5. Habitudes toxiques :

Notre étude a montré que la plupart des patients ont des habitudes toxiques. Les principales substances consommées sont, le tabac qui constitue la substance psycho active la plus retrouvée (55.55%), le cannabis retrouvé chez 25% des consommateurs, et l'alcool avec une fréquence de 22.22%.

L'étude de (**Donald et al, 1992**) montre des taux de tabagisme compris entre 74% et 92% chez les patients schizophrènes et dans Mali l'étude de (**Ousmane D, 2010**) 51% des schizophrènes fumaient de la cigarette.

Dans l'étude de **(Claire O, 2010)** 44% des patients sont consommateurs d'alcool. Dans une méta-analyse a été confirmée une association positive entre l'étendue de la consommation de cannabis et le risque de psychose.

Cette association était cohérente dans toutes les études individuelles incluses, malgré différences dans la taille de l'effet. L'analyse groupée rapporte environ une multiplication par 4 du risque pour les plus lourds consommateurs et une multiplication par 2 pour le consommateur moyen de cannabis par rapport aux non-utilisateurs. **(Marconi et al, 2016)**

6. Antécédents familiaux :

Le facteur héréditaire est très présent dans notre population, 64% 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 ; kendler et al, 1993 ; Gorwood et al, 2002...)** qui montrent que l'hérédité est assez fixe pour la schizophrénie (autour de 40 à 60%).

7. Tentative de suicide :

Lors de notre enquête, nous avons noté que 19% de cas participant à l'étude ont déclaré avoir fait au moins une tentative de suicide au cours de leur vie. L'étude allemande de **(Alkomiet H, 2020)** note que le suicide concerne 5 à 15% des sujets schizophrène.

8. Relation entre la consommation du tabac et les sous types de schizophrénie :

Dans notre enquête, l'analyse de liaison entre le tabagisme et les sous type de schizophrénie semble ne pas présenter d'associations significatives ($p = 0,961$).

L'étude de **(Beratis et al, 2001)** rapporte que le nombre de fumeurs était significativement plus élevé chez les trois formes de schizophrénie à savoir : 71% chez les paranoïdes ,72% indifférenciés ,78% résiduels.

L'association entre le tabagisme et les sous types de schizophrénie reste incertaine car chez la grande majorité des patients, le tabagisme a lieu plus tôt que l'apparition de la maladie, ce qui

le place comme un éventuel facteur de risque, l'analyse sur un échantillon plus important pourrait confirmer ceci.

9. Relation entre tentative de suicide et sous types de schizophrénie :

Nous avons remarqué dans notre étude aucune corrélation entre tentative de suicide et sous type de schizophrénie ($P=0,526$). L'étude de (Wayne et al, 1997) rapporte que le sous type de schizophrénie paranoïde était associé à un risque élevé de suicide de 30%.

La méfiance prédominante dans le sous type paranoïde de schizophrénie définit un groupe à risque relativement élevé de suicide.

10. Relation entre le tabac et tentative de suicide :

L'analyse de liaison entre le tabac et le suicide a donné une valeur de P value égale à 0.519, cette valeur reste non significative. Ces résultats sont contradictoires avec les études de (Tansknen et coll, 1998) et (Potkin et coll, 2003) qui ont confirmé que le tabagisme était un facteur de prédiction du suicide chez les schizophrènes.

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

Dans notre étude, la liaison entre les antécédents familiaux et les sous types de schizophrénie n'était pas significative (p-value égale à 0,932). L'étude de (kendler et al, 1985) a démontré que les faits familiaux ont une forte influence sur la susceptibilité de la personne à la schizophrénie, mais n'a pas un grand influenceur le sous type spécifique qui va émerger.

Les sous types de schizophrénie ne sont pas stables dans le temps, ils ont tendance à changer de spécifique (paranoïde, catatonique...) à non spécifique (indifférencié et résiduelles).

Par conséquent, les résultats d'une étude des sous types de schizophrénie devraient être variés en fonction du moment au cours de leur maladie où les patients ont été examinés (**kendler et al, 1985**).

