

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Université des Frères Mentouri Constantine  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biologie Animale

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة  
كلية علوم الطبيعة والحياة  
قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Génétique*

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

---

**Association du polymorphisme I/D du gène *ACE* et la schizophrénie**

---

Présenté et soutenu par : BOUABSA Hasna

Le 11/07/2019

Jury d'évaluation :

**Président : Pr SATTA Dalila** (Professeur - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

**Encadreur : Pr SIFI Karima** (Professeur- Université Saleh Boubnider, Constantine 3).

**Co-encadreur : Dr ZIADA Hadia** (MCB - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

**Examineur : Dr HANACHI Sabah** (MCA- Université Saleh Boubnider, Constantine 3).

**Année universitaire**

**2018 - 2019**

## Remerciements

*C'est avec respect que J'adresse mes remerciements les plus sincères à l'égard de mon encadreur Pr. Sifi Karima (Professeur au service de biochimie, CHUC) qui sans relâche m'a guidée, encouragée et conseillée. J'espère qu'elle trouvera dans ce travail l'expression de mon plus grand respect.*

*Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à ma Co-encadreur de mémoire, Madame ZIADA Hadya. Je la remercie de m'avoir encadré, orienté, aidé et conseillé.*

*J'adresse mes remerciements les plus sincères à notre chef de filière (présidente du jury) et mon maître de toujours : Pr. Satta Dalila (Professeur à l'université Constantine 1), pour ses qualités humaines qui demeurent rares de nos jours, sa patience, sa générosité, et ses encouragements.*

*De même mes remerciements vont aussi au Pr. Hannachi*

*Sabah (professeur au service de biochimie, CHUC)  
membre du jury de ma soutenance pour son aide, sa  
gentillesse et sa serviabilité.*

*J'aimerai exprimer toute ma gratitude au Pr. ABADI  
(professeur au service de biochimie, CHUC), pour sa  
serviabilité, et sa générosité.*

*De même, je remercie Amel pour son aide, sa serviabilité, et  
sa générosité et son dévouement sans faille pour la réussite  
de l'étude*

*Je voudrais remercier toutes les personnes qui ont participé  
de près ou de loin à l'élaboration de ce travail*

Dédicace :

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance, c'est tout simplement que : Je dédie cette thèse de master à :*

♥ *Ma mère, Nassima qui a œuvré pour ma réussite, ♥  
De Par Son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux Conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à Travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et De mon éternelle gratitude.*

♥ *Mon père, Houcine, qui peut être fière qu'il trouve*



*Ici le résultat De longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer Dans la vie. Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien Permanent venu de toi.*

♥ *A mon très cher mari ♥*

*Tes sacrifices, ton soutien moral m'ont permis de réussir mes études. Puisse ce Travail être le témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et Fidèle.*

♥ *A mes Adorables* ♥

*Kamel, Iyed, Anous*

*Maya, Maram, Inchirah, Noura, Somow, Imen,  
Ritadj, Istibrek, Belkis, djana, Nourhane, Sadjida,  
balsam, bayan*

♥ *A ma Grande mère Fatiha et Ma Fatim zohra* ♥

♥ *A mes tantes Nawel, Samira, Saliha* ♥

♥ *A mes oncle Hboubi, Arbi, Boubaker, Khaled,  
Ahmed, Tiwa, Mamani* ♥

♥ *A mon beau père et ma belle-mère* ♥

♥ *A mes très chers amies* ♥

*Majdoline, Ines, Maroua, Sara, Housna*

♥ *A tous ceux qui m'aiment* ♥

♥ *HASNA* ♥



# Résumé

# Résumé

L'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans différentes régions du cerveau de patients atteints de schizophrénie est augmentée, ce qui suggère une implication possible de cet enzyme dans les troubles psychiatriques. Depuis la découverte du polymorphisme Insertion (I) / Délétion (D) du gène codant l'ACE de nombreuses études ont permis de mieux comprendre les relations complexes existant entre ce polymorphisme et les taux sériques de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et la fréquence de certaines maladies liées à ce polymorphisme dont la schizophrénie.

Plus récemment, Les données de littérature se sont intéressées à ce gène dans la schizophrénie et les résultats obtenus étaient très hétérogènes.

## Les objectifs de notre étude étaient de :

- Déterminer les fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme ID de l'ACE chez des témoins et des patients présentant une schizophrénie.
- D'évaluer la relation entre ce polymorphisme et le risque de survenu de schizophrénie.

## Patients et méthodes

Notre étude a porté sur 114 témoins et 42 schizophrènes. La recherche du polymorphisme I/D du gène de l'ACE a été réalisé par une simple PCR suivie d'une séparation des produits de PCR par une électrophorèse sur gel d'agarose.

## Résultats et discussion

Notre étude a porté sur 114 témoins répartis en 67 (58,77) hommes et 47 (41,23%) femmes, avec un sexe ratio H/F de 1.42. Et 42 patients présentant une schizophrénie dont 36 (84,44) sont de sexe masculin et 6 de sexe féminin avec un sex ratio H/F de 6 avec un  $p < 0.001$ .

**Chez les témoins**, les fréquences génotypiques du polymorphisme I/D du gène de l'ACE étaient comme suit : 13.33 % (6) sont hétérozygotes ID, 66.66% (30) sont homozygotes DD et 13.33 % sont des homozygotes II.

**Chez les patients**, Nous avons donc remarqué que le génotype dominant est le génotype hétérozygote ID avec un taux de 51.75%, alors que le génotype homozygote ID est le moins fréquent avec un taux 5.26% et une fréquence de 40.35% pour le génotype II.

Nos résultats n'ont révélé aucune association entre le polymorphisme I/D de l'ACE et la susceptibilité à la schizophrénie puisque l'Odds ratios I/I vs DD est non significative 1.97 (0.50-7.69) avec une  $p=0.21$  non significatif, par contre l'odds ratios I/I+ID vs DD est proche de la significativité 0.45 (0.20-1.04) avec une  $p=0.06$ .

**Conclusion :** Nos résultats concordent avec de nombreuses données de la littérature

**Mots clés :** ACE, ACE, polymorphisme I/D du gène de l'ACE, Schizophrénie

**Laboratoire de biologie et de génétique moléculaire Faculté de médecine université Salah Bounider Constantine 3**

# *Abstract*

L'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans différentes régions du cerveau de patients atteints de schizophrénie est augmentée, ce qui suggère une implication possible de cet enzyme dans les troubles psychiatriques. Depuis la découverte du polymorphisme Insertion (I) / Délétion (D) du gène codant l'ACE de nombreuses études ont permis de mieux comprendre les relations complexes existant entre ce polymorphisme et les taux sériques de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et la fréquence de certaines maladies liées à ce polymorphisme dont la schizophrénie.

More recently, literature data have focused on this gene in schizophrenia and the results obtained were very heterogeneous.

## **The objectives of our study were:**

- Determine the genotypic and allelic frequencies of the ACE ID polymorphism in controls and patients with schizophrenia.
- To evaluate the relationship between this polymorphism and the risk of schizophrenia

## **Patients and methods**

Our study included 114 controls and 42 schizophrenics. The search for the I / D polymorphism of the ACE gene was performed by simple PCR followed by separation of the PCR products by agarose gel electrophoresis.

**Results and discussion:** Our study included 114 controls in 67 (58.77) men and 47 (41.23%) women, with a sex ratio H / F of 1.42. And 42 patients with schizophrenia of which 36 (84.44) are male and 6 female with a sex ratio H / F of 6 with a  $p < 0.001$ .

**In controls**, the genotypic frequencies of the ACE gene I / D polymorphism were as follows: 13.33% (6) are heterozygous ID, 66.66% (30) are DD homozygotes and 13.33% are II homozygotes.

**In patients**, we therefore noted that the dominant genotype is the heterozygous genotype ID with a rate of 51.75%, while the homozygous genotype ID is the least common with a 5.26% rate and a frequency of 40.35% for genotype II.

Our results did not reveal any association between ACE I / D polymorphism and susceptibility to schizophrenia since Odds ratios I / I vs DD are not significant 1.97 (0.50-7.69) with a not significant  $p = 0.21$  on the other hand, the odds ratio I / I + ID vs DD is close to the significance 0.45 (0.20-1.04) with a  $p = 0.06$ .

**Conclusion:** Our results are consistent with many data from the literature

**Keywords:** ACE, ACE, ACE gene I / D polymorphism, Schizophrenia

**Laboratory of Biology and Molecular Genetics Faculty of Medicine University Salah Boubnider Constantine 3**



## ملخص

يزداد نشاط إنزيم تحويل الأنجيوتنسين في مناطق مختلفة من الدماغ للمرضى الذين يعانون من مرض انفصام الشخصية ،  
(D) الحذف / (I) مما يشير إلى احتمال تورط هذا الإنزيم في الاضطرابات النفسية. منذ اكتشاف الإدراج متعدد الأشكال ،  
، أُلقت العديد من الدراسات الضوء على العلاقات المعقدة بين هذا الشكل المتعدد المستويات ACE لجين ترميز  
ومستويات مصل إنزيم محول الأنجيوتنسين. تواتر بعض الأمراض المتعلقة بهذا الشكل بما في ذلك الفصام  
في الآونة الأخيرة، ركزت بيانات الأدب على هذا الجين في الفصام وكانت النتائج التي تم الحصول عليها غير متجانسة  
للغاية

### كانت أهداف دراستنا :

-تحديد التردد الوراثي والأليلي لتعدد الأشكال في الضوابط والمرضى الذين يعانون من مرض انفصام الشخصية  
-لتقييم العلاقة بين هذه الأشكال وخطر حدوث انفصام الشخصية

### المرضى والأساليب

شملت دراستنا 114 الضوابط و 42 الفصام. تم إجراء البحث عن تعدد الأشكال I / D لجين ACE بواسطة PCR بسيط  
يليه فصل المنتجات PCR بواسطة الكهربيائي agarose gel.

### النتائج والمناقشة

شملت دراستنا 114 الضوابط في 67 (58.77) من الرجال و 47 (41.23) من النساء ، مع نسبة الجنس H / F 1.42.  
و 42 مريضاً يعانون من مرض انفصام الشخصية منهم 36 (84.44) من الذكور و 6 من الإناث مع نسبة الجنس H / F  
من 6 مع  $p > 0.001$ .

في الضوابط ، كانت الترددات الوراثية لتعدد الأشكال الجيني I / D AC على النحو التالي: 13.33% (6) معرف متغاير  
الزيجوت ، 66.66% (30) هي متماثل الزيجوت DD و 13.33% هي متماثل الزيجوت الثاني.

في المرضى ، لاحظنا أن النمط الوراثي السائد هو معرف النمط الوراثي المتغاير الزيجوت بمعدل 51.75% ، في حين أن  
معرف النمط الوراثي متماثل الزيجوت هو الأقل شيوعاً بمعدل 5.26% وتكرر 40.35% للنمط الوراثي II  
لم تكشف نتائجنا عن أي ارتباط بين تعدد الأشكال AC / I / D والتعرض لمرض انفصام الشخصية لأن نسب الأرجحية I  
I / مقابل DD ليست كبيرة 1.97 (0.50-7.69) مع  $E = 0.21$  من ناحية أخرى ، فإن نسبة الأرجحية I /  
I + ID مقابل DD قريبة من الأهمية 0.45 (0.20-1.04) مع  $E = 0.06$ .

### استنتاج

نتائجنا تتفق مع العديد من البيانات من الأدب

### كلمات البحث:

ACE ، ACE ، ACE الجينات I / D تعدد الأشكال ، انفصام الشخصية

معمل الأحياء وعلم الوراثة الجزيئية -كلية الطب -جامعة صلاح بوبنيدر قسنطينة 3

# ***LISTE DES ABREVIATION***

***ANG** : Angiotensine*

***BDNF**: Brain-Derived Neurotrophic Factor*

***BET**: bromure d'éthidium*

***CNV**: copy number variation*

***COMT** : La catéchol-O-méthyl transférase*

***dATP**: Désoxyadénosine triphosphate*

***dCTP**: Désoxycytidine triphosphate*

***DD** : Délétion*

***dGTP**: Désoxyguanosine triphosphate*

***DMS.IV** : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*

***DO**: optical density*

***dTTP**: désoxy-adénine tri-phosphate*

***ECA** : enzyme de conversion de l'angiotensine*

***EDTA** : acide éthylènediaminetétraacétique*

***GABA**: gamma-amino butyric acid*

***GAD67**: La glutamate decarboxylase*

***GWAS**: Genome Wide Association Study`*

***GST** : glutathion S-transférase*

***HDAC** : histone désacétylase*

***HLA**: human leukocyte antigen*

***HMT** : histone méthyle transférase*

***HPA** : axe hypothalamo-hypophyse-surrénalien*

***HTR1**: hexose transport regulation*

***ID** : INSERTION/DELETION*

**II : INSERTION**

**LH :** *L'hormone lutéinisante*

**MTHFR :** *Méthylène tétrahydrofolate réductase*

**NCBI :** *National Center for Biotechnology Information*

**OR:** *L'odds ratio*

**PCR :** *polymérase Chain réaction*

**PGC:** *psychiatrique Genomics consortium*

**RAS :** *système rénine angiotensine*

**RH:** *Luteinizing Hormone Releasing Hormone*

**SDS:** *dodécylsulfate de sodium*

**SNP:** *Single Nucleotide Polymorphi***SP :** *substance psm*

**SNV:** *SINGLE BASE VARIANTS*

**SKK :** *système kinine angiotensine*

**UTR:** *three prime Untranslated Transcribed Region*

## *Liste des tableaux*

**Tableau I : Liste des CNV les plus fréquemment associés à la schizophrénie dans la dernière publication du consortium international PGC (Psychiatric Genomics Consortium)**

**Tableau II : composition du mélange réactionnel de la PCR**

**Tableau III : Conditions d'amplification de la PCR**

**Tableau IV. Le calcul des Odds ratio**

**Tableau V : Répartition des témoins et des patients selon le sexe**

**Tableau VI : Répartition des témoins et des patients selon l'âge**

**Tableau VII : Répartition des témoins et des patients par tranches d'âge**

**Tableau VIII : Fréquence génotypiques du polymorphisme I/D du gène de l'ACE chez les malades et les témoins**

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

**Tableau XI. Calcul des Odds Ratios**

**Tableau XII : Fréquences de l'allèle D et du génotype D / D du gène ACE dans différentes populations.**

## *Liste des figures*

**Figure 01 :** Structure de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

**Figure 02 :** Localisation du gène de l'ACE sur le chromosome 17

**Figure 03 :** Locus du gène de l'ACE

**Figure 04 :** localisation des 2 promoteur

**Figure 05 :** Localisation des promoteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine somatique et *testiculaire* (*représentée par une flèche*)

**Figure 06 :** Représentation schématique de certains polymorphismes du gène *ECA* humain avec des positions

**Figure 07 :** Polymorphisme génétique de l'ACE

**Figure 08 :** Répartition des témoins et des patients selon le sexe

**Figure 09 :** Répartition des témoins et des patients par tranches d'âge

**Figure 10 :** Fréquence génotypiques du polymorphisme I/D du gène de l'ACE chez les malades et les témoins

**Figure 11 :** fréquences alléliques du polymorphisme I/D du gène de l'ACE chez les malades et les témoins

# Table des matières :

Remerciements

Dédicaces

Résumé

Abstract

ملخص

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction

I. La schizophrénie

I.1. Définition et historique de la schizophrénie

I.2. Diagnostique de la schizophrénie

I.2.1. Les symptômes positifs

I.2.2. Les symptômes négatifs

I.2.3. Les troubles cognitifs

I.3. Les différents types de schizophrénie

I.4. Etiopathogénie de la schizophrénie

I.4.1. Origine génétique

I.4.2. Les cause épigénétique et environnementale

I.4.3. Les cause Neuro-développementales

I.4.4. Les causes socio-environnementales et neurochimiques

I.5. Traitement de la schizophrénie

II. Enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE)

II.1. Structure de l'ACE

II.2. Fonction et rôle d'ACE

III. Gène de l'ACE

IV. Polymorphismes de l'ACE

IV.1. Polymorphisme I/D du gène ACE

V. Corrélation phénotype-génotype ACE/ACE

VI. Schizophrénie et polymorphisme I/D du gène de l'ACE

VII.1. Patients et méthodes

VII.1.1. Recrutement de la population des patients

VII.1.2. Recrutement des témoins

## **VII.2. Méthodes**

**VII.2.1 Questionnaire et enregistrement des patients**

**VII.2.2. Le prélèvement biologique**

**VII.2.3. Etude moléculaire**

**VII.2.3.1. Extraction de l'ADN**

**VII.2.3.2. Recherche du polymorphisme I/D de l'ECA**

**VII.2.3.3. Contrôle des produits PCR**

**VII.2.4. Etude statistique**

**VII.2.4.1. Calcul de la moyenne**

**VII.2.4.2. Ecart-type et variance**

**VII.2.4.3. Calcul de l'odds ratio**

**VII.2.3.3. Les intervalles de confiance**

**VIII.1. Répartition des témoins et des patients selon le sexe**

**VIII.2. Répartition des témoins et des patients selon l'âge**

**VIII.3. Répartition de la population selon le génotype**

**VIII.4. Répartition de la population selon le génotype**

**VIII.5. Calcul des Odds Ratios**

**IX. Discussion**

**X. Conclusion**

**Références bibliographiques**

**Annexes**



# Introduction

Introduction



## Introduction

La schizophrénie est une maladie psychiatrique complexe caractérisée par des anomalies de la perception, avec notamment des hallucinations et des idées délirantes, une désorganisation conceptuelle, des troubles cognitifs et fréquemment la présence de symptômes négatifs tels qu'une alogie, un émoussement affectif et une perte de la volonté [1, 2,3].

Les études familiales de jumeaux et d'enfants adoptés ont tous suggéré que la schizophrénie avait une composante génétique importante avec une héritabilité estimée à environ 80% [4].

Bien que l'étiologie de la schizophrénie ne soit pas encore bien comprise, on pense que les facteurs génétiques impliqués ne sont pas suffisants pour expliquer le phénotype. En effet, il y a une nécessité d'interactions entre facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux pour que la maladie se déclare [5].

La schizophrénie serait donc le résultat de plusieurs combinaisons de gènes mutés et/ou polymorphes interagissant avec une variété d'autres facteurs à la fois épigénétiques biologiques et psycho-sociaux. Parmi les gènes polymorphes impliquées dans le déterminisme de la schizophrénie, nous avons le gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) (EC 3.4.15.1; ACE ; OMIM : 106180) est une enzyme clé du système rénine-angiotensine. Elle convertit l'angiotensine I (Ang I), en angiotensine II (Ang II) un peptide biologiquement actif et inactive la bradykinine via le système kallikréine-kininogène [6].

L'angiotensine II est la principale molécule effectrice du système rénine-angiotensine (SRA). Elle est pléiotrope et joue un rôle de médiateur dans le développement et la progression de nombreuses maladies [7].

Outre ses actions sur les systèmes nerveux autonome, cardiovasculaire, rénal, endocrinien et périphérique, l'Ang II circulant ainsi que l'Ang II synthétisé dans le cerveau ont des effets centraux [1].

Il existe des preuves convaincantes que l'angiotensine II et ses métabolites jouent un rôle important dans le système nerveux central. Il a été impliqué dans la démence, la dépression,

l'anxiété et l'épilepsie et dans la schizophrénie [8][9].

L'ACE possède des effets pléiotropes au sein du système nerveux central. Les études sur des animaux ont démontré que cette enzyme module le renouvellement de la dopamine cérébrale et hydrolyse la substance P dont les principales pertes ont été associées à la pathogenèse de la schizophrénie [10].

Le gène codant pour l'ACE est localisé sur le bras long du chromosome 17 (17q23). Sa séquence codante est répartie en 26 exons intercalés par 25 introns [2,3]. Plus de 160 polymorphismes ont été génotypés dans le gène de l'ACE [11] Cependant, seul le polymorphisme I/D de l'intron 16 (rs4646994) impliquant la présence ou l'absence d'un insert [12] ayant fait l'objet de recherches approfondies.

Le génotype D/D est associé à des concentrations d'ACE deux fois plus élevées dans le tissu et dans le plasma que le génotype I/I [13]. Il semble donc possible que l'allèle D puisse jouer un rôle dans la pathogénie de la schizophrénie.