12. Les fréquences alléliques du système ABO et de l'ACE :

L'étude du système ABO, pour des besoins transfusionnels, démontra très tôt l'existence des variations génétiques parmi les populations humaines. La distribution des allèles de ce système dans le monde a été largement étudiée.

Dans notre population jeune adulte nous avons observés chez les cas de l'étude que l'allèle O est dominant sa fréquence est de 42.85%, les allèles A et B ont des taux similaires de 8.57%.

Chez les témoins l'allèle O enregistre une fréquence de 52 ,l'allèle A et l'allèle B ont des fréquences de 44% et 4% respectivement , les résultats de l'étude de (**Deba Tahria,2017**) rapportent des résultats similaires a nos résultats, dans cette étude l'allèle O est globalement prédominant dans la population de l'ouest algérien sa fréquence est de 71%, l'allèle A vient en seconde position avec une fréquence de 18% et l'allèle B est le moins fréquent (11%), dans une autre étude au Maroc on retrouve que l'allèle O est considéré comme marqueurs des populations sub-sahariennes, alors que l'allèle A est prédominant chez les Européens.

L'allèle B est plus fréquent chez les populations du Moyen Orient. (**Chadli et al, 2007**)

Les fréquences des allèles D et I du gène de l'ACE et leurs distributions génotypiques dans différentes populations ont été rapportées dans plusieurs études.

La répartition génotypique du gène de l'ACE de nos témoins est comme suit : La fréquence du génotype D/D (68.57%) du gène de l'ACE est supérieure à celle des populations Turc (**Dzau.Vet al, 2001**), Indou (**Barley et al, 1994**), Egyptienne (**Guidotti et al, 2000**) .Alors qu'elle est inférieure à celle des populations espagnoles (**T Allen et al, 1996**) et Koweïtienne (**Bautista et al, 2004**).

La fréquence de l'allèle D (90.32%) retrouvée dans notre étude a été comparée à certaines données publiées et réalisées dans différentes populations. Ce résultat se rapproche de ceux obtenus dans les études réalisées sur la population Algérienne (73%), Marocaine (70%), syrienne (60%), Emirati (61%) et indienne (46%), Japonaise (35%), Chinois (29%).

La fréquence de l'allèle I (9.67%) est petite dans notre population par rapport d'autres pays comme : Tunisie (24%), Soudaine (36%), Somali (27%), Jordan (34%) et Oman (29%). (Salem & Batzer, 2009)

13. Relation entre le système ABO et la schizophrénie:

Nous avons remarqué dans notre étude une corrélation entre le groupe sanguin B et la schizophrénie ($P=0,04$) dont les patients schizophrènes jeune adulte sont les plus touchés.

L'étude de (Master, 1967) et (Ekstron et Andeson, 1959) et (peterfy et al, 1976) n'indiquent aucune corrélation entre le groupe sanguin et la schizophrénie.

14. relation entre l'ACE et la schizophrénie:

Les résultats de notre étude ont montré que le génotype homozygote D/D était dominant avec une fréquence de (83.87 %), la fréquence du génotype hétérozygote I/D (12.90%) et le génotype homozygote I/I (3.22%).

Chez les cas, nous avons remarqué le génotype homozygote D/D était le génotype le plus représenté et le génotype le moins représenté était celui des hétérozygotes I/I.

Aucune association significative n'a été rapporté dans notre étude, entre le polymorphisme I/D et le risque de la schizophrénie puisque l'Odds ratios ID+II vs DD est non significative 0,425[0,12-1.38] avec une P value=0.12, ceci corrobore les résultats de l'étude de (Bouabsa, 2019) dans la population algérienne, et plus exactement dans la wilaya de Constantine où l'odds ratios I/I+ID vs DD est proche de la significativité 0.45 (0.20-1.04) avec une $p=0.06$.