Le polymorphisme I/D du gène de l'ACE a été étudié dans le contexte de la schizophrénie [14,15,16] Cependant, ses associations avec la schizophrénie ne sont pas claires car différentes études ont rapporté des résultats peu concluants ou contradictoire, de plus les études menées dans les populations Africaines sont rares voire absentes. Quand est-il de ce polymorphisme en Algérie et précisément dans l'Est Algérien ?

Pour cela les objectifs de notre travail étaient de :

- **Déterminer les fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme ID de l'ACE chez des témoins et des patients présentant une schizophrénie.**
- **D'évaluer la relation entre ce polymorphisme et le risque de survenu de schizophrénie.**

A decorative graphic on the left side of the page consisting of several thin, vertical, slightly curved lines of varying lengths and thicknesses, some in black and some in a light blue-grey color, extending from the bottom towards the top.

*Chapitre : I*

# Analyse Bibliographique

## **I. La schizophrénie**

### **I.1. Définition et historique de la schizophrénie**

La schizophrénie est définie comme une affection psychotique et un trouble mental grave chronique très complexe qui peut prendre des formes très variées [17]. Elle se manifeste par la désintégration de la personnalité et par la perte du contact avec la réalité [18]. Cela est dû à un « défaut de certains circuits neuronaux du cerveau » entraînant une invalidité [19].

La schizophrénie est la maladie mentale chronique la plus fréquente dont les causes restent mal connues [18]. Elle se déclare le plus souvent à l'adolescence et entre 15 et 25 ans. Même si les traitements permettent aujourd'hui de mieux vivre avec la maladie, elle fait encore l'objet de stigmatisation voire de discrimination [18].

C'est un psychiatre zurichois, Eugen Bleuler, qui a créé le terme « schizophrénie » pour la première fois en 1911 [20]. Il est formé des racines grecques « schizo » signifiant « diviser » et « phrên » pour « esprit » [21].

### **I.2. Le diagnostic de la schizophrénie**

Les symptômes de la schizophrénie sont très variables selon les individus et l'évolution de la maladie [23]. Ils se développent généralement progressivement, bien qu'ils puissent apparaître soudainement. Les amis et parents sont souvent les premiers à les relever [24].

La schizophrénie est une maladie chronique qui évolue en général par phases aiguës dans les premières années, puis se stabilise avec des symptômes d'intensité variable selon les sujets. Les signes sont variables, et les patients peuvent en éprouver plusieurs en même temps [25].

Chez l'homme, les symptômes de schizophrénie se manifestent à l'adolescence ou plus typiquement vers la vingtaine. Par contre, chez la femme, ils peuvent apparaître plus tard vers l'âge de 20 ans ou, plus souvent encore, au début de la trentaine [26].

Les symptômes sont classés en trois grandes catégories :

### **I.2.1. Les symptômes positifs**

Ce sont les symptômes extériorisés (délire schizophrénique ou paranoïde, hallucinations auditives). Vécus comme réels, ils sont souvent très angoissants et source de souffrance considérable [23]. Ils sont considérés comme des signes dits productifs, caractérisés par une production anormalement active de l'esprit [21], ne sont pas observés chez les personnes en bonne santé [22].

Il est inclus dans cette catégorie :

#### **Hallucinations**

Les hallucinations sont de fausses perceptions qui peuvent toucher nos cinq sens [27] peuvent concerner tous les sens : auditives, visuelles, olfactives ou encore cénesthésiques (sensation de courant électrique) [28]. Le malade perçoit des sensations qui n'existent pas [29] et entend des voix qui peuvent commenter son comportement, le juger, l'insulter, l'avertir de dangers imaginaires ou lui ordonner d'accomplir certains actes [28].

Il existe 5 types d'hallucinations qui sont :

#### ✓ **Les hallucinations auditives**

Représentent la forme la plus commune d'hallucinations. Elles peuvent être perçues soit comme de simples sons ou des discours incessants qui vont tourmenter et faire souffrir la personne. Elles transmettent des ordres, des menaces ou des injures [30].

#### ✓ **Les hallucinations visuelles**

Peuvent être perçues comme des visions, des apparitions, des taches colorées, des personnages ou des scènes animées plaisantes ou désagréables. Elles sont parfois proches des images des rêves [30].

#### ✓ **Les hallucinations somatiques (cénesthésiques)**

Se définissent par des sensations de brûlures, de fourmillements ou par l'impression qu'un des organes a disparu. La personne peut également se sentir possédée ou dématérialisée [30].

### ✓ **Les hallucinations olfactives et gustatives**

Forment d'autres types d'hallucinations plus subtiles et généralement pénibles ou désagréables.

### ✓ **Les hallucinations psychiques**

Sont perçues par la personne comme des phénomènes venant d'ailleurs : « on » lui impose des images dans la tête, « on » l'oblige à revoir des scènes, des rêves ou des souvenirs [30].

### **Les idées délirantes**

Les idées délirantes sont des convictions non fondées, très fortes, concernant une fausse réalité construite à partir d'une perception incorrecte ou d'une mauvaise interprétation de l'expérience vécue [14], surtout illogique et incohérente [30]. Ils peuvent survenir ponctuellement ou être présents en permanence [28].

Les différents types de délire sont :

#### ✓ **Délire de persécution**

C'est le plus fréquent des délires. Le malade est convaincu qu'il est persécuté et en danger, etc.

#### ✓ **Délire de contrôle**

La personne est convaincue d'être sous l'emprise d'une force étrangère. Tous ses actes lui sont imposés par une puissance qui la domine.

#### ✓ **Les idées de grandeur**

Elles sont aussi fortes que celles du délire de persécution, mais elles se manifestent sous la forme d'une illusion de puissance, de richesse, de grande intelligence, d'influence, etc.

#### ✓ **Les idées de références**

Le malade est convaincu que les autres parlent de lui, ou lui font signe dans la rue, que des messages lui sont adressés par le biais de la télévision ou de la radio.

#### ✓ **Délire érotomaniaque (ou érotomanie)**

Le malade est persuadé d'avoir une relation passionnelle avec quelqu'un. Ce type de délire est plutôt rare.

### **La désorganisation de la pensée et du comportement**

Il existe 2 types de désorganisation :

### ✓ **Les troubles de la pensée**

Le schizophrène ne parvient pas à organiser ses idées, il n'a plus de raisonnement logique [28]. De plus, la personne ne répond pas à la question, passe d'un sujet à l'autre, invente des néologismes [30]. Son esprit peut rester longtemps fixé sur une idée et des pensées parasites entravent le déroulement de son raisonnement. Il peut s'arrêter net au milieu d'une phrase et en commencer une nouvelle sans aucun rapport avec la précédente [28], donc il s'agit d'un discours flou et parfois incohérent [31].

### ✓ **Les troubles de comportement**

Ils se manifestent sous forme d'actions bizarres ou sans but précis. Il peut arriver que la personne devienne hostile et agressive, et ses proches peuvent avoir l'impression qu'elle n'est pas la même [21].

## **I.2.2. Les symptômes négatifs**

Les symptômes négatifs de la schizophrénie peuvent être classés en catégories de symptômes d'apathie (anhédonie, retrait social, avolition) et de diminution de l'expressivité (alogie et émoussement affectif) [21]. Ils se traduisent par une réduction des activités ou une diminution de réaction par rapport à une situation donnée [30] [31].

## **I.2.3. Les troubles cognitifs**

Ceux-ci affectent la personne au niveau de sa capacité à comprendre, à analyser et à se rappeler l'information reçue ; la personne a de la difficulté à se concentrer ou à maintenir son attention sur une tâche spécifique [21]. Elle a du mal à adapter son comportement à une situation imprévue ou à planifier ses actes. Elle adopte des attitudes sans but précis [20]. La mémoire à court terme semble être affectée et la personne en cause semble avoir une difficulté à exécuter ses activités dans sa vie au quotidien [21].

## **I.3. Différents types de schizophrénie**

La schizophrénie n'est pas une « maladie de l'âme », ni de « double personnalité », mais un problème de fonctionnement de certains réseaux de cellules nerveuses (les neurones) du

Cerveau : les « circuits neuronaux » du cerveau. Ces anomalies apparaissent surtout à l'adolescence qui est une période de maturation du cerveau et de constitution ou de modification de ces réseaux de cellules nerveuses dans le cerveau. Ces anomalies semblent être déclenchées ou aggravées par certains facteurs environnementaux, comme le stress familial, des infections ou des agents toxiques (cannabis, alcool et psychostimulants) [32].

Les personnes atteintes ne sont plus dans la réalité et souffrent d'épisodes aigus psychotiques [33] et ont une espérance de vie réduite de 10 ans par rapport à la population générale. Environ la moitié des malades fait au moins une tentative de suicide dans sa vie et 10 % en meurent [34].

La schizophrénie est un cadre psychiatrique qui regroupe plusieurs affections :

- ✓ **Schizophrénie paranoïde**
- ✓ **Schizophrénie dysthymique**
- ✓ **Schizophrénie hébéphrénique**
- ✓ **Schizophrénie catatonique.**

Les différentes formes de la schizophrénie sont désignées chacune par un adjectif, correspondent à un aspect plus marquant de la maladie à un moment donné.

### **I.3.1. Schizophrénie paranoïde**

La schizophrénie de type paranoïde est, selon le DSM-IV, "caractérisée par la présence D'idées délirantes ou d'hallucinations auditives prononcées dans un contexte de relative préservation du fonctionnement cognitif et de l'affect" [35]. Ce sont justement ces « délires » qui permettent de différencier la forme paranoïde des autres sous-catégories de la maladie. Le patient empreint de cette paranoïa pense que le monde qui l'entoure cherche à lui nuire ; cela peut le conduire à se faire du mal à lui-même et à en faire aux autres [36].

En l'absence de traitement, le malade atteint de schizophrénie paranoïde peut avoir une conduite agressive, hostile et même violente envers autrui [37].

### **I.3.2. Les forme dysthymique**



Dans les formes à trouble schizo-affectif ou dysthymique, la maladie présente des signes de schizophrénie accompagnés de signes maniaques ou dépressifs. Ces troubles se distinguent par la présence d'idées délirantes ou d'hallucinations pendant au moins deux semaines [38].

La schizophrénie dysthymique affecte plus particulièrement la cognition et l'émotion. Les anomalies auditives, la paranoïa, des délires, ou un langage et une pensée désorganisés avec des dysfonctions sociales et personnelles sont fréquents. Les symptômes apparaissent habituellement au début de l'adolescence ou de l'âge adulte [39,40].

### **I.3.3. Les formes hébéphréniques**

Ce type de schizophrénie est également connu sous le terme d'hébéphrénie. Elle est nommée d'après la déesse grecque personnifiant la jeunesse, Hébé, en référence à la survenue du trouble durant la puberté. L'hébéphrénie, aussi appelée schizophrénie déficitaire [20].

Elle représente 20 % des schizophrénies. Dans les formes hébéphréniques, la maladie débute tôt, au cours de l'adolescence [20] et ce sont : le syndrome dissociatif et le retrait qui sont au premier plan. Le langage du schizophrène est incohérent, ils paraissent indifférents au monde extérieur malgré une forte anxiété. C'est la forme la plus résistante aux thérapeutiques [41].

### **I.3.4. Les formes catatoniques**

C'est la forme de schizophrénie la plus grave, ce type catatonique est caractérisée par une perturbation psychomotrice importante, pouvant comporter :

- Une immobilité motrice.
- Une activité motrice excessive sans but apparent, non influencée par les stimuli externes).
- Un négativisme extrême (maintien d'une position rigide résistant aux tentatives de mobilisation ou aux instructions).
- Un mutisme.

- Des singularités des mouvements volontaires (adoption volontaire de positions inappropriées ou bizarres),
- Une écholalie (répétition d'un mot ou d'une phrase venant d'être prononcés par une autre personne),
- Une échoraxie (imitation répétitive des mouvements d'une autre personne) [42].

#### **I.4. Etiopathogénie de la schizophrénie**

Au cours de toutes ces années, nombre de théories ont été émises sur les causes possibles de la schizophrénie. La recherche reconnaît aujourd'hui que la maladie ne peut s'expliquer par une cause simple et unique [43]. Elle semble due à un ensemble de facteurs qui interagissent entre eux [30], provoquant l'apparition et les éventuelles rechutes de cette maladie complexe [22].

##### **I.4. 1. Origine génétique**

Dans le monde, la prévalence de la schizophrénie est assez homogène. Elle varie de 1 et 1,5 % [44]. Par contre des prévalences plus importantes sont observées au sein d'isolats géographiques mais aussi dans quelques communautés comme par exemple les descendants Afro-Caribéens en Grande-Bretagne. L'incidence de cette maladie est un peu plus faible chez les femmes. Cependant, les résultats des études épidémiologiques ont retrouvé une concentration familiale de la maladie par rapport à celle de la population générale [45].

Le risque de contracter la maladie est d'environ 6 % chez les parents de schizophrènes, 10 % pour les frères et sœurs et 13 % pour les enfants [46]. Lorsque les deux parents sont schizophrènes, le risque pour leur enfant est d'environ 46 %. Le risque décroît très rapidement avec le degré d'apparentement (3 % environ pour les apparentés de second degré et 1,5 % pour les apparentés de troisième degré) [47].

Plusieurs approches ont été développées pour différencier plus rigoureusement la participation de facteurs génétiques, les plus classiques étant les études de jumeaux et les études d'adoption.

Les études d'adoption ont montré que le risque de trouble schizophrénique est le même chez des enfants nait de mère atteinte qu'ils soient élevés 'par les mères `biologiques ou adoptives [48].

Un jumeau homozygote d'un patient schizophrène a environ 41 à 65 % de risque de développer à son tour la maladie [49] par rapport aux dizygotes (0 à 28 %). Cependant, ce taux de concordance clinique chez les jumeaux monozygotes n'est jamais égal à 100 %, comme c'est le cas d'une pathologie mendélienne classique à déterminisme uniquement génétique. Néanmoins, lorsque l'on étudie la descendance de jumeaux monozygotes dont l'un seulement est schizophrène, le risque de transmettre la maladie à ses descendants est quasi identique, que le parent soit ou non schizophrène, alors que chez les jumeaux dizygotes, le risque est très faible chez les enfants du jumeau non schizophrène.

Par ailleurs, un enfant ayant un de ses parents atteint présente un sur-risque significatif compris entre 10 % et 20 % d'être lui-même atteint de schizophrénie soit 10 à 20 fois plus que la population générale.

L'analyse de toutes ces données suggère que des facteurs génétiques et d'autres facteurs joueraient un rôle dans le déterminisme de la schizophrénie [51,52, 53].

À ce jour, des mutations dans plus de 108 gènes ont été associées au risque de développer une schizophrénie. En 2014, le Psychiatrique Genomics Consortium (PGC) constitué par des dizaines d'équipes internationales a réuni une population d'environ 35 000 patients et 45 000 témoins à partir desquels a été menée une étude d'association à l'échelle génomique (genome-wide association study, GWAS) [54]. Cette étude a montré que plusieurs types de variations génétiques étaient impliqués dans l'apparition de cette maladie.

Ces facteurs génétiques pourraient correspondre à des variants rares à forte pénétrance ou à des variants communs de faible pénétrance. Ces variants peuvent aussi se combiner entre eux. Donnant des blocs haplotypiques, où l'ensemble de ces variants est en déséquilibre de liaison.

Ainsi, l'ensemble des études génétiques ont suggéré l'implication d'allèles de fréquence importante mais de pénétrance faible et de variants génétiques rares mais hautement pénétrants.

Les variants communs sont représentés par polymorphismes ou SNP, des variations de séquences fréquemment retrouvées dans la population générale, tandis que les variants rares comprennent les CNV (*Copy Number Variants*) et les SNV (*Single Nucleotide Variants*).

Parmi les CNV, on distingue les micros délétions et les micro duplications chromosomiques. Les CNV les plus fréquemment impliqués dans cette psychose ont été identifiées dans plusieurs régions chromosomiques (Table I) [55].

**Tableau I : Liste des CNV les plus fréquemment associés à la schizophrénie dans la dernière publication du consortium international PGC (Psychiatric Genomics Consortium) [55].**

	Locus (gene)	Type	OR (intervalle de confiance à 95 %)
CNV à risque	3q29	Délétion	Pénétrance totale
	22q11.21 (e.g. <i>PRODH</i> ; <i>DGCR8</i> ; <i>COMT</i> )	Délétion	67,7 (9,3–492,8)
	16p11.2, distal	Délétion	20,6 (2,6–162,2)
	7q11.23	Duplication	16,1 (3,1–125,7)
	15q13.3	Délétion	15,6 (3,7–66,5)
	8q22.2 ( <i>VPS13B</i> )	Délétion	14,5 (1,7–122,2)
	2p16.3 ( <i>NRXN1</i> )	Délétion	14,4 (4,2–46,9)
	9p24.3 ( <i>DMRT1</i> )	Délétion / Duplication	12,4 (1,6–98,1)
	16p11.2	Duplication	9,4 (4,2–20,9)
	Xq28, distal	Duplication	8,9 (2,0–39,9)
	1q21.1	Délétion / Duplication	3,8 (2,1–6,9)
	7p36.3 ( <i>VIPR2</i> ; <i>WDR60</i> )	Délétion / Duplication	3,5 (1,3–9,0)
	15q11.2	Délétion	1,8 (1,2–2,6)
	CNV protecteurs	7q11.21 ( <i>ZNF92</i> )	Délétion / Duplication
13q12.11 ( <i>ZMYM5</i> )		Duplication	0,36 (0,19–0,67)
Xq28 ( <i>MAGEA11</i> )		Duplication	0,35 (0,18–0,68)
22q11.21 (e.g. <i>PRODH</i> ; <i>DGCR8</i> ; <i>COMT</i> )		Duplication	0,15 (0,04–0,52)

La délétion 22q11.2, la plus connue, qui définit le syndrome de Di George s'accompagne de schizophrénie dans près de la moitié des cas [56].

Les CNV sont retrouvés chez 2,5 % des schizophrènes. Ils concernent le plus souvent des gènes impliqués dans le fonctionnement des synapses [57]. Les CNV pourraient moduler le risque de psychose en fonction du nombre de leurs copies.

Diverses mutations ponctuelles ou SNV ont été impliquées dans des cas de schizophrénie, [58] leur recherche a été réalisée par séquençage à haut débit cependant, il reste

à établir leur pathogénicité. Parmi les approches qui ont été utilisées dans la recherche des variants génétiques impliqués dans la schizophrénie, nous avons l'approche dite Trios qui consiste à se concentrer sur les mutations de novo retrouvées chez un individu né de parents sains et ayant développé une schizophrénie.

Ces mutations de novo sont supposées être plus discriminantes. Elles sont le plus souvent retrouvées dans des gènes codant des protéines impliquées dans la neurotransmission glutamatergique ou l'architecture post-synaptique (complexe ARC) [59] et dans les gènes codant des canaux calciques nécessaires pour le contrôle de l'influx nerveux [60].

De la même manière, les études ayant portées sur des familles multiplexes (plusieurs individus atteints sur plusieurs générations) ont montré que certains variants s'agrégeaient avec la maladie, ce qui est un autre argument en faveur de leur pathogénicité.

Grace à ces méthodes, les mutations dans les gènes SHANK2 ou SMARCA1 ont été identifiées [61].

La région chromosomique HLA a aussi donné des résultats significatifs pour la schizophrénie ce qui pourrait impliquer des infections et/ou des mécanismes auto-immuns dans la schizophrénie.

De l'autre côté du spectre génétique, des variants communs ou SNP, ont été recherchés sur l'ensemble du génome grâce à des études de GWAS. Actuellement, plus d'une centaine de gènes contribuant notamment aux voies biologiques faisant intervenir le gène FMRP, les gènes de la signalisation calcique et ceux correspondant aux cibles de Micro ARNs (Mir137) ont été associés à la schizophrénie.

En fait, l'impact individuel d'un SNP est faible mais l'accumulation de nombreux SNP « à risque » pourrait être déterminant [62].

Cependant, les facteurs génétiques ne pourront pas expliquer le phénotype à eux seuls. Dans l'exemple des jumeaux monozygotes, la proportion du risque génétique d'être atteint si son frère jumeau l'est n'atteint jamais 100 %, alors qu'ils possèdent le même code génétique [63]. De plus le risque de développer une schizophrénie apparaît le même dans la descendance de jumeaux monozygotes atteints et non atteints [64]. Une étude ayant concerné

L'implication des gènes HDAC a révélé qu'un SNP localisé dans le gène HDAC3 serait associé à la schizophrénie [65]. De plus, plusieurs SNP localisés dans différents gènes codant les HDAC pourraient interagir ensemble pour favoriser un état de schizophrénie (épistasie).