Un nombre d'études ont étudié l'association entre le polymorphisme ACE I/D et schizophrénie, mais les résultats ne sont pas toujours cohérents. Le génotype homozygotes D/D était associé à la schizophrénie dans la population espagnole avec un Odds ratio de 0.5

[0.3-0.9] et P value= 0.01 (**Crescenti et al, 2009**) et dans la population turque (**Kucukali et al, 2010**).

De ce fait, nos résultats corroborent de nombreuses données de la littérature dont la méta-analyse réalisée par (**G. Song et al, 2013**) ayant porté sur huit études sur 2024 cas de schizophrènes et 2 230 témoins (odds ratios = 0.990, $p = 0.856$), cette étude, n'a révélé aucune association entre l'allèle D de l'ACE et la schizophrénie.

D'autres études ont également échoué à trouver une telle association (**Ouyang et al ,2001**) n'a retrouvé aucune différence significative dans la distribution des génotypes et des allèles du gène de l'ACE entre cas et témoins, ceci est en accord avec de nombreuses études (**Arinami et al, 1996 ; Baskan et al, 2010**) (**Nadalin et al, 2012 ; Song et Lee, 2015**) .

Conclusion

Et perspectives

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

Malgré les difficultés rencontrées, nous avons réussi à apporter des données actualisées concernant la population jeune adulte de Tlemcen, où les références manquent sérieusement. Notre population d'étude est majoritairement de sexe masculin et 83.33% des patients n'exerçaient aucune activité professionnelle, nous avons également observé que 64% des patients ont au moins un apparentés au premier degré atteint de schizophrénie, nous avons également trouvé que 55.55% des patients ont des habitudes toxique essentiellement le tabac.

Notre étude n'a montré aucune association entre le polymorphisme I/D du gène de l'ACE et la schizophrénie. Des études à plus grande échelle dans la population Algérienne et sur des populations d'ethnies différentes sont donc nécessaires pour mieux explorer la relation entre les polymorphismes du gène ACE et la pathogénie de la schizophrénie.

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

*Références
bibliographies*

A

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

Alkomiet Hasan, Prof. Dr. med.,^{1,2,*} Peter Falkai, Prof. Dr. med.,² Isabell Lehmann, Dr.,³ and Wolfgang Gaebel, Prof. Dr. med.⁴, Schizophreniadi: [10.3238/arztebl.2020.0412](https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0412) Published online 2020 Jun 12.

AMMAR S, LEDJRI H. : Conditions familiales et développement de la schizophrénie, Ed. Masson et Compagnie. Paris 1972

Arinami T, Li L, Mitsushio H, Itokawa M, Hamaguchi H, Toru M (1996) An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin converting enzyme gene is associated with both brain substance P contents and affective disorders. *Biol Psychiatry* 40:1122–1127

Arrondo Félix, Fidélité inter-juges d'un instrument de mesure des symptômes prodromiques de la schizophrénie, inédit, thèse pour l'obtention du grade de spécialiste en médecine, UNIVERSITE DE LORRAINE, juin 2012

B

BAILY D. Adolescence et schizophrénie. *L'Encéphale*, Paris 2009 ; 35 :10-19

Barley J, Blackwood A, Carter ND, et al.(1994). Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism: association with ethnic origin. *J Hypertens.* 1994;12: 955-7

Ballet G, La psychose hallucinatoire chronique. *Encéphale*. 1911

Bautista LE, Ardila ME, Gamarra G, (2004). Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and risk of myocardial infarction in Colombia. *Med Sci Monit.* 2004;10:CR4739

Baskan NM, Basaran A, Yenilmez C, Kurt H, Ozdemir F, Gunes HV (2010) Investigation of association between Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism frequency in Turkish patients with schizophrenia. *Genet Test Mol Biomark* 14:753–757

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

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

Bleuler E. Dementia praecox ou le groupe des schizophrénies (traduction française). 1993. EPELGREC Ed Paris. 1911;

Association du polymorphisme I/D du gène ACE et la schizophrénie Facult, Mentouri Constantine Animale, Biologie Fili, Vie Sp, Sciences Biologiques Le, Bouabsa Hasna.

Breier, A. , Su, T. P. , Saunders, R. , Carson, R. E. , Kolachana, B. S. , de Bartolomeis, A. , ... Pickar, D. (1997). Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentrations: Evidence from a novel positron emission tomography method. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A*, 94(6), 2569–2574. 10.1073/pnas.94.6.2569 [[PMC free article](#)]

Brown, A. S., & Patterson, P. H. (2012). *The origins of schizophrenia*. New York, NY: Columbia University Press.

C

Camps, M. , Cortes, R. , Gueye, B. , Probst, A. , & Palacios, J. M. (1989). Dopamine receptors in human brain: Autoradiographic distribution of D2 sites. *Neuroscience*, 28(2), 275–290. 10.1016/0306-4522(89)90179-6

Chadli, S., Brakez, Z., Belhachmi, A., & Izaabel, H. (2007). Gradient de distribution des allèles du système ABO au Maroc: polymorphisme du système ABO dans la population du Sous. *Antropo*, 15, 49–53.

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

Claire OBACZ, Clinique des phrases premorbides et prodromiques de la schizophrénie : à propos de 50 cas, inédit, thèse pour l'obtention du grade de spécialiste en médecine, Université Hery Poincaré, juillet 2010

Clelland CL, Read LL, Baraldi AN, Bart CP, et al. (2011). Evidence for association of hyperprolinemia with schizophrenia and a measure of clinical outcome. *Schizophr. Res.* 131: 139-145

Coates, D. (2003). The angiotensin converting enzyme (ACE). *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 35(6), 769-773

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.

D

Debost J-C, et al., Debost M, Grove J, Mors O, Hougaard DM, Børglum AD, Mortensen PB, Petersen L. COMT Val158Met and MTHFR C677T moderate risk of schizophrenia in response to childhood adversity. 2017

Diall, A. A. (2011). Étude des aspects pharmaco-épidémiologiques des Inhibiteurs de l'enzyme de conversion au chu du point g (Pour l'obtention du doctorat en pharmacie). Bamako : Université de Bamako, 98p.

Donald C. Goff, M.D., David C. Henderson, M.D., and Edward Amico, B.S. Cigarette Smoking in Schizophrenia: Relationship to Psychopathology and Medication Side Effects. (*AmJ Psychiatry* 1992; 149:1189-1194).

Dupré E, et al., Les délires d'imagination 1911

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

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

E

Josephine Elia , MD, Sidney Kimmel Medical College of Thomas Jefferson University.

Egan, M. F., & Hyde, T. M. (2000). Chapter 12 . Schizophrenia. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*.

Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS et al. Effect of COMT Val 108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci* 2001;98:6917-22

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

F

Roubinet F, Despiau S, Calafell F, Jin F, Bertanpetit J, Saitou N, et al. Evolution of the O alleles of the human ABO blood group gene. *Trans.* May 2004; 44:707-15

Dr Franco Masdea, médecin adjoint Psychiatre FMH / Spécialiste de la personne âgée et Marie-Christine Baechler. Des v o i x dans la tête et des personnes âges imaginaires (Difficultés maintien à domicile vs E M S avec troubles psychotiques) ,08mars2018

G

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

GASQUET I, CHARTIER F, TCHERNY-LESSENOT S, LEPINE JP : Etude Schizophrenia Out patient Heath Out come (SOHO) France : étude observationnelle à 36 mois d'une cohorte de patients schizophrènes ambulatoires traités par antipsychotiques. *Revue d'Epidémiologie et de santé publique* 2009; 57: 25-32

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

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

Goldberg, T. E., E. F. Torrey, et al. (1995). "Genetic risk of neuropsychological impairment in schizophrenia: a study of monozygotic twins discordant and concordant for the disorder." *Schizophr Res* 17(1): 77-84.

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.

Gwan Gyu Song and Young Ho Lee(2013) The insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme and susceptibility to schizophrenia or Parkinson's disease: A meta-analysis.