Des SNV dans des gènes modifiant les histones ont été aussi impliqués dans la schizophrénie. Parmi ces gènes, nous avons le gène SETD1A qui est un composant d'un complexe histone méthyl transférase (HMT) permettant la méthylation du résidu lysine 4 de l'histone 3 [65].

Des arguments existent aussi en faveur de l'implication [66] de la MTHFR une enzyme clef de ce métabolisme hydrocarboné. En effet des taux anormaux d'homocystéine, ont été retrouvés chez des patients atteints de schizophrénie [67,68].

De nombreux facteurs font aussi de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) un gène candidat pour les troubles psychiatriques vu son action sur les neurotransmetteurs tels que la dopamine.

#### **I.4. 2. Causes épigénétique et environnementales**

Dans la schizophrénie, comme dans la plupart des maladies complexes, une proportion importante de paires de jumeaux monozygotes est discordante pour la maladie, ce qui signifie que l'un est schizophrène et l'autre ne l'est pas alors même qu'ils partagent la même séquence d'ADN. Cette discordance pour la maladie est généralement expliquée par l'interaction entre la susceptibilité génétique et épigénétique individuelle. L'épigénétique inclut l'ensemble des mécanismes impactant la structure de la chromatine et déterminant l'expression des gènes, en particulier les modifications post traductionnelles des queues des histones, la méthylation de l'ADN et la régulation par des ARN non codants dénommés micro ARN[69].

Dès les premières étapes de l'assemblage de la chromatine, la particule élémentaire ou nucléosome peut être soumise à des variations siégeant soit au niveau de l'ADN ou des histones. Cela induit des différences dans la structure et dans l'activité de la chromatine, modulant l'expression des gènes.

Ces modifications chimiques représentent des informations portées par la chromatine réversibles et héréditaires lors des divisions cellulaires, et qui ne sont pas codées par la séquence d'ADN. Elles sont dites épigénétiques car elles n'impliquent pas de changement dans la séquence de l'ADN et elles se superposent au génotype pour former un épigénotype.

La méthylation de l'ADN représente ainsi un mode d'hérédité de l'ADN d'origine épigénétique. Une perte de méthylation de l'ADN (< 1 % par mitose) ou au contraire une apparition de novo d'une méthylation de l'ADN (3-5 % par mitose) peuvent survenir. Cette méthylation de l'ADN pourrait intervenir en contrôlant l'expression des gènes, l'intégrité des chromosomes ou encore les événements de recombinaison génétique.

Les modifications post traductionnelles des histones jouent un rôle dans la régulation de la structure chromatinienne et de l'activité des gènes.

L'impact de ces modifications sur la régulation des gènes et la découverte de facteurs responsables ont conduit à l'hypothèse de l'existence d'un « code histone » qui serait "lu" par d'autres protéines ou complexes protéiques, ce qui implique la transformation de cette information codée en une réponse contrôlant les fonctions cellulaires liées à l'ADN.

La neurotransmission GABA est connue pour être altérée au niveau du cortex préfrontal des sujets atteints de schizophrénie [74,75] en effet des niveaux de méthylation de plusieurs gènes participant aux voies GABAergique et glutamatergique [76] avec notamment une hyperméthylation des promoteurs des gènes des transporteurs GABA et GAD 67, enzyme qui catalyse la formation de GABA à partir du glutamate [77] ont été observés. Les voies biologiques de la sérotonine pourraient également être dérégulées chez les sujets atteints de trouble psychotique, puisqu'il a été observé une augmentation de la méthylation du promoteur de la région du gène 5HTR1 et du gène 5HTR2A [78]. Des dysrégulations épigénétiques surviennent également dans des gènes impliqués dans les voies du développement cérébral. Des anomalies de méthylation du gène RELN codant la reeline ont été retrouvées [79]. Cette glycoprotéine est connue pour guider des neurones et des cellules gliales au cours du développement. Une diminution de son expression a été retrouvée dans le cortex préfrontal des sujets atteints de schizophrénie [80].

La dérégulation épigénétique des voies du neurodéveloppement a également été retrouvée avec l'implication notable du facteur de croissance BDNF [81].

Des modifications de la méthylation de l'ADN survenaient dans la région 1q21 et au sein de gènes appartenant à des voies biologiques comme celle des interleukines 17 ou de gènes de la famille des GST (glutathion S-transférase) qui régule le stress oxydatif. .

L'exposition à des facteurs environnementaux comme le cannabis ou le stress pourrait déréguler la méthylation de l'ADN et précipiter l'apparition de la schizophrénie chez les individus vulnérables [82].

L'impact des perturbateurs endocriniens a également été suggéré et des individus exposés in utero au distilbéne pourraient présenter des variations de méthylation favorisant l'apparition de troubles psychotiques [83]

Des modifications de la méthylation de FAM63B, de RELN et de plusieurs gènes impliqués dans la réponse à l'hypoxie sont aussi impliquées dans l'apparition de la schizophrénie [84].

Les facteurs génétique et épigénétique n'expliquent pas l'âge d'apparition un peu retardée de la schizophrénie. En effet, un individu possède le même patrimoine génétique depuis la naissance alors que la psychose démarre le plus souvent chez l'adolescent ou chez le jeune adulte, suggérant que cette période correspond à une fenêtre de vulnérabilité critique pour l'apparition de la pathologie [85]. En effet, des études épidémiologiques ont établi que des facteurs environnementaux pré-, péri- et postnataux étaient liés à la schizophrénie [86].

Actuellement rien ne permet de calculer le poids respectif des gènes et de l'environnement dans la schizophrénie. La conception actuelle entre dans le cadre du modèle d'interaction entre gènes et environnement. Ces facteurs environnementaux et génétiques n'agiraient pas isolément mais en synergie, l'effet de l'un conditionnant l'autre. De nombreux facteurs environnementaux déréguleraient l'axe hypothalamus- hypophyso-surrénalien, responsable de la sécrétion du cortisol, hormone du stress [87,88]. La réactivité au stress elle-même peut être modulée par certains facteurs, notamment génétiques. Ainsi, les patients possédant le génotype Met/Met pour le gène de la Catécholamine-O-Méthyl-Transférase (COMT) ont une augmentation de leur symptomatologie psychotique en réponse à un stress plus importante



que les patients possédant au moins un allèle COMT Val [88]. En outre, le patrimoine génétique d'un individu pourrait déterminer à la fois le développement d'une maladie et l'exposition à un facteur de risque : le risque d'usage du cannabis a par exemple été associé aux mêmes SNP que ceux associés au risque de schizophrénie [89]). La schizophrénie ne correspond donc pas à l'addition des effets génétiques et environnementaux mais est bien une maladie non mendélienne multifactorielle (appelée aussi maladie complexe) qui fait intervenir l'interaction  $G \times E$  [90]).

Un troisième mécanisme épigénétique est constitué par les micro ARN, des ARN non codants d'une vingtaine de nucléotides, qui régulent l'expression des gènes possédant une séquence 3' UTR complémentaire de leur séquence [91]. En se fixant sur l'ARN messager de ces gènes, ils génèrent un ARN double brin qui sera dégradé par la cellule conduisant ainsi à une extinction post-transcriptionnelle. L'ensemble de ces modifications épigénétiques constitue l'épigénome. Des anomalies dans des micro RNA ont aussi été impliquées dans la pathogénie de la schizophrénie [92].

Les GWAS ont montré l'association de SNP sur des séquences codantes pour des micro ARN avec la schizophrénie et en particulier pour miR137 [93].

Le micro RNA miR137 a aussi été identifié comme un régulateur de la transmission synaptique [94] au niveau cérébral et en périphérie chez les sujets psychotiques [95].

Des facteurs environnementaux semblent également jouer un rôle dans le risque de transition de troubles comportementaux mineurs vers des symptômes avérés de la maladie. En particulier des stress intenses (maltraitance, agressions sexuelles), des infections (toxoplasmose, virus, etc.). Il a été ainsi remarqué que les complications pendant la grossesse, au cours des phases précoces du neurodéveloppement, multiplient par deux le risque ultérieur pour l'enfant de développer une schizophrénie.

En effet, environ un tiers des gènes associés à la schizophrénie s'expriment dans le placenta. Mais ces gènes affectent probablement la capacité du placenta à résister au stress induit par son environnement.

D'autres facteurs agissant au cours du développement cérébral ont été identifiés comme contribuant à la transition schizophrénique, notamment la consommation de cannabis à l'adolescence chez des sujets présentant une prédisposition génétique [96].

Toutes ces découvertes ouvrent de nouvelles pistes dans la compréhension des causes de la maladie mais aussi dans la prise en charge de ce trouble.

### **Les différents modes de transmission observés dans la schizophrénie**

L'implication de la génétique dans la schizophrénie demeure difficile à situer et jusqu'à aujourd'hui on ignore si ce facteur est :

- Nécessaire mais pas suffisant (c'est-à-dire toujours présent mais demandant un élément additionnel non génétique pour déclencher son expression).
- Nécessaire et suffisant.
- Suffisant pour provoquer la pathologie dans un grand nombre de cas mais non nécessaire dans tous les cas de la schizophrénie.

Quatre modèles du déterminisme génétique ont été élaborés :

#### **Le modèle hétérogène**

Ce modèle implique que dans une famille, on pourrait observer des formes génétiques hétérogènes avec un locus majeur non commun, avec différents sous-types de schizophrénie. Selon ce modèle, la schizophrénie serait une collection de différentes maladies, chacune associée à un locus majeur, hérité soit de manière récessive, soit dominante. En plus, on assisterait à des cas sporadiques dus à l'environnement [97].

#### **Le modèle monogénique**

Selon ce modèle, la schizophrénie ne s'exprimerait que chez les homozygotes et dans des proportions variables chez les hétérozygotes parce que tous ces cas partageraient le même locus majeur à pénétrance variable [98].

## **Le modèle multifactoriel polygénique**

La polygénie correspond à la présence de plusieurs gènes exprimés de manière simultanée pour une fonction similaire, et on définit la multifactoriel par la présence de plusieurs facteurs. Donc selon ce modèle, 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 [90].

## **Le modèle mixte**

Combinant les 3 modèles : le modèle hétérogène et monogène et le multifactoriel [100].

### **I.4.3. Causes Neuro-développementales**

L'hypothèse neuro-développementale de la schizophrénie suppose que la maladie est due à une altération précoce du développement conduisant à des anomalies lorsque la maturité cérébrale est atteinte [20]. Certaines perturbations survenant lors de la période périnatale (lors de la gestation et juste après la naissance) pourraient entraîner un dysfonctionnement dans la maturation du cerveau de l'enfant et une altération des connexions entre les neurones [19].

Elle s'appuie sur :

#### **✓ Arguments neuropathologies**

- Réduction de l'épaisseur de la substance grise
- Couches cellulaires anormalement positionnées.

#### **✓ Arguments morphologiques**

- Atrophie cérébrale cortico-sous-corticale.
- Anomalies de la gyration.
- Élargissement des ventricules.
- Hypo perfusion frontale.

La schizophrénie s'accompagne donc d'anomalies de processus programmés lors du développement du système nerveux central (prolifération, migration, différenciation, mort neuronales) : l'origine peut en être génétique ou environnementale (par exemple processus viral précoce) [20].

#### **I.4. 4. Cause socio-environnementale et neurochimique**

Plusieurs facteurs socio-environnementaux seraient susceptibles d'augmenter le risque de Développer la maladie : les bouleversements dans la vie affective, la pression de performance Au travail ou dans les études, le soutien social insuffisant, certaines émotions exprimées de la part de l'entourage, les problématiques d'alcool et de drogue.

La consommation de drogue ne cause pas la schizophrénie, mais peut être un facteur prédisposant à la maladie. En effet, les effets hallucinogènes des drogues peuvent agir comme éléments déclencheurs de l'apparition d'un premier épisode psychotique ou d'une rechute chez une personne prédisposée à la schizophrénie. Parmi ces drogues, nous avons : cannabis, PCP, ecstasy, LSD, champignons, amphétamines etc. [30].

Il est important de souligner que bon nombre d'individus soumis à des facteurs environnementaux ne développeront pas la schizophrénie s'il n'existe pas déjà chez eux des facteurs biologiques et génétiques de prédisposition à cette maladie [21].

L'utilisation d'antipsychotique et de neurotransmetteurs dont le glutamate pourrait être impliquée dans la maladie [20].

#### **I.5. Traitement de la schizophrénie**

Connus sous le nom de neuroleptiques ou antipsychotiques « classiques », l'halopéridol et la Fluphénazine ont représenté le traitement de référence depuis les années 50. Aujourd'hui, ils sont toujours utilisés en option thérapeutique.

Dans les années 1990, une nouvelle catégorie de médicaments, appelée antipsychotiques « atypiques », est apparue. Ces nouveaux médicaments sont efficaces sur le contrôle des symptômes de la schizophrénie tout en étant moins susceptibles d'entraîner certains des effets secondaires observés avec les médicaments de la précédente génération.

Aujourd'hui, de nouveaux traitements ont fait leur apparition. Tous agissent sur les voies dopaminergiques. Les plus récents stabiliseraient la sécrétion de dopamine dans certaines parties du cerveau.

## **II. Enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE)**

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. Parmi les gènes polymorphes impliqués dans le déterminisme de la schizophrénie, nous avons le gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

L'enzyme de conversion de l'angiotensine ACE est une enzyme clé du système rénine angiotensine. Il s'agit d'une enzyme ubiquitaire largement présente dans tous les tissus des mammifères et dans les fluides corporels [101].

L'ACE est exprimé dans un certain nombre de tissus, y compris le rein, cœur, poumon, endothélium vasculaire, tissus cutanés, articulaires, cérébraux et testiculaires.

L'ACE convertit l'angiotensine I (Ang I) inactif en un peptide actif appelé l'angiotensine II (Ang II) [102].

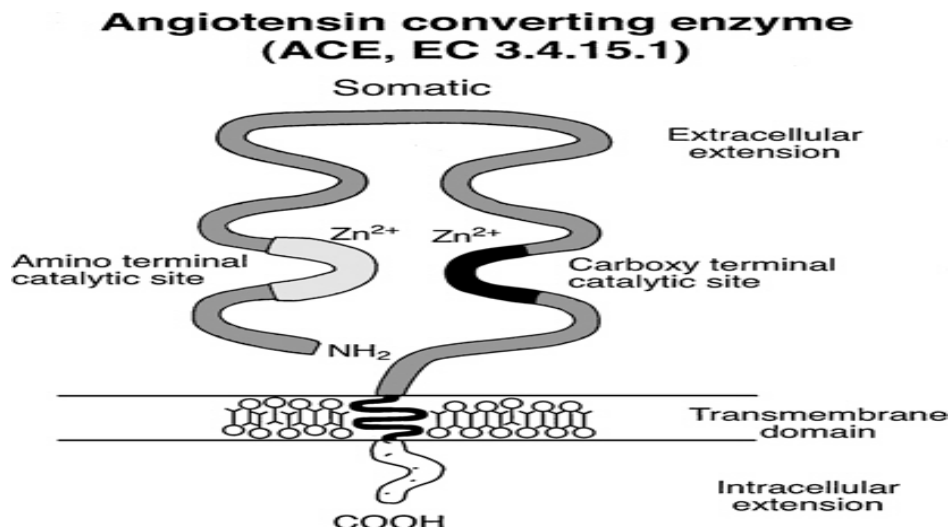
Cette enzyme existe sous trois formes, **une forme membranaire** pourvue de peptide d'ancrage, de poids moléculaire 160 kDa, **une forme circulante** soluble légèrement plus petite, qui résulte d'un clivage protéolytique au niveau de la partie ancrée à la membrane cellulaire, de PM 140 kDa, et **une forme testiculaire** de PM 90 KD.

L'ACE est connu sous différentes dénominations, comme la dipeptide carboxypeptidase ou la peptidyl peptide hydrolase ou Kinase II (EC 3.4.15.1) [103]

## II.1. Structure de l'ACE

L'ACE est protéine de 1340 acides aminés. L'étude de sa séquence membranaire a montré quatre domaines distincts : un court domaine intracellulaire carboxyl-terminal de 24 acides aminés ; un domaine transmembranaire hydrophobe de 20 acides aminés servant d'ancrage de la protéine dans la membrane cellulaire et deux domaines extracellulaires montés en séries, ayant entre eux une forte homologie (60%) et possédant chacun un site actif pouvant lier le zinc [104].

L'ACE est une protéine hautement glycosylée (les sucres représentent selon les formes 20 à 30% du poids moléculaire de l'enzyme). Elle est synthétisée sous forme d'un précurseur avec un peptide signal qui est clivé pour donner la molécule mature.



**Figure 01 : Structure de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [160]**

Il est probable, qu'un seul des deux sites l'ACE est réellement actif in vivo et que seulement une molécule unique d'inhibiteur est suffisante pour son inactivation [105].

Il existe plusieurs isoformes pour L'ACE, l'isoenzyme somatique est la plus abondante. Elle est soit liée aux membranes cellulaires (cellules endothéliales vasculaires, cellules épithéliales rénales, testiculaires de Leydig), soit soluble et en libre circulation dans le plasma [106]. L'isoformes testiculaire quant à elle est exprimée dans des cellules germinales et dans les testicules [107].

## **II.2. Fonction et rôle de l'ACE**

L'ACE intervient principalement dans le système rénine angiotensine et le système kinine kallikréine (SKK). Elle est impliquée dans le maintien de la pression artérielle et l'équilibre hydrominéral par différents mécanismes telles que la vasoconstriction, la libération de l'aldostérone suite à une rétention du sodium et de l'eau, la régulation de l'équilibre sanguin intra-rénal, la stimulation de la soif et la libération de la vasopressine et des catécholamines [103].

Elle augmente directement la contraction des cellules musculaires lisses vasculaires, affecte également la prolifération du muscle lisse, l'adhésion des monocytes, l'adhésion et l'agrégation plaquettaire et agit comme un modulateur pro-inflammatoire et neurotransmetteur.

En effet, l'ACE clive le dipeptide C-terminal de l'angiotensine I, un décapeptide inactif, en angiotensine II qui est la forme active qui stimule la sécrétion d'aldostérone [108].

L'ACE est une métalloprotéase à zinc dont l'activité enzymatique est dépendante de la présence d'une part d'un atome de zinc et d'autre part d'un autre atome de chlore, qui ensemble modifient la conformation allostérique du site actif, lui donnant sa spécificité pour les substrats dipeptidiques [101].

L'ACE joue un double rôle : Elle transforme l'angiotensine I en angiotensine II, par ailleurs elle dégrade la bradykinine en kinines inactives et les peptides neuronaux tel que : la substance P, les 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 [109].

### II.3. Gène de l'ACE

Le gène de l'ACE est localisé sur le bras long du chromosome 17 en 17q23. Il s'étend sur environ 21 Kb sa séquence codante est répartie en 26 exons intercalés par 25 introns [110]. La taille des exons varie de 88 paires de bases (pb) (exon 16) à 481 pb (exon 26) et celle des introns de 150 pb (introns 17 et 25) à 2000 pb (intron 20). Son transcrit mature, possède une taille de 4,3 Kb. Il est traduit en une protéine de 1340 AA [110].