Guidotti A., Auta J., Davis J.M., et all.(2000) Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase67 (GAD67) expression in schizophrenia and bipolar disorder : a postmortem brain study. Arch Gen Psychiatry, 57, 1061–1069)

H

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

Associations between dopamine D2 receptor gene polymorphisms and schizophrenia risk: a PRISMA compliant meta-analysis. doi: [10.2147/NDT.S118614](https://doi.org/10.2147/NDT.S118614) Hairong He,¹ Huanhuan Wu,^{1,2} Lihong Yang,¹ Fan Gao,¹ Yajuan Fan,³ Junqin Feng,³ and Xiancang Ma^{1,3}

Heinz Häfner, Brigitte Fätkenheuer, et all (1991) Différences selon le sexe dans l'âge d'apparition, la symptomatologie et l'évolution de la schizophrénie Santé mentale au Québec, 16 (1), 77–98. <https://doi.org/10.7202/032204ar>.

HALOUANI A, MAALEJ M et JARRAYA A. : Schizophrénie et hérédité : Etude de consanguinité à partir de 40 cas de schizophrénie familiale. Annales de Psychiatrie, 2001; 16 : 117-133

Hashimoto K. Targeting of NMDA receptors in new treatments for schizophrenia. Expert Opin Ther Targets. 2014 Sep;18(9):1049–63

Hattori, M. A., Ben, G. L. D., Carmona, A. K., et al. (2000). Angiotensin I–Converting Enzyme Isoforms (High and Low Molecular Weight) in Urine of Premature and Full-Term Infants. Hypertension, 35(6), 1284-1290.

HAUTECOUVERTURE S, LIMOSIN F et ROUILLON F : Epidémiologie des troubles schizophréniques. Presse Med.2006 ; 35 : 461 - 468

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

Henri Ey, Paul Bernard, Charles Brisset, 2010, Manuel de psychiatrie, 6 ème édition, Paris, Masson, 1200pp

Hess, E. J. , Bracha, H. S. , Kleinman, J. E. , & Creese, I. (1987). Dopamine receptor subtype imbalance in schizophrenia. *Life Sciences*, 40(15), 1487–1497. 10.1016/0024-3205(87)90381-X

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.

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

J

Jean Desclin, 2006, LA SCHIZOPHRENIE Ce que les familles et les proches des malades devraient savoir, Paris

Jean YVES GIORDAD, 2010 la stigmatisation en psychiatrie et en santé mentale, Paris, Masson, 264pp

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

Jian-Ping Zhang, Delbert Robinson, Jin Yu et Juan Gallego, « Schizophrenia Polygenic Risk Score as a Predictor of Antipsychotic Efficacy in First-Episode Psychosis », *American Journal of Psychiatry*, vol. 176, no 1., novembre 2018, p. 21-28 5

Pasternak.J. Génétique moléculaire humaine : Une introduction aux mécanismes des maladies héréditaires. De Boeck Supérieur, 2003.

K

KAPOUNE K : Itinéraire thérapeutique de la maladie mentale en Afrique : le cas de la schizophrénie au Burkina Faso. 53-Psy cause 21-25 Document électronique <http://www.psycause.fr.st> Consulté le 04 - 12 - 2009

Karayiorou Maria & Joseph A Gogos, Effat S Emamian, Diana Hall, Morris J Birnbaum, Convergent evidence for impaired AKT1-GSK3 β signaling in schizophrenia. *Nature*

Kendler KS, Gruenberg AM, Tsuang MT (1985): Psychiatric illness in first-degree relatives of schizophrenic and surgical control patients: A family study using DSM-III criteria. *Arch Gen Psychiatry* 42:770-779

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

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

L

Laraoui, A. (2006). Étude des Facteurs Métaboliques et Polymorphismes Génétiques Prédiposant à la Survenue de l'Athérosclérose Coronaire (Pour l'obtention du doctorat biochimie). Rabat : Université Mohammed v-agdal, 197p