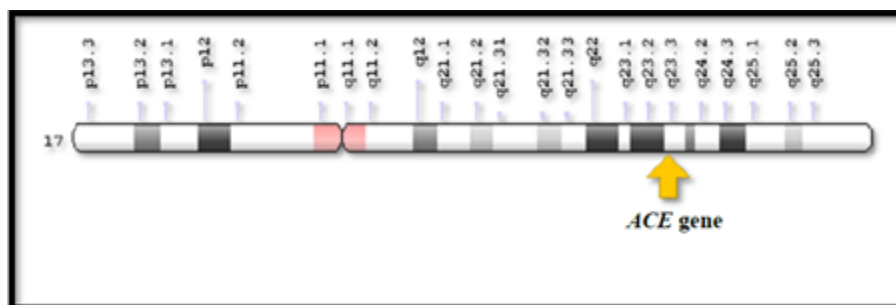
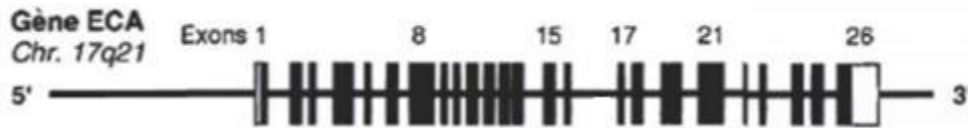


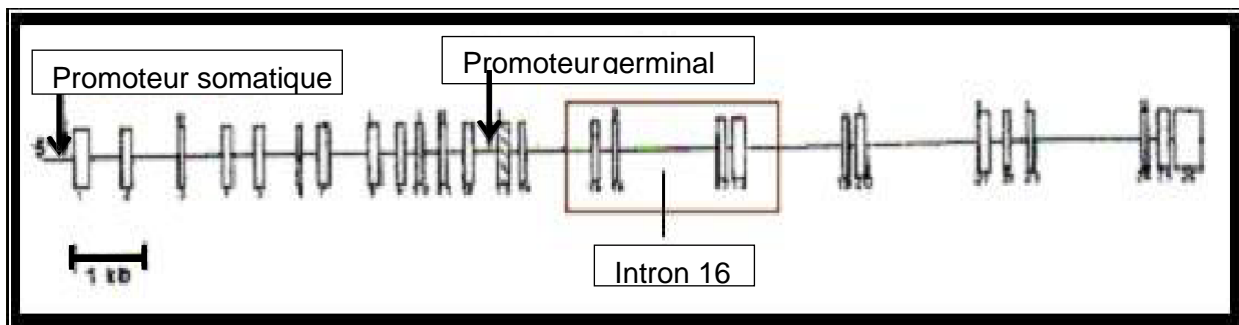
Figure 02 : Localisation du gène de l'ACE sur le chromosome 17 [159]



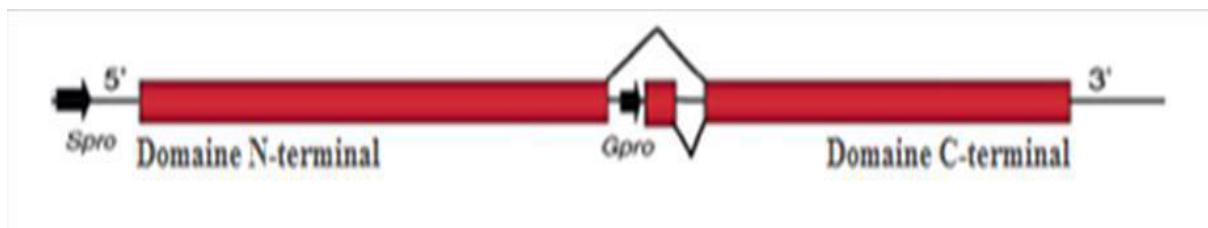
**Figure 03 : Locus du gène de l'ACE [157]**

La transcription du gène de l'ACE est contrôlée par deux promoteurs distincts donnant lieu par épissage alternatif : à une ACE **somatique** largement distribuée dans l'organisme, codée par les exons 1 à 26 mais sans l'exon 13, et par un épissage des exons 1 à 13 et une traduction des exons 13 à 26 à une ECA **testiculaire**. Cette dernière est requise pour la fertilité masculine [110].

Les types somatique et testiculaire de l'ACE sont codés à partir d'une séquence d'ARN messager longue de 4029 bp et de 3.0 kb respectivement [111].



**Figure 04 : localisation des 2 promoteurs [105]**



**Figure 05 : Localisation des promoteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine somatique et testiculaire (représentée par une flèche) [158]**



## II .4. Les polymorphismes de l'ACE

L'analyse par Southern-blot de l'ADN génomique a indiquée qu'il existe un seul gène pour L'ACE aussi bien chez l'homme que chez la souris [112]. Selon l'institut international d'information et de biotechnologie (the National Center for Biotechnology Information (NCBI)), plus de 160 polymorphismes génétiques de ce gène ont été répertoriés dont la plupart sont des polymorphismes mononucléotidiques (SNPs : single nucléotide polymorphismes). Seulement 34 de ces polymorphismes sont situés dans les régions codantes ; et dont 18 sont des mutations faux-sens [113]. Caractérisées par l'utilisation de «+1» pour représenter le premier nucléotide du premier codon (AGT) dans l'exon 1.

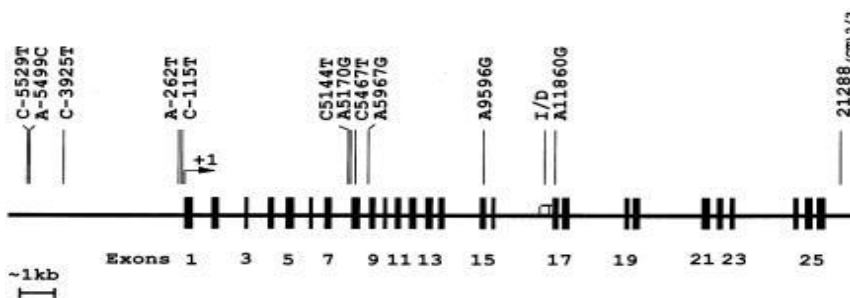


Figure 06 : Représentation schématique de certains polymorphismes du gène *ECA* humain avec des positions [142]

### II.4.1. Polymorphisme I/D de l'ACE

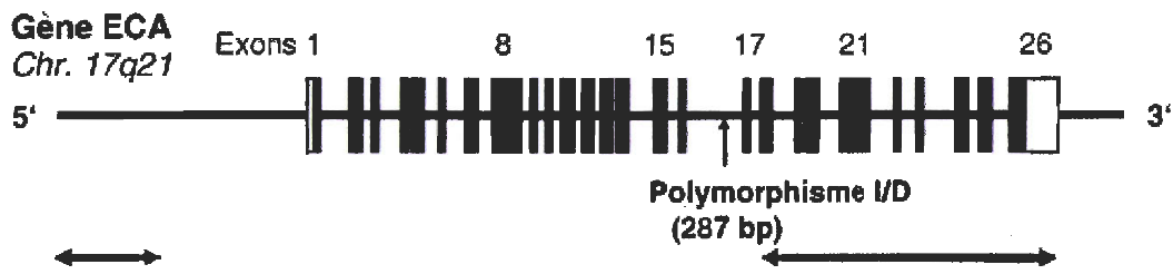
Le polymorphisme I/D du gène ACE a d'abord été rapporté par Rigat et ses collaborateurs en 1990 par analyse du polymorphisme de longueur de fragment de restriction (RFLP) et hybridation par Southern blot dans une étude qui a abordé le rôle du gène ACE dans le contrôle génétique des niveaux plasmatiques d'ACE [114]. Le clonage de l'ADNc de l'ACE a permis d'identifier un polymorphisme d'insertion /délétion (I/D), qui consiste en la présence ou l'absence d'un fragment d'ADN de 287 pb correspondant à une séquence Alu localisée au niveau de l'intron 16 du gène.

Cette séquence *Alu* appartient à une famille d'ADN modérément répétitive possédant en général un site de restriction pour l'enzyme Alu I. Elle comporte 300 000 copies de 300 Pb, retrouvées tout au long du génome, même dans les introns des gènes comme pour celui de

l'ACE. La fonction de ces séquences *Alu* est actuellement inconnue et un rôle éventuel dans la réplication a été proposé mais n'a pas encore été prouvé [104].

La présence singulière de formes délétées ou insérées pour une séquence de 190 Pb reflète l'existence de deux allèles : I (Insérée) de 490 Pb et D (Délété) de 190Pb et définit le polymorphisme du gène *ACE* I/D [104].

Trois génotypes sont possibles, deux homozygotes (II et DD) et un hétérozygote (ID) [104]. Ce polymorphisme I/D affecte fortement le taux plasmatique de l'ACE, mais son mécanisme d'action est probablement lié à un déséquilibre de liaison avec un autre polymorphisme plutôt qu'à un effet direct puisque le polymorphisme I/D est localisé dans un intron [114].



**Figure 07 : Polymorphisme génétique de l'ACE [157]**

## II.5. Corrélation phénotype- génotype *ACE/ACE*

Il existe une relation directe entre les génotypes du polymorphisme I/D de l'ACE et son phénotype c'est-à-dire la concentration sérique et/ou tissulaire de l'enzyme ACE. Cette relation génotype-phénotype est transmissible selon les lois de Mendel [104].

Le polymorphisme I/D du gène *ACE* est transmis de façon codominante et serait responsable d'environ 50% de la variabilité interindividuelle de la concentration plasmatique de l'ACE.

En effet, la fréquence des allèles varie considérablement entre les populations. La corrélation entre le génotype et le niveau de l'ACE plasmatique a montré une relation significative entre la dose de l'allèle D et la concentration sérique de l'ACE. Normalement, les

niveaux plasmatiques d'ACE présentent une variation interindividuelle marquée mais semblent remarquablement stables lorsqu'ils sont mesurés à plusieurs reprises chez le même sujet expliquant près de 40 % de la variance de ces taux et par conséquent à la concentration plasmatique de l'angiotensine II.

Ce polymorphisme a été associé à trois génotypes, de sorte qu'un individu peut donc être soit homozygote pour l'allèle D ou pour l'allèle I, soit hétérozygote ID. Les allèles I et D sont identifiés par la présence des fragments de 490 pb et 190 pb qui correspondent respectivement aux homozygotes de génotype II et DD, alors que la présence des deux fragments de 190 pb et 490 pb correspondent à l'hétérozygote de génotype ID [115].

Le niveau plasmatique de l'ACE est environ deux fois plus élevé chez les sujets DD comparativement au sujet II, alors que les sujets ID possèdent un niveau intermédiaire [116].

### **III. Schizophrénie et polymorphisme I/D du gène de l'ACE**

La schizophrénie est une maladie complexe multifactorielle. En plus des facteurs environnementaux, de multiples facteurs de risque génétiques et épigénétiques sont à l'origine de la maladie et influencent le phénotype clinique. Parmi les facteurs génétiques impliqués dans le développement de la schizophrénie, nous avons le gène de l'ACE [117].

L'ACE est exprimé dans un certain nombre de tissus, y compris le cerveau et agit comme un puissant modulateur et neurotransmetteur pro-inflammatoire [118].

Outre ses rôles dans l'homéostasie cardiovasculaire et rénale, L'ACE joue un rôle important dans la régulation de la croissance et de la différenciation des cellules neuronales [118,119, 120].

Elle assure non seulement la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, mais elle peut également métaboliser d'autres peptides, tels que la substance P, les enképhalines, la neurotensine et la dynorphine, qui interagissent à la fois avec la sérotonine et la dopamine [121].

Des concentrations élevées d'ACE ont été observées dans la voie nigrostriale, les ganglions de la base et le liquide céphalo-rachidien de patients atteints de schizophrénie [122,123].

L'hydrolyse et la perte principale de la substance P dans le cerveau engendrée par l'ACE ont été associées à la pathogénie de la schizophrénie [124,125].

L'angiotensine II est la principale molécule effectrice du système rénine-angiotensine (RAS). Elle constitue un médiateur pour le développement et de la progression de nombreuses maladies. En outre, l'angiotensine II est un neuropeptide multifonctionnel dans le cerveau [126].

Il existe des preuves convaincantes que l'angiotensine II et ses métabolites jouent un rôle important dans le système nerveux central ; il a été impliqué dans la démence, la dépression, l'anxiété, l'épilepsie et la schizophrénie [127, 128,129].

Il a été suggéré que l'angiotensine II pourrait influencer le renouvellement central de la dopamine et de la sérotonine [130]. En effet des expériences sur les animaux ont révélé des interactions entre le système rénine angiotensine, d'une part, et la transmission de la sérotonine et de la dopamine, d'autre part.

Le polymorphisme ACE I / D participe à la régulation du turnover de la dopa dans le système nerveux central humain [131].

Les processus inflammatoires jouent un rôle important dans la schizophrénie et l'angiotensine II est connue pour être un puissant modulateur pro-inflammatoire [132]. Dans la schizophrénie, il y a une augmentation de l'activité dopaminergique de la structure limbique du cerveau, et l'angiotensine II interagit avec la dopamine dans les régions mésocortico-limbiques, augmentant ainsi la libération de dopamine dans le striatum [133]. La perte de substance P dans le cerveau est associée à la pathogénèse de la schizophrénie et il a été démontré que l'ACE inactive la substance P dans les ganglions de la base [134].

L'angiotensine II est un stimulateur des cytokines modifiant ainsi l'activation de l'axe hypothalamo-hypophyse-surrénalien (HPA) qui se développe en réponse au stress. Les variants du gène de l'ACE jouent un rôle important dans l'hyperactivité de l'axe HPA dans la dépression [135].

Une activité élevée de l'ACE a été observée dans différentes régions du cerveau de patients atteints de schizophrénie, suggérant une possible implication du génotype DD de son gène dans la puissante action de dégradation de la substance P (SP) du cerveau [136].

Plusieurs études portant sur l'association entre le polymorphisme génétique *ACE I / D* et le risque de schizophrénie ont donné des résultats controversés [137]. Par conséquent, l'association entre ce polymorphisme et la susceptibilité à la schizophrénie reste une question ouverte.

Le génotype DD de l'*ECA* est associé à des concentrations tissulaires et plasmatiques d'ACE deux fois plus élevées que celles du génotype II. Il semble que l'allèle D puisse jouer un rôle dans la pathogenèse de la schizophrénie. En effet, L'allèle D conduit à une expression plus élevée d'ARNm *ACE* [138]. Et par conséquent des concentrations élevées d'ACE, dans différentes régions du cerveau, entraîneraient une accélération de l'hydrolyse et la perte de la substance P dans le cerveau qui est à l'origine de la pathogénie de la schizophrénie [139].

Le polymorphisme de l'*ACE I/D* explique environ la moitié de la variance des taux plasmatiques de l'ACE [140].

Le polymorphisme *I/D* a été recherché sur 20 échantillons post-mortem de cerveaux humains. Les résultats ont montré une association significative entre ce polymorphisme et les niveaux de SP dans les ganglions de la base et le locus Niger, où des concentrations élevées à la fois d'ACE et de SP, avec un niveau de SP plus élevé chez les sujets présentant le génotype DD que chez ceux présentant le génotype II et une concentration intermédiaire chez les hétérozygotes ID [141].

L'association entre une variation génétique et la schizophrénie est finalement plus complexe qu'une simple relation linéaire entre le dosage allélique à un locus donné puisque la maladie ne se déclare que lorsque plusieurs facteurs sont impliqués (Génétique, épigénétique et autres) [138].



*Patients*  
**Et Méthodes**

L'étude que nous avons entreprise est de type cas-témoins qui ont porté sur deux types de populations : une population de 114 témoins présumés sains et une population de 42 malades schizophrènes.

L'étude pratique a duré 5 mois et a été effectuée au niveau du laboratoire de biologie et de génétique moléculaire de la faculté de médecine université Salah Boubnider Constantine 3 logé au niveau du laboratoire de biochimie et du service de psychiatrie de l'EPH Belkacem Bensmain de Djebel el Ouahch de Constantine.

Cette étude ayant eu comme principale visée la recherche du polymorphisme I/D du gène de L'enzyme de conversion de l'angiotensine.

#### **IV.1.1. Recrutement de la population des patients**

Nos patients sont au nombre de 42. Il s'agit de sujets de deux sexes âgés de 20 à 59ans, atteints de schizophrénie et dont le diagnostic a été posé et confirmé par le médecin psychiatre traitant.

##### **Critères d'inclusions**

✚ Tous les patients présentant une schizophrénie franche diagnostiquée par des médecins spécialistes, dans un état stable acceptant de faire le prélèvement.

✚ Tout âge confondu.

##### **Critères d'exclusion**



✚ Les malades refusant le prélèvement.

✚ Les malades ayant subi une transfusion sanguine.



#### **IV.1.2. Recrutement des témoins**

Les témoins sont issus de la population générale, sujets des deux sexes présumés en bonne Santé et habitants à Constantine durant l'étude.

## **Critères d'inclusion**

-  Sujets présumés sains.
-  Ayant donné leur consentement à l'étude.

## **Critères d'exclusion**

-  Les témoins présentant des antécédents familiaux de schizophrénie ou toute autre psychose.
-  Les témoins refusant le prélèvement.

## **IV.2. Méthodes**

### **IV.2.1. Questionnaires et enregistrement des patients (Annexe 1)**

Un recueil de données a été effectué au niveau du service concerné à partir du dossier médical du patient. Nous avons élaboré un questionnaire composé de 6 parties (annexe 01):

1. Identité du sujet.
2. Etat général du sujet.
3. Histoire de la schizophrénie.
4. Antécédents Familiaux de schizophrénie.
5. Examens paracliniques réalisés par chaque patient.
6. Traitement.

Un consentement éclairé a été signé par les témoins et les patients.

### **IV.2.2. Les prélèvements biologiques**

Les prélèvements de sang ont été effectués par ponction veineuse au pli du coude chez tous les sujets. Le prélèvement sanguin préconisé pour l'extraction de l'ADN est recueilli stérilement dans deux tubes vacuténaires à EDTA (quantité de 6 à 10 ml)



### **IV.2.3. Etude moléculaire**

Notre étude moléculaire s'est effectuée selon 2 étapes : une étape d'extraction de l'ADN suivit d'une PCR direct pour la recherche du polymorphisme I/D du gène de l'ECA.

#### **IV.2.3.1. Extraction de l'ADN**

Toutes les études génétiques nécessitent la disposition d'échantillons d'acides nucléiques, les leucocytes sanguins représentent la source majeure d'ADN, les autres sources cellulaires peuvent être des biopsies (biopsie de villosités choriales...).

Dans la grande majorité des cas, la technique d'extraction des acides nucléiques doit être adaptée à l'échantillon, à la nature du génome, au nombre de copies et de méthodes de biologie moléculaire utilisée ultérieurement (PCR...).

Les méthodes d'extraction des acides nucléiques sont diverses. Celle employée dans notre étude est une méthode utilisant un solvant inorganique le Na Cl.

#### **Principe**

L'extraction de l'ADN consiste en l'isolement de leucocytes du sang total par une lyse hypotonique des globules rouges. Ils seront ensuite traités par :

- ✓ Un détergent, le Sodium didactyle sulfate (SDS), qui possède une action lytique sur les membranes cellulaires. Il inhibe les nucléases et dénature les protéines par destruction de leur structure tertiaire.
  
- ✓ Une protéinase K, qui dénature et dégrade les protéines.

Dans le lysat, l'ADN nucléaire ainsi libéré est associé aux différentes protéines qui seront digérées et éliminées par précipitation au Na Cl. Le surnagent ainsi récupéré est traité par de l'éthanol pur, dans lequel une pelote de l'ADN se forme par précipitation.

L'ADN est solubilisé en phase aqueuse (Tris EDTA 10 :1). Sa pureté ainsi que sa concentration sont estimées par spectrophotométrie à UV (Annexe 2).

L'ETDA : est un agent chélateur des ions divalents (tels que Mg<sup>2+</sup>) nécessaires au fonctionnement des nucléases. Il est donc couramment employé comme inhibiteur indirect des DNAses.

## **Détermination de la pureté de l'ADN**

Pour la détermination du degré de pureté de l'ADN, nous avons procédé à une dilution de l'ADN extrait au 1/100 (10 µl de l'ADN extrait dans 990µl d'eau distillée stérile).

L'ADN absorbe à 260 nm alors que les protéines (témoins de contamination) absorbent à 280 nm.

Les densités optiques (DO) sont lues à 260 nm et 280 nm dans le même type de cuve que celle ayant servi à faire le zéro (eau stérile). Le degré de pureté de l'ADN extrait est mesuré par le calcul du rapport  $DO_{260}/DO_{280}$ .

On considère que l'ADN est suffisamment pur lorsque le rapport :  $R=DO_{260}/280$  est compris entre 1,6 et 2 ( $1,6 < R \leq 2$ ).

Un rapport inférieur à 1,6 est le témoin d'une contamination par des protéines et un rapport supérieur à 2 est le reflet d'une contamination par l'ARN.

Dans le cas où l'ADN est contaminé ce dernier ne laissera pas aboutir à un bon résultat dans les étapes suivantes de son analyse par PCR. Il est donc indispensable de procéder par la réextraction de la pelote de l'ADN afin d'obtenir la pureté souhaitée.

## **Détermination de la concentration de l'ADN**

La concentration de l'ADN est mesurée par la spectrophotométrie à 260. En effet 1 unité de  $DO_{260} = 50\mu\text{g/ml}$  d'ADN double brin.

## **Conservation de l'ADN**

L'ADN extrait est conservé dans un Eppendorf convenablement étiqueté au réfrigérateur

A + 4°C.

#### **IV.2.3.2. Recherche du polymorphisme I/D de l'ACE**

La recherche du polymorphisme I/D du gène de l'ACE a été effectuée par une simple amplification de l'intron 16 suivie du contrôle de cette PCR sur un gel d'agarose.

#### **Amplification par PCR**

La PCR est un outil fondamental de la biologie moléculaire. Elle permet de repérer un fragment d'ADN ou de gène précis, présent même en quantité infime dans un mélange puis de le multiplier rapidement.

La PCR a été décrite pour la première fois par Karry Mullis en 1983 et publiée en 1985, ce qui a valu à Karry Mullis le prix Nobel de chimie en 1993.

#### **✓ Principe**

La PCR est basée sur la capacité de l'ADN polymérase à synthétiser le brin complémentaire, d'un ADN servant de matrice.

Pour initier le processus, un segment d'acides nucléiques doit s'y associer afin de servir d'amorce. Cette amorce ou primer est un oligonucléotide de synthèse de 17 à 30 bases de longueur, et dont la séquence est complémentaire à celle du brin à amplifier.

L'amorce permet de délimiter les bornes de la séquence à amplifier. L'association à l'ADN cible est suivie de son élongation par la polymérase, aboutissant ainsi à la synthèse d'un ADN double brin.

#### **La PCR consiste en une succession cyclique de 3 étapes :**

Le milieu réactionnel tamponné comprend tous les éléments indispensables : les précurseurs nucléotidiques (dATP, dCTP, dTTP, dGTP), le cation  $Mg^{++}$  indispensable au bon fonctionnement de l'enzyme et à l'incorporation correcte des précurseurs, l'ADN polymérase et les amorces. A ce milieu est ajouté l'ADN extrait du milieu biologique à étudier.

➤ **Première étape : Dénaturation thermique**

Cette étape consiste à séparer par la chaleur les deux brins en rompant les liaisons hydrogènes. L'ADN double brin est chauffé à 94°C. Cette température est supérieure à la température de dénaturation (Température melting ou Tm) de l'ADN qui passe alors sous forme simple brin. Ces brins servent de matrice au cours des cycles d'amplification.

➤ **Deuxième étape : Hybridation des amorces ou annealing**

Le milieu réactionnel est amené à une température inférieure au Tm des amorces. Ce Tm est fonction de la séquence et est en général de l'ordre de 45 à 70 °C. Les amorces en large excès, s'hybrident à tout l'ADN simple brin comportant la séquence complémentaire.

➤ **Troisième étape : Elongation et extension d'amorces**

Une ADN polymérase (la taq polymérase) allonge les amorces en y incorporant les désoxynucléotides complémentaires de la séquence de la matrice à laquelle est hybridée. La synthèse s'effectue dans le sens 5'→3' à 72°C (température optimale). A la fin du cycle, deux copies de la séquence d'ADN cible sont obtenues. Un nouveau cycle commencera par l'étape de dénaturation, suivie successivement des étapes d'hybridation et d'extension.

A chaque cycle correspond le doublement du nombre de copies de la séquence cible. De manière générale 15 à 40 cycles sont effectués, générant un nombre considérable de copies de la séquence cible.

L'amplification est exponentielle selon la formule  $2^n$  à la puissance n, n représente le nombre de cycles, par exemple une PCR de 30 cycles génère théoriquement  $2^{30}$  copies de cibles initialement présentes.

Le rendement de la réaction n'atteint jamais 100%. Ce qui, en fin d'amplification, nous permet d'obtenir en pratique moins de copies que celles attendues par la théorie.

➤ **Préparation du milieu réactionnel de la PCR :**

Un milieu réactionnel de la PCR ou un mix de PCR d'un volume final de 25µl a été préparé. Le mix comprend des désoxyribonucléotides triphosphates, une enzyme d'amplification in vitro

(La Taq polymérase), un environnement réactionnel (tampon, MgCl<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O) et deux amorces oligonucléotidiques.

Les amorces utilisées sont :

ECA 1R (Reverse) : 5' CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT 3'

ECA 1F (Forward): 5' GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T 3'

**Tableau II : composition du mélange réactionnel de la PCR**

Composants	Volume (µl)/tube de PCR
H <sub>2</sub> O	16.3
MgCl <sub>2</sub>	2
Amorce sens	0.5
Amorce anti-sens	0.5
Tampon	2.5
Taq polymérase	0.2
dNTP (2mM)	2
ADN	1
Total	25

Après avoir préparé le mix de la PCR selon le nombre d'échantillons plus le témoin Négatif plus 1, nous avons pris 24 µl de ce mix et nous l'avons mélangé à 1 µl d'ADN de chaque sujet dans chaque micro tube de PCR.

➤ **déroulement des cycles de la PCR :**

Le déroulement des cycles de la PCR a été assuré par un thermocycleur Eppendorf et les conditions d'amplification étaient comme suit : une dénaturation initiale à 94 °C pendant 1 minute, suivie de 35 cycles de PCR, comprenant chacun une dénaturation à 94 °C pendant 30 secondes, une hybridation à 68 °C, une élongation à 72 °C pendant 1 minute et enfin une élongation finale à 72 °C pendant 8 minutes (tableau III)

**Tableau III : Conditions d'amplification de la PCR**

Nombre de Cycles	Étapes	Température (°C)	Duré
N =35	Dénaturation initiale	94	1 min
	Dénaturation	94	30 s
	Hybridation	68	1 min
	Élongation	72	1 min
	Élongation finale	72	8 min

#### IV.2.3.3. Contrôle des produits de la PCR

##### ✓ Préparation du gel d'agarose à 2 %

Le contrôle de la PCR a été réalisé sur un gel d'agarose à 2 % donc en mélangeant 2 g d'agarose et 100 ml du TBE 1X (Tris Borate EDTA) additionné de 10 µl du BET (Bromure d'éthidium).

Le gel est déposé sur un plateau d'une cuve d'électrophorèse horizontale où l'on a déposé un peigne. Nous laissons le gel se polymériser à l'air libre.

##### ✓ Migration électrophorétique et révélation de la PCR

Le Contrôle de la taille des fragments amplifiés a été effectué par une électrophorèse horizontale sur un gel d'agarose à 2 %. Dans chaque puits du gel, nous avons déposé 10 µl de produit d'amplification en présence de 2 µl d'un tampon de charge qui permet d'alourdir les fragments et de suivre le front de migration. Parallèlement un échantillon sans ADN (blanc), est inclus dans la série à amplifier et sert de contrôle négatif (-). Un marqueur de poids moléculaire 100 paires Ladder est déposé dans le dernier puit pour déterminer approximativement la taille des fragments. Le dépôt se fait du côté cathode (-) et le système est soumis à une migration sous un courant de 100 volts pendant 1heure.

Après la migration, le gel est soumis au rayon UV dans un transilluminateur. Les molécules de BET fixées à l'ADN émettent une lumière visible (fluorescence) et photographiable et permettent de visualiser les fragments amplifiés sous forme de bandes fluorescentes. Ce contrôle permet aussi de confirmer l'amplification de notre ADN et d'exclure toute contamination d'ADN survenue au cours de la PCR grâce au puits contenant le blanc.

### ✓ Profil électrophorétique

Le profil électrophorétique a montré une seule bande de 490 pb, représentant le génotype homozygote (insertion) I/I, une seule bande de 190 pb correspondant au Génotype homozygote (délétion) D/D, le génotype hétérozygote I/D est représenté par deux bandes de 190 et 490 pb.

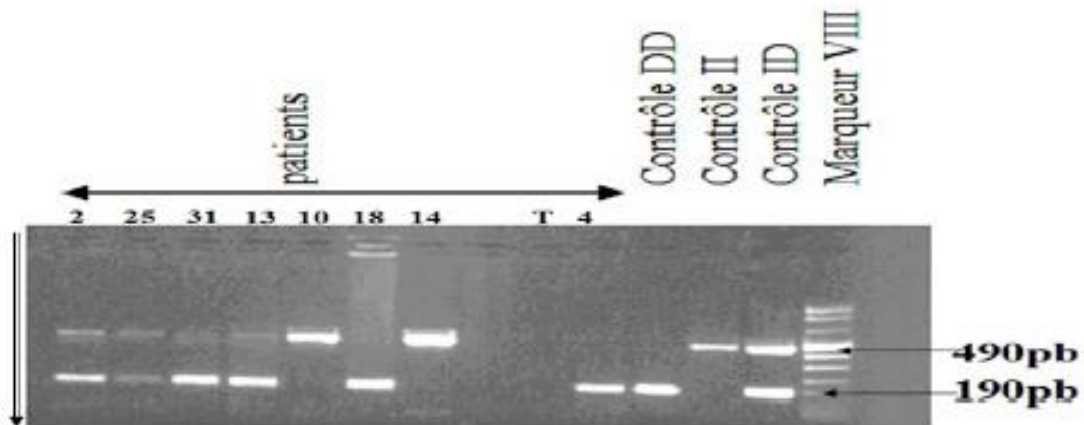


Figure 7 : Photographie des produits de PCR d'une partie de l'intron 16 du gène de l'ACE

#### IV.2.4. Etude statistique

Les résultats statistiques ont été traités par le logiciel Epi info version 6.0. Différentes méthodes, ainsi que différents tests ont été utilisées dans cette étude.

##### IV.2.4.1. Calcul des Moyennes

**Le calcul des moyennes est fait par la formule suivante :**

$$\bar{X} = \frac{\sum X}{na}$$

##### IV.2.4.2. Ecart-type et variance :

Le calcul de la variance ainsi que l'écart-type ont été réalisés par les deux formules suivantes :

**La variance :**

$$S_a^2 = \frac{\sum(X - X_a)^2}{na - 1}$$

**L'écart-type :**

$$S = \sqrt{\frac{\sum(X - X_a)^2}{na - 1}}$$

#### IV.2.4.3. Calcul de l'odds ratio

Pour calculer l'odds ratio nous avons établi un tableau de contingence : Il est présenté sous forme de tableau croisé 2x2. Le statut malade/non malade des sujets de l'étude est présenté en colonne et le caractère exposé/non exposé en ligne.

**Tableau IV.** Le calcul des Odds ratio

	Malade	Témoin	
Exposé (E+)	A	B	a+b
Non exposé (E-)	C	D	c+d
	a+c	b+d	Total

Le calcul de l'Odds ratio se fait par la formule suivante :

$$OR = \frac{a \cdot d}{b \cdot c}$$

L'Odds ratio représente une mesure d'association épidémiologique entre un facteur et une maladie, en particulier lorsque la maladie est rare parmi la population (Prévalence <5%). Dans ce cas l'Odds ratio peut être une bonne approximation du risque relatif.

#### IV.3.3. Les intervalles de confiance

L'approche estimative de l'analyse statistique vise à quantifier l'effet étudié et le degré de certitude de cette estimation grâce à un intervalle de confiance, qui identifie généralement une fourchette de valeurs situées de part et d'autre de l'estimation et l'on peut être sûr à 95% de



trouvé la valeur réelle. La notion d'un intervalle de confiance repose sur l'idée suivante : Si la même étude était réalisée sur un échantillon différent de patients. Les résultats ne seraient pas identiques, mais seraient proches du résultat véritable qui reste inconnu. L'intervalle de confiance estime cette variation due à l'échantillonnage.

- **P-value**

Le seuil critique a priori est de 0.05 (risque  $\alpha$ ) .Si la valeur de p calculée à posteriori est inférieure à ce seuil, la différence entre les paramètres est déclarée statistiquement significative pour apparemment arbitraire est nécessaire pour l'homogénéité de la présentation des résultats. L'usage a retenu de manière consensuelle l'ensemble des seuils (0.05, 0.01, 0.001) qui représentent des risques raisonnables pour prendre une décision. Le seuil 0.01 doit d'être choisi lorsqu'en complément d'une étude épidémiologique descriptive ; on teste le lien entre deux variables sans que l'on puisse a priori argumenter quand il existe une relation logique entre ces variable.



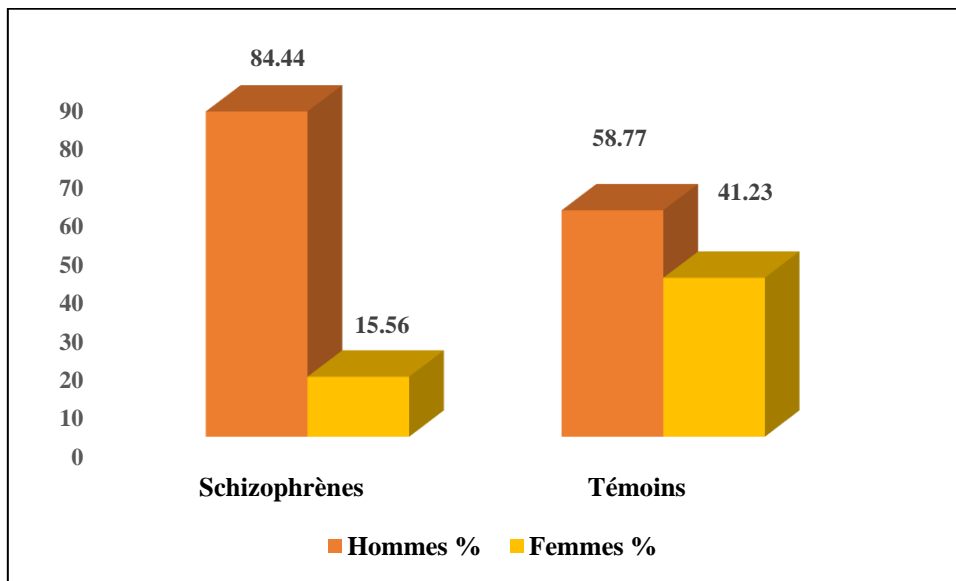
# Résultats Et Interprétations

### V.1. Répartition des témoins et des patients selon le sexe

La population d'étude est répartie selon le sexe comme suit :

**Tableau V : Répartition des témoins et des patients selon le sexe**

Sexe	Hommes		Femmes		Total	%
	Nombre	%	Nombre	%	Total	%
Schizophrènes	36	84,44	6	15,56	42	100
Témoins	67	58,77	47	41,23	114	100



**Figure 08 : Répartition des témoins et des patients selon le sexe**

Notre étude a porté sur 114 témoins répartis en 67 (58,77) hommes et 47 (41,23%) femmes, avec un sexe ratio H/F de 1.42. Et 42 patients présentant une schizophrénie dont 36 (84,44) sont de sexe masculin et 6 de sexe féminin avec un sex ratio H/F de 6.0 avec un  $p < 0.001$ .

## V.2. Répartition des témoins et des patients selon l'âge

Tableau V : Répartition des témoins et des patients selon l'âge

Sexe	Hommes	Femmes
	Age moyen (années)	
Schizophrènes	39,15 ± 10,25	
Témoins	42.97 ± 16,70	
p-value	0.35	

L'âge moyen de nos témoins était de 39,15 ± 10,25 ans et celui de nos témoins de 42.97 ± 16,70 ans. Nous n'avons pas noté de différence significative entre l'âge des patients et celui des témoins.

Tableau 06 : Répartition des témoins et des patients par tranches d'âge

Age (années)	Malades		Témoins	
	N	%	N	%
20-29	11	26.19	22	19.29
30 – 39	14	33.33	28	24.56
40 – 49	14	33.33	28	24.56
50 – 59	3	7.42	36	31.57
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100</b>	<b>114</b>	<b>100</b>

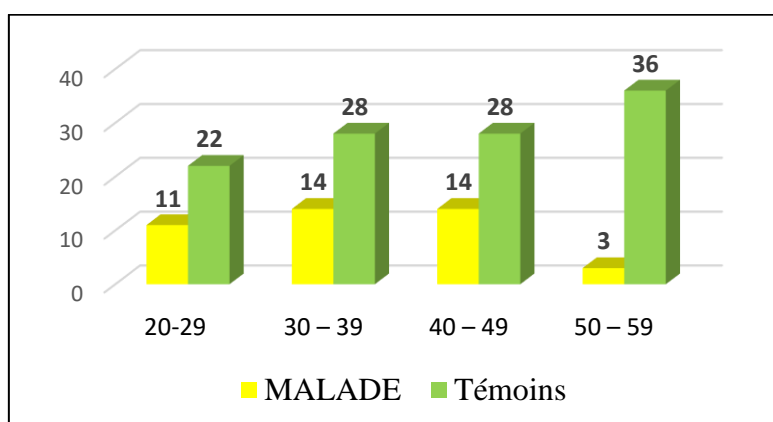


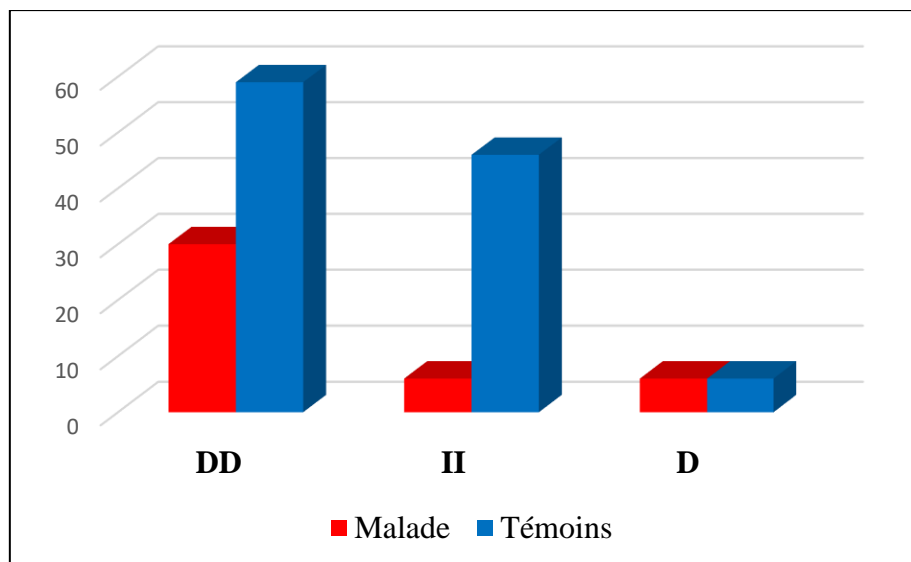
Figure 09 : Répartition des témoins et des patients par tranches d'âge

Cette répartition par tranches d'âge montre que la schizophrénie est plus fréquente avant l'âge de 50 ans.

### V.3. Répartition de la population selon le génotype

**Tableau VI : Fréquence génotypiques du polymorphisme I/D du gène de l'ACE chez les malades et les témoins**

	Malade	%	Témoins	%
<b>DD</b>	<b>30</b>	<b>66.66</b>	<b>59</b>	<b>51.75</b>
<b>II</b>	<b>6</b>	<b>13.33</b>	<b>46</b>	<b>40.35</b>
<b>D</b>	<b>6</b>	<b>13.33</b>	<b>6</b>	<b>5.26</b>



**Figure 10 : Fréquence génotypiques du polymorphisme I/D du gène de l'ACE chez les malades et les témoins**

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

13.33 % (6) sont hétérozygotes ID, 66.66% (30) sont homozygotes DD et 13.33 % sont des homozygotes II.

**Chez les témoins**, Nous avons donc remarqué que le génotype dominant est le génotype homozygote DD avec un taux de 51.75%, alors que le génotype hétérozygote ID est le moins fréquent avec un taux 5.26% et une fréquence de 40.35% pour le génotype II.