Laruelle, M. , Abi-Dargham, A. , van Dyck, C. H. , Gil, R. , D'Souza, C. D. , Erdos, J. , ... Innis, R. B. (1996). Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A*, 93(17), 9235–9240. 10.1073/pnas.93.17.9235 [[PMCFree article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

Laruelle, M. , D'Souza, C. D. , Baldwin, R. M. , Abi-Dargham, A. , Kanes, S. J. , Fingado, C. L. , ... Innis, R. B. (1997). Imaging D2 receptor occupancy by endogenous dopamine in humans. *Neuropsychopharmacology*, 17(3), 162–174. 10.1016/S0893-133X(97)00043-2

Lee, N. R., Hwang, I. W., Kim, H. J., Kang, Y. D., Park, J. W., & Jin, H. J. (2019). *Genetic Association of Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Gene I/D Polymorphism with Preterm Birth in Korean Women: Case-Control Study and Meta-Analysis. Medicina*, 55(6), 264. doi:10.3390/medicina55060264

Lefebvre, J. (2008). Polymorphismes génétiques et variations interindividuelles de la réponse aux agents antihypertenseurs (Pour l'obtention du doctorat en pharmacie). Canada : Université Laval, 173p.

Lefrère J.J et Philippe Pratique nouvelle de la transfusion sanguine. Abrégés, 3ème édition, 2010.

Liu, N., Zhang, T., Ma, L., Zhang, H., Wang, H., Wei, W., Pei, H., & Li, H. (2021). The impact of ABO blood group on COVID-19 infection risk and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Blood Reviews*, 48(xxxx), 100785. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100785>

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

Lloeca PM, la schizophrénie, Encyclopédie Orphanet, 2007, <http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-schizo.pdf>

M

Maud le Bar, et al, Schizophrénie et orthophonie, 2011. <https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/3e78276a-1c82-42bb-b0c7-2f0960b650d4>

Mannisto PT, Kaakkola S. Catechol-O-methyltransferase (COMT): biochemistry, molecular biology, pharmacology, and clinical efficacy of the new selective COMT inhibitors. *Pharmacol Rev* 1999;51:593–628

Marconi, A., Di Forti, M., Lewis, C. M., Murray, R. M., & Vassos, E. (2016). Meta-Analysis of the association between the level of cannabis use and risk of psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 42(5), 1262–1269. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw003>

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

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

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.

N

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

Nathan G. Skene, Julien Bryois, Trygve E. Bakken, Gerome Breen, James J. Crowley, Hélène A. Gaspar..., Genetic identification of brain cell types underlying schizophrenia, nature.com, *Nature Genetics*, volume 50, pages 825–833, 2018.

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

O

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

Organisation mondiale de la Santé https://www.who.int/mental_health/media/en/250.pdf

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, W. C., Wang, Y. C., Hong, C. J., Cheng, C. Y., & Tsai, S. J. (2001). Association study of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism with schizophrenia and polydipsia. *Neuropsychobiology*, 44(1), 31–35. <https://doi.org/10.1159/000054911>

P

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

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

Potkin, S. G., Alphs, L., Hsu, C., Krishnan, K. R., Anand, R., Young, F. K., Meltzer, H., Green, A. & the InterSePT Study Group. (2003). « Predicting suicidal risk in schizophrenic and schizoaffective patients in a prospective two-year trial ». *Biological Psychiatry*. 54 (4), p. 444452 R

R

Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium* (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511(7510), 421–427. doi:10.1038/nature13595

Rafrafi, R., Zaghdoudi, L., Mahbouli, M., Bouzid, R., Labbane, R., & El Hechmi, Z. (2009). Social outcome of schizophrenics in Tunisia: A transversal study of 60 patients. *Encephale*, 35(3), 234–240. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2008.05.001>

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

Rlchad, NDAMBO MBUYI, Fréquence et prise en charge de la schizophrénie à Lubumbashi 2015

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

Roy, M. A., Lefebvre, A. A., Rouleau, N., Mérette, C, Tremblay, S., & Cellard, C. (2008). Génétique de la schizophrénie et des psychoses apparentées. *Revue québécoise de psychologie*, 29(1), 9-23

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

S

Association of DRD2 gene polymorphisms with schizophrenia in the young Bangladeshi population: A pilot study. Saddam Hussain et al, 2020 <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05125>

N Saha, W F Tsoi, E H Kua Genetic marker association in schizophrenia: ABO, MN, Rhesus and Lewis blood groups 1985 Jan;14(1):110-2.