#### V.4. Répartition de la population selon le génotype

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

	Malade	%	Témoins	%
<b>D</b>	66	78.57	164	73.87
<b>I</b>	18	21.43	58	26.13
<b>Total</b>	84	100	222	100

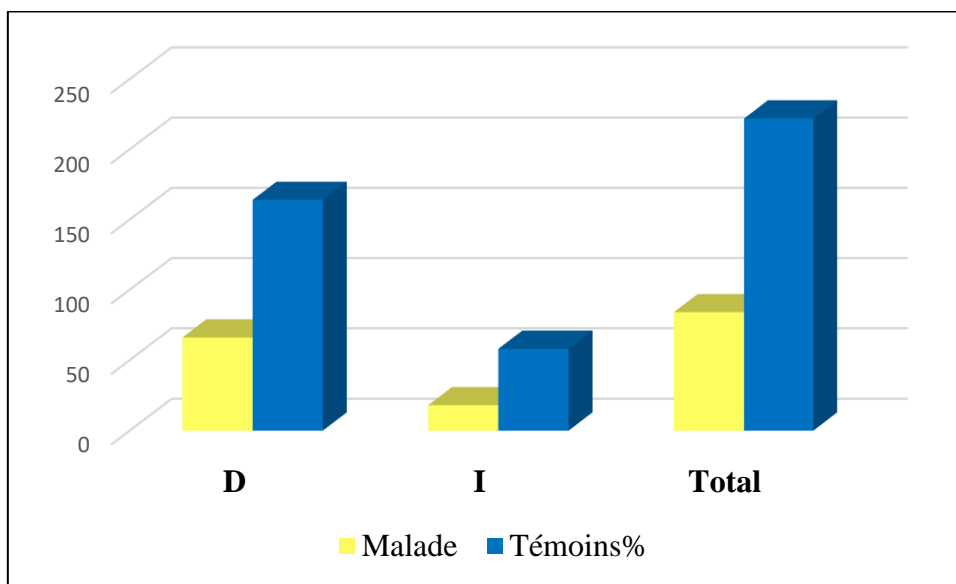


Figure 11 : fréquences alléliques du polymorphisme I/D du gène de l'ACE chez les malades et les témoins

#### V.5. Calcul des Odds Ratios

Génotype polymorphisme I/D du gène de l'ACE	Odds ratios	p-value
I/I vs DD	1.97 (0.50-7.69)	p=0.21
II+ID vs DD	0.45 (0.20-1.04)	p=0.06

L'Odds ratios I/I vs DD sont non significative par contre l'odds ratios I/I+ID vs DD est proche de la significativité.

## VI. Discussion

Dans ce travail, nous avons étudié le polymorphisme I/D du gène de l'ACE chez 114 témoins et 142 patients présentant une schizophrénie issus tous de l'Est Algérien.

Nous avons aussi étudié et comparé les données suivantes dans notre population générale :

- Le sexe, l'âge,
  - La distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme I/D du gène de l'ACE dans cette population.
- **Selon le sexe et l'âge**

Notre étude a porté sur 114 témoins répartis en 67 (58,77) hommes et 47 (41,23%) femmes, avec un sexe ratio H/F de 1.42. Et 42 patients présentant une schizophrénie dont 36 (84,44) sont de sexe masculin et 6 de sexe féminin avec un sex ratio H/F de 6 avec un  $p < 0.001$ .

La distribution des patients selon l'âge a montré une fréquence plus élevée de la maladie dans les tranches d'âge 30-39 ans et 39-49 ans suivie de la tranche d'âge 20-29 ans puis des autres tranches d'âge, avec un âge moyen de  $39,15 \pm 10,25$  ans.

En effet, la schizophrénie est plus fréquente chez l'homme que chez la femme. Elle débute souvent plus tôt chez l'homme [162] avec une moyenne d'âge de 38 ans [145], proche de celle que nous avons retrouvé dans notre étude.

Actuellement, il est retrouvé de plus en plus de preuves de l'existence de différences liées au sexe dans le cerveau en relation avec l'émotion et la cognition (par exemple, la mémoire, particulièrement la mémoire émotive, le langage, les capacités visuo-spatiales, la vision, l'audition) et que les différences neuro-anatomiques de fonctionnement cognitif et émotionnel entre les hommes et les femmes sont aujourd'hui bien documentées [163] expliquant ainsi les différences entre les deux sexes dans l'apparition de la schizophrénie.

Une sous-classification dans la schizophrénie a aussi été impliquée, cette dernière signifie que l'homme et la femme développent des symptômes différents, qui produisent des sous-classes sexuellement spécifiques de la schizophrénie, avec un début particulièrement précoce de la sous-classe défavorable chez l'homme. Par conséquent, l'étude de Mannheim analyse aussi

la symptomatologie spécifique à sexes. Le début plus précoce de la sous-classe la plus grave de la maladie peut en outre contribuer à l'évolution sexuellement spécifique de la maladie [16]. L'étude réalisée par André Aleman en 2003 a aussi parlé d'une forme de schizophrénie plus grave chez l'homme et donc plus facilement reconnaissable [146].

- **Analyse génétique des témoins**

La caractéristique principale de la population Algérienne est sa diversité ethnique. Cette population est subdivisée en Arabes, berbères, Turques, Juifs et noirs sub-sahariens. La contribution des arabes et berbères dans la constitution du pool génétique Algérien est certes évidente. Néanmoins, peu d'études ont été menées sur les populations Algérienne.

L'identification des origines génétiques spécifiques des individus joue un rôle essentiel dans la compréhension des variations génétiques au sein d'une population et dans la détermination de la susceptibilité à différentes maladies humaines.

Récemment, de nombreuses études ont été consacrées aux polymorphismes du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans les maladies humaines. Cette enzyme joue un rôle important dans la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II et la dégradation de la bradykinine, qui intervient dans un large éventail de fonctions cellulaires dans différents tissus

Il a été démontré que le niveau de production de l'enzyme de conversion de l'angiotensine est sous le contrôle de certains polymorphismes génétiques de son gène.

C'est ainsi que les génotypes D/I et I/I entraînent respectivement des concentrations plasmatiques intermédiaires et faibles d'ACE.

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 issus de la population générale de Constantine est comme suit :

La fréquence du génotype D/D (51.75%) du gène de l'ACE est supérieure à celle des populations Turck [160], Indou [179], Egyptienne [80] et Kuwaitienne [174].

Alors qu'elle est inférieure à celle des populations espagnoles [168] et Kuwaitienne réalisée par Al-Awadhi en 2007 [177].



La fréquence de l'allèle D (73.87%) retrouvée dans notre étude a été comparée à certaines données publiées et réalisées dans différentes populations. Ce résultat se rapproche de ceux obtenus les études réalisées sur la population Arabe (73%) [170], Emirati (74%) [172] et Koweïtienne (75%) [172], Iranienne par Keikhaee et al. [173] et Mohammadi et al (60%) [174], Espagnole (62%) [175], libanaise (62%) [176], Colombiennes (59%) [177], Française (56%) [178], Afro-américaine (55%) [179] et distante des résultats de les études Javanaise-indonésienne (24%) [180], Singaporienne (31%), Japonaise (33%) [180], Malaisienne (35%) [180], Taïwanaise (36%) [181], Coréenne (41%) [182], Indienne (42%) [180].

**Tableau VII** : Fréquences de l'allèle D et du génotype D / D du gène ACE dans différentes populations.

Sur la base de ces articles publiés, la fréquence de l'allèle D variait d'une population à l'autre, suggérant une répartition ethnique. Il semble que la prévalence de l'allèle D augmente d'Est en Ouest. Les prévalences de cet allèle sont plus faibles dans les populations asiatiques

Population	Allele D (%)
Thai <sup>30,31</sup>	3
Javanese-Indonesian <sup>31,32</sup>	24
Singaporean <sup>31,33</sup>	31
Japanese <sup>31,34</sup>	33
Malaysian pooled <sup>31</sup>	35
Taiwanese <sup>31,35</sup>	36
Chinese <sup>34,38</sup>	37
Korean <sup>5,37</sup>	41
Indian <sup>31</sup>	42
Asian Indians <sup>31,38</sup>	45
Italian <sup>5,25</sup>	47
Germany <sup>5,39</sup>	49
American <sup>31,40</sup>	52
British <sup>5,41</sup>	53
Turkish <sup>42,43</sup>	53.4
Greek <sup>5,44</sup>	54
Australian <sup>31,45</sup>	54
African-American <sup>5,46</sup>	55
FranceFrench <sup>46,47</sup>	56
African- American <sup>31,48</sup>	59
Colombian <sup>5,49</sup>	59
White European <sup>5,50</sup>	59
Iranian <sup>5</sup>	60
Spanish <sup>5,51</sup>	62
Lebanese <sup>5</sup>	62
Arab <sup>31,52</sup>	73
Emirati <sup>5,53</sup>	74
Kuwaiti <sup>5,54</sup>	75

\*Present study  
(environ 25 à 40%) [183][184] par rapport aux personnes de race blanche (généralement

environ 40 à 60%) [183][184]et chez les Africains (plus de 60%) [185] [186]. La prévalence allélique de l'allèle D dans notre échantillon (environ 60.9 %) semble être plus similaire à celle des arabes et des Caucasiens que celles des Asiatiques.

- **Analyse génétique des patients**

Depuis la découverte de la mutation I/D du gène de l'*ACE*, de nombreuses études ont permis de mieux comprendre les relations complexes existant entre ce polymorphisme et les taux sériques de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et la fréquence de certaines maladies liées à ce polymorphisme.

Plus récemment, Les données de littérature se sont intéressées à ce gène dans la schizophrénie et les résultats obtenus sont très hétérogènes.

Les résultats de notre étude ont montré que le génotype homozygote D/D était dominant avec une fréquence de 66.66 %, alors que le génotype homozygote I/I et hétérozygote I/D étaient similaires (13.33%). Nous avons remarqué mais le génotype le plus représenté était le génotype homozygotes D/D et le génotype le moins représenté était celui des hétérozygotes I/D chez les témoins alors que chez les patients, les fréquences des génotypes I/I et I/D étaient similaires.

Nos résultats n'ont révélé aucune association entre le polymorphisme I/D de l'*ACE* et la susceptibilité à la schizophrénie puisque l'Odds ratios I/I vs DD est non significative 1.97(0.50-7.69) avec une  $p=0.21$  , par contre l'odds ratios I/I+ID vs DD est proche de la significativité 0.45(0.20-1.04) avec une  $p=0.06$ .

De ce fait, nos résultats corroborent avec de nombreuses données de la littérature dont la méta-analyse réalisée par Gwan Gyu Song et al [161] ayant porté sur huit études ayant associées 2024 cas de schizophrénies et 2 230 témoins (OR = 0.990, 95% CI = 0.889–1.102,  $p = 0.856$ ) or PD (OR = 1.067, 95% CI = 0.907–1.255,  $p = 0.433$ ). Cependant, La stratification selon l'origine ethnique n'a révélé aucune association entre l'allèle D de l'*ACE* et la schizophrénie

chez les groupes ethniques Européens, Asiatiques ou Turcs (OR = 0,896, IC à 95% = 0,566 à 1,419,  $p = 0,640$  ; OR = 1,057, IC à 95% = 0,903 à 1,238. ,  $p = 0,492$ ; OR = 1,111, IC à 95% = 0,889 à 1,389,  $p = 0,354$ , respectivement). Et aussi , celle de W C Ouyang et al [165]. qui n'a montré aucune différence significative dans la distribution des génotypes et des allèles du gène de l'*ACE* entre les patients et les témoins.

Et discordants des résultats de l'étude [166] dont la distribution des génotypes II, ID et DD dans le groupe schizophrénie (n = 100) était respectivement de 17%, 62% et 21%, alors que dans le groupe témoin (n = 100), 40%, 49% et 11% (p<0.05). Et qui

Soutient l'idée que le génotype DD de l'ACE est un facteur de risque important pour la schizophrénie. Toutefois ; des investigations supplémentaires sont nécessaires pour élucider la fréquence accrue de l'allèle D chez les patients schizophrènes et pour comprendre le mécanisme de l'effet protecteur de l'allèle I contre la schizophrénie.

L'étude iranienne, réalisée par Hajar Mazaheri et al [167] a aussi montré que Le génotype I/I du gène de l'ACE a un effet protecteur contre la schizophrénie chez les femmes seulement.

Si on considère que la prévalence de l'allèle D du polymorphisme I/D de l'ACE varie d'une population à l'autre et que l'origine ethnique peut avoir une influence sur les études d'associations dans les maladies multifactorielles, La reproduction de notre étude avec un échantillonnage plus important dans notre pays mais aussi dans les autres pays ayant réalisées des études similaires est recommandée.

L'enzyme de conversion de l'angiotensine est une enzyme clé du système rénine-angiotensine et peut moduler le renouvellement de la dopamine dans le mésencéphale. Des études antérieures ont révélé des modifications des taux d'ACE centraux chez les patients schizophrènes et que les niveaux d'ACE sont augmentés dans le LCR et le cerveau de patients atteints de troubles psychiatriques, y compris la schizophrénie.

Chez le schizophrène, il y a une augmentation de l'activité dopaminergique au niveau de la structure limbique du cerveau, et l'angiotensine II produit par l'ACE est un neurotransmetteur qui interagit avec la dopamine dans les régions mésocortico-limbiques, augmentant ainsi la libération de dopamine dans le striatum Jenkins [168]. La perte de substance P dans le cerveau est associée à la pathogenèse de la schizophrénie , et il a été démontré que l'ACE inactive la substance P dans les ganglions de la base et cette inactivation est plus importante chez les patients présentant le génotype DD (connu pour être à l'origine d'une augmentation du taux de l'ACE [169]. Cependant, la schizophrénie étant une maladie complexe les résultats

épidémiologiques parfois ne coïncident pas avec les résultats des études fonctionnelles d' où ces divergences des résultats obtenues dans les études réalisées dans différents pays.

L'absence de toute association entre le polymorphisme I/D de l'ACE et la schizophrénie

pourrait être expliquée de plusieurs manières:

- L'hétérogénéité génétique du polymorphisme I/D du gène de l'ACE et la schizophrénie peut exister dans différentes populations. En fait, les études d'association génétique du polymorphisme I/D de l'ACE de la schizophrénie ont mis en évidence une hétérogénéité génétique.
- Des hétérogénéités cliniques et des différences entre les populations de patients peuvent être responsables.
- Les divergences peuvent être causées par différents modèles de déséquilibre de liaison (LD) ; par exemple, ces polymorphismes peuvent être dans le LD avec une variante causale proche dans un groupe ethnique mais pas dans un autre.
- Une erreur de type II : Une erreur de type II survient dans un test d'hypothèse statistique lorsque l'hypothèse nulle est acceptée par erreur. Les erreurs de type II sont également connues sous le nom de « faux négatifs », elles représentent l'échec de détection d'un effet positif alors qu'il existe.



# Conclusion

## CONCLUSION

---

Notre étude n'a montré aucune association entre le polymorphisme I/D du gène de l'ACE et la schizophrénie, indiquant que ce polymorphisme ne joue pas un rôle important dans la schizophrénie. Cependant, nous avons constaté que la prévalence de l'allèle D de l'ACE dépendait de l'origine ethnique. 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



# Références Bibliographiques

## *Les références*

- [1] **M Speranza– Elsevier.** (2006) Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence.
- [2] **Martin Weyeneth.** (2004) Dans Psychiatrie et psychothérapie (2004), pages 71 à 101
- [3] **Demily, C., Thibaut F.** (2005) - Will genetics allow for the differentiation of schizophrenia and maniac-depressive psychosis. *Encéphale*, 31(2), 23-27).
- [4] **Demily, Thibaut F. (2005)** - Will genetics allow for the differentiation of schizophrenia and maniac-depressive psychosis. *Encéphale*, 31(2), 23-27).
- [5] **K Tremblay.** (2003) - constellation.uqac.ca 'association entre certains gènes candidats et l'asthme dans une cohorte familiale originaire du Saguenay-Lac-Saint-Jean : réflexion sur l'analyse d'interaction.
- [6] **Henrion D, Benessiano J, et al. (1997)** In vitro modulation of a resistance artery diameter by the tissue renin-angiotensin system of a large donor artery. *Circ Res* 1997; 80: 189–195).
- [7] **Kranzhofer R, Pfeiffer CA, et al. (1999)** Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1623–1629).
- [8] **Crescenti A, Gasso P, et al. (2009)** Insertion/ deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme: Gene is associated with schizophrenia in a Spanish population. *Psychiatry Res* 165 : 175-180.
- [9] **Kucukali CI, Aydin M, et al. (2010)** Angiotensin-converting enzyme polymorphism in schizophrenia, bipolar disorders, and their first-degree relatives. *Psychiatric Genet* 2010; 20: 14–19).
- [10] **McKinley MJ, Allen AM, et al. (2003)** the brain renin angiotensin system: Location and physiological roles. *Int J Biochem Cell Biol* 2003; 35: 901–918).
- [11] **Dević Pavlić, S., Ristić, et al. (2012).** Angiotensin-Converting Enzyme Insertion/Deletion Gene Polymorphism in Lung Cancer Patients. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 16(7), 722-725.



- [12] **Rigat B, Alhenc-Gelas F, et al.** (1990) An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990 ; 86 : 1343–1346).
- [13] **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.
- [14] **Baskan NM, Yenilmez C, et al.** (2010) Investigation of association between Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism frequency in Turkish patients with schizophrenia. *Genet Test Mol Biomarkers* 2010; 14: 753–757)
- [15] **Crescenti A, Gass. P, Mas S, et al.** (2009) Insertion)/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with schizophrenia in a Spanish population. *Psychiatry Res* 2009; 165: 175–180.)
- [16] **Ouyang WC, Wang YC, Hong CJ, et al.** (2001) Association study of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism with schizophrenia and polydipsia. *Neuropsychobiology* 2001 ; 44 : 31–35)
- [17] **B de Toffol.** (2001) - books.google.com Syndromes épileptiques et troubles psychotiques
- [18] **Dr Jacqueline Rossant-Lumbroso, Dr Lyonel Rossant.** (2018) La schizophrénie : qu'est-ce que c'est ? <http://www.doctissimo.fr/>
- [19] **Marie-Jo elle Roule, Afsaneh Gaillard.** (2018) le-cerveau-malade-et-ses-maladies-neurologique... Le cerveau malade et ses maladies neurologiques - Fédération pour ...
- [20] **Régis Patouillard.**(2011) La schizophrénie : cent ans encore ? Dans La revue lacanienne 2011/2 (n° 10), pages 105 à 112
- [21] TERMINOLOGIE MEDICALE -retour à la lettre "A" Dernière modification : 3-05.2019
- [23] [sante.lefigaro.fr](http://sante.lefigaro.fr) > Maladie > Maladie psychiatrique > Schizophrénie - Quels symptômes ? - Fiches santé et conseils médicaux
- [24] **M Berthouzoz.**(2014)- L'impact de la schizophrénie sur les proches [doc.rero.ch](http://doc.rero.ch)

- [25] **E Zarifian.**(1999) - books.google.com [LIVRE] Jardiniers de la folie (Les)
- [26] **J Grand'Maison, JM Charron.** (1992) - books.google.com [LIVRE] Vers un nouveau conflit de générations : profils sociaux et religieux des 20-35 ans : recherche-action, deuxième dossier.
- [27] **ML Bourgeois,** (2011) Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique– Elsevier Hallucinations de l'enfant et de l'adolescent.
- [28] <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/psychisme/schizophrenie-psychose.html?pb...> Les symptômes de la schizophrénie - EurekaSanté par VIDAL.
- [29] **JL Monestès.** (2008) - Odile Jacob Schizophrénie (La) : Mieux comprendre la maladie et mieux aider la personne.
- [30] [www.psychom.org/Espace-Presse/Sante...a.../Hallucinations-auditives-entente-de-voix](http://www.psychom.org/Espace-Presse/Sante...a.../Hallucinations-auditives-entente-de-voix) Hallucinations auditives (entente de voix) - Santé mentale de A à Z ...
- [31] [www.ma-schizophrenie.com/schizophrenie/signes-cliniques/](http://www.ma-schizophrenie.com/schizophrenie/signes-cliniques/) Les différents signes cliniques de la schizophrénie.
- [32] **D Bailly, M Viellard, H Duverger, M Rufo** - Annales Médico-psychologiques ..., 2003 – Elsevier Un diagnostic méconnu : la schizophrénie chez l'enfant.
- [33] **L Ait Bentaleb, E Stip, M Beauregard** - Santé mentale au Québec, 2000 - erudit.org Psychopathologie et bases neurobiologiques des hallucinations auditives dans la schizophrénie.
- [34] **EG Hantouche, HS Akiskal, C Demonfaucon...** - Annales Médico ..., 2002 – Elsevier Bipolarité cachée dans le trouble obsessionnel compulsif : enquête collaborative avec l'Association française des personnes souffrant de TOC (AFTOC)
- [35] [www.psychomedia.qc.ca/lexique/definition/schizophrenie-paranoide](http://www.psychomedia.qc.ca/lexique/definition/schizophrenie-paranoide) Définition : Schizophrénie de type paranoïde | Psychomédia
- [36] <https://www.observatoire-sante.fr> > Médecine Schizophrénie paranoïde : ces délires à prendre au sérieux ...
- [37] <https://www.pourquoidoctor.fr/MaladiesPkoidoc/66-Schizophrenie-intervenir-tot-po...> Schizophrénie : intervenir tôt pour prévenir l'aggravation - Pourquoi ...