Salem, A. H., & Batzer, M. A. (2009). High frequency of the D allele of the angiotensin-converting enzyme gene in Arabic populations. *BMC Research Notes*, 2, 1–5. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-2-99>

Sayed-Tabatabaei, F. A., Oostra, B. A., Isaacs, A., et al. (2006). ACE Polymorphisms. *Circulation Research*, 98(9), 1123-1133

François SCHNEIDER, La schizophrénie, ses traitements et leur évolution a l'hôpital Ravenel de 2000 a 2006. , Inédit, thèse pour le diplôme d'état en pharmacie, Université Henri Poincaré, Juillet 2009

Seeman, P. (2002). Atypical antipsychotics: Mechanism of action. *Canadian Journal of Psychiatry*, 47(1), 27–38. 10.1177/070674370204700106

Sérieux P, Capgras J. Les psychoses à base d'interprétations délirantes. 1902

Singh, S., P. McDonalds, et al. (2004). "Incidental neurodevelopmental episodes in the etiology of schizophrenia: an expanded model involved epigenetics and development." *Clin Genet* 65: 435 – 440

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 GG, Lee YH (2015) The insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme and susceptibility to schizophrenia or Parkinson's disease: a meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 16:434–442

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

trang., RR, ABO blood groups in parkinson's disease. *APMIS* 1965;65 :653 Sultan Ayoub Meo, Faryal Suraya, Badar Jamil, Fwziah AlRouq, Anusha Sultan Meo, Kamran Sattar, Mohammad Javed Ansari, Saleh A. Alasiri. Association of ABO and Rh blood groups with breast cancer. *Saudi Journal of Biological Sciences*. November 2017, P 1609-1613.

T

TA, Allen AM, Chai SY, et al. (1996) Interactions of angiotensin II with central dopamine. *Adv Exp Med Biol*; 396 , 93–103..)

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.

Tanskanen, A., Viinamäki, H., Hintikka, J., Koivumaa-Honkanen, H. T. & Lehtonen, J. (1998). « Smoking and suicidality among psychiatric patients ». *American Journal of Psychiatry*. 155, p. 129-13

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

FRANCIS TOGNON TCHEGNONSI : la schizophrénie au centre hospitalier départemental de BORGOU : Aspects épidémiologiques et pronostiques. 1er CONGRES DE NEUROSCIENCES DE BAMAKO de 15-16-17-18 novembre 2009

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.

V

Van Os J, Kapur S, Schizophrenia, *Lancet* 2009, [DOI:10.1016/S0140-6736\(09\)60995-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60995-8).)

W

W.Rosseler, Epidémiologie de la schizophrénie, 2011, Psychiatrische Universitätsklinik, Klinikfür Soziale Psychiatrie und Allgemein psychiatrie, Zürich

Wayne S. Fenton, MD, Thomas H. McGlashan, MD, Natural History of Schizophrenia Subtypes. I. Longitudinal Study of Paranoid, Hebephrenic, and Undifferentiated Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48:969-977.

Willis A, Bender HU, Steel G, Valle D. PRODH variants and risk for schizophrenia. *Amino Acids*. 2008;35:673–679

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.

Worrel, J. A. , Marken, P. A. , Beckman, S. E. , & Ruehter, V. L. (2000). Atypical antipsychotic agents: A critical review. *American Journal of Health System Pharmacy*, 57(3), 238–255.

WulfRössler, Epidémiologie de la schizophrénie, 2011, Psychiatrische Universitätsklinik, Klinikfür Soziale Psychiatrie und Allgemein psychiatrie, Zürich.

X

Xi-cen Zhang, ¹Mei Ding, ¹Atif Adnan, ¹Yi Liu, ¹Yong-ping Liu, ¹Jia-xin Xing, ¹Jin-feng Xuan, ¹Xi Xia, ¹Jun Yao, and Bao-jie Wang 2019 Jan 18. doi: [10.1002/brb3.1193](https://doi.org/10.1002/brb3.1193) No association between polymorphisms in the promoter region of dopamine receptor D2 gene and schizophrenia in the northern Chinese Han population: A case-control study

Xingzhi Guo¹ et al., Proline dehydrogenase gene (PRODH) polymorphisms and schizophrenia susceptibility 9 oct 2017

Y

Fumi-ichiro.Y, Patricia D M, and Sen-itiroh.H. Genomic organization of human histo-blood group ABO genes. *Glycobiology*, 5(1), p.51–58, 1995.

Z

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

Site internet

<https://www.les-schizophrenies.fr/definitions-et-point-de-vues/definition-officielle/article/definition-de-la-schizophrenie>
[la-population-en-algerie-souffre-de-schizophrenie-specialistes/2010](https://www.les-schizophrenies.fr/la-population-en-algerie-souffre-de-schizophrenie-specialistes/2010)
<https://www.unipsed.net/ressource/schizophrenie-3/>

<https://www.infirmiers.com/etudiants-en-ifsu/cours/cours-psychiatrie-la-schizophrenie.html>

<https://www.camh.ca/fr/info-sante/index-sur-la-sante-mentale-et-la-dependance/la-schizophrenie,06/06/2021>

<https://www.frm.org/upload/pdf/schizophrenie.pdf,10/06/2021,10h>

« SCHIZOPHRÉNIE : Le score polygénique prédit la réponse aux antipsychotiques », sur santé log, 11 décembre 2018 (consulté le 13/06/2021)

<https://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2020/01/Les-biomarqueurs-en-psychiatrie-2019-11-20-VOT%C3%89.pdf>

<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ACE>.

<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ABO>

https://www.toutsurlatransfusion.com/immunohematologie/systemes/antigenes_ABO.php

https://www.researchgate.net/publication/298427787_The_role_of_the_histoblood_ABO_group_in_cancer/figures?lo=1

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

Médicaux Chirurgicaux psychiatrique

14-Antécédents personnels :

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

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

TROUBLE PSYCHIATRIQUE (SCHIZOPHRÉNIE) :

16-Diagnostic selon le DSM IV : /

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

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

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

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

Indéterminé (5). Aucune (6) /

21-Nombre de rechute :

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

22-Sous-type de schizophrénie :

Paranoïde (1) ; désorganisé (2) ; /

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

23-Classification de l'évolution longitudinale: /

Episodique avec symptômes résiduels entre les épisodes (1).

Episodique sans symptômes résiduels entre les épisodes (2).

Episodique en rémission partielle (3).

Continue (4)

Episode unique en rémission complète (5).

Modalité autre ou non spécifiée (6).

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

25-Nombre de tentative de suicide /__/

26-Traitement:(actuel)

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

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

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

27-Traitement antérieur :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

28-TRT antipsychotique actuel :

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

Annexe02 :

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 :

Access through your institution

Get Access

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

P031

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

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

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

Available online 27 May 2020.

Check for updates

Show less


Outline | Share | Cite

<https://doi.org/10.1016/j.fjpsy.2019.10.324> Get rights and content

Introduction

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

FEEDBACK

 Get Access

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

Objectif

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

Résultats et discussion

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

Conclusion

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

[Previous](#)[Next](#)

Mots clés

Schizophrénie; Gène; Polymorphisme; ACE; Hérité

[FEEDBACK](#)

Annexe 04 :**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

Annexe05 :

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 ; -Potéinase 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.

-Reprendre 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 06:

Faculté de Médecine Dr Benzerdjeb 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.