- [38] <https://www.les-schizophrenies.fr/definitions-et-point-de.../les-differents-types-de> Les différents types de schizophrénies - Les schizophrénies
- [39] [www.doctissimo.fr](http://www.doctissimo.fr) › Psychologie › Schizophrénie La schizophrénie – Doctissimo
- [40] [https://codage-pmsi.com/CIM-10/F25\\_aide\\_pmsi\\_-\\_CIM-10](https://codage-pmsi.com/CIM-10/F25_aide_pmsi_-_CIM-10)
- [41] **C Bastin, D de Castilla.** (1990) – FeniXX Les médicaments du cerveau
- [42] [www.psychomedia.qc.ca/lexique/definition/schizophrenie-catatonique](http://www.psychomedia.qc.ca/lexique/definition/schizophrenie-catatonique) Définition : Schizophrénie de type catatonique | Psychomédia.
- [43] <https://www.schizophrenie.qc.ca/fr/causes> Causes - Société québécoise de la schizophrénie.
- [44] **Wulf RÔssler.** (2011) Épidémiologie de la schizophrénie. Forum Med Suisse 2011 ;11(48) :885–888]
- [45] **D’Amato T.** (2003) Épidémiologie génétique. In : Thibaut F, editor. Génétique de la schizophrénie. Paris: John Libbey Eurotext;p. 29-54.].
- [46] **Gottesman I, Shields J. Schizophrenia.** (1982) the epigenetic puzzle. Cambridge: Cambridge University Press; 1982.
- [47] **MaierW, Lichtermann D, Franke P, et all.** (2002). The dichotomy of schizophrenia and affective disorders in extended pedigrees. Schizophrène Res 2002 ;57 :259-66
- [48] **T. BAKKALI.** (2008) - ao.um5.ac.ma (Higgins et al., 1997) Approche de la génétique de la schizophrénie et des troubles bipolaires.
- [49] **II Gottesman, J Shields - ACAD. PRESS, NEW YORK, NY.** (1972) - experts.umn.edu Schizophrenia and genetics. A twin study vantage point.
- [50] **MaierW, Lichtermann D, et all.** (2002) The dichotomy of schizophrenia and affective disorders in extended pedigrees. Schizophrenic Res 2002; 57:259-66.).
- [51] **Malaspina D.** (2001) Paternal factors and schizophrenia risk: de novo mutations and imprinting. Schizophr Bull 2001; 27:379-93).

- [52] **Malaspina D.** (2001) Paternal factors and schizophrenia risk: de novo mutations and imprinting. *Schizophr Bull* 2001; 27:379-93).
- [53] **Maziade M, Mérette C, Roy MA.** (2001) Génétique. In : Lalonde JAP, Grunberg F, eds. *Psychiatrie clinique : approche biopsychosociale*. Boucherville, Québec : Gaëtan Morin Éditions, 2001 : 1484-98.
- [54] Schizophrenia working group of the psychiatric genomics consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014; 511: 421-7]
- [55] CNV and Schizophrenia Working Groups of the Psychiatric Genomics Consortium, Psychosis Endophenotypes International Consortium. (2017) Contribution of copy number variants to schizophrenia from a genome-wide study of 41,321 subjects. *Nat Genet*, 49, 27–35).
- [56] **Hoeffding L.K., Trabjerg B.B., Olsen L., Mazin W., et al.**(2017) Risk of Psychiatric Disorders Among Individuals With the 22q11.2 Deletion or Duplication : A Danish Nationwide, Register-Based Study. *JAMA Psychiatry*, 74, 282–290).
- [57] CNV and Schizophrenia Working Groups of the Psychiatric Genomics Consortium, Psychosis Endophenotypes International Consortium. (2017) Contribution of copy number variants to schizophrenia from a genome-wide study of 41,321 subjects. *Nat Genet*, 49, 27–35)
- [58] **Purcell S.M., Moran J.L., Fromer M., ET all.** (2014)A polygenic burden of rare disruptive mutations in schizophrenia. *Nature*, 506, 185–190.).
- [59] **Girard M., Pocklington A.J., Kavanagh D.H .et all** (2014) De novo mutations in schizophrenia implicate synaptic networks. *Nature*, 506, 179–184
- [60] **Purcell S.M., Moran J.L., Fromer M., ET all.** (2014) A polygenic burden of rare disruptive mutations in schizophrenia. *Nature*, 506, 185–190.
- [61] **Homann O.R., Misura K., Lamas E., ET all.** (2016) Whole-genome sequencing in multiplex families with psychoses reveals mutations in the SHANK2 and SMARCA1 genes segregating with illness. *Mol Psychiatry*, 21, 1690–1695).
- [62] **Wray N.R., Lee S.H., Mehta D., ET all.** (2014) Research re- view: Polygenic methods and their application to psychiatric traits. *J Child Psychol Psychiatry*, 55, 1068–1087.).

- [63] **Gottesman, I. I. and Shields, J.** (1972) 'A review of recent adoption twin and family studies of Schizophrenia' *Journal of Abnormal Psychology* 86, 103–26)
- [64] **Kahn R.S., Sommer I.E., Murray R.M., et al.** (2015) *Nat Rev Dis Primers*, 1, 15067).
- [65] **Millet B., Jaafari N., DeLisi L.E., et al.** (2014) Family-based association study of common variants, rare mutation study and epistatic interaction detection in HDAC genes in schizophrenia. *Schizophr Res*, 160, 97–103.)
- [66] **Numara S., Kinoshita M., Tajima A., et al.** (2015) Evaluation of an association between plasma total homocysteine and schizophrenia by a Mendelian randomization analysis. *BMC Med Genet*, 16, 54.)
- [67] **Numata S., Kinoshita M., Tajima A., et al.** (2015) Evaluation of an association between plasma total homocysteine and schizophrenia by a Mendelian randomization analysis. *BMC Med Genet*, 16, 54.)
- [68] **Bleich et al.** (2007) Des taux 'élevés d'homocystéine durant la grossesse pourraient également agir comme facteur de risque pour la schizophrénie dans la descendance Stefan Bleich, MD; Helge Frieling, MD; Thomas Hillemacher, MD. Elevated Prenatal Homocysteine Levels and the Risk of Schizophrenia *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(8):980-981).
- [69] **Bestor T.H., Edwards J.R., Boulard M.**, (2015) Notes on the role of dynamic DNA methylation in mammalian development. *Proc Natl Acad Sci USA*, 112, 6796–6799).
- [70] **Issidorides M.R., Stefanis C.N., Varsou E., Katsorchis T.**, (1975) Altered chromatin ultrastructure in neutrophils of schizophrenics. *Nature*, 258, 612–614.)
- [71] **Abdolmaleky H.M., Cheng K., Faraone S.V., et al.** (2006) Pan H., Papageorgis P., Ponte J.F., Sivaraman V., Tsuang M.T., Thiagalingam S., (2006)
- [72] **Nishioka M., Bundo M., Koike S., et al.** (2013) Hypomethylation of MB-COMT promoter is a major risk factor for schizophrenia and bipolar disorder. *Hum Mol Genet*, 15, 3132–3145.
- [73] **J Hum Genet, et al.** (2006) Comprehensive DNA methylation analysis of peripheral blood cells derived from patients with first-episode schizophrenia., 58, 91–97).

- [74] **Guidotti A., Auta J., Davis J.M., et al,** (2000) DiGiorgi Gerevini V.
- [75] Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase67 (GAD67) expression in schizophrenia and bipolar disorder : a postmortem brain study. *Arch Gen Psychiatry*, 57, 1061–1069)
- [76] **Mill J., Tang T., Kaminsky Z., Khare T., et al**(2008) Flanagan Epigenomic Profiling Reveals DNA-Methylation Changes Associated with Major Psychosis. *Am J Hum Genet*, 82, 696–711.
- [77] **Grayson D.R.**, (2010) Schizophrenia and the epigenetic hypothesis. *Epigenomics*, 2, 341–344.)
- [78] **Carrard A., Salzmann A., Malafosse A., Karege F.**, (2011)Increased DNA methylation status of the serotonin re- ceptor 5HTR1A gene promoter in schizophrenia and bipolar disorder. *J Affect Disord*, 132, 450–453.)
- [79] **Veldic M., Caruncho H.J., Liu W.Set all.**, (2004) DNA- methyltransferase 1 mRNA is selectively overexpressed in telencephalic GABAergic interneurons of schizophrenia brains. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101, 348–353.)
- [80] **Guidotti A., Auta J., Davis J.M., et al.**(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)
- [81] **Mill J., Tang T., Kaminsky Z., Khare T., et al.** (2008) Epigenomic Profiling Reveals DNA-Methylation Changes Associated with Major Psychosis. *Am J Hum Genet*, 82, 696–711.).
- [82] **Krebs M.-O.**, (2015) Signes précoces des schizophrénies. Dunod, Paris. Available at : <https://www.dunod.com/sciences-humaines-et-sociales/signes-precoces-schizophrenies>. Accessed December 13, 2015.).
- [83] **Rivollier F., Chaumette B., Bendjema N., et al.**(2017) Methylation changes in individuals with psychosis, prenatally exposed to endocrine disrupting compounds : Lessons from diethylstilbestrol. *PloS One*, 12, e0174783.).

- [84] **Aberg K.A., McClay J.L., Nerella S., Clark S., et al.**(2014) Methylome- wide association study of schizophrenia : identifying blood biomarker signatures of environmental insults. *JAMA Psychiatry*, 71, 255–264.).
- [85] **van Os J., Kenis G., Rutten B.P.F.**, (2010) The environment and schizophrenia. *Nature*, 468, 203–212.)
- [86] **Laurens K.R., Luo L., Matheson S.L., Carr V.J., et al.**(2015) Common or distinct pathways to psychosis ? A systematic review of evidence from prospective studies for developmental risk factors and antecedents of the schizophrenia spectrum disorders and affective psychoses. *BMC Psychiatry*, 15,205.)
- [87] **Chaumette B** ;(2016) Identification de facteurs biologiques de la transition psychotique.
- [88] Thèse de neurobiologie soutenue a` l'Université Paris Descartes. Availableat : <https://www.researchgate.net/publication/308787435>. Accessed April 20, 2017.)
- [89] **Power R.A., Verweij K.J.H., Zuhair Met all.** (2014) Genetic predisposition to schizophrenia associated with increased use of cannabis. *Mol Psychiatry*, 19, 1201–1204
- [90] **Petronis A.**, (2004) The origin of schizophrenia : genetic thesis, epigenetic antithesis, and resolving synthesis. *Biol Psychiatry*, 55, 965–970
- [91] **Denli A.M., Tops B.B.J., Plasterk R.H.A.et all.**(2004) Processing of primary microRNAs by the Microprocessor complex. *Nature*, 432, 231–235)
- [92] **Beveridge NJ, Cairns MJ**;(2011) MicroRNA dysregulation in schizophrenia. *Neurobiol Dis.* 2012 May;46(2):263-71. doi: 10.1016/j.nbd.2011.12.029. Epub
- [93] Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2014) Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511,421–427.)
- [94] **Han J., Sarkar A., Gage F.H.**, (2015) MIR137 : big impacts from small changes. *Nat Neurosci*, 18, 931–933).
- [95] **Sun E., Shi Y.**, (2015) MicroRNAs : Small molecules with big roles in neurodevelopment and diseases. *Exp Neurol*, 268, 46–53.

- [96] **Giovanna Punzi, Qiang Chen, et al.**(2018). Weinberger. Nature Medicine 24, 792–801.
- [97] **TORREY E.F.** (1980) : Schizophrenia and Civilization, Jason Aronson, New York
- [98] **TORREY E.F.** (1987) : Prevalence studies of schizophrenia, British Journal of Psychiatry 150 : 598-608
- [99] **TRAMER M.** (1929) : Über die biologische Bedeutung des Geburtsmonats, insbesondere für die Psychosenerkrankung, Schweizer Archiv für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie 24 : 17-24
- [100] **WAHL C.W.** (1954) : Some antecedent factors in family histories of 392 schizophrenics, Amer. F. Psychiat. 110 : 668-676.
- [101] **M Gliem, RP Finger, R Fimmers, CK Brinkmann,et al.**(2013) - journals.lww.com
- [102] **Röcken et al., 2005 ; Medeiros et al., 2004)** ; Schizophrenia and Civilization, Jason Aronson, New York.
- [103] **Laraqui , Lefebvre,**(2008) Archive Larousse : Larousse Médical - tuméfaction – tungose, <http://www.larousse.fr/archives/medical/page/1035>.
- [104] **Laraqui,**(2006). Étude des Facteurs Métaboliques et Polymorphismes Génétiques Prédisposant à la Survenue de l’Athérosclérose Coronaire (Pour l’obtention du doctorat biochimie). Rabat : Université Mohammed v-agdal, 197p.
- [105] **Laraqui, A. (2006).** Étude des Facteurs Métaboliques et Polymorphismes Génétiques Prédisposant à la Survenue de l’Athérosclérose Coronaire (Pour l’obtention du doctorat biochimie). Rabat : Université Mohammed v-agdal, 197p.
- [106] **Ramaraj , SP Kessler ; et al.,** (1998). Selective restoration of male fertility in mice lacking angiotensin-converting enzymes by sperm-specific expression of the testicular isozyme.
- [107] **El-Dorry , HG Bull ;et al.,** (1982). Molecular and catalytic properties of rabbit testicular dipeptidyl carboxypeptidase.



- [108] **Müller-Esterl, M Hoffmeister**, ( 2007). Phosphodiesterase 2A forms a complex with the co-chaperone XAP2 and regulates nuclear translocation of the aryl hydrocarbon receptor
- [109] **Leclerc; F Haimet et al.**, (2013). Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers
- [110] **Crisan and Carr; D Crisan, J Carr - The Journal of molecular diagnostics: JMD, 2000 - ncbi.nlm.nih.gov**, (2000) Angiotensin I-converting enzyme: genotype and disease associations
- [111] **Howard TE, Shai SY, Langford KG et al.**(1990) . Transcription of testicular angiotensin-converting enzyme (ACE) is initiated within the 12th intron of the somatic ACE gene. *Molec Cell Biol.* 1990; 10:4294-302).
- [112] **Soubrier et al.**, (1988), **C Hubert, AM Houot, P Corvol, F Soubrier** ,(1991) - *Journal of Biological Chemistry*, - ASBMB Structure of the angiotensin I-converting enzyme gene. Two alternate promoters correspond to evolutionary steps of a duplicated gene.
- [113] **Sayed-Tabatabaei ; BA Oostra, et al.**, (2006) A Isaacs... - *Circulation ...*, 2006 - Am Heart Assoc, ACE Polymorphisms
- [114] **Rigat; C Hubert, F Alhenc-Gelas, et al.**, (1990). An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels.
- [115] **Yaren ; S Turgut, R Kursunluoglu; et al.**, (2006). Association between the polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and tumor size of breast cancer in premenopausal patients
- [116] **Danser, W Maniara, E Persohn, H Schuetz ; et al.**(2008) Effects of aliskiren on blood pressure, albuminuria, and (pro) renin receptor expression in diabetic TG (mRen-2) 27 rats
- [117] **Henrion D, Benessiano J and Levy BI**(1997). In vitro modulation of a resistance artery diameter by the tissue renin-angio- tensin system of a large donor artery. *Circ Res* 1997; 80:189–195.).

- [118] **Kranzhofer R, Schmidt J, Pfeiffer CA, et al.**(1999) Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1623–1629.).
- [119] **Kwon CI, Park PW, Kang H, et al.**(2007) The usefulness of angiotensin converting enzyme in the differential diagnosis of Crohn's disease and intestinal tuberculosis. *Korean J Intern Med* 2007; 22: 1–7).
- [120] **McKinley MJ, Albiston AL, Allen AM, et al.**(2003) The brain reninangiotensin system: Location and physiological roles. *Int J Biochem Cell Biol* 2003; 35: 901–918).
- [121] **Jen ins, T.A.,** (2008). Effects of angiotensin-related antihypertensives on brain neurotransmitter levels in rats. *Neuroscie Letters* 444, 186–189).
- [122] **Strittmatter SM, Thiele EA, Kapiloff MS, et all.**(1985) A rat brain isozyme of angiotensin-converting enzyme. Unique specific- ity for amidated peptide substrates. *J Biol Chem* 1985 ; 260: 9825–9832.).
- [123] **Wahlbeck K, Rimón R and Fyhrquist Fet all.**(1993) Elevated angioten- sin-converting enzyme (kininase II) in the cerebrospinal fluid of neuroleptic-treated schizophrenic patients. *Schizophr Res* 1993; 9: 77–82.)
- [124] **Johnston CI.**(1990) Biochemistry and pharmacology of the renin- angiotensin system. *Drugs* 1990; 39 (Suppl 1): 21–31.
- [125] **Lieb K, Treffurth Y, Berger M, et al.**(2002) Substance P and affec- tive disorders: New treatment opportunities by neurokinin 1 receptor antagonists? *Neuropsychobiology* 2002; 45 (Suppl1): 2–6).
- [126] **Kranzhofer R, Schmidt J, Pfeiffer CA, et al.**(1999) Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1623–1629).
- [127] **GardPR Stragier B, Clinckers R, Meurs.A, etall.**(2002).TheroleofangiotensinIIincogni- tion and behaviour. *Eur J Pharmacol*, 438:1-14.
- [128] Involvement of the somatostatin-2 receptor in the anti-convulsant effect of angiotensin IV against pilocarpine-induced limbic seizures in rats. *J Neurochem*, 98:1100-1113.)

- [129] **Grad PR.**(2010) Implications of the angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism in health and disease: a snapshot review. *Int J Mol Epidemiol Genet*, 1:145-157).
- [130] **Jenkins T.A.,** (2008). Effects of angiotensin-related antihypertensives on brain neurotransmitter levels in rats. *Neuroscience Letters* 444, 186–189), Jenkins, T.A., Mendelsohn, F.A., Chai, S.Y., 1997a. Angiotensin-converting enzyme modulates dopamine turnover in the striatum. *Journal of Neurochemistry* 68,1304–1311)
- [131] **Kristina Annerbrink , Erik G. Jönsson, et al.**(2010) .Associations between the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and monoamine metabolite concentrations in cerebrospinal fluid. *Psychiatry Research* 179 (2010) 231–234)
- [132] **Kranzhofer R, Schmidt J, Pfeiffer CA, et al.**(1999) Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1623–1629).
- [133] **Jenkins TA, Allen AM, Chai SY, et al.**(1996) Interactions of angiotensin II with central dopamine. *Adv Exp Med Biol* 1996; 396: 93–103).
- [134] **Johnston CI.** Biochemistry and pharmacology of the renin- angiotensin system. *Drugs* 1990; 39 (Suppl 1): 21–31)(Lieb K, Treffurth Y, Berger M, et al. Substance P and affective disorders: New treatment opportunities by neurokinin 1 receptor antagonists? *Neuropsychobiology* 2002; 45 (Suppl1): 2–6).
- [135] **Segman RH, Shapira Y, Modai I, et al.**(2002) Angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism: Casecontrol association studies in schizophrenia, major affective disorder, and tardive dyskinesia and a family-based association study in schizophrenia. *Am J Med Genet* 2002; 114:310–314)
- [136] **Arregui A, MacKay AV, Iversen LL, Spokes EG** (1979). Reduction of angiotensin converting enzyme in substantia nigra in early-onset schizophrenia. *N Engl J Med*, 300:502-503. Reduced activity of angiotensin converting enzyme in basal ganglia in early onset schizophrenia. *Psychol Med*, 10:307-313. )( Owen F, Lofthouse R, Crow TJ (1980). Angiotensin-converting enzyme in substantia nigra of schizophrenics.

- [137] **Kucukali CI, Aydin M, Ozkok E, et al.** (2010). Angiotensin-converting enzyme polymorphism in schizophrenia, bipolar disorders, and their first-degree relatives. *Psychiatr Genet*, 20:14-19).
- [138] **Suehiro T, Morita T, Inoue M, et all.** (2004). Increased amount of the angiotensin-converting enzyme (ACE) mRNA originating from the ACE allele with deletion. *Hum Genet*, 115:91-96).
- [139] **Johnston CI**(1999). Biochemistry and pharmacology of the renin- angiotensin system. *Drugs* 1990; 39 (Suppl 1): 21–31)
- [140] **Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, et al.**(1990). An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990; 86: 1343–1346).
- [141] **Arinami T, Li L, Mitsushio H, Itokawa M,et all**(1996).An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin converting enzyme gene is associated with both brain substance P contents and affective disorders. *Biol Psychiatry*. 1996 Dec 1;40(11):1122-7.)
- [142] **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>.
- [143] **N Franck - L'Encéphale, (2014)** Remédiation cognitive et insertion professionnelle dans la schizophrénie.
- [144] **Richard NDAMBO MBUYI,(2015)** Fréquence et prise en charge de la schizophrénie à Lubumbashi.
- [145] **Herz, M. I., & Melville, C.** (1980). Relapse in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 137(7), 801-805.
- [146] **Arch Gen Psychiatry**. 2003;60(6):565-571. doi:10.1001/archpsyc.60.6.565
- [147] Schizophrenia Research Volume 45, Issue 3, 27 October 2000, Pages 175-184
- [148] **Anthony P. Winston, Elizabeth Hardwick and Neema Jaber**i,(2018)Neuropsychiatric effects of caffeineAll author information hidden

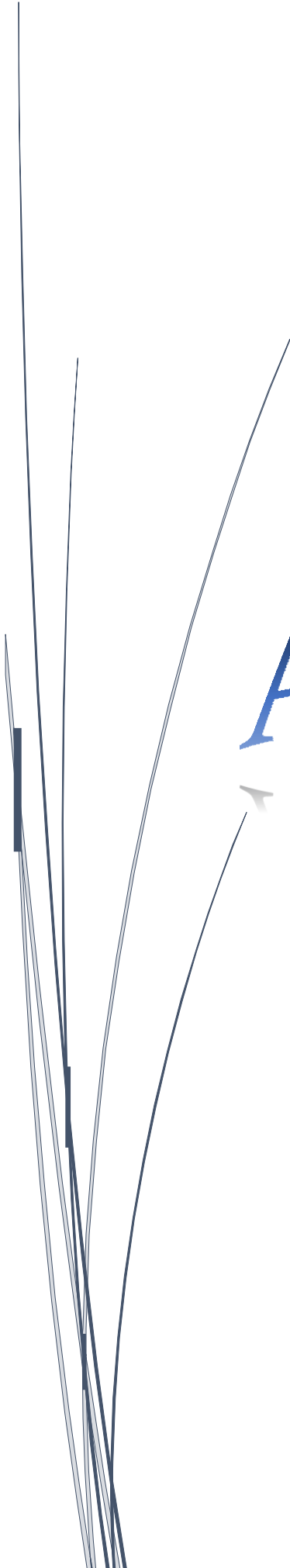
- [149] **Clemence R.**(2016)Tabac et schizophrénie : une addiction confirmée.
- [150] Le service METRONEWS (2014) Schizophrénie et alcool, un lien de cause à effet dangereux
- [151] **Isabelle V**(2017). Cannabis et schizophrénie : quand la génétique s'en mêle.
- [152] SQS info@schizophrenie.qc.ca, Causes - Société québécoise de la schizophrénie
- [153] **Dahdouh-Guermouche A, et al.** (2013), Consanguinité, schizophrénie et trouble bipolaire. Ann Med Psychol(Paris)
- [154] **Géraldine Viot** (2011) Conseil génétique en psychiatrie
- [155] **Heidi Khlif, Florence Gressier,et all**, (2012) Dans Pathologies schizophréniques, pages 191 à 198
- [156] **S.SeklaouiA.Ziri** ,(2014) Les rechutes dans la schizophrénie ; comment prévenir?
- [157] **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.
- [158] **Coates, D.** (2003). The angiotensin converting enzyme (ACE). The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 35(6), 769-773.
- [159] **Saqer, L. S., Khammash, H. A., Shurrab, E. L., et al.** (2016). Association Between Angiotensin Converting Enzyme Gene Insertion\Deletion Polymorphism and Coronary Heart Disease in Gaza Strip. International Journal of Biomedical Materials Research, 4(3),
- [160] **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.

- [161] **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.
- [162] Rapport de l'OMS 9 Avril 2018
- [163] **Adrianna Mendrek** (2007).Dimorphisme sexuel dans la schizophrénie . Santé mentale au Québec, XXXII, 1, 351-365
- [164] **Heinz Häfner, Brigitte Fätkenheuer,et all** (1991).Différences selon le sexe dans l'âge d'apparition, la symptomatologie et l'évolution de la schizophrénie. Un article de la revue Santé mentale au Québec Volume 16, Numéro 1, printemps p. 77–98).
- [165] **W C Ouyang, Chen-Jee Hong Yi Chung Wang, Shih-Jen Tsai et al** (2001).Association study of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism with schizophrenia and polydipsia February Neuropsychobiology 44(1):31-5)
- [166] **Indou;**(2011) (Vivekanadhan Subbiah1\*, Deepshikha Bhardwaj2, Murali Munisamy2 and Angiotensin Converting Enzyme Gene Insertion/Deletion Polymorphism: Case-Control Association with Schizophrenia in a North Indian Population. J Mol Biomark Diagn, 2:1)
- [167] **Hajar MAZAHERI , Mostafa SAADAT.**(2015) Association between Insertion/Deletion Polymorphism in Angio-tension Converting Enzyme and Susceptibility to Schizophrenia. Iran J Public Health, Vol. 44, No.3, Mar, pp.369-373)
- [168] **TA, Allen AM, Chai SY, et al.**(1996) Interactions of angiotensin II with central dopamine. Adv Exp Med Biol; 396 , 93–103..)
- [169] **Johnston CI.**(1990) Biochemistry and pharmacology of the renin- angiotensin system. Drugs; 39 (Suppl 1): 21–31.) (**Lieb K, Treffurth Y, Berger M, et al.**(2002) Substance P and affective disorders: New treatment opportunities by neurokinin 1 receptor antagonists? Neuropsychobiology; 45 (Suppl1): 2–6
- [170] **Bayoumi RA, Simsek M, Yahya T Met all;**(2006). Insertion-deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme (*ACE*) gene among Sudanese, Somalis, Emiratis, and Omanis. Hum Biol 2006 ;78:103-108.)

- [171] **Saeed M, Saleheen D, Siddiqui S, Khan A, B tt ZA, Frossard PM; (2005).** Association of angiotensin convertingenzyme gene polymorphisms with left ertens Res. 2005;28:345-9.
- [172] **-Al-Eisa A, Haider MZ, Srivastva BS.(2001).** Angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism in idiopathic nephrotic syndrome in Kuwaiti Arab children.Scand J Urol Nephrol. 2001;35:239-42.
- [173] **-Keikhaee MR , Bany Hashemi S, Najmabadi H, (2006)** C677T methylenetetra hydrofolate reductase and angiotensin converting enzyme gene polymorphisms in patients with Alzheimer's disease in Iranian population. Neurochem Res. 2006;31:1079-83.
- [174] **Mohammadi F, Shahabi P, Zabani S, (2008).**Insertion/ deletion gene polymorphism and serum level of angiotensin converting enzyme. Tanaffos. 2008;7:18-22.
- [175] **Gonzalez Ordonez AJ, Fernandez Carreira JM, Medina Rodriguez JM, et al.(2000)** Risk of venous thromboembolism associated with the insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene. Blood Coagul Fibrinolysis. 2000;11:485-90).
- [176] **Sabbagh AS, Otrrock ZK, Mahfoud ZR, (2007).** Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and allele frequencies in the Lebanese population: prevalence and review of the literature. Mol Biol Rep. 2007;34:47-52).
- [177] **Bautista LE, Ardila ME, Gamarra G, (2004).** Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and risk of myocardial i farction in Colombia. Med Sci Monit. 2004;10:CR473-9.
- [178] **Hooper WC, Dowling NF, Wenger NK, (2002).** Venous thromboembolism and myocardial infarction with the renin-angiotensin system in African-Americans. Am J Hematol. 2002;70:1-8).
- [179] **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

- [180] **Jayapalan JJ, Muniandy S, Chan SP.(2008).** Angiotensin-1 converting enzyme I/D gene polymorphism: scenario Malaysia. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2008;39:917-21.
- [181] **Kario K, Kanai N, Nishiuma S, et al.(1997).** Hypertensive nephropathy and the gene for angiotensin-converting enzyme. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1997;17:252-
- [182] **Uhm WS, Lee HS, Chung YH, et al.(2002).** Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and vascular manifestations in Korean patients with SLE. Lupus.2002;11:227-33.
- [183] **Zhao J, Qin X, Li S, Zeng Z.(2014)** Association between the *ACE* I/D polymorphism and risk of ischemic stroke: an updated meta-analysis of 47,026 subjects from 105 case-control studies. J Neurol Sci 2014; 345:37-47.
- [184] **Wang Z, Wang P, Wang X, He X, et al (2013).** Significant association between angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and risk of recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. Metabolism 2013;62:1227-38.
- [185] **Bayoumi RA, Simsek M, Yahya TM, (2006), Hassan MO.** Insertion-deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme (*ACE*) gene among Sudanese, Somalis, Emiratis, and Omanis. Hum Biol 2006 ;78:103-108.)
- [186] **Houcher B, Begag S, Houcher Z, Karabiyik A(2013).** Prevalence of genetic polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase C677T and angiotensin I-converting enzyme (insertion/deletion) in Sétif population, Algeria. Mol Biol Res Commun 2013;2:19-27





# Annexes

**Annexe I : le formulaire de consentement de participation à un projet de recherche**

Je soussigné, Monsieur,.....certifie avoir reçu la note d'information concernant l'étude citée ci-dessus.

Il m'a clairement été précisé que je suis entièrement libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche.

Je certifie avoir compris l'objectif et les modalités de cette étude. Je donne mon accord pour la participation à cette étude.

Sur les examens à caractéristiques génétiques réalisés à partir du sang qui m'a été prélevé le .....

Enfin, j'ai compris que je ne recevrai aucune indemnité pour ma participation à cette étude.

Signature du patient

En l'absence d'autonomie de lecture et d'écriture de Monsieur....., la tierce personne identifiée ci-dessous, atteste avoir personnellement et fidèlement fait savoir au patient, la notice d'information et le présent formulaire de consentement et ainsi elle recueille son accord pour signer.

Tierce personne

Mme/ Mr .....

Signature

Signature du médecin

traitant

**Annexe II : Le questionnaire**

Date / / Service :

Identité

Nom :

Prénom :

Age :

Tél :

Adresse :

Origine :

Situation professionnelle :

Situation Familiale :

Habitudes toxiques :

**Café**

**Tabac chiqué**

**Alcool**

**Pris de cannabis**

**Autres drogues**

1/Histoire de la maladie :

Fréquence des rechutes

Tentatives de suicide

2/Antécédents familiaux :

Présence de la consanguinité parentale : Oui/Non

Présence de cas similaires dans la fratrie : Oui/Non Autres :

Maladies associées :

### **Annexe III : la méthode d'extraction au NaCl**

#### 1. Hémolyse du sang et préparation du culot leucocytaire

Le sang fraîchement recueilli dans les tubes EDTA est vigoureusement mélangé à une solution hypotonique pour faire éclater les globules rouges. La lyse est réalisée à +4°C durant 10 à 20 min. Ensuite, le lysat est centrifugé pendant 10 mn à 3900 tours/min. Une fois que le surnageant est éliminé, après deux lavages, on obtient un culot blanc, constitué essentiellement de leucocytes. Les étapes se sont déroulées comme suit :

1er lavage :

- mettre les 10 ml de sang dans un tube Falcon de 50 ml et compléter le volume à 50 ml avec du Tris EDTA (TE) 20 : 5,

- laisser 10 min au congélateur à -18°C,

- centrifuger 10 min à 3900 tours/min,

- éliminer le surnageant en le versant prudemment dans un récipient sans décoller le culot leucocytaire contenu au fond de la paroi du tube.

2ème lavage :

- ajouter au culot le TE 20 : 5 (compléter à 25 ml),

- laisser 10 min au congélateur à -18°C,

- centrifuger dans les mêmes conditions comme précédemment,

- verser délicatement le surnageant et garder le culot leucocytaire formé.

***N.B : on peut s'arrêter à ce stade et mettre le culot obtenu dans un tube conique de 15 ml avec du TE 10 : 1 pour le conserver à -20°C pendant plus d'un an pour une extraction ultérieure.***

## 2. Lyse des leucocytes, digestion du complexe nucléoprotéique et libération de l'ADN

Pour la libération de l'ADN, la dissolution des membranes des leucocytes et la digestion des protéines associées à cet ADN se déroulent comme suit :

- transvaser le culot de leucocytes dans un tube Falcon de 15 ml,

- ajouter 3 ml de tampon de lyse (NaCl 400mM, EDTA 2mM, Tris 10mM, pH 8,2) en dilacérant le culot avec une pastille stérile,

- ajouter 200 µl du détergent anionique SDS (Sodium Dodecyl Sulfate) à 10% pour la lyse des leucocytes, l'inhibition des nucléases, la dénaturation des protéines et l'activation de la protéinase K,

- ajouter 100 µl de protéinase K à 10 mg/ml dans le but de digérer toutes les protéines notamment les nucléoprotéines pour libérer l'ADN nucléaire,
- mettre les tubes sous agitation (roue) à 37°C pendant une nuit car la protéinase K (10mg/ml) effectue son travail pendant 3 à 18h à 37°C,
- le lendemain, mettre les tubes dans le congélateur à -18°C afin de refroidir leurs contenus pendant 10 min.

***N.B : le traitement par la protéinase K peut se faire pendant 1 à 2 h à 65 °C ou 2 à 3h à 56°C.***

### 3. Extraction et purification de l'ADN :

Méthode utilisant le NaCl Dans le but d'éliminer les protéines par précipitation sélectives, le lysat cellulaire doit être traité par une solution saline comme suit :

- ajouter 1 ml de NaCl 4M,
- agiter vigoureusement à la main,
- laisser 5 min dans le congélateur à -18°C pour accélérer la précipitation des protéines,
- centrifuger 15 min à 2500 tours/min.

#### 3.1 Précipitation de l'ADN

La précipitation est réalisée par de l'éthanol absolu à froid conservé à -80°C et à haute concentration (2.5 le volume de l'échantillon) qui, après une légère agitation, pompe l'eau entourant la molécule d'ADN pour la rendre moins soluble ; sans eau, la molécule d'ADN peut précipiter par formation d'une pelote, visible à l'œil nu sous forme d'une méduse (filaments).

Le précipité est ensuite lavé et redissout dans le tampon TE 10 :1 (2 fois le volume de l'échantillon).

- récupérer la pelote par enroulement sur une pipette Pasteur,
- laver la pelote d'ADN 2 fois dans l'éthanol à 70% pour éliminer les sels,
- récupérer délicatement la pelote dans des tubes Eppendorf qui doivent rester ouverts durant environ 1h pour le séchage de l'ADN (par évaporation de l'éthanol) (Figure 11),
- réhydrater l'ADN dans une solution de TE ou de l'eau bidistillée, puis conserver à -20°C.

3.2 Solubilisation de l'ADN purifié La solubilisation est une des propriétés de l'ADN. Ce dernier, devient un sel d'acide en milieux aqueux et est ainsi soluble, pour cela, on procède comme suit :

- ajouter entre 300 à 1000µl d'eau distillée selon la grosseur de la pelote d'ADN et la concentration souhaitée,
- laisser une nuit sur agitateur rotateur à 37°C, puis à +4°C jusqu'à dissolution complète pendant

Annexe IV : Préparation d'un gel d'agarose 3%

Composition du gel	Quantité
Agarose	3g
TBE 1X	100 ml
Volume total	100 ml

# Lexique

**Apathie** : Incapacité d'être ému ou de réagir

**Anhédonie** : est un symptôme médical retrouvé dans certaines maladies psychiatriques et parfois chez le sujet exempt de trouble. Il caractérise l'incapacité d'un sujet à ressentir des émotions positives lors de situations de vie pourtant considérées antérieurement comme plaisantes.

**L'avolition** : est définie par le DSM-V (1), dans le cadre de la schizophrénie, comme étant une incapacité à initier et persister dans des activités dirigées vers un but.

**Alogie** : Absurdité, impertinence ; Perte de la faculté de parler

**Maladie de l'âme** : Que cette maladie désigne une vague tristesse, un taedium vitae, ou, plus grave, une dépression, elle implique tout à la fois la souffrance morale et la souffrance physique. ... La division entre maladies de l'âme et autres maladies, c'est-à-dire maladies du corps, appartient à la philosophie.

**Épisode psychotique aigu** : Ces épisodes peuvent durer plusieurs mois et être séparés par un retour à un état normal.

**La psychose hallucinatoire chronique** : est caractérisée par la survenue d'un délire avec des hallucinations surtout à type de persécution. Son évolution est progressive ; elle ne s'accompagne pas de troubles physiques.

**Signes maniaque** : est un état mental caractérisé par des degrés d'humeur, d'irritation ou d'énergie anormalement élevés<sup>1</sup>. Elle appartient comme la dépression aux troubles de l'humeur. Elle constitue l'une des phases du trouble bipolaire et est, dans un sens, l'opposé de la dépression.

**Le mutisme** : sélectif est un trouble anxieux dans lequel un individu, le plus souvent un enfant qui est normalement capable de parler, est incapable de parler lors de situations particulières.

**Haplotype** : Un haplotype est un groupe d'allèles de différents loci situés sur un même chromosome et habituellement transmis ensemble. Haplotype est un mot-valise formé par la contraction de la locution anglaise haploid genotype, ou génotype haploïde.

**Les voies dopaminergiques** :parfois appelées projections dopaminergiques, sont l'ensemble de fibres de projection dans le cerveau qui synthétisent et libèrent le neurotransmetteur dopamine. Les neurones individuels dans ces voies sont appelés neurones dopaminergiques.

**Atrophie** : Diminution du volume d'un organe ou d'un tissu, par défaut de nutrition, manque d'usage, etc.

**La vasoconstriction** :est un mécanisme physiologique correspondant à la diminution du diamètre des vaisseaux sanguins.



Année universitaire : 2018 - 2019

Présenté par : BOUABSA Hasna

**Titre : Association du polymorphisme I/D du gène ACE et la schizophrénie**

**Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique**

L'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans différentes régions du cerveau de patients atteints de schizophrénie est augmentée, ce qui suggère une implication possible de cet enzyme dans les troubles psychiatriques. Depuis la découverte du polymorphisme Insertion (I) / Délétion (D) du gène codant l'ACE de nombreuses études ont permis de mieux comprendre les relations complexes existant entre ce polymorphisme et les taux sériques de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et la fréquence de certaines maladies liées à ce polymorphisme dont la schizophrénie.

Plus récemment, Les données de littérature se sont intéressées à ce gène dans la schizophrénie et les résultats obtenus étaient très hétérogènes.

**Les objectifs de notre étude étaient de :**

- Déterminer les fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme ID de l'ACE chez des témoins et des patients présentant une schizophrénie.
- D'évaluer la relation entre ce polymorphisme et le risque de survenu de schizophrénie.

**Patients et méthodes**

Notre étude a porté sur 114 témoins et 42 schizophrènes. La recherche du polymorphisme I/D du gène de l'ACE a été réalisé par une simple PCR suivie d'une séparation des produits de PCR par une électrophorèse sur gel d'agarose.

**Résultats et discussion :** Notre étude a porté sur 114 témoins répartis en 67 (58,77) hommes et 47 (41,23%) femmes, avec un sexe ratio H/F de 1.42. Et 42 patients présentant une schizophrénie dont 36 (84,44) sont de sexe masculin et 6 de sexe féminin avec un sex ratio H/F de 6 avec un  $p=0.06$ . **Conclusion :** Nos résultats concordent avec de nombreuses données de la littérature

**Mots-clefs : ACE, ACE, polymorphisme I/D du gène de l'ACE, Schizophrénie**

**Laboratoires de recherche : Laboratoire de biologie et de génétique moléculaire Faculté de médecine université Salah Bounider Constantine 3**

**Président du jury : Pr SATTA DALILA** (Professeur - Université des Frères Mentouri, Constantine 1)

**Encadreur : Pr SIFI Karima** (Professeur- Université Saleh Bounider, Constantine 3).

**Co-encadreur : Dr ZIADA Hadia** (MCB - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

**Examineur Examineur : Dr HANACHI Sabah** (MCA-Université Saleh Bounider, Constantine 3).

